
КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ та АЛЕРГОЛОГІЯ

За редакцією професора
Г. М. ДРАННІКА

Рекомендовано
Центральним методичним кабінетом
з вищої медичної освіти МОЗ
України як підручник для студентів
вищих медичних навчальних
закладів III—IV рівнів акредитації

Фонд підручників
НМУ

Б-ІНВ

Київ
"Здоров'я"
2006

УДК 615.37: 57. 083.032 (075.8)

ББК 52.5я73

К 49

Автори: *Г.М. Драннік* — д-р мед. наук, проф.; *О.С. Прилуцький* — д-р мед. наук, проф.; *Ю.І. Бажора* — д-р мед. наук, проф.; *В.Й. Кресюн* — д-р мед. наук, проф.; *І.М. Годзієва* — канд. мед. наук, доц.; *В.В. Чоп'як* — д-р мед. наук, проф.; *М.А. Мазєпа* — д-р мед. наук, проф.; *В.Є. Казмирчук* — д-р мед. наук, проф.; *О.А. Коваль* — д-р мед. наук, проф.

Рецензенти: *Г.М. Бутенко* — акад. АМН України, чл.-кор. НАН України, д-р мед. наук, проф., заст. директора з наукової праці Інституту геронтології АМН України; *В.О. Белоглазов* — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрою клінічної імунології та алергології Кримського медичного університету.

К49 **Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Г.М. Драннік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.; За ред. проф. Г.М. Дранніка.** — К.: Здоров'я, 2006. — 888 с. — Бібліогр.: С. 885—886.

ISBN 5-311-01314-1

У підручнику викладено основні положення про структуру і функції імунної системи. Наведено сучасні дані про первинний і вторинний імунодефіцит, автоімунні й алергійні захворювання. Описано механізм дії імунотропних препаратів і глюкокортикоїдів, надано рекомендації щодо їх застосування.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів III—IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, алергологів, клінічних імунологів, лікарів інших спеціальностей.

ББК 52.5я73

ISBN 5-311-01314-1

© Г.М. Драннік, О.С. Прилуцький,
Ю.І. Бажора, В.Й. Кресюн,
І.М. Годзієва, В.В. Чоп'як,
М.А. Мазєпа, В.Є. Казмирчук,
О.А. Коваль, 2006

ЗМІСТ

| | |
|-----------------|----|
| ПЕРЕДМОВА | 11 |
|-----------------|----|

ЧАСТИНА ПЕРША

ЗАГАЛЬНА ІМУНОЛОГІЯ

| | |
|--|----|
| Розділ 1. Основні завдання і проблеми клінічної імунології (Г.М. Драннік) | 13 |
| Розділ 2. Природжений неспецифічний імунітет (Г.М. Драннік) | 18 |
| Розділ 3. Система комплементу (Г.М. Драннік) | 30 |
| Класичний шлях активації системи комплементу | 31 |
| Альтернативний шлях активації системи комплементу | 34 |
| Біологічні наслідки активації системи комплементу | 36 |
| Розділ 4. Антигени (Г.М. Драннік) | 42 |
| Розділ 5. - Набутий специфічний імунітет (Г.М. Драннік) | 46 |
| Основні відомості про структуру і функції специфічного імунітету ... | 47 |
| Дозрівання Т- і В-лімфоцитів | 50 |
| Селекція лімфоцитарного репертуару: добір лімфоцитів, які не реагують на власні (self) антигени. Створення толерантності | 51 |
| • Т-лімфоцити | 54 |
| Апоптоз | 66 |
| Т-лімфоцити-супресори | 69 |
| В-лімфоцити | 70 |
| Т-незалежна продукція антитіл | 72 |
| Т-залежна продукція антитіл | 73 |
| Диференціювання Т-лімфоцитів | 75 |
| Диференціювання В-лімфоцитів | 77 |
| Розділ 6. Імуноглобуліни (Г.М. Драннік) | 78 |
| Імуноглобулін класу М | 82 |
| Імуноглобулін класу G | 83 |
| Імуноглобулін класу А | 84 |

| | | |
|-------------------|---|------------|
| | Імуноглобулін класу E | 85 |
| | Імуноглобулін класу D | 87 |
| Розділ 7. | Імунні комплекси (Г.М. Драннік)..... | 88 |
| Розділ 8. | Цитокіни — регулятори й ефектори імунної системи | |
| | (Г.М. Драннік) | 92 |
| | Інтерлейкіни | 93 |
| | Фактори росту | 96 |
| | Пухлинонекротизувальні фактори | 97 |
| | Хемокіни | 98 |
| | Коротка характеристика найважливіших хемокінів | 99 |
| Розділ 9. | Інтерферони (Г.М. Драннік)..... | 101 |
| Розділ 10. | Молекули клітинної адгезії (адгезивні молекули) | |
| | (Г.М. Драннік) | 103 |
| Розділ 11. | Імунна система слизових оболонок (Г.М. Драннік)..... | 107 |
| | Лімфоїдна тканина, асоційована зі шлунком і кишками | 108 |
| | Міграція лімфоцитів у період розвитку імунної відповіді в ділянці слизових оболонок | 114 |
| | Толерантність, індукована введенням антигену per os | 116 |
| | Секреція імуноглобуліну класу А | 117 |
| | Транспорт секреторного імуноглобуліну класу А | 118 |
| | Функціональне значення секреторного імуноглобуліну класу А .. | 119 |
| | γ -, δ -Т-лімфоцити | 120 |
| Розділ 12. | Головний комплекс гістосумісності: структура і функції | |
| | (Г.М. Драннік) | 121 |
| | Взаємозв'язок антигенів системи HLA зі схильністю до захворювань | 134 |
| | Визначення HLA-фенотипу | 136 |

ЧАСТИНА ДРУГА

ІМУНОПАТОЛОГІЯ

| | | |
|-------------------|--|------------|
| | КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ | 140 |
| Розділ 13. | Первинний імунодефіцит (Г.М. Драннік)..... | 141 |
| | Дефіцит гуморального (В-ланки) імунітету | 142 |
| | Дефіцит клітинного (Т-ланки) імунітету | 145 |
| | Комбінований Т- і В-імунодефіцит | 146 |
| | Дефіцит системи фагоцитів | 148 |
| | Взаємозв'язок між видом імунодефіциту, збудником і клінічними проявами | 151 |
| | Дефіцит компонентів системи комплементу | 153 |
| | Природжений ангіоневротичний набряк | 154 |
| | Набутий ангіоневротичний набряк | 156 |

| | |
|---|------------|
| Лікування і профілактика природженого ангіоневротичного набряку | 157 |
| Розділ 14. Вторинний імунодефіцит (Г.М. Драннік) | 159 |
| Класифікація вторинного імунодефіциту | 160 |
| Причини розвитку вторинного імунодефіциту | 161 |
| Ознаки, що дають змогу запідозрити наявність імунодефіциту | 164 |
| План імунолабораторного дослідження | 166 |
| Розділ 15. Резюме до розділів про первинний і вторинний імунодефіцит (Г.М. Драннік) | 170 |
| Порушення гуморального імунітету | 170 |
| Порушення клітинного імунітету | 172 |
| Природжений і набутий дефіцит компонентів комплементу | 175 |
| Порушення системи фагоцитозу | 177 |
| Розділ 16. ВІЛ-індукована хвороба (О.С. Прилуцький) | 178 |
| Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції | 184 |
| Встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції | 188 |
| Періоди ВІЛ-інфекції, клініко-лабораторні особливості перебігу | 195 |
| Безсимптомний період | 198 |
| Прогресія інфекції (пре-СНІД, СНІД) | 200 |
| Профілактика ВІЛ-інфекції | 211 |
| Розділ 17. Взаємозв'язки нервової, імунної та ендокринної систем (нейроімуноендокринологія) (Г.М. Драннік) | 215 |
| Розділ 18. Екологічний імунодефіцит (Г.М. Драннік) | 218 |
| Розділ 19. Синдром підвищеної втомлюваності (Г.М. Драннік) | 220 |
| Розділ 20. Синдром хронічної втоми (Г.М. Драннік) | 222 |
| Розділ 21. Імунітет та інфекція (Г.М. Драннік) | 230 |
| Природжений імунітет | 232 |
| Специфічний імунітет | 234 |
| Віруси й імунна відповідь | 235 |
| Пряма дія вірусів | 240 |
| Механізми ухиляння вірусів від імунної реакції | 241 |
| Ушкодження, спричинені імунною відповіддю на вірусну інфекцію | 243 |
| Бактерії та імунна відповідь | 244 |
| Механізми ухиляння бактерій від імунного захисту | 246 |
| Ушкодження, спричинені імунною відповіддю на бактеріальну інфекцію | 247 |
| Сепсис (О.А. Коваль) | 250 |
| Розділ 22. Печінка та система імунітету (Ю.І. Бажора, В.Й. Кресюн, І.М. Годзієва) | 255 |
| Захворювання печінки | 267 |
| Вірусні гепатити | 269 |

| | |
|---|------------|
| Будова вірусів гепатиту А, В, С, D, E, їхній антигенний склад та закономірності виявлення антитіл. Епідеміологія..... | 272 |
| Імунопатогенез вірусного гепатиту..... | 284 |
| Патоморфологія печінки..... | 293 |
| Аутоімунний хронічний активний гепатит..... | 294 |
| Хронічний гепатит..... | 298 |
| Варіанти клінічного перебігу вірусного гепатиту..... | 301 |
| Лікування вірусного гепатиту..... | 313 |
| Вакцинопрофілактика вірусного гепатиту..... | 327 |
| Цироз печінки..... | 333 |
| Первинний склерозивний холангіт..... | 341 |
| Алкогольна гепатопатія..... | 341 |
| Медикаментозна ураження печінки..... | 351 |
| Первинні злоякісні пухлини..... | 357 |
| Розділ 23. Захворювання травного каналу та імунітет (Ю.І. Бажора, В.Й. Кресюн, І.М. Годзієва)..... | 361 |
| Алергійні захворювання травного каналу..... | 368 |
| Хронічний атрофічний гастрит та вітамін В ₁₂ -дефіцитна анемія (анемія Аддісона—Бірмера)..... | 373 |
| Захворювання кишок..... | 378 |
| Глютенчутлива ентеропатія (целиакія, ідіопатична спру)..... | 378 |
| Неглютенова (негліадинова) харчова гіперчутливість..... | 382 |
| Хвороба Крона..... | 383 |
| Виразковий коліт..... | 387 |
| Кишкова ліподистрофія..... | 391 |
| Розділ 24. Ураження травного каналу при імунodefіциті (Ю.І. Бажора, В.Й. Кресюн, І.М. Годзієва)..... | 392 |
| СНІД та патологія травного каналу..... | 394 |
| Злоякісні новоутворення травного каналу у хворих на СНІД..... | 399 |
| Хвороби важких ланцюгів..... | 400 |
| Кишковий дисбактеріоз..... | 401 |
| Розділ 25. Аутоімунні захворювання..... | 407 |
| Системний червоний вовчак (Г.М. Драннік)..... | 419 |
| Тяжка міастенія (Г.М. Драннік)..... | 434 |
| Розсіяний множинний склероз (Г.М. Драннік)..... | 438 |
| Ревматоїдний артрит (Г.М. Драннік)..... | 445 |
| Гостра ревматична гарячка та хронічна ревматична хвороба (ревматизм) (О.А. Коваль)..... | 459 |
| Системна склеродермія (О.А. Коваль)..... | 465 |
| Ідіопатична запальна міопатія (О.А. Коваль)..... | 470 |
| Змішане захворювання сполучної тканини (О.А. Коваль)..... | 477 |
| Рідкісні дифузні захворювання сполучної тканини (О.А. Коваль)..... | 480 |
| Хвороба та синдром Шегрена (О.А. Коваль)..... | 482 |
| Хвороба Бехчета (О.А. Коваль)..... | 487 |

| | |
|---|-----|
| Розділ 26. Класифікація, етіологія та патогенез системного васкуліту (В.В. Чоп'як) | 490 |
| Класифікація системного васкуліту | 490 |
| Клінічна картина та діагностика основних видів системного васкуліту | 499 |
| Лікування системного васкуліту | 505 |
| Розділ 27. Трансплантаційний імунітет (Г.М. Драннік) | 507 |
| Селекція пари донор—реципієнт | 507 |
| Механізми відторгнення алотрансплантата | 511 |
| Імунологічний моніторинг реципієнта після трансплантації | 515 |
| Імуносупресивна терапія при алотрансплантації | 516 |
| Неадекватна імуносупресія й інфекційні ускладнення у реципієнтів алотрансплантата | 518 |
| Розділ 28. Диференціальна діагностика лімфаденопатії (М.А. Мазепа) | 518 |
| Етіологія та патогенез лімфаденопатії | 519 |
| Класифікація лімфаденопатії | 521 |
| Методи дослідження лімфатичних вузлів | 522 |
| Інструментальні методи дослідження при синдромі лімфаденопатії | 523 |
| Цитоморфологічні методи дослідження лімфатичних вузлів | 528 |
| Алгоритм обстеження в разі підтвердженого синдрому лімфаденопатії | 530 |
| Хронічні лімфопроліферативні захворювання | 536 |
| Лімфогранулематоз | 541 |
| Хронічні імунпроліферативні синдроми | 542 |
| Класифікація хронічних імунпроліферативних синдромів | 543 |
| Розділ 29. Імунологія пухлин (Г.М. Драннік) | 547 |
| Пухлиноасоційовані антигени | 549 |
| Особливості імунотерапії хворих з онкопатологією | 551 |
| Власне імунотерапія пухлин | 551 |
| Розділ 30. Імунологія репродукції (Г.М. Драннік) | 552 |
| Особливості системних і місцевих імунних реакцій у період вагітності | 552 |
| Значення імунологічних факторів у розвитку безплідності | 558 |
| ВІД у жінки як один з факторів ризику бездітності в родині | 559 |
| Місцевий імунний конфлікт, зумовлений антигаметним імунітетом | 561 |
| Антиспермальні антитіла та їх функціональні особливості | 562 |
| Автоімунітет до жіночих статевих клітин | 564 |
| Роль антифосфоліпідних антитіл у патогенезі мимовільних абортів | 565 |
| Відносна безплідність. Роль імуногенетичних особливостей батьків у безплідності в шлюбі | 567 |
| Механізми ізосенсибілізації, їх взаємозв'язок із HLA та TLX | 569 |

| | |
|---|------------|
| Методи лікування безплідності в шлюбі в разі підвищеної гістосумісності подружжя за HLA..... | 571 |
| Імунологічні механізми порушення внутрішньоутробного розвитку внаслідок несумісності подружжя за системою Rh-антигенів..... | 572 |
| Конфлікт за антигенами системи АВ0 між матір'ю і плодом.... | 574 |
| Тромбоцитопенія новонароджених..... | 576 |
| Антифосфоліпідний синдром (О.А. Коваль)..... | 576 |
| Розділ 31. Онтогенез імунної системи (В.Є. Казмирчук)..... | 582 |
| Центральні органи..... | 587 |
| Периферійні органи..... | 589 |
| Особливості адаптації імунної системи..... | 590 |
| Сучасні уявлення про аномалії конституції..... | 600 |
| Морфологічні та функціональні зміни загруднинної залози в нормі і в умовах патології..... | 607 |
| Особливості оцінки імунного статусу..... | 610 |
| Інтерпретація імунограм..... | 610 |
| Розділ 32. Імунотропні препарати (Г.М. Драннік)..... | 615 |
| Препарати фізіологічного (біологічного) походження..... | 617 |
| Препарати мікробного походження..... | 629 |
| Синтетичні імунотропні препарати..... | 640 |
| Вітаміни, вітамінні препарати й антиоксидантні комплекси..... | 643 |
| Рослинні препарати..... | 654 |
| Імунодепресивні препарати..... | 657 |
| Інтерферони..... | 664 |
| Ентеросорбенти..... | 673 |
| Деякі рекомендації щодо принципів застосування імунотропних препаратів..... | 680 |

ЧАСТИНА ТРЕТЯ

АЛЕРГОЛОГІЯ

| | |
|---|------------|
| Розділ 33. Механізми розвитку алергійних реакцій (Г.М. Драннік)..... | 682 |
| Розділ 34. Алергени (Г.М. Драннік)..... | 694 |
| Неінфекційні алергени..... | 695 |
| Пилкові алергени..... | 695 |
| Харчові алергени..... | 696 |
| Побутові алергени..... | 698 |
| Епідермальні алергени..... | 699 |
| Інсектні алергени..... | 699 |
| Медикаментозні алергени..... | 700 |
| Промислові алергени..... | 700 |
| Інфекційні алергени..... | 700 |
| Бактеріальні алергени..... | 701 |

| | |
|---|------------|
| Вірусні алергени | 701 |
| Алергени грибів | 701 |
| Алергени гельмінтів | 701 |
| Розділ 35. Фактори, що сприяють розвиткові алергії (Г.М. Драннік)..... | 701 |
| Розділ 36. Загальні питання діагностики алергійних захворювань (Г.М. Драннік) | 704 |
| Розділ 37. Гістамін та антигістамінні препарати (Г.М. Драннік)..... | 711 |
| Розділ 38. Медикаментозна алергія (Г.М. Драннік)..... | 720 |
| Алергія до пеніцилінів | 733 |
| Алергія до йодовмісних радіоконтрастних речовин | 743 |
| Алергія до ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) та нестероїдних протизапальних препаратів | 745 |
| Алергія до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту... .. | 748 |
| Алергія до β -адреноблокаторів | 750 |
| Алергія до м'язових релаксантів | 751 |
| Розділ 39. Бронхіальна астма (Г.М. Драннік) | 753 |
| Клінічна картина | 754 |
| Фактори ризику | 756 |
| Імунні механізми розвитку | 758 |
| Патоморфологія | 761 |
| Класифікація і діагностика | 761 |
| Визначення тяжкості бронхіальної астми | 770 |
| Профілактика | 771 |
| Лікування | 772 |
| Ступінчастий підхід до фармакотерапії | 777 |
| Способи введення лікарських засобів | 779 |
| Розділ 40. Анафілактичний шок (Г.М. Драннік)..... | 787 |
| Патоморфологія | 787 |
| Патогенез | 788 |
| Клінічна картина і лікування | 791 |
| Анафілактичні реакції на введення алергенних екстрактів під час шкірного тестування і проведення специфічної імунотерапії | 803 |
| Анафілактичні реакції на продукти | 806 |
| Розділ 41. Поліноз (Г.М. Драннік) | 808 |
| Патогенез | 812 |
| Клінічна картина | 812 |
| Діагностика | 815 |
| Розділ 42. Риніт (Г.М. Драннік)..... | 816 |
| Визначення і класифікація | 817 |
| Патогенез | 818 |
| Клінічна картина | 818 |
| Діагностика | 820 |
| Лікування | 821 |

| | |
|--|------------|
| Елімінація (видалення) пилоквих алергенів | 821 |
| Фармакотерапія | 821 |
| Розділ 43. Специфічна імунотерапія (Г.М. Драннік) | 827 |
| Розділ 44. Кропив'янка і ангіоневротичний набряк (Г.М. Драннік) | 834 |
| Патогенез і класифікація | 835 |
| Гостра кропив'янка і ангіоневротичний набряк | 838 |
| Хронічна кропив'янка і ангіоневротичний набряк | 839 |
| Діагностика і лікування | 844 |
| Розділ 45. Механізми протизапального ефекту глюкокортикоїдів (Г.М. Драннік) | 849 |
| Рецептори до глюкокортикоїдів | 849 |
| Посилення транскрипції протизапальних генів | 853 |
| Пригнічення транскрипції протизапальних генів | 853 |
| Вплив інгаляційних кортикостероїдів на функцію клітин-мішеней у дихальних шляхах | 855 |
| Тканинна гіперреактивність | 858 |
| Фармакокінетика інгаляційних кортикостероїдів і можливості зниження їх системної дії | 858 |
| Механізми резистентності до глюкокортикоїдів | 859 |
| Первинна стероїдна резистентність | 859 |
| Вторинна стероїдна резистентність | 861 |
| Сучасні тенденції в тактиці використання інгаляційних кортикостероїдів | 862 |
| Короткий словник імунологічних термінів (Г.М. Драннік) | 866 |
| Список літератури | 885 |

ПЕРЕДМОВА

Імунологія сьогодні — це дисципліна, що бурхливо розвивається. За останні роки накопичено величезну кількість фактів, які дозволяють по-новому розцінювати багато проблем у медицині і біології. Нагромадження нових знань часом відбувається так швидко, що навіть ученим-імунологам важко встежити за ними. Клінічна імунологія — це прикладна дисципліна, яка, використовуючи досягнення фундаментальної імунології, дозволяє домогтися кращого розуміння механізмів хвороб людини, поліпшити їх діагностику та лікування. На даний момент встановлено, що в патогенезі багатьох хвороб беруть участь імунні механізми. От чому базисних імунологічних знань потребує не тільки клінічний імунолог, й фактично всі лікарі, які займаються лікувальною практикою. Сьогодні ні в кого немає сумнівів стосовно того, що імунологія відіграє і буде відігравати важливу роль у вирішенні багатьох завдань охорони здоров'я.

Становлення клінічної імунології як самостійної дисципліни, розуміння її величезного значення в багатьох галузях медицини порушило питання про необхідність її викладання студентам і практикуючим лікарям.

У 1999 р. було видано російською мовою перший в Україні навчальний посібник «Клиническая иммунология и аллергология» професора Г.М. Дранніка, який отримав високу оцінку фахівців і читачів.

Беручи до уваги великий інтерес, який викликав посібник, та відсутність в Україні підручника з клінічної імунології й алергології українською мовою, було вирішено перекласти навчальний посібник Г.М. Дранніка, розширивши його за рахунок нових розділів, які б написали відомі в Україні вчені-педагоги. На цю пропозицію відгукнулися наступні автори: професор О.С. Прилуцький (Донецьк), професор Ю.І. Бажора (Одеса), професор В.Й. Кресюн (Одеса), доцент І.М. Годзієва (Одеса), професор В.В. Чопяк (Львів), професор М.А. Мазепа (Івано-Франківськ), професор В.Є. Казмирчук (Київ), професор О.А. Коваль (Дніпропетровськ). Таким чином, зроблено спробу створити перший в Україні колективний підручник з

клінічної імунології й алергології під загальною редакцією професора Г.М. Дранніка. Матеріал нової книги майже повністю охоплює основні питання програми за курсом клінічної імунології й алергології і традиційно складається з двох частин: у першій частині викладено загальні питання імунології й алергології, у другій — прикладні.

Загальна частина містить базову інформацію, без якої сьогодні неможливо зрозуміти складний механізм функціонування імунної системи та її роль у розвитку імунозалежних патологій. У доступній формі наведено сучасні дані, що стосуються: 1) будови і функції головного комплексу гістосумісності (система HLA), його ролі в імунній відповіді; 2) механізмів розпізнавання чужорідних антигенів за участю Т-лімфоцитів-хелперів і Т-лімфоцитів-кілерів (супресорів); 3) цитокінів, хемокінів і адгезивних молекул; 4) факторів природженого неспецифічного імунітету; 5) дозрівання Т- і В-лімфоцитів і ролі антигенрозпізнавальних рецепторів у реалізації їх функції; 6) будови і функції імуноглобулінів; 7) структури й особливостей імунної системи слизових оболонок; 8) особливостей механізмів IgE-опосередкованих алергійних реакцій негайного типу.

У спеціальній прикладній частині розглянуто: 1) первинні і вторинні імунодефіцити; 2) інфекцію й імунітет; 3) взаємозв'язок між нервовою, імунною й ендокринною системами; 4) синдром швидкої втомлюваності і синдром хронічної втоми; 5) аутоімунні захворювання; 6) трансплантаційний імунітет; 7) імунологію пухлин; 8) імунологію репродукції; 9) загальні питання розвитку і діагностики алергійних захворювань; 10) алергію на ліки; 11) анафілактичний шок; 12) бронхіальну астму; 13) природжений та алергійний ангіо-невротичний набряк; 14) кропив'янку; 15) антигістамінні препарати; 16) класифікацію імунотропних препаратів і деякі рекомендації щодо їх застосування; 17) полінози; 18) риніти; 19) механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів.

Додано нові розділи: «ВІЛ-індукована хвороба», «Печінка і система імунітету», «Захворювання травного тракту й імунітет», «Ревматизм», «Системна склеродермія», «Хвороба і синдром Шегрена», «Класифікація, етіологія та патогенез системних васкулітів», «Диференціальна діагностика лімфаденопатій», «Онтогенез імунної системи тощо».

Оскільки під час викладення матеріалу вже на перших сторінках використано імунологічні терміни, що можуть утруднити його сприйняття непосвяченим читачем, книгу оснащено коротким тлумачним словником.

Автори із вдячністю приймуть всі зауваження і рекомендації щодо поліпшення змісту книги.

ЗАГАЛЬНА ІМУНОЛОГІЯ

РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ І ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Завдяки винятковим успіхам у галузі фундаментальної імунології за минулі 30—40 років в усьому світі різко зросло розуміння важливої ролі клінічної імунології як самостійної наукової і практичної дисципліни.

На сьогодні в більшості економічно розвинутих країн визначено місце клінічної імунології в системі охорони здоров'я. Інтенсивний розвиток у цих країнах клінічної імунології, існування системи підготовки кадрів — клінічних імунологів, високий рівень освіти дозволяють вирішувати величезну кількість питань, важливих для клінічної практики, легко впроваджувати досягнення клінічної імунології в клініках будь-якого профілю.

У країнах із високорозвиненою промисловістю постійно збільшується кількість імунозалежних та алергійних захворювань.

За прогнозами ВООЗ, у XXI ст. алергійні та імунозалежні захворювання і стани за поширеністю посядуть перше місце.

Прийнято вважати, що найбільш схильним до розвитку імунозалежних захворювань є міське населення.

До основних причин збільшення кількості імунозалежних захворювань і станів належать: екологічні забруднення, поліпрагмазія, застосування вакцин і сироваток, стресові ситуації, тютюнопаління, зловживання алкоголем, наркотиками, ВІЛ-інфекція. Таким чином, цілком очевидно, що роль клінічної імунології буде постійно зростати.

У 1993 р. в Україні до номенклатури лікарських спеціальностей вперше було включено спеціальності «лікар клінічний імунолог», «лікар педіатр-імунолог» і «лікар лаборант-імунолог».

Відповідно до загальноприйнятого на сьогодні визначення клінічна імунологія — це клінічна і лабораторна дисципліна, яка займається обстеженням, діагностикою і лікуванням хворих із патологічними процесами, що розвиваються в результаті порушення імунних механізмів, а також тими випадками, коли імунологічні маніпуляції є важливою частиною терапії і (або) профілактики (Комюніке експертів ВООЗ, МСІО, МААКІ, 1993).

Виділяють чотири основні групи захворювань, що є прерогативою клінічної імунології:

1. Пов'язані зі зниженням функції імунної системи — генетично зумовленим або набутиим (так звані імунodefіцити, у тому числі СНІД).

2. Такі, що розвиваються в результаті ушкодження тканин хазяїна специфічними антитілами та (або) сенсibiliзованими лімфоцитами безпосередньо або за допомогою різних асоційованих ефекторних систем (алергія й аутоімунітет).

3. Такі, при яких ушкодження тканин хазяїна можуть бути результатом дії імунної системи під час захисту хазяїна від мікроорганізмів (інфекція й імунітет) або під час відторгнення органів і клітин.

4. Захворювання, лікування яких засноване на застосуванні імуногенетики та імунотропної терапії.

Клінічний імунолог — це лікар, який має базову освіту, як правило, з внутрішніх хвороб (для дорослого населення) або педіатрії. Крім базового післядипломного, такий лікар проходить спеціальне навчання, тривалість якого здебільшого становить не менше ніж 2 роки.

У лікаря лаборанта-імунолога (або імунопатолога) базова освіта може бути не тільки медичною, але й біологічною. Тривалість фахової освіти в цьому разі становить не менше ніж 3 роки.

Таким чином, необхідно, щоб у кожному медичному закладі за фахом «клінічна імунологія» було не менше ніж два спеціалісти:

1) лікар, який працює із пацієнтами і безпосередньо веде їх (для дорослого і дитячого населення);

2) лікар, який працює в лабораторії.

Ці фахівці працюють у тісному контакті з лікарями іншої спеціалізації залежно від профілю захворювання (наприклад із ревматологом під час лікування ревматоїдного артриту, із дерматовенерологом — імунозалежних шкірних захворювань, хірургом, урологом, офтальмологом тощо); назвемо такого фахівця «лікар лікувального профілю, що виявляє інтерес до імунології». В ідеальному варіанті всі троє лікарів зобов'язані працювати разом, а лікар лаборант-імунолог і клінічний імунолог, крім того, повинні бути взаємозамінними як у діагностичному, так і, бажано, у лікувальному процесі.

Таким чином, клінічна імунологія — це дисципліна, що базується на досягненнях фундаментальної імунології, її можна застосовувати в різних галузях медицини. Лабораторний компонент є її невід'ємною складовою.

Міжнародний досвід розвитку клінічної імунології було викладено в спільному Комюніке трьох міжнародних організацій: імунологічного відділу ВООЗ, Міжнародного союзу імунологічних суспільств і Міжнародної асоціації алергології і клінічної імунології, який було опубліковано в 1993 р. під назвою «Клінічна імунологія: посібник з організації, тренінгу і сертифікації. Взаємозв'язок з алергологією та іншими медичними дисциплінами». У цьому документі узагальнено досвід розвитку клінічної імунології й алергології більше ніж у 30 країнах світу і подано рекомендації щодо можливих шляхів розвитку цих дисциплін у тих країнах, де їх лише започатковано. Підкреслено важливість підготовки клінічних імунологів і алергологів із питань фундаментальної і лабораторної імунології для формування у клініцистів відповідного мислення. Зроблено висновок про те, що загальною тенденцією в розвитку клінічної імунології й алергології є зближення цих практичних медичних спеціальностей із появою в майбутньому єдиного фахівця — лікаря імунолога-алерголога.

Програма базових знань під час підготовки клінічного імунолога-алерголога

I. Імунна система:

- анатомія і клітинні елементи;
- механізми імунної відповіді;
- механізми гіперчутливості;
- цитокіни й імуномодулятори;
- імунорегуляція;
- трансплантаційна імунологія;
- онкоімунологія;
- імунотоксикологія;
- імунотерапія;
- імунологія репродукції.

II. Знання лабораторних методів і вміння провести імунологічне обстеження. Нижче перераховано основні види патологій, у діагностиці і лікуванні яких необхідно є участь клінічного імунолога-алерголога.

Основні види патологічних станів, у діагностиці і лікуванні яких необхідно є участь клінічного імунолога-алерголога

1. Імунодефіцити:

- первинні;
- вторинні;
- ВІЛ-індуковані.

2. Алергійні захворювання (у тому числі бронхіальна астма).

3. *Хвороби колагену і сполучної тканини:*

- васкуліти;
- великі колагенози;
- синдром Шегрена;
- еозинофільний фасциїт.

4. *Імунні ендокринопатії:*

- тиреоїдит;
- тиреотоксикоз;
- цукровий діабет I типу (інсулінозалежний);
- первинна адреналова недостатність;
- поліендокринопатія.

5. *Хвороби крові:*

- аутоімунна гемолітична анемія;
- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура;
- перніціозна анемія (Аддісона—Бірмера анемія);
- хвороби плазматичної клітини;
- амілоїдоз.

6. *Хвороби нервової системи:*

- множинний склероз;
- синдром Гуліана—Барре;
- тяжка міастенія.

7. *Пухлини імунної системи:*

- лімфоми;
- неоплазія, що асоціюється з імунодефіцитом.

8. *Імуноопосередкована патологія шкіри.*

9. *Імуноопосередкована патологія нирок.*

10. *Імуноопосередкована патологія органів травлення.*

11. *Хвороби імунних комплексів.*

12. *Імуноterapia при злоякісних пухлинах.*

13. *Пересадження органів і кісткового мозку.*

Дуже важливу роль у правильній оцінці імунного статусу і призначенні відповідної імуноотропної терапії відіграє спеціальне імунологічне обстеження хворого. Наведемо перелік принципових лабораторних методів, які застосовують сьогодні в клінічній імунології.

Принципові лабораторні методи, застосовувані в клінічній імунології й алергології

1. *Визначення специфічних антитіл до:*

- мікробних антигенів;
- аутоантигенів;
- алоантигенів;
- алергенів.

2. Імунохімічні:

- визначення цитокінів і їх розчинних рецепторів;
- визначення імуноглобулінів, їх фрагментів, імунних комплексів;
- визначення продуктів імунних ефекторних клітин і запальних реакцій;
- визначення компонентів комплементу;
- визначення білків гострої фази;
- визначення інших білків (наприклад мікроглобулін, неоптерин).

3. Клітинні:

- визначення популяцій і субпопуляцій лімфоцитів;
- визначення проліферації *in vitro*, продукції Ig;
- визначення функціональної активності популяцій і субпопуляцій лімфоцитів;
- визначення функціональної активності макрофагів і нейтрофілів;
- визначення функціональної активності мастоцитів, базофілів та еозинофілів.

4. Імуногістологічні.**5. Імуногенетичні:**

- HLA-типування (серологічне і ДНК);
- визначення алотипів білка;
- пренатальна діагностика генетично детермінованих розладів імунної системи.

Основні завдання закладів клінічної імунології:

- виявлення імунозалежних і алергійних захворювань і станів;
- оцінка імунного статусу;
- лікування імунозалежних і алергійних захворювань;
- диспансерне спостереження за хворими з тяжкими формами імунозалежної патології;
- імунопрофілактика й імунореабілітація;
- спеціалізована консультативна допомога лікувальним закладам;
- методична робота з обліку імунозалежних і алергійних захворювань і станів;
- пропаганда досягнень клінічної імунології й алергології серед медичних працівників і популяризація необхідних знань серед населення.

Основні завдання лікаря клінічного імунолога-алерголога:

- діагностика імунозалежних і алергійних станів і захворювань;
- оцінка імунного статусу;

- лікування хворих і профілактика імунозалежних захворювань;
- імунореабілітація;
- організація обліку хворих, визначення потреби в діагностичних і лікувальних препаратах;
- розроблення плану заходів щодо поліпшення спеціалізованої допомоги хворим, направлення хворих на стаціонарне лікування, на ЛКК і МСЕК;
- вивчення поширеності імунозалежних і алергійних захворювань;
- виявлення залежності виникнення захворювань від кліматичних, екологічних, соціально-економічних особливостей регіону й умов життя.

За багато мільйонів років існування життя на Землі природа створила складну і надійну систему, що одержала назву імунної, або імунокомпетентної. Основним завданням цієї системи є створення умов для того, щоб конкретний організм, конкретний індивідум не гинув. Це означає, що імунна система контролює функціонування дуже багатьох органів і систем організму. Однак насамперед було важливо, щоб організм не гинув від інфекційних захворювань, які розвиваються під впливом екзогенних інфекційних збудників або тих, що містяться в організмі і належать до так званих сапрофітів.

Загальну систему імунітету можна розділити на два великих відділи (частини, підсистеми), спільне функціонування яких створює дуже потужний, що має декілька ланок, захист: природжений неспецифічний (природний) імунітет (неспецифічні фактори природної резистентності) і набутий специфічний (адаптивний) імунітет.

РОЗДІЛ 2. ПРИРОДЖЕНИЙ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ

За необхідності захистити організм, наприклад у разі потрапляння до нього інфекційного збудника, у першу чергу активізуються фактори природженого (природного) імунітету.

Що ж охоплює поняття природженого неспецифічного (природного) імунітету, які фактори і системи?

Це насамперед *механічні бар'єри і фізіологічні фактори*, які перешкоджають проникненню інфекційних агентів в організм. До них відносять непошкоджену шкіру, різні секрети, що вкривають епітеліальні клітини і запобігають контакту між різноманітними

патогенами й організмом. До факторів природної резистентності можна віднести слину, слюзи, сечу, мокротиння й інші рідкі середовища організму, що сприяють виведенню мікроорганізмів, а також клітини епітелію, які злущуються з поверхні шкіри, ворсинки епітеліальних клітин дихальних шляхів.

До неспецифічних факторів резистентності можна віднести такі фізіологічні функції, як чхання, блювання, пронос, які також сприяють елімінації патогенних агентів з організму. Сюди ж належать такі фізіологічні фактори, як температура тіла, концентрація кисню, гормональний баланс. Останній фактор має велике значення для імунної відповіді. Наприклад, збільшення продукції кортикостероїдів пригнічує запальні процеси і знижує резистентність організму до інфекції. Відомо, наприклад, що при аутоімунних захворюваннях або кризах відторгнення пересаджених органів під впливом лікування великими дозами кортикостероїдів у пацієнтів розвивається підвищена чутливість до інфекційних агентів.

Далі можна виділити *хімічні та біохімічні реакції*, що пригнічують розвиток інфекції в організмі. До факторів неспецифічного захисту з такою дією відносять продукти життєдіяльності сальних залоз, що містять антимікробні фактори у вигляді жирних кислот; фермент лізоцим, який міститься в різних секретах організму і має здатність руйнувати грампозитивні бактерії; низьку кислотність деяких фізіологічних секретів, які перешкоджають колонізації організму різними мікроорганізмами. Наприклад, кислий рН сечі, піхвового секрету, шлункового вмісту підтримує здатність протистояти патогенним мікроорганізмам.

Наступним компонентом (ланкою) природженого імунітету є *клітинний*, що охоплює мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги), гранулоцити — нейтрофіли, еозинофіли, базофіли (периферійної крові і тканинні, або лаброцити), а також кілерні клітини — природні (ПК-клітини), просто кілерні (К-клітини) і лімфокинактивовані кілерні клітини (ЛАК-клітини).

Клітинні системи мононуклеарних фагоцитів (моноцитарно-макрофагальної системи) виконують в організмі подвійну функцію. З одного боку, вони беруть участь у безпосередньому захисті організму від чужорідних речовин переважно за рахунок фагоцитозу й антитілозалежного кілінгу. Ці функції моноцитів і тканинних макрофагів реалізуються в рамках природженого неспецифічного імунітету. З іншого боку, клітини моноцитарно-макрофагальної системи здатні взаємодіяти з лімфоїдними, «вмикаючи» і регулюючи механізми специфічного адаптивного імунітету. Моноцитарно-макрофагальні клітини виконують ці функції за рахунок здатності

презентувати (представляти) чужорідний антигенний матеріал Т-лімфоцитам для розпізнавання і продукувати цитокіни.

Моноцити периферійної крові і тканинні макрофаги утворюються з поліпотентної стовбурової клітини. Потрапивши до кров'яного руслу, моноцити протягом 2—3 діб розселяються в тканині, де перетворюються на тканинні макрофаги.

Тканинні макрофаги – похідні моноцитів

1. Плевральні і перитонеальні макрофаги.
2. Зірчасті ретикулоендотеліоцити (купферівські клітини) печінки.
3. Альвеолярні макрофаги.
4. Інтердигітарні клітини лімфатичних вузлів.
5. Макрофаги за груднинної залози (тимічні).
6. Кістковомозкові макрофаги.
7. Остеокласти.
8. Синовіальні клітини (тип А).
9. Гліальні макрофаги (мікрогліоцити) мозку.
10. Мезангіальні клітини нирок.
11. Підтримувальні клітини (клітини Sertoli) яєчка.
12. Дендритні клітини лімфатичних вузлів і селезінки.
13. Білі відросткові епідермоцити (клітини Лангерганса) шкіри і слизових оболонок.

Підраховано, що добова порція моноцитів, які залишають кров'яне русло, у тканинах розподіляється у такий спосіб: 56,4 % — печінка; 14,9 % — легені; 7,6 % — черевна порожнина; 21,1 % — інші тканини. Тривалість життя тканинних макрофагів становить від 40 до 60 діб.

Однією з основних особливостей тканинних макрофагів є наявність гранул — лізосом — діаметром 0,25—0,5 мкм, у яких містяться наступні ферменти: кислі гідролази, кисла фосфатаза, α -нафтилестераза, кисла й інші естерази, ліпаза, катепсини, еластаза, лізоцим, мієлопероксидаза, колагеназа, а також катіонні білки і лактоферин. На своїй поверхні тканинні макрофаги експресують різні рецептори, що беруть участь у процесах адгезії, ендцитозу, сприйняття регуляторних впливів, а також у міжклітинній взаємодії. На даний момент доведено наявність на макрофагах рецепторів до Fc-фрагмента імуноглобулінів класів А, М, Е й різних субкласів імуноглобуліну G, різних лімфокінів, гормонів і регуляторних пептидів, а також до багатьох компонентів комплементу — C3, C1q, C4b, C5b, C5a. На мембрані зрілих макрофагів виявлено різні

диференціювальні антигени. Тканинні макрофаги також несуть додатково тканинспецифічні антигени.

Тканинні макрофаги виконують локомоторні функції — *міграцію* і *хемотаксис*. На відміну від неспрямованої міграції хемотаксис макрофагів є цілеспрямованим, а орієнтиром, що визначає напрямок руху, служить хемотаксична речовина — хемоатрактант. До хемоатрактантів відносять фрагменти системи комплементу, глобуліни сироватки крові, лімфокіни, а також продукти деградації фібрину, колагену і різних клітин. У процесі міграції тканинних макрофагів до вогнища запалення послідовне підключення різних хемоатрактантів забезпечує перманентність надходження нових макрофагів із кров'яного руслу. Фактори, що інгібують міграцію тканинних макрофагів, затримують клітини у вогнищі запалення. До цих факторів належать інтерферон, гіалуронова кислота, активатор плазміногену, інгібітори трипсиноподібних протеїназ тощо. Саморегуляторний механізм запалення полягає в тому, що одночасно з хемотаксичним залученням макрофагів до вогнища запалення і їх іммобілізацією починається нагромадження інгібіторів хемотаксису і міграції макрофагів.

Дуже важливою в регуляції гомеостазу є *секреторна функція* макрофагів. До секреторних продуктів макрофагів відносять ферменти (нейтральні протеази та кислі гідролази), компоненти комплементу, інгібітори ферментів, реактогенні метаболіти кисню, біоактивні ліпіди (простагландини, лейкотрієни, фактори хемотаксису для лейкоцитів).

Однією з основних функцій тканинних макрофагів і одночасно надзвичайно важливим механізмом природженого імунітету є *фагоцитоз* — процес поглинання чужорідного матеріалу, його руйнування і виведення з організму. Клітинами, відповідальними за цю функцію, є моноцити і нейтрофіли. Точніше, вони є головними клітинами, що здійснюють процес фагоцитозу.

Процес завершеного фагоцитозу має кілька етапів: 1) активація клітини, що фагоцитує; 2) хемотаксис, тобто її просування в напрямку до об'єкта, який спричинив її активацію; 3) прикріплення до даного об'єкта (адгезія); 4) власне поглинання цього об'єкта; 5) перетравлювання, або процесинг поглиненого об'єкта. За відсутності останнього етапу фагоцитоз порушується і є незакінченим. При цьому фагоцитовані мікроорганізми виживають і можуть тривалий час залишатись у вторинних лізосомах. Після досить тісного прикріплення клітини, що фагоцитує, до клітини-мішені (адгезія) вона поглинає об'єкт фагоцитозу. При цьому утворюється так звана

фагосома, або фагоцитарна вакуоля, що формується за рахунок мембрани клітини, яка фагоцитуює, навколо поглинуваної частинки. Така фагосома просувається всередині цитоплазми клітини в напрямку до лізосоми, і мембрани цих двох вакуолей зливаються в одну вакуолю — фаголізосому. Після утворення фаголізосоми починається процес перетравлювання поглиненого чужорідного матеріалу. Вміст лізосомних гранул дуже важливий для руйнування поглиненого матеріалу і знищення мікроорганізмів. Лізосомні гранули бувають двох типів: а) первинні, що містять багато гідролітичних ферментів, мієлопероксидазу, лізоцим і катіонні білки; б) вторинні (специфічні), яких більше, ніж первинних, і які містять лужну фосфатазу, лактоферин і лізоцим. Уміст первинних і вторинних гранул під час руйнування клітин-фагоцитів може потрапляти в інтерстиційний (проміжний) простір. Цей процес називають *екзоцитозом*. Для нього характерне пошкодження тканин і запальні процеси.

Речовини, що містяться в лізосомних гранулах, можуть руйнувати чужорідні речовини за допомогою двох механізмів.

Перший із них — *кисненезалежний механізм* — включає гідролітичні ферменти — протеїнази, катіонні білки, лізоцим, який є мукопептидазою, здатною руйнувати пептидоглікани бактеріальної клітини, і лактоферин — білок, що активно зв'язує залізо, необхідне для розмноження бактерій.

Другий — *киснезалежний механізм* руйнування мікроорганізмів — здійснюється за участі мієлопероксидази, що каталізує розвиток токсичного впливу на різні мікроорганізми водню пероксидом; а також за участі водню пероксиду, супероксидного аніона, синглетного кисню й гідроксильних радикалів, атомарного хлору.

Крім внутрішньоклітинного руйнування поглинених мікроорганізмів, клітини, що фагоцитують, насамперед тканинні макрофаги здатні секретувати велику кількість цитокінів — біологічно активних речовин, які мають регуляторні і захисні властивості. Насамперед до них потрібно віднести фактори, що впливають на клітинне диференціювання і проліферацію, наприклад *гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний фактор*. Далі — різні цитотоксичні фактори, насамперед *пухлинонекротизувальний (ПНФ)*. Наступний найважливіший фактор — *інтерлейкін-1 (ІЛ-1)*; стара назва — ендогенний піроген), який синтезують макрофаги. Він належить до факторів, що мають принципово важливе значення в розвитку як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій. До біологічно активних речовин із захисними властивостями відносять також *компоненти комплекменту*. І, нарешті, такий фактор, як α -

інтерферон, що також важливий як для підтримання неспецифічних факторів захисту, так і для розвитку специфічної імунної відповіді. Характеристиці різних цитокінів (про- і протизапальних) присвячено спеціальний розділ книги. Слід зазначити, що цитокіни, які продукують макрофаги під час “зустрічі” з чужорідними агентами, відіграють важливу роль у підтриманні резистентності організму.

Метаболічні зміни, що відбуваються в клітині, залученій до процесу фагоцитозу, одержали назву *респіраторного вибуху*. Він характеризується наступними моментами: збільшенням споживання кисню, стимуляцією гексозомонофосфатного шунту, збільшенням продукції водню пероксиду, супероксидного аніона і синглетного кисню.

Супероксидний аніон є надзвичайно токсичним для бактерій і тканин, однак він дуже нестійкий і під впливом супероксиддисмутази швидко перетворюється на водню пероксид, який зберігає свої токсичні властивості стосовно бактерій. Сам же водню пероксид руйнується під дією такого ферменту, як каталаза. Речовини, що реалізують киснезалежний механізм руйнування мікроорганізмів, можуть діяти як самі собою, так і синергічно, утворюючи гіпохлорит, що є одним із найсильніших антимікробних агентів.

Процес фагоцитозу можна спостерігати, наприклад, і з боку нейтрофілів, навіть за їх перебування в ізотонічному розчині натрію хлориду. Однак якщо фагоцитувальні клітини помістити в сироватку або плазму крові, то процес фагоцитозу посилиться природним шляхом. Таке посилення одержало назву *опсонізації*, а речовини, що посилюють фагоцитоз, — опсонінів. Насамперед, це активований 3-й компонент комплекменту — С3b. Клітини, що фагоцитують, зокрема нейтрофіли і макрофаги, мають на своїй поверхні рецептор до С3b. Таким чином, якщо бактерії або якісь чужорідні частинки мають на своїй поверхні комплемент, зокрема активований С3b, то це сприятиме більш тісній взаємодії фагоцитів із такими мікроорганізмами або таким матеріалом. Сильними опсонінами є також імуноглобуліни. Відомо, що фагоцитувальні клітини мають на своїй поверхні рецептор до Fc-фрагмента IgG. Таким чином, взаємодія мікробів з імуноглобулінами сприятиме розвитку так званого *опсонізувального ефекту*, після чого клітинам, що фагоцитують, легше буде зв'язуватися через Fc-рецептор із такими підготовленими до поглинання чужорідними частинками. Найбільш селективними в цьому процесі є IgG₁ і IgG₃. Значний внесок в опсонізацію мікробів робить IgA.

Ще однією речовиною, що посилює фагоцитоз за рахунок опсонізації, є фібрoneктин — глікопротеїн, який зв'язується з

мікроорганізмами і до якого на поверхні нейтрофілів і макрофагів є рецептор, завдяки чому відбувається зв'язування мікроорганізмів, оброблених фібронектином.

Здійснювати опсоніноподібний ефект можуть також лейкотриєни і тафтсин — продукт розпаду молекули IgG, який здатний стимулювати хемотаксис і фагоцитарну активність.

Останніми роками багато уваги приділено манозозв'язувальному білку і його ролі в активації комплементу, опсонізації мікроорганізмів і в посиленні процесів фагоцитозу (докладніше про систему комплементу і феномени опсонізації див. нижче).

Ефекторні функції макрофагів не обмежуються фагоцитозом та секрецією біологічно активних речовин, а охоплюють ще й здатність справляти *пошкоджувальну дію на різні клітини-мішені в клітинно-опосередкованих реакціях імунітету* (спонтанної й антитілозалежної цитотоксичності).

Результати вивчення імунорегуляторної функції макрофага показують, що можливості цієї клітини не вичерпуються роллю «клітини-сміттяра» і «клітини тривоги», а включають низку важливих функцій, завдяки яким макрофаг посідає ключові позиції в усіх формах імунної відповіді (продукція антитіл, індукція клітинних імунних реакцій, формування імунологічної пам'яті й імунологічної толерантності) і цілком виправдовує назву «клітини-диспетчера» (І.С. Фрейдлін, 1986). На даний момент загальновизнано, що, захоплюючи антиген, макрофаг розщеплює і перероблює (процесує) його, а потім презентує імуногенному фрагменту антигену у вигляді пептиду на своїй поверхні разом із молекулами головного комплексу гістосумісності II класу (механізми розпізнавання буде розглянуто в наступних розділах). Тільки за таких умов антиген буде розпізнано Т-лімфоцитами. Процес перероблення антигену макрофагами й іншими антигенпрезентувальними клітинами одержав назву *процесингу*.

Поряд із моноцитами і тканинними макрофагами в реалізації клітинних реакцій природженого імунітету беруть участь гранулоцити. Ці клітини відіграють важливу роль у процесах імунного запалення, ушкодження тканин, а також фагоцитозу.

Гранулоцити — це поліморфноядерні лейкоцити, які циркулюють у крові і винаикають, як і моноцитарно-макрофагальні клітини, із мієлоїдної стовбурової клітини в кістковому мозку. Розрізняють три типи гранулоцитів — нейтрофільні, еозинофільні і базофільні.

Нейтрофільні гранулоцити (нейтрофіли) — найбільша частина популяції поліморфноядерних лейкоцитів. Основні функції нейтрофілів — хемотаксис, фагоцитоз і секреція. Для виконання

цих функцій є численні ферменти, локалізовані в специфічних гранулах. Під впливом фагоцитованих частинок або клітин, агрегованих імуноглобулінів, імуних комплексів, компонентів комплементу, пектинів та інших мітогенів відбувається активація нейтрофілів. Активовані нейтрофіли є продуцентами ферментів, відповідальних за безпосереднє пошкодження тканин при імуних запальних процесах. Участь нейтрофілів у патогенезі гострого запалення зумовлена наступними основними причинами: 1) багатим набором цитотоксичних факторів; 2) високою чутливістю до будь-яких локальних змін гомеостазу; 3) здатністю, накопичуючись у вогнищах пошкодження, ініціювати ланцюгову реакцію з виділенням цитотоксичних речовин і створенням локальної переваги в балансі ефектор—інгібітор; 4) появою в результаті секреції нейтрофілів біологічно активних речовин, які активують попередники медіаторів запалення (ендогенні флогогени). Так, нейтральні протеази, що виділилися в навколишній простір із нейтрофільних гранул, здатні активувати протизгортальну калікреїн-кінінову систему крові, а також чинити безпосередній пошкоджувальний вплив на структурні білки прилеглих тканин. Нейтрофіли також беруть участь у реалізації імунокомплексного пошкодження тканин і антитілозалежних цитотоксичних реакціях.

Еозинофільні гранулоцити (еозинофіли) допомагають організму позбутися великих паразитів типу гельмінтів, яких фізично не можна фагоцитувати. Ці клітини крові, як і нейтрофіли, належать до поліморфноядерних лейкоцитів, але відрізняються від них наявністю в цитоплазмі спеціальних гранул. Здатність гранул інтенсивно забарвлюватися під дією кислих барвників надає еозинофілам характерного вигляду. Гранули надходять із ядра і матриксу. У ядрі міститься основний білок еозинофілів, а в матриксі — катіонні білки і пероксидаза. Крім того, у гранулах містяться також арилсульфатаза В, фосфоліпаза D і гістаміназа, які мають протиалергійну активність. Активовані еозинофіли виділяють у великій кількості лейкотрієн C_4 . Період напівжиття еозинофілів у крові людини становить приблизно 5 год.

Крім того, на поверхні еозинофілів є рецептори до Fc-фрагмента IgG і IgE, а також до активованого C3b, під час зв'язування з яким у цих клітинах активується киснезалежний метаболізм із виробленням активних метаболітів кисню. Оскільки більшість гельмінтів активують систему комплементу альтернативним шляхом з утворенням C3b, це дозволяє еозинофілам прикріплюватися до поверхні паразитів за рахунок свого рецептора до C3b. Активуючись

таким чином, еозинофіли вивільнюють описані вище захисні фактори й пошкоджують гельмінти, що потрапили до організму. Еозинофіли здатні до хемотаксису і фагоцитозу.

Наступними важливими представниками природженого імунітету є базофільні гранулоцити (базофіли периферійної крові) і тканинні базофіли (лаброцити). Вони, на думку деяких авторів, мають багато спільного, належать до однієї клітинної системи і надходять зі стовбурової клітини кісткового мозку. Базофіли циркулюють у крові, де вони становлять 0,1—1% лейкоцитів. Тканинні базофіли розташовані переважно в слизових оболонках і сполучній тканині, особливо прилеглій до судин. Найбільша їх кількість — у шкірі й тканині легенів. Між тканинними базофілами (лаброцитами) і базофілами периферійної крові існує тісний функціональний зв'язок. Помічено, що за зниження кількості клітин одного типу кількість клітин іншого типу збільшується. Базофіли обох типів є основним депо гістаміну, що міститься в них у спеціальних гранулах у комплексі з гепарином. Крім гістаміну і гепарину, у базофільних гранулоцитах і тканинних базофілах містяться серотонін — повільно реагуюча речовина анафілаксії та фактори хемотаксису нейтрофілів. Обидва типи клітин мають здатність до хемотаксису і фагоцитозу. Основною характерною рисою цих клітин є наявність на їх поверхні рецепторів до Fc-фрагмента IgE. IgE, які виробляються в організмі, зв'язуються з цими рецепторами і під час наступного проникнення в організм специфічного антигену взаємодіють із ним. Ця реакція антиген — антитіло, що відбувається на мембрані базофілів обох типів, призводить до їх активації і вивільнення активних компонентів гранул у позаклітинне середовище (реакція дегрануляції). Так починає діяти один із наймогутніших захисних механізмів — *реакція гіперчутливості негайного типу*. У результаті дегрануляції тканинних базофілів порушено судинно-тканинну проникність із виходом з кров'яного русла крізь утворені в мікросудинах «пори» формених (клітинних) елементів і плазми, що призводить до появи набряку, гіперемії шкіри, свербіжу і болю. Є дані про те, що тканинні базофіли сприяють стимуляції або гальмуванню процесів згортання крові, фібринолізу, запуску калікреїн-кінінової системи, а також активації тромбоцитів за рахунок продукції специфічного фактора.

Фактор, що активує тромбоцити, належить до групи медіаторів алергійних реакцій негайного типу. Найбільш вивченою властивістю цього фактора, продукованого, крім базофілів, нейтрофілами, еозинофілами, макрофагами й ендотеліальними клітинами судин легенів, є його здатність спричинювати агрегацію тромбоцитів із

наступним вивільненням із них серотоніну. Крім цього, агрегації тромбоцитів можуть сприяти метаболіти арахідонової кислоти, зокрема тромбоксан B_2 . Активація й акумуляція тромбоцитів є істотними компонентами алергійних реакцій і процесів імунного запалення.

Ще одну групу клітинних факторів, що мають велике значення в механізмі природного імунітету, утворюють *кілерні клітини*. До них відносять ПК-, К- і ЛАК-клітини.

Особливістю ПК- і К-клітин є здатність лізувати клітини-мішені без попередньої сенсibiliзації, що відрізняє їх від цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Морфологічно природні кілерні клітини великого розміру, із гранулами і низькою щільністю, на підставі чого їх відносять до великих гранулярних лімфоцитів.

Клітинами-мішенями для ПК-клітин є практично всі клітини, які містять ядро, однак найбільшу активність ПК-клітини виявляють стосовно пухлинних і уражених вірусом клітин. Оскільки для руйнування клітин-мішеней ПК-клітини не потребують участі антитіл і присутності комплементу, то цей тип цитолізу отримав назву *спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності*.

ПК-клітини експресують на своїй поверхні рецептори до інтерферону і ІЛ-2.

На думку більшості дослідників, роль ПК-клітин в організмі полягає в захисті від розвитку пухлин, інфекційних захворювань, що по суті є функцією імунного нагляду. Донедавна багато уваги приділяли центральній ролі Т-лімфоцитів в імунному нагляді, особливо за розвитку пухлинного процесу. Однак згодом було встановлено, що участю лише Т-клітин у реалізації імунної відповіді не можна пояснити стійкість деяких індивідів до розвитку пухлин, а також інфекційних захворювань, спричинених багатьма мікробними агентами. Під час аналізу процесів, необхідних для розвитку Т-клітинного захисту як єдино можливого, стає очевидним, що одних тільки Т-клітин явно недостатньо. Тому багато вчених цілком справедливо припускають існування системи, яка широко реагує й здатна практично негайно відповідати на сторонні подразники і частково контролювати їх доти, доки активізується імунна система, відповідь якої є більш адекватною і специфічною. Природний клітинний апарат, утворений ПК-клітинами, макрофагоцитами і полінуклеарами, найбільше подібний до системи, що може відігравати важливу роль у первинному імунному захисті. Активність кожного типу цих клітин залежить від різноманітності пухлинних клітин-мішеней, мікробних і вірусних агентів, а також від конкретних умов тієї або іншої ситуації.

Крім кілінгового ефекту, ПК-клітини можуть виконувати і регуляторну функцію, виділяючи при цьому різні біологічно активні речовини, такі як α - і γ -інтерферони, ІЛ-1, ІЛ-2, лімфотоксин. Позитивну регуляцію ПК-клітинної активності здійснюють інтерферон і ІЛ-2, а негативну — простагландин E_2 , сироваткові інгібітори протеїназ.

На мембрані ПК-клітин відсутній Т-клітинний антиген-розпізнавальний рецептор, але є рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів; це говорить про те, що ПК-клітина може здійснювати антитілозалежний клітинно-опосередкований кілінг. Крім того, на поверхні ПК-клітин є спеціальний кілінгактивуючий рецептор (КАР), за допомогою якого ПК-клітина розпізнає клітину-мішень. Останнім часом отримано докази того, що на поверхні ПК-клітин є також кілінгінгібуючі рецептори (КІР), які, зв'язуючись із відповідним лігандом на поверхні клітини-мішені, не дозволяють зруйнувати останню. Таким лігандом для всіх ядровмісних клітин організму людини є антигени I класу головного комплексу гістосумісності (ГКГ).

Наступними клітинами, що беруть участь у реалізації механізмів природженого (природного) імунітету, є К-клітини. Вони несуть на своїй поверхні рецептори до Fc-фрагмента IgG і здатні до антигілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКОЦ). Відкриттю цих кілерних лімфоцитів передували спостереження E. Möller (1965), які довели, що клітини-мішені в присутності мінімальних кількостей специфічних антитіл до власних антигенних детермінант можуть руйнуватися несенсибілізованими лімфоцитами без додавання комплементу. Цей феномен (АЗКОЦ) і є своєрідним відображенням зв'язку між гуморальною і клітинною ланками імунної системи, у якій гуморальні антитіла виступають у ролі «навідників» клітин-ефекторів на клітини-мішені, що несуть чужорідні антигени. Крім К-клітин, у реакціях АЗКОЦ як клітини-ефектори можуть виступати моноцити і макрофаги, нейтрофіли, ПК-клітини, а також еозинофіли. Участь К-клітин у реакціях АЗКОЦ полягає в руйнуванні клітин-мішеней, що адсорбували на своїй поверхні IgG. Взаємодія між зв'язаними з клітинами-мішенями імуноглобулінами і Fc-рецептором К-клітин є пусковим механізмом цитолітичного процесу. К-клітинний механізм має дуже високу чутливість. В оптимальних умовах достатньо кілька сотень молекул антитіл на клітину-мішень, щоб спричинити лізис. Одна К-клітина здатна послідовно зруйнувати кілька клітин-мішеней.

Останнім часом отримано дані, згідно з якими К-клітини беруть участь у розвитку низки аутоімунних захворювань — системного черво-

ного вовчака, гломерулонефриту, хронічного гепатиту. К-клітини хворих на хронічний гепатит здатні знищувати ізольовані гепатоцити. Встановлено важливу роль К-клітин при сальмонельозі, шигельозі, онкологічних захворюваннях і під час реакцій відторгнення трансплантата. Ці дані лягли в основу виділення особливого типу імунологічних реакцій, опосередкованих антитілами і К-клітинами.

І, нарешті, у механізмах природженого (природного) імунітету беруть участь ЛАК-клітини. До них відносять звичайні лімфоцити, активовані під впливом ІЛ-2, які набули здатності здійснювати клітинговий ефект.

Наступним важливим компонентом (ланкою) природженого (природного) імунітету є *гуморальний імунітет*. Давно відомо, що нормальна інтактна сироватка крові здатна убивати і лізувати багато грамнегативних бактерій. Це пояснюють у першу чергу присутністю в сироватці так званих *природних антитіл*. Ці природні антитіла, зв'язуючись із мікробами, що потрапляють в організм, сприяють активації системи комплементу і руйнуванню таких мікробів. Відомо, що стінка (мембрана) бактеріальної клітини складається з двох шарів. Зовнішній шар містить ліпополісахариди, а внутрішній — пептидоглікани. Антитіла і комплемент (за рахунок його естеразної активності) руйнують ліпополісахаридний шар бактеріальної клітини-мішені, після чого за допомогою лізоциму, присутнього в сироватці крові, — пептидоглікановий шар.

Важливим гуморальним (сироватковим) фактором природженого (природного) імунітету є *пропердин* — білок, що відрізняється від природних антитіл і комплементу. Він активує систему комплементу альтернативним шляхом.

Наступним фактором природженого імунітету є β -*лізин* — антибактеріальний білок, вивільнений з тромбоцитів у результаті руйнування. Він — активний первинний захисний фактор проти грам-позитивних бактерій.

Важливу роль в антимікробному природженому гуморальному імунітеті відіграють *інтерферони* — білки, продуковані вірусінфікованими клітинами; вони захищають інші клітини даної ділянки від інфікування вірусом. Інтерферони, вироблені в ураженій клітині, індукують у клітин-сусідок продукцію антивірусних білків, які впливають на транскрипцію вірусної мРНК (матричної), пригнічуючи в такий спосіб реплікацію вірусу. Розрізняють три типи інтерферонів: α -інтерферон, секретований лейкоцитами та індукований вірусами або синтетичними полінуклеотидами; β -інтерферон, секретований фібробластами і продукований під впливом вірусів або синтетичних

полінуклеотидів; γ -інтерферон, або імунний, секретований Т-лімфоцитами (Th1) після стимуляції специфічним антигеном.

Інтерферони посилюють активність Т-клітин, макрофагів, цитотоксичну активність природних кілерних клітин.

Ще одним фактором, що визначає антимікробну гуморальну активність, є лактоферин. Це білок, що здатний зв'язувати залізо, необхідне для метаболізму бактеріальної клітини. Подібним чином «працює» і трансферин — сироватковий β -глобулін, що міститься у фагоцитах.

У слині і материнському (грудному) молоці наявна також *лактопероксидаза*, механізм дії якої подібний до такого мієлопероксидази, що є мікробіцидним агентом. І нарешті, *лізоцим*, що міститься не тільки в клітинах, а й у рідких середовищах організму — слюзах, слині, назальному секреті тощо, і, як відомо, має велику активність стосовно різних бактерій.

Можна назвати такі недоліки природженого (природного) імунітету: 1) у разі потрапляння в організм чужорідного агента йому протистоять відразу всі фактори природженого імунітету, що часом є неадекватним і має багато побічних ефектів; 2) фактори природженого імунітету не здатні пристосовуватися до особливостей збудника, розпізнавати його, і тому немає тонкої специфіки під час реагування; 3) не залишається імунологічної пам'яті.

РОЗДІЛ 3. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТУ

Система комплементу — одна з найважливіших захисних систем організму, які належать до неспецифічних факторів резистентності. Основною функцією системи комплементу є опсонізувальна, яка характеризується виділенням відразу після активації системи комплементу опсонізувальних компонентів, що вкривають патогенні організми чи імунні комплекси, посилюючи при цьому процес фагоцитозу.

Другою важливою функцією системи комплементу є *участь у запальних реакціях*. Доведено, наприклад, що деякі активовані компоненти комплементу призводять до виділення з тканинних базофілів (лаброцитів) і базофільних гранулоцитів крові біологічно активних речовин, у тому числі гістаміну, який стимулює запальну реакцію.

Третя важлива функція системи комплементу — *цитотоксична*, або *літична*. Відомо, що в кінцевій стадії активації системи комплементу утворюється із пізніх його компонентів так званий мембраноатакуючий комплекс (МАК), який атакує мембрану бактеріальної або будь-якої іншої клітини і руйнує її.

Перші дані про існування в сироватці крові всіх хребцевих термолабільного фактора, здатного спричинити лізис мембранних клітинних антигенів у присутності специфічних антитіл, було отримано ще наприкінці ХІХ ст. Надалі було виявлено й інші біологічні функції цього фактора, який пізніше назвали комплементом, зокрема активацію фагоцитозу за рахунок опсонізації, вивільнення з гранул тканинних базофілів (лаброцитів) таких біологічно активних амінів, як гістамін, серотонін, брадикінін, а також участь у розвитку запальних реакцій і, нарешті, індукція підвищення проникності клітинних мембран, зниження судинного тону, позитивний хемотаксис, імунне прилипання й інші феномени.

Таким чином, система комплементу — це комплекс білків сироватки крові, здатних до самоорганізації й опосередкування реакцій гуморального імунітету і фагоцитозу. На даний момент відомо, що систему комплементу утворюють 9 основних білків і 3 інгібітори. Ця система білків активується за типом ферментативно-каскадної реакції з утворенням розчинних і нерозчинних ферментів і комплексів, здатних спричинити різні біологічні феномени. Компоненти, що входять до складу системи комплементу, позначають прописною (великою) літерою С з порядковими номерами від 1 до 9. Субодиниці і фрагменти, які буде утворено в результаті розпаду компонентів комплементу, позначають порядковими номерами з малими латинськими літерами (наприклад С2а, С3b тощо). Активовану форму комплементу з ферментолітичною активністю позначають штрихом над символом компонента комплементу з його субкомпонентами (наприклад, С1, С142 тощо). Якщо активований фрагмент компонента комплементу втрачає свою активність, то для позначення цього додають літеру «i» (наприклад С3bi). Компоненти комплементу циркулюють у крові в неактивному стані. Активація системи комплементу може здійснюватися двома шляхами — класичним, або імунним, і альтернативним, або пропердиновим.

КЛАСИЧНИЙ ШЛЯХ АКТИВАЦІЇ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Класичний шлях активації системи комплементу (схема 1) має такі відмінності від альтернативного:

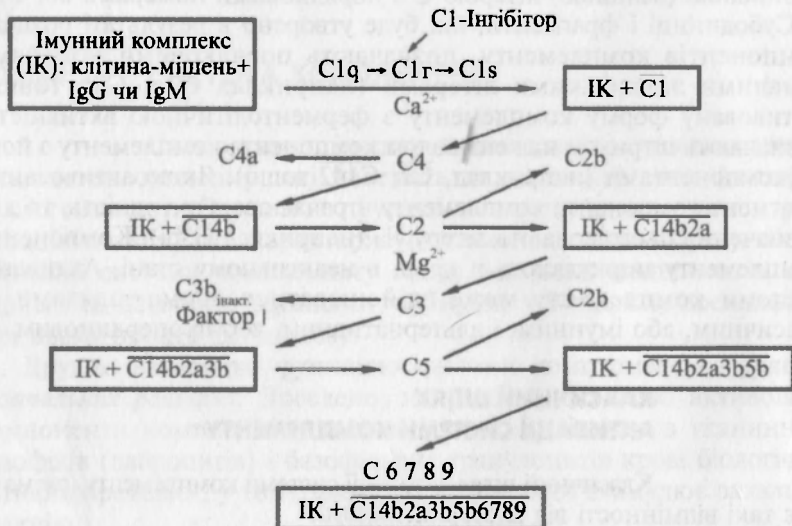
1. Для активації системи комплементу класичним шляхом необхідне утворення специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) і імуних комплексів, що вимагає певного часу.

2. Класичний шлях активації системи комплементу починається з перших, так званих ранніх, компонентів комплементу: C1, що складається з трьох субкомпонентів (C1q, C1r, C1s), і далі C4, C2 і C3.

Для активації системи комплементу імуниним комплексом необхідно, щоб у його складі було як мінімум дві молекули IgG; для IgM достатньо однієї молекули. Найбільшу активність при цьому мають IgM, IgG і три його субтипи: IgG₁, IgG₂, IgG₃. Активація системи комплементу відбувається під час зв'язування C1q зі специфічним сайтом (ділянкою) в ділянці Fc-фрагмента імуноглобулінів. Для IgG — це CH₂-домен, а для IgM — CH₄-домен, що входить до складу Fc-фрагмента імуноглобулінів.

Як згадувалося, система комплементу активується за каскадним типом. Це означає, що під час активації попереднього компонента комплементу відбувається його розпад. Один із компонентів залишається на поверхні клітини, яка бере участь в утворенні імуного комплексу, а другий компонент є розчинним і переходить у рідку фазу, тобто в сироватку крові. Той компонент, що залишився на імуному

Схема 1. Класичний шлях активізації системи комплементу



комплексі, набуває при цьому властивості ферменту і здатності впливати на наступні компоненти комплементу, активуючи їх.

Отже, активація комплементу класичним шляхом (див. схему 1) починається з першого субкомпонента комплементу (C1q), що фіксується до Fc-фрагментів імуноглобулінів. При цьому в молекулі C1q виникають конформаційні зміни, що дає можливість фіксуватися до нього C1r, який у свою чергу набуває здатності фіксувати й активувати C1s. У результаті утвориться активний комплекс зі складових C1, що набуває здатності активувати C4.

Утворенню активного C1 перешкоджає C1-інгібітор. Його роль дуже важлива для контролю за активністю, із якої активується комплемент класичним шляхом. При природженому дефіциті (кількості або функції) C1-інгібітора розвивається хвороба, що одержала назву *ангіоневротичного набряку* (див. відповідний розділ).

Утворення активованого C1 призводить до активації C4, що розпадається на два фрагменти — C4a, який переходить у розчинений стан, і C4b, що залишається на поверхні мембрани клітини, яка входить до складу імунного комплексу, і блокує властивості ферменту естерази, здатного активувати C2. Активований C4b, що утворився, у присутності іонів магнію розщеплює C2 на два фрагменти — C2a і C2b. При цьому C2a приєднується до C4b і утворюється нова речовина, що має властивості ферменту, — *конвертаза 3-го компонента комплементу класичного шляху активації*. C3-Конвертаза (C4b2a), що утворилася, розщеплює C3 на C3a і C3b. C3a переходить у розчинний стан, а C3b є ключовим як для класичного, так і для альтернативного шляху активації комплементу, тобто в цьому місці обидва шляхи активації комплементу сходяться і далі процес відбувається єдиним шляхом. На цьому етапі також діє інактиватор (C3b-інактиватор), який називають ще фактором І. Він перешкоджає надлишковій активації C3. При цьому C3b розщеплюється на неактивні фрагменти — C3c і C3d.

Активований C3b, зв'язуючись із комплексом C4b і C2a, перетворюється на новий фермент — *конвертазу 5-го компонента комплементу*. З цього моменту починається збирання термінальних (кінцевих) компонентів системи комплементу C5—C9, які зрештою формуються в МАК. Під впливом C5-конвертази (C4b2a3b) відбувається розпад C5 на C5a — дрібний фрагмент і C5b — більший фрагмент. C5a переходить у розчинний стан, а C5b є першим компонентом МАК, який має рецептори до C6 і C7. Починаючи із C6, білки в системі комплементу далі не розщеплюються. Комплекс C5b67, що утворився, здатний прикріплюватися до мембрани клітини-мішені. До активованого комплексу C5b67, що прикріпився до мембрани,

приєднується C8. У цьому разі (тобто, навіть за відсутності C9) вже можливий початок лізису стінки клітини-мішені. Приєднання C9 до комплексу C5b678 значно посилює цитоліз стінки клітини-мішені. Комплекс C5b6789, що утворився, індукує появу в ліпідному білку мембрани клітини циліндричних пор завдовжки приблизно 15 нм і діаметром 8—12 нм, що дозволяє електролітам і воді проходити крізь порушену мембрану всередину клітини і спричинювати осмотичний лізис клітини.

АЛЬТЕРНАТИВНИЙ ШЛЯХ АКТИВАЦІЇ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Альтернативний шлях активації системи комплементу має такі відмінності (схема 2) від класичного:

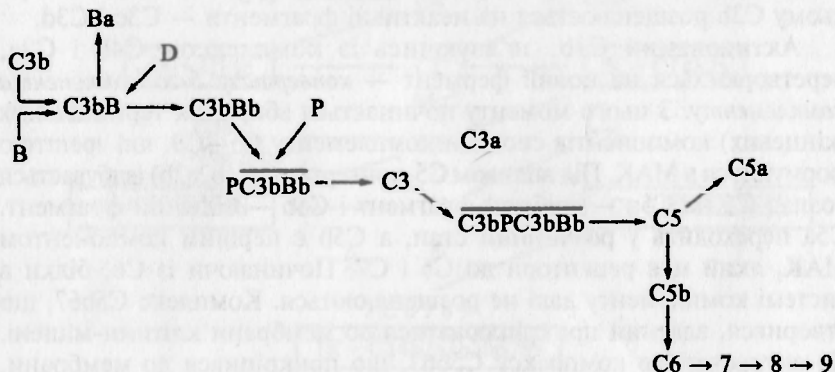
1. Для активації системи комплементу не потрібне утворення імунних комплексів, тому не витрачається час на продукцію імуноглобулінів.

2. Альтернативний шлях не вимагає участі перших компонентів комплементу — C1, C4 і C2.

3. Альтернативний шлях спрацьовує відразу ж після надходження антигенів, і активаторами його можуть виступати бактеріальні полісахариди, ліпополісахариди, віруси, вірусні частинки на поверхні клітинних мембран, пухлинні клітини, паразити, а також агреговані імуноглобуліни.

Таким чином, альтернативний шлях активації системи комплементу є свого роду «швидкою допомогою», яка реагує відразу ж після потрапляння чужорідних агентів до організму, що вимагає негайного

Схема 2. Альтернативний шлях активізації системи комплементу



захисту до утворення специфічних імуноглобулінів і специфічних імунних комплексів.

Пропердинову систему, що бере участь в активації перших етапів альтернативного шляху, представлено в організмі групою білків, які мають буквене позначення, — фактори D і В. Фактор D міститься в сироватці крові у вигляді активного ферменту, субстратом для якого є фактор В. Розпад останнього під впливом фактора D супроводжується утворенням активного фрагмента — фактора Bb. Однак фактор D не впливає протеолітично на неактивний фактор Y, а здатний здійснювати його протеоліз тільки після зв'язування фактора В з активованим фрагментом комплексу C3b. Останній утворюється в організмі в результаті перманентного повільного, але обов'язкового розпаду C3. Тільки після зв'язування активованого C3b комплексу, наявного в організмі в невеликій кількості, із фактором В фактор D може впливати протеолітично на комплекс, що утворився. При цьому фактор В розщеплюється на Ba, який переходить у розчинний стан, і Bb, який у комплексі із C3b набуває властивостей ферменту і отримав назву *конвертази 3-го компонента комплексу альтернативного шляху активації* (див. схему 2). Таким чином, в організмі існують дві C3-конвертази: одна для класичного шляху активації — C4b2a, інша для альтернативного шляху — C3bBb. Оскільки цей білок нестійкий, то білок пропердин (P), з'єднуючись із C3bBb, стабілізує комплекс і забезпечує його тривале функціонування стосовно C3 альтернативного шляху активації. PC3bBb активує C3 із наступним утворенням C5-конвертази і далі утворюється МАК. Активація термінальних компонентів комплексу при цьому відбувається так само, як і за класичним шляхом активації комплексу.

Необхідно згадати про регуляторні механізми, наявні в системі комплексу, які контролюють механізми активації. Насамперед це C1-інгібітор. Він належить до плазмових α_2 -глобулінів і здатний пригнічувати ферментативну активність активованого C1 комплексу шляхом дисоціації його на початкові субкомпоненти C1q, C1r і C1s. Крім того, C1-інгібітор має здатність пригнічувати функцію плазміну, калікреїну, активованого фактора Хагемана і фактора XI. Відомо, що недостатність C1-інгібітора призводить до розвитку природженого ангіоневротичного набряку. До регуляторних компонентів комплексу належить також фактор I (або C3b-інактиватор), який є інактиватором активованого C3b комплексу. Це сироватковий фрагмент, що розщеплює C3b на неактивні продукти — C3c і C3d. Наступний інактиватор названо фактором H. Це β_1 -глобулін, що функціонує разом із фактором

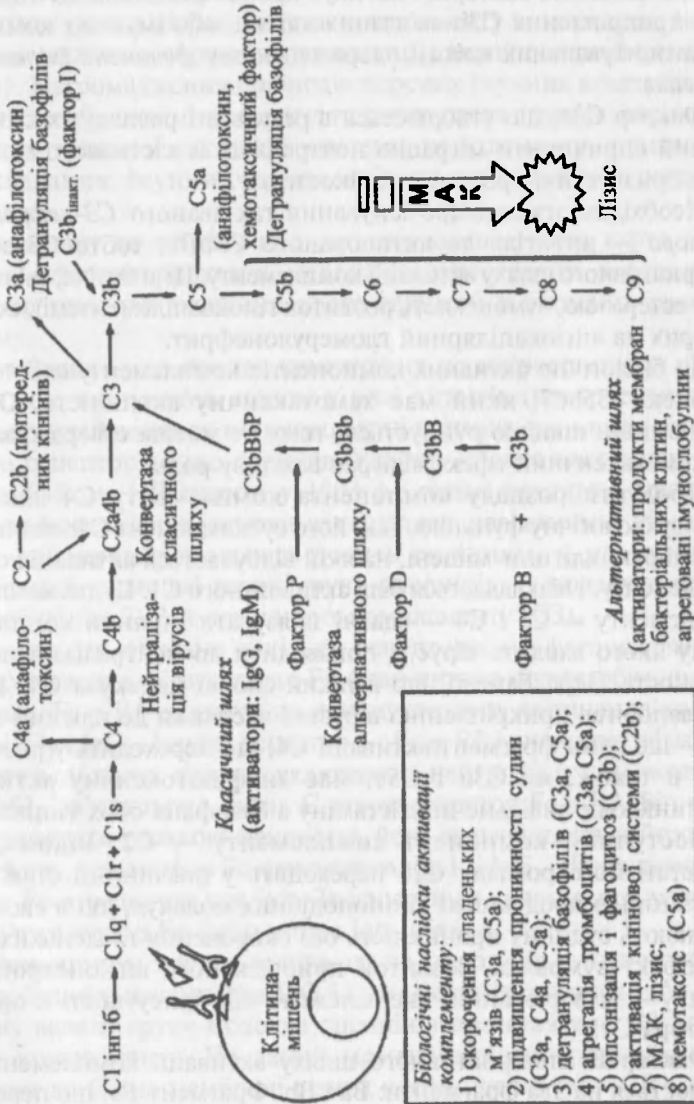
I. Дію його спрямовано на відщеплення α -ланцюга від C3b, що призводить до втрати ферментативної активності C3 і переводить його в неактивний стан C3bi. Існують ще так звані інактиватори анафілотоксинів. Це α -глобуліни, механізм дії яких зводиться до ферментативного руйнування біологічної активності C3a, C4a і C5a.

БІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ АКТИВАЦІЇ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

З наведених вище даних видно, що активація системи комплементу призводить до утворення великої кількості біологічно активних компонентів. На схемі 3 подано етапи активації комплементу класичним й альтернативним шляхами і наведено її основні біологічні наслідки. Насамперед варто згадати про біологічно активні компоненти, що утворюються в результаті розпаду C3 і C5. Вони є *анафілотоксинами* і призводять до вивільнення вазоактивних амінів, насамперед гістаміну, із тканинних базофілів і базофільних гранулоцитів крові. Це супроводжується скороченням гладеньких м'язів і посиленням судинної проникності. Цікаво, що C3a і C5a спричинює ці процеси безпосередньо без попереднього руйнування базофілів обох типів, тобто, в даній ситуації проявляється двоякий ефект дії C3a і C5a — прямий та опосередкований через тканинні базофіли і базофільні гранулоцити. C3a може функціонувати як імунорегуляторна молекула, демонструючи імунодепресивну активність як в антигенспецифічному, так і в мітогеніндукованому імуноглобуліновому синтезі. C5a здатний: 1) виступати в ролі хемотаксичного фактора, спричинюючи міграцію нейтрофілів у напрямку до місця його вивільнення; 2) індукувати прикріплення нейтрофілів до ендотелію судин і один до одного і, таким чином, призводити до нейтропенії; 3) активувати нейтрофіли, зумовлюючи розвиток дихального вибуху і дегрануляцію; 4) стимулювати продукування нейтрофілами лейкотрієнів. Незважаючи на втрату своєї анафілактичної активності під впливом інактиватора анафілотоксинів, C5a все ж продовжує зберігати хемотаксичну активність і здатність активувати нейтрофіли.

Утворення біологічно активного компонента C3b і вкривання ним клітин-мішеней є одним із найважливіших етапів активації системи комплементу. Крім того, C3b відіграє найважливішу роль в активації альтернативного шляху системи комплементу, а також у процесі опсонізації. Найявність на поверхні фагоцитувальних

Схема 3. Етапи активації комплексу класичним і альтернативним шляхом. Біологічні наслідки



клітин (нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, В-клітин, базофілів, макрофагів і еритроцитів) рецептора до С3b посилює їх прикріплення до опсонізованих бактерій і активує процес поглинання. Таке більш тісне прикріплення С3b-зв'язаних клітин, або імунних комплексів, до фагоцитувальних клітин одержало назву *феномена імунного прикріплення*.

Фактор С3е, що утворюється в результаті розпаду фактора С3b, здатний спричинити міграцію нейтрофілів із кісткового мозку, що може призвести до розвитку лейкоцитозу.

Необхідно згадати про існування так званого *С3-нефритичного фактора* — антитіла до активованого С3bBb, тобто С3-естерази альтернативного шляху активації комплементу. Ці антитіла, зв'язуючись із С3-естеразою, зумовлюють розвиток гіпокомплементемії, особливо у хворих на ангіокапілярний гломерулонефрит.

До біологічно активних компонентів комплементу слід віднести комплекс С5b67, який має хемотаксичну активність. Однак в організмі він швидко руйнується, тому не можна стверджувати, що цей хемотаксичний ефект відіграє важливу роль.

Продукти розпаду компонента комплементу С4 виконують важливу біологічну функцію. Так, його субкомпонент С4b залишається на мембрані клітини-мішені, на якій відбувається активація системи комплементу, і відкладається біля активованого С1. Ці два компоненти комплементу — С1 і С4 — здатні зв'язувати імунний комплекс, до складу якого входить вірус, і призводити до нейтралізації вірусної активності. Передбачено, що в такий спосіб молекула С4 (зокрема С4b) запобігає прикріпленню вірусної частинки до клітини-мішені. С4а — ще один фрагмент активації С4, що переходить у розчинний стан, а також, як С3а і С5а, має анафілотоксичну активність, спричинюючи вивільнення гістаміну з базофілів обох типів.

Наступний компонент комплементу — С2. Відомо, що в результаті його розпаду С2b переходить у розчинний стан і тісно пов'язаний із продукцією кініноподібних молекул, які в свою чергу посилюють судинну проникність без скорочення гладеньких м'язів. Цей ефект зумовлює розвиток природженого ангіоневротичного набряку — захворювання, яке залежить від присутності в організмі інгібітора С1.

Фактор В альтернативного шляху активації комплементу розщеплюється на два фрагменти: Va і Vb. Фрагмент Va, що переходить у розчинний стан, є хемотаксичним фактором для нейтрофілів. Фрагмент Vb активує макрофаги і сприяє їх прикріпленню і розпластанню на поверхні клітин.

Кінцеві компоненти системи комплементу спричинюють бактеріоліз, цитоліз і віроліз, тобто руйнування клітин, що входять до складу імунних комплексів.

Важливу роль відіграє система комплементу в патогенезі хвороб імунних комплексів, сприяючи локалізації і якнайшвидшій елімінації антигену. Нагромадження дрібнодисперсних імунних комплексів на базальних мембранах мікроциркуляторного русла створює сприятливі умови для тривалої активації системи комплементу, призводить до відкладання імунних комплексів на мембранах і розвитку запалення.

У висновку до розділу про систему комплементу варто більш докладно схарактеризувати механізми опсонізації з огляду на винятково важливе значення цього процесу в захисних реакціях організму.

Опсонізація — це процес приєднання до мікроорганізму різних молекул, що виступають згодом у ролі лігандів (контррецепторів), до яких прикріплюються мононуклеарні клітини, що мають на своїй поверхні рецептор до цих лігандів. Уперше процес опсонізації було описано Райтом і Дугласом у 1903 р., однак протягом тривалого часу його молекулярні основи залишалися невідомими. На даний момент цей процес вважають досить складним, у ньому беруть участь щонайменше дві великі групи опсонінів: 1) молекули деяких імуноглобулінів; 2) 3-й компонент комплементу (С3).

На сьогодні описано декілька рецепторів на фагоцитувальних клітинах, які здатні зв'язуватися з Fc-фрагментами імуноглобулінів. Так, наприклад, Fc- γ -R1-рецептор на мононуклеарних клітинах зв'язується з IgG₁, IgG₂ і IgG₃. Інший рецептор — Fc- γ -R2 із низькою афінністю є на багатьох типах клітин, включаючи нейтрофіли; він розпізнає IgG₃ і IgG₄, зв'язується з ними. Є також рецептор Fc- γ -R3. Він також характеризується низькою афінністю, його виявляють на нейтрофілах і макрофагах, взаємодіє з Fc-фрагментом IgG₁ і IgG₃. Нещодавно було описано Fc- α -рецептор для IgA. За існуючими даними, цей рецептор може зв'язуватися з Fc-фрагментом IgA₁ і IgA₂.

Таким чином, перша велика група опсонінів — це молекули імуноглобулінів, насамперед IgG і його ізотипів, а також IgA.

Іншу велику групу молекул опсонінів представлено С3-компонентом комплементу. На даний момент описано принаймні три рецептори до С3 на мембрані різних клітин (табл. 1) — CR1, CR2 і CR3. Доведено, що CR1 зв'язується з активованим С3 (С3b); CR2 — із С3d, а CR3 — з інактивованим С3 (С3bi). Але в усіх випадках таке зв'язування призводить до посилення фагоцитозу опсонізованих

Таблиця 1. Рецептори до С3 на мембрані різних типів клітин організму людини

| Тип клітин | Рецептор | | |
|---|----------|-----|-----|
| | CR1 | CR2 | CR3 |
| Еритроцити | + | — | — |
| Моноцити | + | — | + |
| Еозинофіли | + | — | — |
| Нейтрофіли | + | — | + |
| Епітеліальні клітини клубочків ниркового тільца | + | — | — |
| В-Лімфоцити | + | + | + |

мікроорганізмів. Складні взаємодії між усіма цими опсонінами і відповідними рецепторами на клітинах — головний захисний механізм, що відіграє важливу роль в антимікробному імунітеті. Антитіла і комплемент чинять як індивідуальний захист, так і діють синергічно, доповнюючи і в деяких випадках компенсуючи недостатність один одного.

Крім описаних вище механізмів опсонізації за останні роки відкрито ще один, що сприяє цьому процесу. Він стосується манозозв'язувального білка.

Встановлено, що манозозв'язувальний білок — кальційзалежний пектин, що секретується печінкою людини та деяких видів тварин. Під час полімеризації структурою він починає нагадувати перший субкомпонент системи комплементу — C1q. Подібно до C1q, манозозв'язувальний білок здатний взаємодіяти з C1r і C1s комплементу й активувати класичний шлях його активації, незалежно від присутності антитіл. Відбувається це в такий спосіб: на мембрані перебуває досить велика кількість різних інфекційних агентів, у тому числі грамнегативних бактерій, мікобактерій, грибів, а також маноза і М-ацетилглюкозо-аміноглікани, до яких манозозв'язувальний білок може приєднуватися за рахунок своєї вуглецевої групи. Крім того, він може приєднуватися і до сальмонел, на поверхні яких також є маноза. Після цього манозозв'язувальний білок, який, як зазначено вище, за структурою подібний до C1q, приєднує C1r і C1s і в такий спосіб активує класичний шлях активації комплементу, що зрештою призводить до опсонізації тих бактерій, до яких він приєднався.

На сьогодні вважають, що активація класичного шляху комплементу за рахунок манозозв'язувального білка — яскравий приклад неспецифічних факторів захисту імунної системи, відсутність яких може зумовити порушення захисних реакцій організму. Наприклад, у ранній післяпологовий період після того, як кількість материнських імуноглобулінів в організмі дитини починає знижуватися, він стає схильним до розвитку різних інфекційних процесів. В організмі дитини недостатній репертуар (набір) антитіл і порівняно низький

рівень IgG, який є, як відомо, опсоніном і тим імуноглобуліном, що здатний активувати систему комплементу і посилити опсонічний ефект. Якщо в цей період у дитини буде ще й знижений рівень манозозв'язувального білка, що виявиться додатковим фактором ризику, то можливий розвиток різних інфекційних ускладнень (середній отит, запалення верхніх дихальних шляхів тощо), особливо у віці від 6 міс до 2 років. Цілком можливо, що після цього транзиторного періоду підвищеної чутливості до інфекційних агентів в організмі дитини набереться достатньо зрілих антитіл, які виявляться здатними до опсонічного ефекту. Тоді ефективність цих опсонічних механізмів настільки збільшиться, що частота інфекційних ускладнень у цієї конкретної дитини буде знижуватися.

Існує ще один первинний дефект в імунній системі (конкретно в системі комплементу), який, навіть незважаючи на наявність у достатній кількості молекул опсонізувальних імуноглобулінів і манозозв'язувального білка, буде проявлятися в дітей більшою частотою інфекційних ускладнень. Такий дефект виявлено приблизно у 8% людей білої раси у вигляді недостатності двох із чотирьох можливих функціональних генів C4 комплементу, а отже, недостатності класичного шляху активації комплементу. Встановлено, що продукти генного локусу C4b функціонально працюють у чотири рази активніше, ніж білки, що асоціюються з генним локусом C4a. Виходячи з цього, гомозиготний дефіцит білкових продуктів C4b локусів буде реалізовано в дітей у вигляді різних інфекційних ускладнень, насамперед бактеріального менінгіту.

Існує дві гіпотези, що пояснюють причини низької сироваткової концентрації манозозв'язувального білка. Відповідно до однієї з них, нормальний білок синтезується, однак у низьких кількостях, що пов'язано з ненормальним контролем експресії гена манозозв'язувального білка. Згідно з другою гіпотезою ген манозозв'язувального білка хворих кодує дефективний білок.

Останнім часом на основі вивчення структури гена манозозв'язувального білка зроблено висновок, що він є білком гострої фази і, цілком імовірно, продукується у відповідь на такі цитокіни, як ІЛ-1 і ІЛ-6.

РОЗДІЛ 4. АНТИГЕНИ

Надзвичайно важливим для розуміння механізмів розвитку імунної відповіді з боку як природженого, так і набутого специфічного імунітету є розуміння того, яка речовина може претендувати на назву «антиген».

До антигенів варто віднести речовини, що мають дві основні властивості: 1) *імуногенність* — здатність індукувати специфічну імунну відповідь, у результаті чого продукуються антитіла або імунні лімфоцити; 2) *антигенність* — здатність специфічно реагувати з антитілами або клітинами, продукованими на введення даного антигену. Імуногенні речовини завжди є антигенами, у той час як антигени не завжди бувають імуногенами.

Антигени, що не володіють імуногенністю, називають гаптенами. Гаптени самі собою не здатні індукувати розвиток імунної відповіді, продукцію імунних лімфоцитів або антитіл, але вони здатні з ними реагувати. Крім того, гаптени, що є молекулами з низькою молекулярною масою, за рахунок невеликих розмірів не здатні зумовлювати імунну відповідь, однак у результаті з'єднання з великою білковою молекулою (яку в даному разі називають носієм) вони блокують імуногенні властивості. Носіями таких молекул можуть бути альбуміни, глобуліни або синтетичні поліпептиди.

Enitmon (антигенна детермінанта) — це місце на антигені або всередині нього, яке специфічно реагує з антитілом. Таким чином, епітоп визначає специфічність молекули й індукує антитільну відповідь. Звичайні епітопи надзвичайно малі за розмірами і складаються з 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. Антигенні молекули можна штучно змінювати за допомогою додавання або видалення епітопів. Це може відбуватись і природним шляхом. Класичним прикладом у клініці є алергічна реакція на пеніцилін. Відомо, що метаболіт пеніциліну — пеніцилова кислота — діє як гаптен, може з'єднуватись з білками організму і зумовлювати імунну відповідь. Продукція антитіл на такий новий епітоп, до складу якого входять пеніцилова кислота і білки організму, під час наступного введення пеніциліну може спричинити алергічну реакцію аж до анафілактичного шоку.

Епітопи на антигенах бувають лінійними, тобто є частинами амінокислотних послідовностей молекули, або конформаційними, що

утворюються в результаті згортання молекули в клубочок. Залежно від просторової конфігурації білкової молекули конформаційні епітопи (антигенні детермінанти) можуть включати кілька ділянок її поліпептидів, розташованих поблизу одна від одної. Такі детермінанти формуються в результаті вторинного і третинного укладання (конформації) поліпептиду або об'єднання кількох поліпептидів (четвертинна структура). Денатурація або гідроліз білка, як правило, руйнує конформаційні епітопи.

Необхідно проаналізувати умови, що визначають імуногенність антигенів.

Імуногенність може бути виражена сукупністю наступних властивостей даної речовини: 1) чужорідність; 2) хімічний склад; 3) молекулярна маса або розмір молекули.

Чужорідність антигену є однією з основних умов, які визначають його імуногенність. За ступенем чужорідності розрізняють *аутологічні, сингенні, алогенні і ксеногенні* антигени; крім того, існують так звані *секвестровані* антигени, розташовані за бар'єрами організму (гематоенцефалічним, гематоофтальмічним тощо). Якщо такі антигени через ушкоджені бар'єри потрапляють до периферійної крові, то вони стають чужорідними для імунної системи, і розвивається імунна відповідь. У разі пошкодження гематоенцефалічного бар'єру така імунна відповідь розвивається проти антигенів центральної нервової системи, а при пошкодженні гематоофтальмічного бар'єру — проти антигенів органа зору, що призводить до розвитку симпатичного запалення. Якщо пошкоджено гематотестикулярний бар'єр, можлива імунна відповідь у вигляді аутоімунного ураження тканин яєчка тощо.

Дуже важливою характеристикою для імуногену (антигену) є його *хімічний склад*. Більшість імуногенів — це *білки*, сформовані з блоків із амінокислот, що є сильними антигенами. Ці білки можуть мати різні епітопи, що вносять різну специфічність у молекулу білка. Бактеріальні клітини і клітини ссавців також є сильними імуногенами. Досить сильною імуногенністю відрізняються ліпопротеїни, які є частиною мембрани багатьох клітин.

Більшість *полісахаридів* — гаптени або неповні імуногени внаслідок того, що не мають достатньої хімічної різниці, а також, як правило, дуже швидко руйнуються після потраплення до організму. Однак полісахариди все ж таки можуть бути імуногенами, наприклад, очищені полісахаридні субстанції з пневмококових капсул індукують розвиток протективної імунної відповіді.

Імуногенність *глікопротеїнів* відома і може бути продемонстрована наявністю антитіл до антигенів груп крові.

Поліпептиди також можуть мати слабкі імуногенні властивості. До таких поліпептидів відносять, наприклад, гормони росту, інсулін.

Нуклеїнові кислоти, як правило, не є імуногенами, однак за деяких умов, зокрема під час перетворення в ланцюзі, виступають як імуногени.

Нуклеопротеїни — більш сильні імуногени, тому що в них нуклеїнові кислоти зв'язані з білком. Відомо, наприклад, що у хворих на системний червоний вовчак часто продукуються антитіла до нуклеопротеїнів.

Ліпіди, так само, як і нуклеїнові кислоти, не є імуногенами, хоча деякі з них можуть функціонувати як гаптени, наприклад кардіоліпін.

Вплив *молекулярної маси, розміру молекули* на імуногенність можна схарактеризувати в такий спосіб: чим більша за розміром молекула, тим вищими є її імуногенні властивості, хоча можливі винятки.

Як правило, молекули з масою до $5 \cdot 10^3$ D не є імуногенами.

Розмір молекули дуже важливий для її імуногенності. По-перше, пропорційно до збільшення розмірів молекул білка збільшується кількість епітопів. По-друге, більші за розмірами молекули піддаються активнішому фагоцититуванню, отже, надалі вони процесовані макрофагами й активніше виробляються антитіла до них. У свою чергу розчинні антигени й антигени з низькою молекулярною масою мають низьку імуногенність, вони не можуть бути процесовані фагоцитами і не може бути подано інформацію про ці молекули для наступного розвитку імунної відповіді.

Говорячи про імуногенність тієї або іншої речовини, необхідно згадати про ад'юванти.

Ад'юванти — це субстанції, що індукують неспецифічну стимуляцію імунної відповіді за рахунок посилення імуногенних молекул без зміни їх хімічних властивостей. Про механізми, за допомогою яких ад'юванти опосередковують їх біологічний ефект, поки достеменно не відомо. Можливо, їх вплив імунна система сприймає як сигнал про небезпеку з мобілізацією білків гострої фази. Одним із класичних прикладів ад'ювантів є повний ад'ювант Фрейнда, утворений убитими мікобактеріями, зваженими в олії.

Характеризуючи *антигенність*, тобто здатність антигенів зв'язуватися з імуноглобулінами (антитілами) з утворенням імунних комплексів, варто розглянути поняття афінитету й авідності. *Афінитет* — це ступінь відповідності, що визначає міцність зв'язку між епітопом і антигензв'язувальним сайтом чи місцями моле-

кули антитіла, виробленого стосовно цього епітопу (антигенної детермінанти). Чим ближча ця відповідність, тим інтенсивнішими є нековалентні сили між ними (гідрофобні, електростатичні тощо), і тим вищий є афінітет.

Авідність — сумарна сила, з якою зв'язані складні антигенні молекули з усією тією популяцією антитіл, вироблених на всі епітопи (антигенні детермінанти) на цій антигенній молекулі. Авідність залежить як від афінності, так і від кількості активних центрів на молекулу антигену.

Важливою властивістю антигенності є специфічність антигенів — ті особливості, якими вони відрізняються один від одного. Розрізняють наступні види антигенної специфічності. Видова специфічність забезпечує відмінність представників одного виду організмів від іншого. Прикладом групової специфічності можуть служити антигени груп крові людини. Стадіоспецифічність зумовлена антигенною відмінністю між клітинами, що перебувають на різних стадіях диференціювання. Прикладом органної специфічності може бути тиреоглобулін, а тканинної — основний білок мієліну, а також інші антигени. Крім того, існує ще так звана органοїдна специфічність антигенів, яка відображає антигенну різницю між окремими клітинними органοїдами — ядрами, мітохондріями, мікросомами.

Розрізняють також гетерогенні, або реагуючі перехресно антигени, які за своєю специфічністю спільні для різних видів організмів. Прикладом є антиген Форссмана (відкритий ним у 1911 р.) — спільний для тканин морської свинки та еритроцитів барана.

Установлено явище антигенної мімікрії (подоби) антигенів деяких видів бактерій і вірусів до антигенів тканин людини (хазяїна). Проблеми мімікрії антигенів бактерій і вірусів до антигенів людини приділено велику увагу під час пояснення механізмів розвитку аутоімунних захворювань.

Своєрідним різновидом антигенів є так звані проміжні, або комплексні. Вони виникають у результаті інтеграції вірусного геному і геному клітини-мішені з наступною експресією такого антигену на клітинній мембрані. Цей комплексний антиген може спричинити імунологічну реакцію проти клітин, уражених вірусом, що призводить до розвитку імунопатологічного процесу.

Уведені спільно, багато антигенів незалежно один від одного зумовлюють специфічні імунологічні реакції. При цьому формується імунна відповідь у вигляді продукції гуморальних антитіл до всіх уведених антигенів. Однак досить часто трапляється так, що імунна відповідь на один якийсь антиген більше виражена, ніж на інші. Це

явище одержало назву *конкуренції* антигенів. Конкуренція антигенів багато в чому залежить від кількісного співвідношення введених антигенів та інтервалів між ін'єкціями. Чим більшою є різниця в дозах антигенів, тим більше виражена конкуренція. Крім того, перевагу одержує той антиген, який вводять першим. В антигенній конкуренції важливу роль відіграють Т-лімфоцити, тому що це явище характерне тільки для тимусзалежних антигенів. Тут варто схарактеризувати поняття тимусзалежного і тимуснезалежного антигену.

У разі потрапляння до організму антиген вступає у взаємодію з імунокомпетентними клітинами — відбувається так зване розпізнавання антигену. У цьому процесі беруть участь як Т-, так і В-лімфоцити. *Тимуснезалежними* називають ті антигени, вироблення антитіл до яких здійснюють В-клітини без участі Т-клітин. До тимуснезалежних антигенів належать також мітогени В-лімфоцитів, що зумовлюють поліклональну стимуляцію В-клітин. Визначальним у структурі тимуснезалежних антигенів є жорсткість структури і безліч тотожних один до одного епітопів (антигенних детермінант), що є мультигаптенною обоймою.

Тимусзалежні антигени — це антигени, імунну відповідь на які здійснено з обов'язковою участю Т-лімфоцитів-хелперів і макрофагів.

Більшість відомих природних і синтетичних антигенів є тимусзалежними. До них відносять трансплантаційні антигени, сироваткові білки, бактеріальні токсини, антигени чужорідних еритроцитів, багато антигенів вірусів тощо.

Розподіл антигенів на тимусзалежні і тимуснезалежні досить умовний. Так, флагелін — білок, виділений із джгутиків сальмонел у мономерній молекулярній формі, має високу імуногенність і є тимусзалежним антигеном. У той самий час у формі полімеру з молекулярною масою понад 10^6 D він уже є тимуснезалежним антигеном і набуває здатності стимулювати синтез антитіл за відсутності Т-лімфоцитів.

РОЗДІЛ 5. НАБУТИЙ СПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ

Набутий специфічний (адаптивний) імунітет реалізовано лімфоцитами, і його також можна розділити на два компоненти (ланки): гуморальний і клітинний.

Гуморальний специфічний імунітет реалізовано В-лімфоцитами і продукованими ними імуноглобулінами.

Клітинний специфічний імунітет представлено популяцією Т-лімфоцитів, серед яких виділяють хелпери, кілери і супресори.

Особливості специфічного імунітету полягають у тому, що Т- і В-лімфоцити оснащені спеціальними інструментами — антиген-розпізнавальними рецепторами, за допомогою яких здійснюється процес розпізнавання антигену, диференціювання свого (self) від чужого (non-self). Потім, за необхідності, включаються механізми продукції антитіл — імуноглобулінів або Т-лімфоцитів-кілерів, що мають тонку специфіку стосовно антигенів, які спричинили їх утворення. І нарешті, у міру стихання імунної реакції залишається специфічна імунологічна пам'ять, існування якої дозволяє імунній системі набагато швидше відреагувати в разі повторного потрапляння до організму вже «знайомого» антигену.

Обидва види імунітету — природжений і набутий — дуже тісно взаємодіють і багато в чому доповнюють і підтримують роботу один одного. На схемі 4 наведено фактори природженого і набутого імунітету і показано механізми їх взаємодії.

ОСНОВНІ ВІДОМОСТІ ПРО СТРУКТУРУ І ФУНКЦІЮ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ

Органи імунної системи, які забезпечують набутий імунітет, поділяють на два типи: центральні (первинні) і периферійні (вторинні).

До **центральных** органів імунітету відносять загруднинну залозу (тимус) і кістковий мозок; до **периферійних** — селезінку, лімфатичні вузли, лімфатичне кільце глотки, лімфоїдну тканину слизових оболонок, а також лімфоїдні клітини, що циркулюють у периферійній крові.

Органи і клітини імунної системи разом формують єдиний дифузійний орган із загальною функцією; маса його приблизно 1,5—2 кг, а кількість лімфоїдних клітин — у межах $1-2 \cdot 10^{12}$.

Основна функція імунної системи — імунний нагляд, захист організму від екзо- або ендогенних речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації (Р.В. Петров, 1982).

Усі клітини імунної системи (так само, як і всі клітини крові) походять від єдиного попередника — *гемопоетичної поліпотентної стовбурової клітини* (схема 5).

Гемопоетична поліпотентна стовбурова клітина в свою чергу походить від ембріональної стовбурової клітини, її виявлено в

Схема 4. Фактори природженого і набутого імунітету. Механізми їх взаємодії

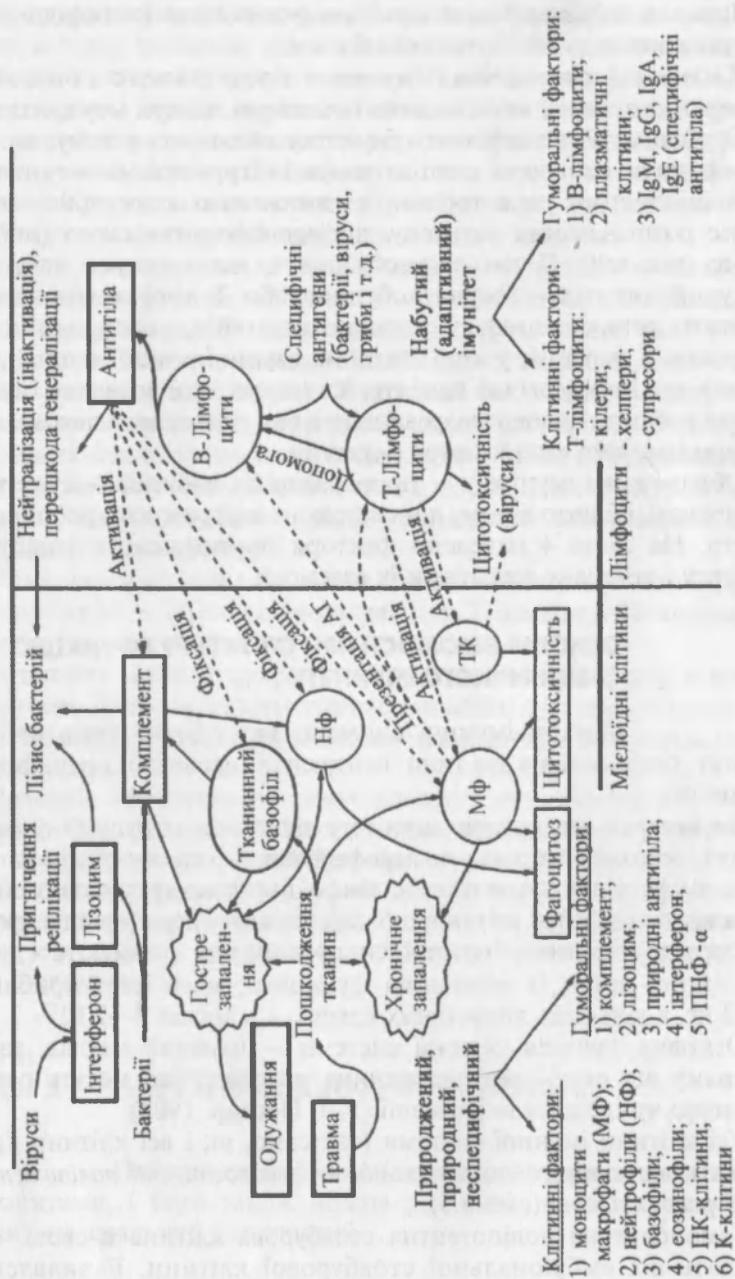
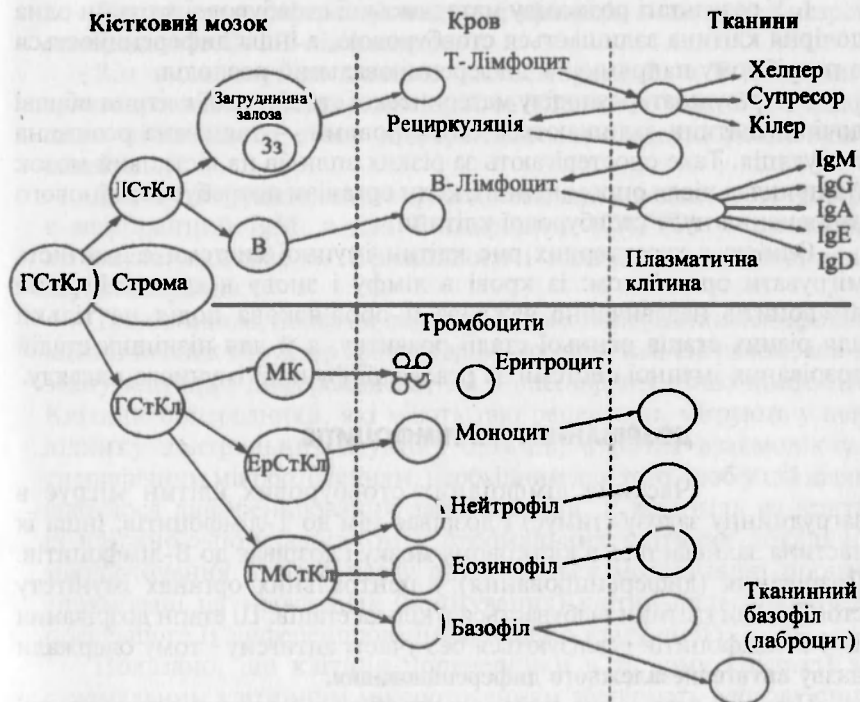


Схема 5. Основні відомості про структуру імунної системи



Примітка: ЛСтКл — лімоїдна стовбура клітина; ГСтКл — гемопоетична стовбура клітина; ЕрСтКл — еритроїдна стовбура клітина; ГМСтКл — гранулоцитарно-моноцитарна стовбура клітина; МК — мегакаріоцитарна стовбура клітина.

ембріона спочатку в жовтковому мішку, а потім в ембріональній печінці. Після народження місцем її перебування є кістковий мозок. Гемопоетична поліпотентна стовбура клітина дає початок лімфоїдній стовбура клітині, з якої утворюються Т- і В-лімфоцити, а також мієлоїдній стовбура клітині, яка є джерелом тромбоцитів, гранулоцитів і моноцитів.

Гемопоетична поліпотентна стовбура клітина розташована при кістковій частині кісткового мозку в тісному контакті зі спеціалізованою стромою. Контакти стовбура клітини з клітиною стромі і локальна продукція цитокінів є тими сигналами, які регулюють проліферацію і диференціювання стовбура клітини.

Розрізняють два варіанти розподілу гемопоетичної поліпотентної стовбура клітини:

1. У результаті розподілу материнської стовбурової клітини одна дочірня клітина залишається стовбуровою, а інша диференціюється в потрібному напрямку — диференціувальний розподіл.

2. У результаті розподілу материнської стовбурової клітини обидві дочірні клітини залишаються стовбуровими — так звана розігнана популяція. Таке спостерігають за різких впливів на кістковий мозок (наприклад після опромінення), коли організм потребує термінового заповнення пулу стовбурової клітини.

Однією з характерних рис клітин імунної системи є здатність мігрувати організмом: із крові в лімфу і знову в кров. Міграція лімфоцитів надзвичайно важлива й обов'язкова подія не тільки для різних етапів ранньої стадії розвитку, а й для пізніших стадій дозрівання імунної системи за реалізації функції імунного нагляду.

ДОЗРІВАННЯ Т- і В-ЛІМФОЦИТІВ

Частина лімфоїдних стовбурових клітин мігрує в загруднинну залозу (тимус) і дозріває там до Т-лімфоцитів; інша їх частина залишається в кістковому мозку і дозріває до В-лімфоцитів. Дозрівання (диференціювання) у центральних органах імунітету стовбурової клітини відбувається в кілька етапів. Ці етапи дозрівання Т- і В-лімфоцитів реалізуються без участі антигену і тому одержали назву **антигеннезалежного диференціювання**.

Перший етап — це поява на стовбуровій клітині структур, які вказують, яким шляхом диференціювання (Т- або В-лімфоцитів) піде її розвиток; він реалізується ще в кістковому мозку.

Ранній попередник В-лімфоцитів має на своїй мембрані так званий *сурогатний L-ланцюг* молекули імуноглобуліну, а ранній попередник Т-лімфоцитів — *глікопротеїн* із молекулярною масою $3,3 \cdot 10^4$ D (ГП-33), що згодом асоціюється з β -ланцюгом клітинного рецептора, який розпізнає антиген.

Зазначені структури, що визначають подальшу долю гемопоетичної стовбурової клітини, відіграють важливу роль: 1) визначають шлях диференціювання Т- і В-лімфоцитів; 2) передають сигнал раннім попередникам Т- і В-лімфоцитів, завдяки якому починається їх проліферація.

Наприклад, на етапі появи сурогатного L-ланцюга і ГП-33 таких клітин у кістковому мозку і тимусі у мишей нараховують по $3 \cdot 10^6$ — $5 \cdot 10^6$. Однак уже через 4 тиж їх кількість збільшується в 10—100 разів і становить $5 \cdot 10^7$ — $5 \cdot 10^8$ клітин. Таким чином, наявність сурогатного L-ланцюга і ГП-33 є тим інструментом, за допомогою якого кількість пре-В- і пре-Т-клітин досягає необхідного рівня.

Другий етап диференціювання лімфоцитів — це поява незрілих попередників В- і Т-лімфоцитів.

Він визначається появою на мембрані В- і Т-лімфоцитів антигенрозпізнавальних рецепторів, за допомогою яких В- і Т-лімфоцити після цього етапу диференціювання здатні розпізнавати антигени.

Для В-лімфоцита антигенрозпізнавальним рецептором (ВАГРР) є мембранний IgM, а для Т-лімфоцита (ТАГРР) — спеціальна молекула, яка має α - і β -ланцюги і належить до суперродини імуноглобулінів.

Таким чином, поява на поверхні ранніх попередників лімфоїдних клітин певних структур (рецепторів) служить тим сигналом, що дає змогу клітинам диференціюватися в специфічну лінію лімфоцитів. Клітини-попередники, які мають такі рецептори, мігрують у певну ділянку центральних імунних органів, а потім взаємодіють зі специфічним мікрооточенням, необхідним для того, щоб у цій ділянці відбулося диференціювання даної клітини. У відповідь на контакт із клітиною-попередником у стромальних клітинах локального мікрооточення в свою чергу розвиваються молекулярні процеси, спрямовані на «навчання» (комітування) клітин-попередників для подальшого їх диференціювання в окремо взятую лінію.

Показано, що клітини-попередники в тісному контакті з їх стромальним клітинним мікрооточенням зберігають чергову стадію диференціювання доти, доки є достатньо простору у відповідній зоні (компартменті) центрального органа імунітету (загруднинної залози або кісткового мозку) і доки цитокін, відповідальний за проліферацію і диференціювання, продукується в даній зоні.

Таким чином, відсутність контакту зі стромальними клітинами і втрата сигналу через цитокіновий рецептор є тими умовами, за яких клітина-попередник переходить до подальшої стадії диференціювання. Це дає змогу їй здійснити новий контакт у наступному, новому місці мікрооточення.

**СЕЛЕКЦІЯ ЛІМФОЦИТАРНОГО РЕПЕРТУАРУ;
ДОБІР ЛІМФОЦИТІВ, ЯКІ НЕ РЕАГУЮТЬ
НА ВЛАСНІ (SELF) АНТИГЕНИ.
СТВОРЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ**

Перший і другий етапи диференціювання клітин характеризуються тим, що в організмі з'являється велика кількість Т- і В-лімфоцитів, які за допомогою ТАГРР і ВАГРР здатні розпізнавати

як власні (self, ауто-), так і чужі (non-self, ало-) антигени. Це потенційно небезпечно, оскільки аутореактивні Т- і В-лімфоцити за певних обставин можуть стати причиною зриву толерантності і розвитку аутоімунних захворювань. Тому черговий етап розвитку імунної системи полягає в тому, щоб із великого пулу Т- і В-лімфоцитів відібрати (селекціонувати) такі, які б не реагували з власними антигенами, але при цьому зберігали здатність розпізнавати чужорідні антигени. Отже, третій етап антигеннезалежного диференціювання лімфоїдних клітин — *розвиток* (індукція) *толерантності* (ареактивності, терпимості) стосовно аутоантигенів.

Первинна функція ТАГРР на тимоцитах і ВАГРР на попередниках В-лімфоцитів полягає в тому, що за їх допомогою передано сигнал, який призводить до добору (селекції) лімфоїдних клітин, які реагують на аутоантигени.

Вторинна функція ТАГРР і ВАГРР — участь в імунній відповіді на етапі розпізнавання чужорідних антигенів.

Розрізняють три шляхи селекції лімфоїдних клітин:

1. Руйнування (делеція) аутореактивних Т- і В-лімфоцитів, що мають високу авідність (спорідненість) до аутоантигенів, — негативна селекція; відбувається в центральних органах імунітету.

2. Індукція (встановлення) анергії аутореактивних лімфоїдних клітин. Цей шлях селекції реалізовано на периферії, лімфоцити при цьому не гинуть унаслідок їх невисокої авідності стосовно аутоантигену. Така форма негативної селекції резервує Т- і В-клітини в стані імунологічної толерантності, але при цьому дуже часто вони зберігають на своїй поверхні аутореагуючі рецептори.

Оскільки цей період є періодом формування толерантності імунної системи, то можна досягти толерантності до чужорідних антигенів, якщо в цей період штучно ввести їх в організм.

3. Позитивна селекція полягає в тому, що в загруднинній залозі і кістковому мозку контакт незрілих тимоцитів і пре-В-лімфоцитів з аутоантигеном індукує дозрівання Т- і В-лімфоцитів, але оскільки сигнал клітин є недостатнім через низьку авідність, то проліферація клітин не відбувається, а отже, не відбувається і розвиток імунної відповіді.

Розглядають ще один — четвертий — механізм толерантності за рахунок формування на периферії активної супресії в результаті посилення функції Т-супресорів або дисбалансу Th1 і Th2, про що мова буде йти нижче.

Як уже згадувалось, аутореактивні Т- і В-лімфоцити, що збереглися в організмі, за певних обставин можуть стати причиною зриву толерантності і розвитку аутоімунного захворювання.

На етапі індукції толерантності в загруднинній залозі із тимокитів, які несуть два диференціювальних антигени CD4 і CD8 і є так званими CD4⁺CD8⁺-клітинами, формуються субпопуляції Т-лімфоцитів: Т-хелпери (CD4⁺CD8⁻-клітини) і Т-кілери (супресори; CD4⁻CD8⁺-клітини).

На цьому завершається період антигеннезалежного диференціювання Т- і В-лімфоцитів, вони залишають загруднинну залозу і кістковий мозок і розселяються в Т- і В-зонах (відповідно) периферійних органів імунної системи. Лімфоцити, що розселяються, називаються *зрілими спочиваючими* клітинами, готовими до імунної відповіді. Усі вони перебувають у G(0)-фазі клітинного циклу.

Варто пам'ятати, що Т- і В-клітини на своїй поверхні експресують антигенрозпізнавальні рецептори, які здатні розпізнати тільки один антиген, а точніше — одну детермінанту (епітоп).

* * *

Таким чином, спеціальними органами, у яких відбувається диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин, є: для Т-лімфоцитів — загруднинна залоза, для В-лімфоцитів в ембріональний період — печінка, в дорослому організмі — кістковий мозок.

Розрізняють наступні основні етапи розвитку і диференціювання Т- і В-лімфоцитів.

Перший етап — продукування великої кількості Т- і В-лімфоцитів, які мають специфічність до різних антигенів (у тому числі і до антигенів власного організму). Цей етап має дві важливі стадії:

1. Стадію раннього попередника, коли на поверхні майбутнього В-лімфоцита з'являється сурогатний L-ланцюг імуноглобуліну, а на поверхні майбутнього Т-лімфоцита — ГП-33 (один із елементів ТАГРР).

2. Стадію незрілого попередника, коли на В-лімфоцитах з'являється молекула імуноглобуліну або ВАГРР, а на поверхні Т-лімфоцита — ТАГРР з α -, β - або γ -, σ -ланцюгами.

Другий етап — елімінація з величезної кількості зрілих попередників тих клітин, які є реактивними стосовно власних антигенів. У результаті такого «навчання» імунної системи розвивається стан толерантності.

Третій етап — дозрівання лімфоїдних клітин, що залишилися, і перетворення їх на зрілі спочиваючі Т- і В-лімфоцити, здатні реагувати на чужорідні антигени.

Далі більш докладно розглянуто морфологічні і функціональні властивості двох основних популяцій лімфоцитів, що реалізують набутий (специфічний) імунітет.

Т-ЛІМФОЦИТИ

Як згадувалося вище, частина імунологічно незрілих стовбурових клітин мігрує з кісткового мозку в за груднинну залозу, де під впливом тимічного мікрооточення, насамперед епітеліальних клітин і гормонів за груднинної залози, дозрівають до імунокомпетентних Т-лімфоцитів. Дозрівання тимоцитів (незрілих лімфоцитів, що потрапили в за груднинну залозу із кісткового мозку) відбувається послідовно, у міру їх переміщення з кіркової речовини залози в мозкову речовину, тобто із зовнішнього шару за груднинної залози у внутрішній.

В ембріоні людини за груднинна залоза закладається на 6-му тижні гестації у вигляді епітеліальних клітин, оточених мезенхіматозною тканиною. Лімфоїдні клітини починають визначатися в залозі людини на 13—14-му гестаційному тижні. За груднинна залоза — джерело Т-лімфоцитів; підраховано, що в пацюків з масою тіла 100 г він продукує за 1 год приблизно 20 млн лімфоцитів.

Дозріває залоза до віку 12—15 років, після чого починається так звана *фізіологічна інволюція*: зменшується зона кіркової речовини, знижується тимоцитопоез, продукція гормонів. Крім вікової, фізіологічної, необоротної інволюції розрізняють ще й *акцидентальну, оборотну інволюцію* за груднинної залози, що може розвинути в будь-якому віці (особливо в дітей) під впливом різних стресових впливів (психоемоційних, екологічних, лікарських тощо). Вікова, як і акцидентальна, інволюція за груднинної залози може бути причиною розвитку вторинної імунологічної недостатності.

За груднинна залоза продукує декілька гормонів, із них найбільш вивчено наступні:

1. Тимозин (фракція 5) містить приблизно 30 термостабільних поліпептидів із різною молекулярною масою. За міграційними властивостями поділено на 3 класи: 1) α -тимозини — α_1 , α_5 і α_7 (ізоелектр. точка — $< 5,5$); 2) β -тимозини — β_3 і β_4 ($5,5-7,0$); 3) γ -тимозини ($> 7,0$).

Таким чином, тимозин 5 включає: а) продукти руйнування тимоцитів; б) лімфокіни, продуковані тимоцитами; в) прямі гормони, продуковані епітеліальними клітинами за груднинної залози, — α_1 , α_5 , α_7 і β_3 , β_4 -поліпептиди.

Тимозин 5 відновлює імунну відповідь, посилює лімфоцитопоез, спричинює лімфоцитоз, стимулює антитілоутворення, протипухлинний імунітет, функцію Т-хелперів, супресорів і кілерів. Тимозин, на відміну від інших активних речовин за груднинної залози, підвищує рівень цГМФ і не впливає на цАМФ.

2. **Тимопоетин I і II** розрізняють за двома амінокислотними залишками. Активний центр тимопоетину — пептид, що відповідає 20—41-й позиціям амінокислот. Синтезовано мінімальний фрагмент (32-га—36-та позиції амінокислот), який зберігає активність тимопоетину, — TP5. Під впливом тимопоетину в претимічних лімфоцитах підвищується рівень цАМФ, а в периферійних — цГМФ. На В-клітини гормон не діє. Тимопоетин — імуномодулятор, оскільки здатний стимулювати і пригнічувати імунні реакції. Очевидно, для прояву біоактивності тимопоетину необхідні ще якісь речовини тимічної природи, оскільки він не відновлює імунокомпетентність неонатально тимектомованих тварин.

3. **Тимічний гуморальний фактор (ТГФ)** — термолабільний поліпептид з масою $3,2 \cdot 10^3$ D, що має 31 амінокислотний залишок.

Стимулює Т-систему: реакцію трансплантат проти хазяїна (РТПХ), реакцію бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) на фітогемаглютинін (ФГА) і конканавалін А (КонаА), міграцію Т-клітин, скасовує вастингсиндром у тимектомованих тварин, посилює Т-кілери і Т-хелпери. Клітина-мішень для нього — Т-лімфоцит. Механізм дії типовий для пептидних гормонів — через аденілатциклазну систему.

4. **Тимулі, або сироватковий тимічний фактор (СТФ)** виділено із сироватки крові; молекулярна маса — $8,57 \cdot 10^2$ D. Отримано синтетичний аналог. У людини постійний рівень СТФ тримається до віку 20 років, потім починає знижуватися і до 50 років зникає. Для його синтезу потрібний цинк. У сироватці крові є спеціальний білок-носії для СТФ (подібний до альбуміну або преальбуміну). Бере участь у диференціюванні як претимічних, так і посттимічних лімфоцитів; *in vitro* стимулює утворення Т-супресорів і Т-хелперів.

Отже, спільною рисою для всіх перерахованих гормонів загруднинної залози є їх участь у процесах диференціювання Т-лімфоцитів, можливо, на різних його етапах.

Групою українських учених на чолі з І.А. Безверщенко із залози виділено так звану **лімфоцитозстимулювальну речовину (ЛСР)** — низькомолекулярний неполіпептидний фактор. Складається з двох груп речовин із молекулярною масою $6-7 \cdot 10^2$ D і $1,5-2 \cdot 10^2$ D. ЛСР виявлено у 5-й фракції, оскільки її не осаджено амонію сульфатом. Основна функція ЛСР — індукція проліферації Т-лімфоцитів як у залозі, так і на периферії; активація репаративної регенерації Т-лімфоцитів (збільшення кількості Т-клітин у залозі) й активізація їх міграції в селезінку і лімфатичні вузли. Під впливом ЛСР утворюються всі класи Т-лімфоцитів — кілери, супресори і хелпери.

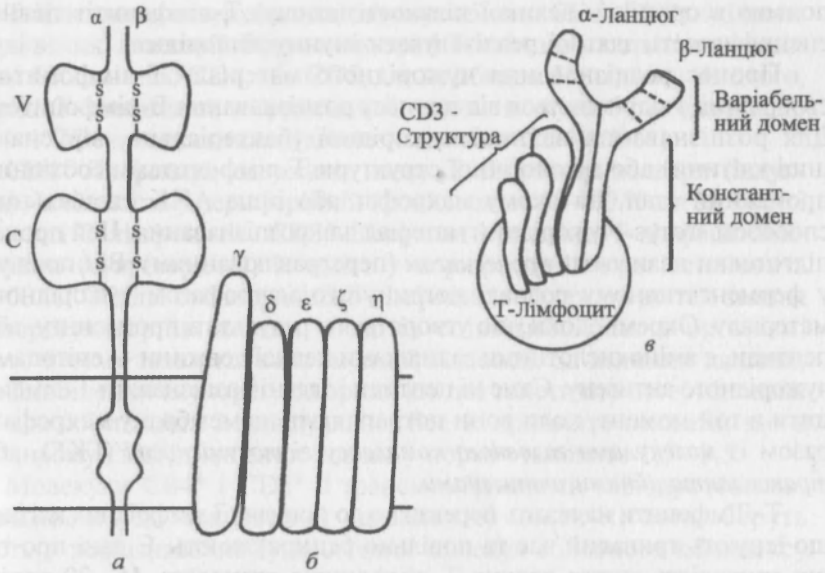
Ефект — дозозалежний: малі дози стимулюють, великі — пригнічують. Пригнічення відбувається за рахунок збільшення кількості Т-лімфоцитів-супресорів. Ця властивість ЛСР — підсилювати функцію Т-лімфоцитів-супресорів — лягла в основу механізму дії препарату «Вілозен», отриманого в Україні з ЛСР і використовуваного під час лікування алергійних захворювань для пригнічення продукції реакінових (IgE) антитіл.

Після завершення етапу антигеннезалежного диференціювання в за груднинній залозі спочиваючі зрілі Т-лімфоцити, готові до зустрічі з антигеном, через кровотік «розселяються» у певних ділянках периферійної лімфатичної системи. Ці місця одержали назву *тимусзалежних зон (Т-зон) вторинних лімфоїдних органів*. До них належать паракортикальна зона лімфатичних вузлів, багата на посткапілярні венули, що забезпечують рециркуляцію лімфоцитів, а також періартеріальні муфти лімфатичних фолікулів селезінки (біла пульпа).

Як уже згадувалося, на поверхні всіх Т-лімфоцитів є спеціальний інструмент, за допомогою якого відбувається розпізнавання чужорідного матеріалу — ТАГРР (мал. 1).

Цей рецептор — гетеродимер, утворений двома поліпептидними ланцюгами. Велика частина кожного з двох ланцюгів рецептора перебуває поза клітиною і згорнута у вигляді двох доменів — варіабельного (V) і константного (C). Більшість Т-лімфоцитів несє рецептори, що складаються з α - і β -ланцюгів (мал. 1, а). Іноді такі Т-лімфоцити називають « α - β -Т-лімфоцити». Саме варіабельний домен забезпечує існування величезної кількості рецепторів різної специфічності, що дає змогу розпізнати будь-який чужорідний матеріал, який потрапив до організму. Обов'язковою умовою є наявність на одному Т-лімфоциті рецептора (точніше рецепторів), здатного розпізнати тільки один антиген. Уже після розпізнавання для реалізації повноцінної імунної відповіді такий Т-лімфоцит піддається проліферації (розподілу), у результаті чого з одного Т-лімфоцита утвориться цілий клон (група) клітин із такою самою специфічністю, що й початковий Т-лімфоцит.

У всіх Т-лімфоцитів, що несуть ТАГРР, останній нековалентно зв'язаний у єдиний комплекс із п'ятьма трансмембранними білками: γ , δ , ϵ , ζ , η (мал. 1, б), які нині позначають як єдину диференційну молекулу CD3. Найважливіша функціональна роль молекули CD3 полягає в тому, що вона бере участь у передачі сигналу від власне α -, β -ланцюгів, які розпізнають антиген, усередину клітини, запускаючи процес її активації з наступною проліферацією. Таким чином,



Мал. 1. Схематичне зображення будови ТАГРР (пояснення в тексті)

Примітки. Щоб спростити «картинки» на наступних малюнках, необхідно використовувати лише стилізоване зображення Т-лімфоцита з його антигенрозпізнавальним рецептором (в). Тому на схемі CD3-структуру відтворено у вигляді трьох, а не п'яти пептидів

ТАГРР — це комплекс, що складається з α -, β -ланцюгів і молекули CD3, який включає п'ять мембранних білків, і весь цей комплекс варто розглядати як єдину функціональну структуру (згідно з Міжнародною класифікацією всі основні антигенні маркери лімфоцитів та інших клітин імунної системи зведено в групи і позначено як **кластери диференціювання**, або CD (cluster of differentiation). Набір різних CD на поверхні окремої клітини формує її **фенотип** (поверхневу характеристику).

Підсумовуючи вище викладене, можна зазначити наступне:

1. На мембрані зрілих спочиваючих Т-лімфоцитів є ТАГРР із певною антигенною специфічністю, яка не залежить від того, зустрічався раніше організм із даним антигеном чи ні.

2. Зустріч Т-лімфоцита зі специфічним антигеном визначає новий етап у житті Т-лімфоцита — етап антигензалежного диференціювання (на відміну від антигеннезалежного в загруднинній залозі).

3. Розпізнавання специфічного антигену призводить до активації Т-лімфоцита і наступної його проліферації, яка завершується

появою в організмі великої кількості (клону) Т-лімфоцитів певної специфічності, здатної реалізовувати імунну відповідь.

Процес розпізнавання чужорідного матеріалу Т-лімфоцитом своєрідний і відрізняється від процесу розпізнавання В-лімфоцитом. Для розпізнавання великої чужорідної (бактеріальна, вірусна й інші клітини) або аутологічної структури Т-лімфоцитам необхідний проміжний етап, на якому макрофаг або інша АПК спеціальним способом «готує» чужорідний матеріал для розпізнавання. Цей процес підготовки називають *процесингом* (перетравлюванням). Він полягає у ферментативному розпаді поглинутого макрофагом чужорідного матеріалу. Окремі блоки, що утворюються в результаті процесингу, або пептиди, є амінокислотними залишками певної довжини — епітопами чужорідного антигену. Саме ці пептиди і здатні розпізнавати Т-лімфоцити в той момент, коли вони потрапляють на мембрану макрофага разом із *молекулами головного комплексу гістосумісності* (ГКГ), або *трансплантаційними антигенами*.

Т-Лімфоцити належать переважно до популяції лімфоїдних клітин, що існують тривалий час та повільно рециркулюють. Є дані про те, що тривалість життя деяких Т-лімфоцитів становить 15–20 років. Оскільки в дорослому стані заміщення серед популяції Т-лімфоцитів незначне, то ушкодження в цій частині імунної системи важко відновлюються і мають серйозні наслідки. Наприклад, видалення загруднинної залози в період онтогенезу призводить до розладу в імунній системі, який проявляється порушенням клітинних реакцій організму і зниженням продукції імуноглобулінів (антитіл) на тимус-залежні антигени. На частку Т-лімфоцитів у периферійній крові припадає 55–75 % від загальної кількості лімфоцитів, у селезінці — 60 %, а в лімфатичному вузлі — 70 %.

Крім ТАГРР на поверхні всіх Т-лімфоцитів також є:

- рецептор до еритроцита барана (на сьогодні його ототожнюють із CD2-структурою);
- рецептор до Т-мітогенів: фітогемаглютиніну (білок рослинного походження, отриманий із квасолі) і КоНА;
- рецептори до ІЛ-1, ІЛ-2;
- трансплантаційні антигени I класу.

Це далеко не повний перелік антигенів і рецепторів, наявних на поверхні Т-лімфоцитів.

Розмаїття функцій, які виконують Т-лімфоцити в рамках імунної відповіді організму, пов'язане з існуванням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, «запрограмованих» на реалізацію конкретного завдання з метою підтримання імуногемеостазу.

Т-Клітини за поверхневими глікопротеїнами CD4 і CD8 поділяють на дві великі категорії. Відомо, що зрілі Т-клітини мають тільки один із цих білків — або CD4, або CD8, але не обидва. На відміну від цього, незрілі Т-лімфоцити загруднинної залози можуть бути одночасно CD4- і CD8-позитивними (двопозитивними CD4⁺CD8⁺).

CD4⁺-Лімфоцити одержали назву **Т-лімфоцити-хелпери (індуктори)**, їх кількість у периферійній крові досягає 55—60 % від загальної кількості Т-лімфоцитів. CD8⁺-Лімфоцити названо **Т-лімфоцитами-кілерами (супресорами)**, їх вміст у периферійній крові становить 20—30 %. Обидві субпопуляції Т-лімфоцитів належать до так званих імунорегуляторних клітин, і від їх співвідношення в організмі багато в чому залежить сила імунної відповіді. За деякими даними, співвідношення імунорегуляторних клітин генетично детерміноване й у кожної людини індивідуальне. Все ж прийнято вважати, що в середньому співвідношення клітин у нормі становить 1,5—3,5.

Молекули СВ4⁺ і CD8⁺ є трансмембранними глікопротеїнами, їх відносять до так званих адгезивних молекул, вони беруть участь у розпізнаванні аутологічних молекул головного комплексу гістосумісності, а також у механізмах передачі сигналу всередину лімфоцита в момент кооперації Т-лімфоцитів і АПК під час антигенного розпізнавання.

CD4⁺-Лімфоцити виконують головним чином хелперну функцію, однак слід зазначити, що за деяких обставин CD4⁺-клітини можуть виконувати і кілерну функцію. Виконуючи свою основну хелперну функцію, вони допомагають, по-перше, В-клітинам перетворюватися на плазматичну антигенпродукувальну клітину; по-друге — CD8⁺-лімфоцитам — на зрілу цитотоксичну Т-клітину; по-третє, макрофагам здійснювати ефекти гіперчутливості сповільненого типу. Зазначені функції Т-лімфоцитів-хелперів реалізуються за рахунок того, що вони у свою чергу поділяються на дві субпопуляції — 1-го і 2-го типів, які виконують різні хелперні функції за рахунок продукції різних цитокінів — інтерлейкінів.

Т-Лімфоцити-хелпери *1-го типу* (Th1) продукують γ -ІНФ, ІЛ-2 і ПНФ. Зазначені цитокіни активують макрофаги, ПК-клітини, дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів, забезпечуючи переважний розвиток клітинної імунної відповіді, у тому числі при внутрішньоклітинній інфекції.

На противагу цьому, Т-лімфоцити-хелпери *2-го типу* (Th2) продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 і ІЛ-13, які відповідають за розвиток гуморальної відповіді, у тому числі за продукцію ІgЕ. Крім того, ІЛ-10 виявляє інгібуєчий ефект стосовно Th1.

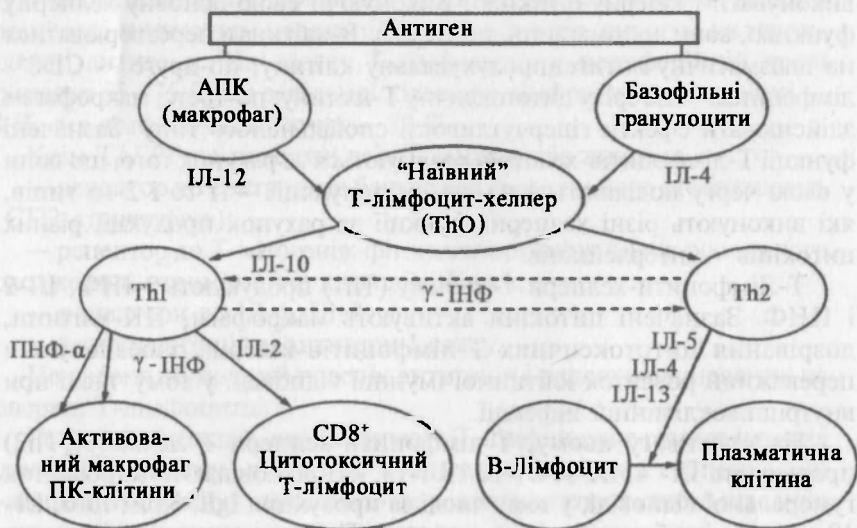
Th1 і Th2 відрізняються не тільки за здатністю продукувати різні цитокіни, але і за наявністю на своїй поверхні різних активаційних маркерів. Так, після активації на мембрані Th2 експресується CD30 (молекула, яку відносять до родини рецепторів для ПНФ), а на поверхні активованих Th1 з'являється LAG-3 (молекула із суперродини імуноглобулінів).

Одним із найважливіших регуляторних цитокінів, які підтримують баланс між Th1 і Th2, є ІЛ-12, продукований макрофагами. ІЛ-12 збільшує кількість Th1, допомагаючи в такий спосіб макроорганізму захиститися від мікроорганізмів, контрольованих клітинною імунною відповіддю. Інший важливий регуляторний компонент — це γ -ІНФ, який пригнічує функціонування Th2.

Зі свого боку, Th2 можуть продукувати ІЛ-10, що є супресивним інтерлейкіном і пригнічує функцію Th1. На сьогодні прийнято вважати, що цитокіни, продуковані Th1 і Th2, використовують як аутокринні фактори і як фактори, здатні зумовити *реципрокну супресію* (взаємне пригнічення функції).

На схемі 6 подано диференціювання Th1 і Th2 зі спочиваючої недиференційованої хелперної клітини. Як видно зі схеми, на ранніх етапах імунної відповіді під впливом ІЛ-12, продукованого АПК, диференціювання Th0 відбувається переважно в бік дозрівання Th1,

Схема 6. Диференціювання Т-лімфоцитів-хелперів 1-го та 2-го типу (Th1 і Th2)



які починають продукувати ІЛ-2, γ -ІНФ і ПНФ- α . У разі впливу на Th0 ІЛ-4, продукованого тканинними базофілами і базофільними гранулоцитами крові, Th0 починають диференціюватися в Th2 і продукувати свій цитокінетичний профіль: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13. γ -ІНФ і ІЛ-10 здатні реципрокно пригнічувати функціонування Th1 і Th2.

ІЛ-12 здатний не тільки впливати на дозрівання Th1, але і стимулювати їх проліферацію як паракринний фактор. Так само діє і ІЛ-4 на Th2: він спочатку індукує диференціювання Th2, а потім, уже як аутокринний фактор, сприяє їх проліферації.

Виявлено, що Th1 і Th2 відповідальні за розвиток різних імунітопатологічних реакцій у людини. Так, наприклад, функція Th1 переважає при множинному (розсіяному) склерозі, інсулінозалежному цукровому діабеті, аутоімунному тиреоїдиті, хворобі Крона, гострому відторгненні алотрансплантата, невиношуванні плода тощо. У свою чергу функція Th2 переважає при нормальному перебігу вагітності, трансплантаційній толерантності, ідіопатичному легеневому фіброзі, системному склерозі, що прогресує, у ВІЛ-інфікованих зі швидким прогресуванням захворювання, а також при алергійній патології.

Таким чином, Th1 і Th2 є найважливішими субпопуляціями Т-лімфоцитів, від функціонального балансу яких залежить спрямованість імунної відповіді в нормі й особливості клінічних проявів у період розвитку імунітопатології. На цій підставі Т-хелпери одержали назву «диригенти імунної відповіді». У табл. 2 подано порівняльну характеристику Т-лімфоцитів-хелперів обох типів.

Інша субпопуляція Т-лімфоцитів, кількісно менша, несе на своїй поверхні відмінну ознаку у вигляді молекули CD8 і належить, як уже згадувалося, до Т-лімфоцитів-кілерів (супресорів). Така подвійна назва означає, що ця субпопуляція Т-лімфоцитів може диференціюватися або в Т-кілер (цитотоксичний

Таблиця 2. Порівняльна характеристика Th1 і Th2

| Властивості | Th1 | Th2 |
|---|-----|-----|
| Продукція ІЛ-2, ІНФ, ПНФ- α | + | - |
| Продукція ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 і ІЛ-13 | - | + |
| Посилення клітинного імунітету і гіперчутливості сповільненого типу | + | - |
| Посилення продукції антитіл | - | + |
| Стимуляція під впливом ІЛ-12 | + | - |
| Стимуляція під впливом ІЛ-4 | - | + |

T-лімфоцит), або T-супресор і виконувати різні функції залежно від потреб організму.

Донедавна беззаперечно визнавали існування CD8⁺-супресорних клітин, що разом із CD4⁺-клітинами належали до імунорегуляторних субпопуляцій. Однак дані останніх років, особливо відкриття Th1 і Th2, внесли деякі сумніви щодо існування постульованих раніше супресорних CD8⁺-клітин, хоча функціональних доказів достатньо. У зв'язку з цим передбачено, що здатність Th2 продукувати супресорний ІЛ-10 і є тим моментом, який дозволяє Th1 і Th2 без участі інших клітин реалізовувати регуляторний потенціал імунної відповіді.

Майбутні дослідження покажуть, чи існує морфологічно окреслений тип T-лімфоцитів-супресорів, чи імунорегуляторна роль буде цілком закріплена за співвідношенням субпопуляцій Th1 і Th2. Проте сьогодні продовжують вважати, що CD8⁺-клітини-кілери (супресори) існують, а співвідношення Th:Ts є важливим імунорегуляторним індексом, який відіграє значну роль у підтриманні нормальної імунної відповіді. Більш того, недавно отримано докази існування морфологічної структури на поверхні CD8⁺-клітин, за допомогою якої цю субпопуляцію можна поділити на дві, функціонально різні групи клітин: кілери і супресори. За наявними даними, для T-кілерів характерним є поверхневий фенотип CD8⁺CD28⁺, а для T-супресорів — CD8⁺CD28⁻ (M.E. North і співавт., 1998).

Отже, насамперед охарактеризуємо CD8⁺-лімфоцити, які виконують цитотоксичні функції. Ці лімфоцити реалізують специфічні клітинні реакції імунітету: беруть участь у механізмах відторгнення алотрансплантатів, реакціях аутоімунітету, руйнують вірусинфіковані і пухлинні клітини.

Таким чином, T-лімфоцит-кілер — основна ефекторна клітина клітинно-опосередкованого імунітету, яка здійснює лізис мішеней, забезпечує генетичну сталість внутрішнього середовища організму.

Нагадаємо, що в периферійній крові і у вторинних лімфоїдних органах T-кілер перебуває в стані спокою, — так звана зріла спочиваюча CD8⁺-клітина. Для того щоб відбулося її диференціювання в зрілий T-кілер, здатний здійснювати кілінговий ефект, потрібно кілька умов. По-перше, необхідно розпізнати чужорідний антиген; по-друге, потрібен час для створення клону специфічних T-кілерів, здатних справити відчутний вплив. Для розпізнавання чужорідного антигену в CD8⁺-клітині, так само як і в CD4⁺, є антигенрозпізнавальний клітинний рецептор у комплексі з CD3-структурою. Так само, як і у випадку з CD4⁺-клітиною (хелпером), CD8⁺-клітина (кілер) розпізнає

не весь чужорідний антиген, а його блоки, так звані домінантні пептиди, розташовані на поверхні АПК у поєднанні з молекулами ГКГ. Однак існує принципова відмінність у «роботі» $CD4^+$ -клітин (хелперів) і $CD8^+$ -клітин (кілерів) під час розпізнавання антигенів.

Так, $CD4^+$ -клітини (Т-лімфоцити-хелпери) можуть розпізнати чужорідний пептид, лише якщо він поєднаний (презентується) із молекулами гістосумісності II класу на поверхні АПК. У нормі в організмі таких клітин небагато — це моноцити-макрофаги, В-лімфоцити і дендритні клітини, які здатні поглинати чужорідний матеріал, що потрапив до організму, переробляти (процесувати) його за допомогою цілої низки ферментів, розрізаючи антиген на блоки-пептиди, а потім транспортувати їх із глибини клітини на її поверхню разом із молекулами гістосумісності II класу. Тільки після цього $CD4^+$ -клітина (хелпер) зможе розпізнати ці чужорідні, так звані *екзогенні*, пептиди; це спричинить активацію і проліферацію $CD4^+$ -клітин із наступним диференціюванням на Th1 і Th2, про що вже згадувалося.

Зовсім інакше відбувається розпізнавання пептидів $CD8^+$ -клітиною (Т-лімфоцитом-кілером). Основна відмінність полягає в тому, що пептид подано для розпізнавання (презентовано) у складі молекули гістосумісності I класу, а не II класу, як для хелперів. Це дуже важливий момент, оскільки молекули гістосумісності I класу присутні на всіх ядерних клітинах організму. Виходячи з цього, всі зміни гомеостазу організму, що відбуваються на внутрішньоклітинному рівні, будуть відображатися на мембрані клітини у вигляді так званих *ендогенних* пептидів, які перебувають у складі молекул гістосумісності I класу. Та або інша зміна гомеостазу клітини перетворює її на чужорідну (наприклад, мутація, ураження вірусом тощо). $CD8^+$ -Клітина (кілер) розпізнає це за пептидами, проактивується і зруйнує таку змінену клітину. Таким чином, $CD8^+$ -Т-клітина (кілер), яка розпізнає ендogenous пептиди в складі молекул гістосумісності I класу, які є на мембрані всіх ядерних клітин організму, виконує своєрідну цензорну функцію, що дозволяє імунній системі здійснювати контроль за станом внутрішнього середовища організму. Варто додати, що за допомогою молекул гістосумісності I класу презентовано також екзогенні пептиди, «зроблені» із внутрішньоклітинних паразитів, наприклад вірусів.

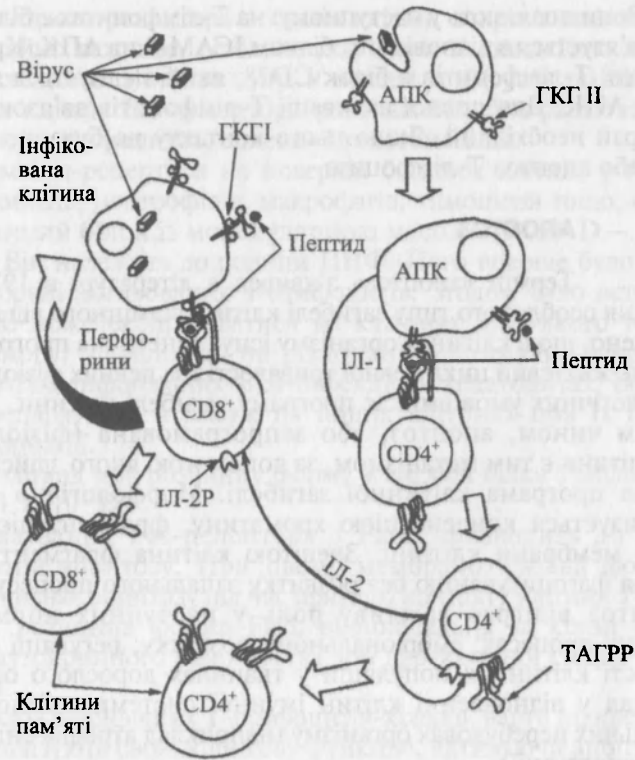
Існує ще одна умова, необхідна для дозрівання цитотоксичних $CD8^+$ -клітин: після розпізнавання чужорідного пептиду ці клітини повинні одержати додатковий сигнал від $CD4^+$ -клітин (хелперів), що дозволить їм ділитися (проліферувати), у результаті чого з однієї

клітини утвориться цілий клон (група) клітин, які володіють однією специфічністю і достатнім потенціалом для реалізації клітинної імунної відповіді. Звідси стає зрозумілим, наскільки важлива здатність клітин проліферувати. Сигнал до проліферації $CD4^+$ -клітина (хелпер) подає за допомогою ІЛ-2, який вона продукує; для сприйняття цього сигналу на $CD8^+$ -клітині (кілері) є рецептор до ІЛ-2.

Більш точна хронологія подій полягає в наступному. Після поглинання антигену активованій макрофаг серед іншого продукує ІЛ-1, одне з основних завдань якого — «змусити» Т-лімфоцити-хелпери продукувати ІЛ-2. Одночасно під впливом ІЛ-1 на поверхні лімфоцитів з'являється рецептор до ІЛ-2. Якщо імунна відповідь піде клітинним шляхом, то Т-лімфоцит-кілер після розпізнавання чужорідного пептиду одержить додатковий сигнал у вигляді ІЛ-2 і почне проліферувати.

Розглянемо цитотоксичну реакцію на прикладі руйнування вірусінфікованих клітин (див. мал. 2). У разі появи в організмі вірусінфікованих клітин, $CD8^+$ -Т-лімфоцити (кілери) розпізнають вірусний антиген, презентований їм разом із молекулою ГКГ класу I на поверхні цієї клітини. У свою чергу $CD4^+$ -Т-лімфоцит (хелпер) розпізнає вірусний антиген, презентований йому з молекулою ГКГ класу II АПК, наприклад макрофага. Одночасно макрофаг продукує ІЛ-1, який запускає інтерлейкіновий каскад. Хелперний Т-лімфоцит секретує ІЛ-2, що дозволяє попереднику цитотоксичної $CD8^+$ -Т-клітини проліферувати, що призводить до утворення клону вірусспецифічних клітин-кілерів. Надалі цитотоксичні Т-клітини руйнують вірусінфіковані клітини. Одночасно з клітинною відповіддю на вірус розвивається і гуморальна відповідь, яка завершується продукцією специфічних антитіл. Тут також дуже важлива роль $CD4^+$ -клітин (хелперів).

Механізм цитолітичної дії Т-лімфоцитів-кілерів нині подано в такий спосіб: на першому етапі (програмування лізису) між клітиною-ефектором (кілером) і клітиною-мішенню встановлено специфічний контакт; на другому етапі (летального удару) клітини-кілери впливають літично на клітини-мішені; на третьому (заклучному) етапі здійснюється безпосереднє ушкодження клітин-мішеней. Під час цитотоксичної реакції руйнуються тільки клітини-мішені: кілерні клітини після летального удару відокремлюються від клітин-мішеней. Таким чином, Т-кілери лише запускають цитолітичну реакцію, але не беруть участі в безпосередньому руйнуванні клітин-мішеней. Сама кілерна клітина може брати участь у послідовному руйнуванні кількох клітин-мішеней, залишаючись при цьому непошкодженою та функціонально активною.



Мал. 2. Етапи «дозрівання» цитотоксичних Т-лімфоцитів ($CD8^+$ -клітин) при вірусній інфекції (пояснення в тексті)

Убиті вірусні вакцини не активують $CD8^+$ -Т-клітини (кілери), тому що вірус не реплікується в ураженій клітині, і, отже, вірусні епітопи (пептиди) не презентуються в асоціації з молекулами ГКГ класу I і не розпізнаються $CD8^+$ -клітинами.

Варто врахувати, що активування Т-клітини не є простою функцією «включення—виключення». Зв'язування епітопів (пептидів) Т-клітинним розпізнавальним рецептором може призводити або до повної активації Т-клітин, або до часткової, чи, нарешті, не спричинює активацію. Все це залежить від того, на якому етапі перериваються сигнали трансдукції, що йдуть усередину клітини, тобто наскільки даний пептид-епітоп може індукувати цей сигнал трансдукції.

Для більшої стабілізації Т-лімфоцитів і АПК, що взаємодіють між собою, в імунній відповіді необхідні також так звані *стимулювальні*

сигнали. Вони полягають у наступному: на Т-лімфоцитах є білок LFA-1, який зв'язується з відповідним білком ICAM-1 на АПК. Крім того, на поверхні Т-лімфоцитів є білок CD28, який з'єднується з білком CD80 на АПК. Для повної активації Т-лімфоцитів зв'язок CD28 і CD80 вкрай необхідний. Якщо цього контакту не буде, то настане анергія, або апоптоз Т-лімфоцита.

АПОПТОЗ

Термін «апоптоз» з'явився в літературі в 1972 р. на позначення особливого типу загибелі клітин, відмінного від некрозу. Встановлено, що в клітинах організму існує генетична програма, яка забезпечує життєвий цикл певної тривалості і за певних фізіологічних або патологічних умов вмикає програму загибелі клітини.

Таким чином, апоптоз, або запрограмована (фізіологічна) смерть клітини є тим механізмом, за допомогою якого здійснюється генетична програма клітинної загибелі. Морфологічно апоптоз характеризується конденсацією хроматину, фрагментацією ДНК і зміною мембрани клітини. Зрештою клітина фрагментується і піддається фагоцитованню без розвитку запального процесу.

Апоптоз відіграє важливу роль у наступних нормальних біологічних процесах: ембріональному розвитку; регуляції складу і чисельності клітинних популяцій у тканинах дорослого організму (наприклад у відновленні клітин імунної системи); різного роду гормональних перебудовах організму (наприклад атрофія ендометрія під час менструації).

Важлива роль апоптозу і при різних патологічних процесах. Найповніше її вивчено при розвитку пухлин. З одного боку, розвиток пухлини (гіперплазія) у деяких випадках може бути наслідком не посилення мітозу, а послаблення апоптозу. З іншого боку, посилення апоптозу має значення при регресії пухлин — сьогодні це один з актуальних напрямків лікування пухлин.

Таким чином, апоптоз є загальним механізмом регульованої (запрограмованої) загибелі клітин під час перебігу нормальних і патологічних процесів.

Які ж структури з боку імунної системи і клітини-мішені беруть участь в активації механізму апоптозу?

Одним із мембранних клітинних рецепторів, відповідальних за контрольований тканинний гомеостаз і імунну відповідь, є білок із молекулярною масою 45 кД, що одержав назву *Fas-рецептора* (CD95/APO-1). Він експресується на клітинах багатьох тканин, у тому числі селезінки, лімфатичних вузлів, печінки, легенів, нирок, яечників тощо.

Роль цього рецептора в «долі» клітин, зокрема гемопоетичних, надзвичайно важлива, оскільки пов'язана зі швидкістю дозрівання і відновлення клітинного пулу. У мишей із відсутністю на мембрані імунних клітин Fas-рецептора розвивалися генералізована лімфаденопатія, лімфоцитоз, сплено- і гепатомегалія.

Крім Fas-рецептора на поверхні багатьох клітин, у тому числі Т-лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів, тимоцитів тощо, є ще один мембранний білок із молекулярною масою $4,0 \cdot 10^4$ D — Fas-ліганд (FasL). Він належить до родини ПНФ. Його вперше було виявлено на мембрані активованих Т-лімфоцитів. Згодом було встановлено, що FasL може експресуватися на клітинах будь-якого типу (крім зазначеного) у відповідь на різноманітні стимули, наприклад на макрофагах, інфікованих ВІЛ-інфекцією, гепатоцитах, оброблених хіміопрепаратами, а також на інших клітинах при їх пухлинній трансформації.

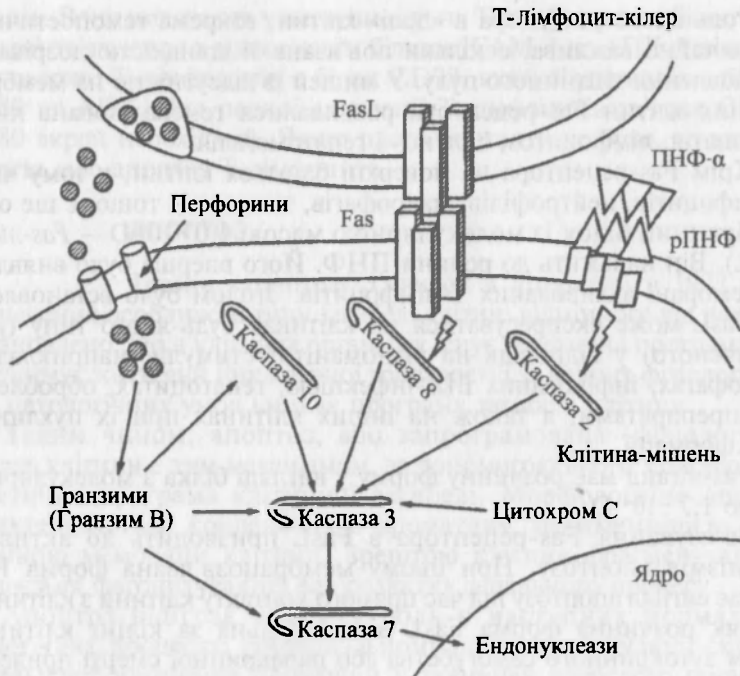
Fas-ліганд має розчинну форму у вигляді білка з молекулярною масою $1,7 \cdot 10^4$ D.

Зв'язування Fas-рецептора з FasL призводить до активації механізмів апоптозу. При цьому мембранозв'язана форма FasL вмикає сигнал апоптозу під час прямого контакту клітини з клітиною, тоді як розчинна форма FasL відповідальна за кілінг клітин за типом аутокринного самогубства або паракринної смерті прилеглої клітини.

Щодо специфічних Т-лімфоцитів-кілерів, варто підкреслити, що вони реалізують свою кілінгову функцію, активуючи апоптоз, двома незалежними шляхами.

Перший шлях індукції апоптозу — впровадження в клітину-мішень перфорингранзимвмісних гранул (мал. 3).

Після специфічного розпізнавання $CD8^+$ -Т-клітиною за рахунок її антигенрозпізнавального рецептора чужорідного пептиду, розташованого на мембрані клітини-мішені в складі молекули гістосумісності класу I, у $CD8^+$ -клітині (кілері) утвориться спеціальний білок *перфорин*, здатний формувати пори в мембрані клітини-мішені. Крім того, у $CD8^+$ -клітині утворюється ціла родина серинових протеаз, зібраних у гранули і названих *гранзимами*; найважливішу роль із них відіграє гранзим В. На етапі летального удару («поцілунку смерті») під час взаємодії Т-кілера і клітини-мішені перфорин ушкоджує («пунктує») мембрану клітини-мішені, і розчинні гранзими потрапляють усередину клітини. Тут вони активують цілу серію цистеїнових протеаз — каспаз (на сьогодні їх відомо 10). У результаті «увімкнено» механізм апоптозу, який завершується активацією ендонуклеаз і фрагментацією ядра (див. мал. 3).



Мал. 3. Летальний удар («поцілунок смерті») Т-лімфоцита-кілера

Примітка. Гранзим, зокрема гранзим В, активує каспазу 10; взаємодія Fas і FasL активує каспазу 8; взаємодія ПНФ-α і ПНФ активує каспазу 2. Усі вони у свою чергу здатні активувати каспазу 3. Цю каспазу активує також цитохром С. Каспаза 3 активує каспазу 7, яка у свою чергу активує ядерні ендонуклеази, що призводить до загибелі клітини. Крім того, гранзим В здатний прямо активувати каспазу 3 і каспазу 7

Таким чином, описана вище дегрануляція цитотоксичних Т-лімфоцитів і перфориніндукований апоптоз клітин є завершальним етапом специфічного процесу, який вимагає попередньої взаємодії Т-клітинного рецептора і комплексу «молекула ГКГ — пептид для розпізнавання специфічної клітини-мішені». Дотепер цей механізм руйнування клітин під впливом Т-лімфоцитів-кілерів вважають класичним у разі розвитку реакції відторгнення аlogenних трансплантатів, аутоімунної патології, руйнування вірусінфікованих і пухлинних клітин.

Другий шлях індукції апоптозу — зв'язування FasL, наявного на поверхні CD8⁺-клітини (кілера), із Fas-рецептором на поверхні відповідної клітини-мішені.

Одночасно з першим, специфічним, механізмом клілінгу Т-кілер «вмикає» другий, неспецифічний, за рахунок зв'язування свого FasL з Fas-рецептором клітини-мішені. Це також призводить до активації цистеїнових протеаз і включення механізму апоптозу.

Подібний механізм загибелі клітини розвивається ще й під впливом ПК-клітин, ПНФ- α і цитохрому С (останній визволено мітохондріями стресованої клітини-мішені; див. мал. 3).

Т-ЛІМФОЦИТИ-СУПРЕСОРИ

Надзвичайно важливою регуляторною функцією Т-лімфоцитів є пригнічення (супресія) імунної відповіді — найбільш суперечлива з усіх функцій лімфоцитів. Як згадувалося вище, сьогодні піддано сумніву існування Т-лімфоцитів-супресорів як морфологічно окресленої субпопуляції Т-клітин. Проте визнано, що певні Т-клітини можуть супресувати (пригнічувати) імунну відповідь, зокрема продукцію антитіл. Порушення такої регуляторної функції може призводити до необмеженої продукції антитіл стосовно власних антигенів і зрештою виявитися причиною аутоімунного захворювання. Щодо конкретних субпопуляцій, які реалізують супресорні функції, є докази того, що в деяких ситуаціях супресорну функцію можуть виконувати CD8⁺-клітини, однак інгібіторні лімфокіни, продуковані субпопуляціями Th1 і Th2, також відіграють значну роль у пригніченні імунної відповіді. Якщо продукується ІЛ-10 Th2, то буде пригнічуватися клітинна імунна відповідь, а якщо γ -ІНФ Th1 — гуморальна відповідь.

У будь-якому разі, за дисбалансу в кількості або активності CD4⁺- і CD8⁺-клітин механізми імунної відповіді буде порушено. Так, при лепроматозній лепрі спостерігають необмежену реплікацію мікобактерій лепри, яка відображає достатність сповільненої гіперчутливості стосовно мікробних антигенів, і, отже, недостатність клітинного імунітету стосовно цього організму. При цьому ж спостерігають надлишок CD8⁺-клітин. Доведено, що видалення певної кількості цих клітин може відновити клітинний імунітет у таких хворих і лімітувати розвиток лепроматозних бактерій.

При ВІЛ-індукованому синдромі набутого імунодефіциту (СНІД) співвідношення CD4⁺- і CD8⁺-клітин знижене внаслідок руйнування у хворих CD4⁺-клітин під впливом вірусу, що зумовив захворювання. При цьому збільшується кількість CD8⁺-клітин. Такий дисбаланс в імунорегуляторних субпопуляціях — зниження хелперної активності і підвищення супресорної — є причиною підвищення чутливості хворих на СНІД до опортуністичної інфекції і розвитку пухлин.

В-ЛІМФОЦИТИ

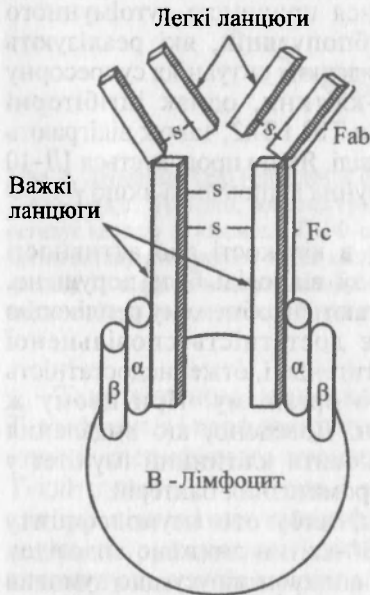
В-Лімфоцити здатні виконувати дві важливі функції:

- 1) диференціюватися в плазматичні клітини і продукувати антитіла;
- 2) виступати в ролі АПК.

Як гадувалося, у процесі ембріогенезу стовбурова клітина, із якої утворюються В-лімфоцити, мігрує в кістковий мозок, де і залишається протягом усього життя конкретної людини. Таким чином, у людини після народження В-лімфоцити утворюються зі стовбурової клітини в кістковому мозку під впливом кістково-мозкового мікрооточення і, на відміну від Т-лімфоцитів, не вимагають для свого дозрівання проходження через загруднинну залозу.

Дозрівання В-лімфоцитів відбувається в дві фази.

Перша фаза — антигеннезалежна, починається в кістковому мозку і завершується утворенням зрілого спочиваючого В-лімфоцита, відмінною рисою якого є наявність на його поверхні антигенрозпізнавального рецептора (мал. 4).



Мал. 4. Схематичне відтворення В-клітинного антигенрозпізнавального рецептора. Fab — антигензв'язувальний фрагмент; Fc — фрагмент, що кристалізується

Це мономерний IgM, який, на відміну від циркулюючого в крові IgM, є пентамером. Будова В-клітинного антигенрозпізнавального рецептора традиційна для молекули імуноглобуліну і характеризується наявністю важких і легких ланцюгів, з'єднаних між собою дисульфідними містками. Легкі і частина важких ланцюгів формують антигензв'язувальні фрагменти (Fab), за допомогою яких відбувається розпізнавання і зв'язування антигену. На відміну від антиген-розпізнавального клітинного рецептора, В-клітинний рецептор не вимагає перетворення антигену на пептиди, а може розпізнати суцільний антиген. Для передачі сигналу (трансдукції) у ядро (після зв'язування антигену з боків) від Fc-фрагмента В-клітинного антигенрозпізнавального рецептора існують білкові молекули, які отримали назву Ig-α і Ig-β. Вони виконують таку саму

функцію, як і CD3-структура в Т-клітинному антигенрозпізнавальному рецепторі.

Ознакою зрілості В-лімфоцита є наявність на його поверхні IgD, який у деяких випадках може виконувати функції рецептора для антигену.

В-лімфоцити здатні трансформуватися в лімфобласти (тобто проліферувати) під впливом поліклональних стимуляторів. Вибірним мітогеном для В-клітинної популяції лімфоцитів є ліпополісахарид (ЛПС). Специфічні мембранні маркери В-лімфоцитів — рецептори до Fc-фрагмента імуноглобуліну й активованого третього компонента комплекменту C3b.

У циркулюючій периферійній крові кількість В-лімфоцитів досягає приблизно 30% від загальної кількості лімфоцитів, тривалість їх життя невелика, становить кілька днів або тижнів. Щодня в периферійній крові з'являється приблизно 10^7 — 10^9 нових В-лімфоцитів. У лімфатичних вузлах В-лімфоцити локалізовані в гермінативних центрах, у селезінці — у білій пульпі (В-зони); виявлено В-лімфоцити також і в згрупованих лімфоїдних фолікулах (пейєрових бляшках) кишок.

Кожний імунологічно зрілий В-лімфоцит має на своїй поверхні антигенрозпізнавальний рецептор, який реагує лише з одним антигеном або з групою близькоспоріднених антигенів. Таким чином, в організмі кожного індивідуума є приблизно 10^7 — 10^9 різних специфічностей В-лімфоцитів. Взаємодіють із В-лімфоцитами лише ті антигени, які мають дуже близьку спорідненість до імуноглобулінових рецепторів на поверхні В-лімфоцита.

Імуноглобулінові молекули, розташовані на поверхні зрілого спочиваючого В-лімфоцита, можуть злушуватися і циркулювати в периферійній крові, формуючи в сукупності досить великий за кількістю пул ($\sim 5 \cdot 10^{16}$ в 1 мл) і специфічність природних антитіл. У разі потрапляння до організму будь-якого антигену (бактерії, віруси, розчинні антигени тощо) у циркулюючій крові йому протистоять ці природні антитіла. Деякі з цих антитіл мають достатню специфічність до антигену, що потрапив, і можуть зв'язуватися з ним, створюючи імунний комплекс. Імуноглобулін, що входить до складу імунного комплексу, зв'язує й активує систему комплекменту. Це призводить до активації фагоцитозу і, зрештою, до руйнування антигену. Таким чином, можна сказати, що вже на цьому етапі В-лімфоцити «допомагають» більш ефективно функціонувати захисним факторам природженого імунітету.

Одночасно з цим інша частина антигену зв'язується з мембранним В-клітинним антигенрозпізнавальним рецептором.

Після зв'язування антигенів В-клітини активуються, починають проліферувати і формувати клон специфічних плазматичних клітин. Така селекція В-лімфоцитів і перетворення їх на плазматичні клітини з наступною секрецією специфічних антитіл призводить до накопичення цих антитіл у периферійній крові. З цього моменту починається друга фаза диференціювання В-лімфоцитів — антигензалежна. Під час продукції імуноглобулінів відбувається переключення з одного класу імуноглобуліну на інший. Наприклад, після продукції IgM починає продукуватися IgG, потім IgA і IgE. Треба пам'ятати, що антигенна специфічність при цьому не змінюється. Сказане вище ілюструє функцію В-лімфоцитів як клітин, що продукують антитіла.

Як правило, для продукції антитіл В-лімфоцитами потрібна участь Т-лімфоцитів-хелперів ($CD4^+$ -клітин) — так звана *Т-залежна імунна відповідь*. Однак у деяких випадках В-лімфоцити здатні продукувати антитіла до антигенів без участі Т-хелперів. Таку імунну відповідь називають *Т-незалежною*. Тільки частина антигенів зумовлює Т-незалежну імунну відповідь — це насамперед капсулярні полісахариди бактеріальних клітин.

Т-НЕЗАЛЕЖНА ПРОДУКЦІЯ АНТИТІЛ

Незалежна від Т-лімфоцитів-хелперів ($CD4^+$ -клітин) стимуляція В-лімфоцитів — швидкий спосіб збільшення кількості природних антигенспецифічних антитіл, представлених тільки одним класом імуноглобулінів — IgM.

Стимуляція В-лімфоцитів без участі Т-клітин-хелперів може відбутися в тому разі, якщо агент, що потрапив до організму, має досить ригідну мембрану, а на ній — повторювані однакові антигенні детермінанти. Найкращим прикладом Т-незалежного антигену є поверхневі полісахаридні структури капсули бактеріальної клітини.

Підраховано, що один В-лімфоцит має на своїй поверхні 10^4 — 10^5 копій антигенрозпізнавального рецептора (тобто мембранної молекули IgM). Т-Незалежний антиген, що потрапив до організму, за рахунок своєрідності своїх повторюваних однакових антигенних детермінант окупє одночасно велику кількість розташованих поруч на мембрані антигенрозпізнавальних рецепторів. Великий комплекс, що утворився (кластер), надсилає сильний сигнал у ядро В-лімфоцита, який буде достатнім для його активації і наступного розподілу (хоча активація В-клітини відбувається без участі Т-хелперів, для В-лімфоцитів необхідні цитокіни, макрофаги).

Установлено, що протягом 5—6 днів розвитку первинної імунної відповіді в організмі утвориться клон специфічних В-лімфоцитів у

кількості 10^6 клітин, які протягом одного дня зможуть продукувати 10^{13} — 10^{14} антигенспецифічних молекул IgM.

Таким чином, незалежна від Т-клітин-хелперів ($CD4^+$ -клітин) стимуляція В-лімфоцитів має наступні особливості: 1) індукується за рахунок одночасного зв'язування великої кількості В-клітинних антигенрозпізнавальних рецепторів повторюваними однаковими антигенними детермінантами збудника; 2) не вимагає для активації В-клітин поглинання такого антигену і його процесингу.

До недоліків такої імунної відповіді відносять: 1) продукцію антитіл, що належать лише до одного класу імуноглобулінів — IgM; 2) відсутність імунологічної пам'яті. Через 1—2 тиж проліферативна здатність В-лімфоцитів знижується і секретувальні клітини гинуть.

Т-ЗАЛЕЖНА ПРОДУКЦІЯ АНТИТІЛ

У цьому разі В-лімфоцити спочатку функціонують як АПК, а потім диференціюються в плазматичні антитілопродукувальні клітини. За Т-залежної імунної відповіді В-лімфоцити своїми антигенрозпізнавальними рецепторами зв'язуються з антигеном, поглинаючи (інтерналізуючи) його. У фагосомі В-лімфоцитів антиген піддається перетравлюванню. Пептиди, отримані з такого антигену, повертаються на поверхню В-лімфоцитів в асоціації з молекулами гістосумісності класу II. Тут вони розпізнаються Т-клітинним розпізнавальним рецептором, який є на поверхні $CD4^+$ -клітини. Це призводить до стимуляції $CD4^+$ -лімфоцита (хелпера) і продукції ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-5. Інтерлейкіни, що утворилися, стимулюють В-клітинну проліферацію і диференціювання з перетворенням зрештою на плазматичну антитілопродукувальну клітину. Варто врахувати, що поглинання антигену (інтерналізація) саме собою не здатне зумовити активацію В-клітини. Необхідно, щоб відбулася продукція відповідних інтерлейкінів. Але і цього для запуску диференціювання В-лімфоцитів недостатньо. Потрібно, щоб, крім продукції інтерлейкінів, зв'язувалися відповідні білки, наявні, з одного боку, на поверхні В-клітин, з іншого — на поверхні Т-клітин, — так звані *костимуляційні молекули (фактори)*. Одним із таких білків, наявних на активованих Т-лімфоцитах-хелперах, є *ліганд CD40 (CD40L)*, що взаємодіє з білком, розташованим на поверхні спочиваючого В-лімфоцита, — *білком CD40*. Зв'язування CD40L із CD40 спричинює стимуляцію В-клітин, і ці клітини під впливом такого стимулу диференціюються в плазматичні антитілопродукувальні клітини.

Таким чином, за Т-залежної імунної відповіді для дозрівання клону В-лімфоцитів необхідні наступні етапи синергічно діючих сигналів:

1) зв'язування антигену В-клітинним антигенрозпізнавальним рецептором; 2) поглинання, процесинг антигену і подача його на поверхню клітини у вигляді пептиду, зв'язаного з молекулою ГКГ класу II; 3) розпізнавання пептиду Т-клітинним антигенрозпізнавальним рецептором CD4⁺-лімфоцита (хелпера); 4) продукція Т-лімфоцитом-хелпером ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, що діють на В-лімфоцит; 5) зв'язування коstimуляційних молекул CD40L (Т-лімфоцити) із CD40 (В-лімфоцити).

Спочатку В-клітини продукують і секретують тільки імуноглобуліни. Однак, на відміну від Т-незалежної стимуляції, тут В-лімфоцити переключають синтез із ІgM на ІgG і далі на ІgA і ІgE. Таким чином, за Т-залежної імунної відповіді індукується продукція імуноглобулінів усіх класів.

Продукція ІgG з більш високим афінітетом робить захисну стратегію імунної системи різноманітнішою й ефективнішою. Наприклад, посилення афінітету допомагає в комплементопосередкованому лізисі антигену. Крім того, зв'язуючись із рецептором до Fc-фрагмента, ІgG здатний «озброювати» макрофаги, надаючи їм специфічності стосовно антигенів. Завдяки своїй нижчій молекулярній масі імуноглобуліни можуть проникати в ті ділянки організму, куди не проникає ІgM і де може перебувати збудник тощо.

Крім того, важливою відмінною рисою Т-залежної імунної відповіді є її здатність залишати після себе імунологічну пам'ять.

Підраховано, що плазматичні клітини секретують тисячі молекул антитіл за секунду протягом декількох днів, а потім гинуть. Однак деяка частина активованих В-клітин перетворюється на В-клітини пам'яті, які зберігають пам'ять про антиген, що зумовив їх активацію, і через деякий час при наступному контакті з ним здатні швидко активуватися й починати продукцію антитіл. На поверхні В-клітин пам'яті є рецептор до ІgG, а не до ІgM. Деяка кількість ІgM теж розміщена на поверхні В-клітин пам'яті. У разі повторного потрапляння антигену до організму Т-клітини пам'яті починають продукувати інтерлейкіни, що посилюють продукцію антитіл В-клітинами пам'яті.

* * *

З огляду на важливість і складність матеріалу, що стосується диференціювання і дозрівання Т- і В-лімфоцитів, далі більш чітко і детально розглянуто основні етапи цього процесу.

ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ Т-ЛІМФОЦИТІВ

Стовбурова гемопоетична клітина, яка мігрує в за-груднинну залозу, перетворюється (диференціюється) під впливом тимічного мікрооточення на **Т-лімфоцит**. Мета диференціювання: 1) навчити розпізнаванню чужорідного матеріалу, що потрапив до організму, і його руйнуванню (тобто здійсненню кілінг-ефекту); 2) створити толерантність стосовно власних (self) антигенів. Загруднинна залоза відіграє основну роль у цих процесах, оскільки є тим органом, у якому відбувається антигеннезалежне диференціювання Т-клітин і створення (генерування) надзвичайно різноманітного набору (репертуару) Т-клітинних антигенрозпізнавальних рецепторів.

Спочатку стовбурова гемопоетична клітина потрапляє в кіркову речовину залози і перетворюється на *ранній попередник Т-лімфоцита*. Фенотип цієї клітини наступний: ТАГРР- α , β^+ , CD3 $^+$, CD4 $^-$, CD8 $^-$, тобто характеризується наявністю Т-клітинного розпізнавального рецептора, до складу якого входять α - і β -ланцюги, CD3-структура, але відсутні молекули CD4 і CD8.

Далі саме тут, у кірковій речовині загруднинної залози, під впливом тимічного мікрооточення, гормонів загруднинної залози і, особливо, ІЛ-7 ранній попередник Т-лімфоцита перетворюється на *незрілий Т-лімфоцит*, фенотип якого наступний: ТАГРР- α , β^+ , CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$. Набір таких мембранних структур говорить про те, що дана клітина здатна: 1) розпізнати будь-який антиген за допомогою ТАГРР- α , β^+ ; 2) після розпізнавання передати сигнал усередину клітини для її активації за допомогою CD3-структури; 3) перетворитися як на CD4 $^+$ (хелпер), так і на CD8 $^+$ (кілер) клітини в разі розвитку ефекторної ланки імунної відповіді.

На наступному етапі диференціювання незрілий попередник Т-лімфоцита переходить у мозкову речовину загруднинної залози, де завершується тимічний етап дозрівання. При цьому стаються дві найважливіші події: 1) індукується толерантність до аутоантигенів; у такий спосіб мінімізується можливість розвитку аутоімунного захворювання; 2) відбувається поділ Т-лімфоцитів на дві субпопуляції: CD4 $^+$ CD8 $^-$ (хелпери) і CD4 $^-$ CD8 $^+$ (кілери; не потрібно забувати, що на їх мембрані збережено молекули ТАГРР- α , β і CD3). Цей етап також реалізовано за участі ІЛ-7.

Залишаючи залозу, *зрілі спочиваючі Т-лімфоцити*, що перебувають у G(0)-стадії клітинного циклу, розселяються в Т-зони периферійних лімфоїдних органів. Такі Т-лімфоцити характеризуються наступними властивостями: 1) здатністю розпізнавати чужорідні антигени,

презентовані йому у вигляді пептиду за допомогою молекул ГКГ класу I і класу II, і розвивати еферентну частину імунної відповіді; 2) нездатністю розпізнавати більшість аутологічних антигенів як у розчинній формі, так і у вигляді молекул на мембрані клітин. Це є головною перешкодою на шляху до розвитку аутоімунної відповіді.

Частина Т-лімфоцитів, які залишають залозу, усе ж здатна розпізнавати аутоантигени, однак такі Т-лімфоцити (і В-лімфоцити) або піддаються делетції (руйнуванню) у периферійних органах, або перебувають у стані анергії (нездатності до активації і реалізації еферентної частини імунної відповіді).

Т-Лімфоцити-хелпери (CD4⁺-клітини) представлено трьома субпопуляціями: Th0, що диференціюються в Th1 і Th2. У цьому процесі основну роль відіграють ІЛ-12, ІЛ-2, γ -ІНФ, ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-5.

Т-Лімфоцит-хелпер (CD4⁺-клітина) бере участь у розпізнаванні антигенного пептиду, презентованого за допомогою молекул ГКГ класу II. У цьому разі для активації Т-лімфоцита необхідним є додатковий коstimуляційний сигнал. Його приймає спеціальна молекула — CD28⁻, присутня на поверхні Т-хелпера. Для передачі коstimуляційного сигналу також є спеціальна молекула — CD80, розташована на мембрані АПК. Якщо CD4⁺-Т-лімфоцит не одержує коstimуляційного сигналу, то настає або анергія Т-клітини, або її апоптоз (запрограмована смерть). Варто враховувати, що деякі цитотоксичні Т-лімфоцити також мають на мембрані молекулу CD4.

Т-Лімфоцити-кілери (CD8⁺-клітини) беруть участь у розпізнаванні антигенного пептиду, презентованого за допомогою молекул ГКГ класу I. В α_3 -домені ГКГ класу I є спеціальне місце (сайт) для зв'язування з молекулою CD8. Цитоплазматична частина молекули CD8 зв'язана з тирозинкіназою p56 (lck). Зв'язування молекули CD8, наявної на розпізнавальній CD8⁺-клітині, є додатковим, коstimуляційним сигналом, який призводить до активації CD8⁺-Т-клітин і перетворення (диференціювання) на цитотоксичний Т-лімфоцит. Варто пам'ятати, що основним активаційним сигналом у будь-якому Т-клітинному розпізнаванні є контакт між ТАГРР і пептидом.

Як уже згадувалося, під час взаємодії CD4⁺-клітини і молекул ГКГ класу II АПК необхідним є додатковий коstimуляційний сигнал, реалізований взаємодією молекул CD28 (Т-клітина) і CD80 (АПК). При цьому відбувається взаємодія ще кількох адгезивних молекул, що посилюють активацію клітин: 1) ICAM-1 (АПК) і LFA-1 (Т-клітина), у

результаті чого посилюється продукція ІЛ-1, γ -ІНФ й ПНФ; 2) LFA-3 (АПК) і CD2 (Т-клітина). CD2 відомий як рецептор до еритроцитів барана, наявність якого на мембрані Т-лімфоцита використовують для постановки методу розеткоутворення і підрахунку, таким чином, кількості Т-лімфоцитів. Його зв'язування з LFA-3 відіграє допоміжну роль у реалізації функцій під час зв'язування пари молекул LFA-1/ICAM-1.

ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ В-ЛІМФОЦИТІВ

Частина стовбурових гемопоетичних клітин не залишає кістковий мозок, а саме тут, під впливом кістковомозкового мікрооточення і різних цитокінів, диференціюється у В-лімфоцити.

При цьому стовбурові гемопоетичні клітини проходять кілька етапів диференціювання: 1) раннього попередника В-лімфоцита; 2) незрілого попередника В-лімфоцита; 3) зрілого спочиваючого В-лімфоцита.

Етапи диференціювання пов'язані з появою на поверхні В-лімфоцита антигенрозпізнавального рецептора. Зрілий В-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор — це комплекс, розташований на мембрані клітини й утворений з мономерної молекули IgM (на відміну від пентамерного IgM, що циркулює в крові) і двох трансмембранних білків — Ig- α і Ig- β , розташованих з боків IgM. Зазначені Ig- α і Ig- β відіграють таку саму роль, як і молекула CD3 для Т-лімфоцитів: вони беруть участь у передачі сигналу (трансдукції) всередину В-лімфоцита після його зв'язування з антигеном.

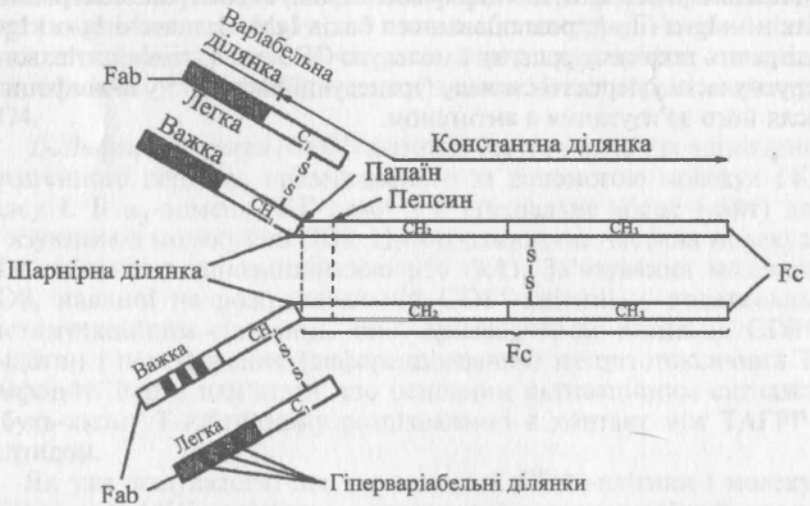
РОЗДІЛ 6. ІМУНОГЛОБУЛІНИ

Імуноглобуліни, які виконують в організмі функцію антитіл, синтезуються плазматичними клітинами, що є кінцевим етапом диференціювання В-лімфоцита, — результату антигенного стимулу і хелперного сигналу.

Імуноглобуліни (Ig) — це білки плазми, які під час електрофорезу мігрують як γ -глобуліни й утворюють дифузну смугу в γ -ділянці електрофореграми, що підтверджує їх гетерогенність. Імуноглобуліни належать до поліфункціональних білків і реалізують наступні основні функції: 1) специфічно розпізнають найрізноманітніші антигени і гаптени (неповні антигени); 2) взаємодіють з іншими імунокомпетентними клітинами, що мають до них відповідні рецептори; 3) активують систему комплементу. Структури, відповідальні за різні функції імуноглобулінів, розташовані на різних ділянках молекул цих білків.

На сьогодні відомо п'ять основних класів імуноглобулінів людини: IgA, IgM, IgG, IgE і IgD (табл. 3).

На мал. 5 подано структуру молекули IgG. Як видно з малюнка, мономерні одиниці кожного з п'ятих класів імуноглобулінів



Мал. 5. Структура молекули IgG і функціональні властивості її частин (за І. Ройтом, 1991): Fab — специфічна ділянка, антигензв'язувальний фрагмент; Fc — неспецифічна ділянка, функціонально активна частина молекули імуноглобуліну: фіксація на мембранах клітин, зв'язування комплементу, проникнення крізь мембрани

Таблиця 3. Основні характеристики імуноглобулінів

| Ig | Кількість у сироватці крові | Частка від загальної кількості Ig, % | Функція | Період напіврозпаду, дні |
|---|-----------------------------|--|---|--------------------------|
| IgM | 0,4—2,2 г/л | ≈ 10 | Виробляються в плода. Ранні антитіла до вірусів і грамнегативних бактерій; активують комплемент, посилюють фагоцитоз | 4—5 |
| IgG IgG ₁ IgG ₂ IgG ₃ IgG ₄ | 7—18 г/л | ≈ 70 60 від загальної кількості IgG 30 7 3 | Пізні антитіла до полісахаридних антигенів бактерій (G2>G1); активують комплемент (G3>G2>G1), посилюють фагоцитоз, проникають через плаценту, нейтралізують токсини | 21 |
| IgA | 0,8—3,7 г/л | ≈ 15 | Захищають слизові оболонки (секреторний IgA), нейтралізують віруси і бактеріальні токсини | 5—6 |
| IgE | ≈ 0,25 мг/л | <5 | Індукують алергію, анафілаксію; реалізують захист від паразитів; активують тканинні базофіли | 2—3 |
| IgD | 3—170 мг/л | <1 | Диференціювання лімфоцитів | 2—3 |

складаються з двох ідентичних важких (H; від англ. *heavy* — важкий) і двох ідентичних легких (L; від англ. *light* — легкий) ланцюгів, що утримуються разом дисульфідними (ковалентними) і нековалентними зв'язками. Легкі ланцюги (L-ланцюги) представлено двома типами: лямбда (λ) і каппа (κ), а важкі (H-ланцюги) — п'ятьма: альфа (α), мію (μ), гамма (γ), дельта (δ) і епсилон (ϵ). Важкі ланцюги визначають клас імуноглобулінів — A, M, G, D і E.

Легкі ланцюги мають молекулярну масу приблизно $2,3 \cdot 10^4$ D і складаються майже з 200 амінокислотних залишків. Окремо взята молекула імуноглобулінів будь-якого класу може містити ідентичні або κ -, або λ -ланцюги, але ніколи — обидва.

Важкі ланцюги мають молекулярну масу приблизно вдвічі більшу — $(0,005—7) \cdot 10^4$ D і складаються майже з 400 амінокислотних залишків.

Як видно з мал. 5, молекули імуноглобулінів утворено двома видами фрагментів: Fab (від англ. *fragment antigen binding* — антигензв'язувальні) і Fc (від англ. *fragment crystalline* — що кристалізуються). Якщо на

молекулу IgG впливати папаїном, вона розпадеться на три фрагменти: два Fab-фрагменти й один Fc-фрагмент. Ділянку, в якій з'єднуються Fab- і Fc-фрагменти молекул імуноглобулінів, називають шарнірною. За рахунок шарнірної ділянки субодиниці молекул імуноглобулінів (ланцюга) мають здатність обертатися стосовно один одного, що зумовлює гнучкість молекул імуноглобулінів.

За первинною структурою важких ланцюгів імуноглобуліни ділять на підкласи. У людини виявлено чотири підкласи IgG і два підкласи IgM і IgA. У кожної людини одночасно можуть бути присутні усі класи і підкласи імуноглобулінів, що само по собі вже зумовлює гетерогенність усієї популяції імуноглобулінів, яка не стосується, однак, їх специфічності до антигенів.

У той самий час між L- і H-ланцюгами є певна подібність, дуже важлива для всього комплексу імунологічних реакцій: обидва вони мають варіабельну і константну ділянку (див. мал. 5).

Варіабельна ділянка імуноглобулінів складається з легких і важких ланцюгів, різна для різних класів, і саме вона відповідає за їх специфічність стосовно певного антигену. Належність імуноглобулінів до того або іншого класу не впливає на їх специфічність до антигенів, але ступінь специфічності різна в різних класів імуноглобулінів: найбільш специфічні IgG, менше — IgA і ще менше — IgM.

Після з'єднання з антигеном і утворення імуного комплексу (ІК) молекула імуноглобулінів зберігає досить виражену активність за рахунок другої, неспецифічної ділянки молекули — Fc. Fc-константна ділянка молекули імуноглобулінів утворена тільки важкими ланцюгами, ніяк не стосується специфічності, але зумовлює низку важливих біологічних властивостей імуноглобулінів, що одержали назву *ефекторних*.

Складна і багатогранна роль імуноглобулінів та їхня функціональна неоднозначність ще раз змушують звернути увагу на особливості їх синтезу. Як зазначено вище, синтез імуноглобулінів, здійснюваний В-лімфоцитами, прямо з дією якогось антигену не пов'язаний. Так, в організмі ще до появи того або іншого антигену існують клони В-лімфоцитів, що здатні продукувати різноманітні за специфічністю імуноглобуліни. Синтез імуноглобулінів відбувається постійно і деякою мірою не залежить від дії конкретного антигену.

У разі розпаду молекул імуноглобулінів під дією пепсину утворюються два фрагменти: F(ab)₂ і Fc. Двовалентний F(ab)₂-фрагмент унаслідок своєї двовалентності діє як повне антитіло і здатний преципітувати або аглютинувати специфічні антигени.

Специфічність антитіл зумовлена первинною послідовністю розташування амінокислот у варіабельній ділянці Fab-фрагмента, що, власне, і забезпечує зв'язок з антигеном і тому вважається активним центром молекули імуноглобулінів. Зони підвищеної мінливості амінокислот у варіабельних ділянках важких і легких ланцюгів названо *гіперваріабельними ділянками* («гарячі точки»; див. мал. 5). Вважають, що це забезпечує різноманітність спектра специфічності антитіл.

У Fc-фрагменті молекул імуноглобулінів розташовані центри, відповідальні за їх різноманітні біологічні функції: 1) фіксацію на лімфоцитах і фагоцитах; 2) зв'язування першого компонента системи комплементу; 3) транспорт крізь плаценту й інші біологічні мембрани.

Здатність імуноглобулінів зв'язуватися з антигенами характеризується наступними властивостями: авідністю й афінністю (або афінитетом).

Міцність зв'язку антитіла з відповідним антигеном називають авідністю. Авідність («жадібність») антитіл у процесі імунної відповіді змінюється і залежить від їх валентності. У свою чергу валентність антитіл залежить від кількості їх активних центрів. Так, наприклад, молекула IgG двовалентна, а IgM — десятивалентна. Антитіла з двома валентностями більш повноцінно зв'язують антиген, на відміну від моновалентних антитіл (неповних або блокувальних), що не здатні самостійно зумовлювати аглютинацію або преципітацію антигенів.

Точність збігу (спорідненості) просторової конфігурації активного центру імуноглобулінів з конфігурацією антигенної детермінанти позначають терміном «афінитет», або «афінність антитіла». Її визначають як суму міжмолекулярних сил притягання й відштовхування, що виникають у разі взаємодії антигензв'язувального центру, антитіл і антигенної детермінанти. Афінність антитіл у процесі імунізації посилюється і забезпечує більш повний зв'язок з антигеном.

Таким чином, міцність зв'язку антитіл залежить як від афінності, так і від валентності, що припадає в середньому на одну молекулу імуноглобулінів. За рівної афінності авідність IgM буде більшою, ніж IgG, оскільки молекула IgM десятивалентна, а IgG — двовалентна.

Різнманітність імуноглобулінів впливає з особливості їх структури. Імуноглобуліни мають ізотипічні, алотипічні й ідіотипічні властивості.

Ізотипи відображають класоспецифічні особливості імуноглобулінів даного біологічного виду. Ізотипічні відмінності зумовлені структурою важких ланцюгів, що дозволяє виділити п'ять класів імуноглобулінів різних ізотипів: М, G, A, E і D.

ІМУНОГЛОБУЛІН КЛАСУ М

IgM має молекулярну масу $9,6 \cdot 10^5$ D, становить 5—10% усіх сироваткових імуноглобулінів (див. табл. 3).

У сироватці крові міститься 0,4—2 г/л IgM, період його напіврозпаду — 4—5 днів. Антитіла класу IgM належать до «ранніх», є основною масою антитіл, продукованих організмом новонароджених у разі інфікування і вакцинації, мають високу авідність, активують комплемент класичним шляхом, захищають організм від вірусів і бактерій, не проходять крізь плаценту. На кожний «новий» для організму антиген утворюються антитіла класу IgM. На 4—6-й день після імунізації біосинтез антитіл «переключається» на IgG.

Імуноглобуліни М за своєю структурою найбільш великомолекулярні — їх молекула складається з п'яťох мономерів, з'єднаних спеціальним зв'язком у єдину структурну форму, тобто має десять активних центрів.

Ми вже писали, що в організмі людини IgM визначають ще до зустрічі з антигеном: саме вони формують пул природних антитіл і в мономерній формі є антигенрозпізнавальними рецепторами В-лімфоцитів.

Унаслідок того що IgM не проходить крізь плаценту, виявлення в крові новонародженого IgM-антитіл до інфекційного збудника підтверджує інфікованість самої дитини, оскільки IgM не можуть шляхом пасивного перенесення передаватися від матері (якщо відсутня патологія судин плаценти).

До IgM відносять холододі агмаглютиніни, антистрептококові антитіла, ревматоїдний фактор, ізогемаглютиніни груп крові — анти-А й анти-В.

Дуже важливими властивостями IgM є залучення ними фагоцитувальних клітин до місця розташування антигену або до вогнища інфекції й активація фагоцитозу. Опсонізуючи антигенний подразник, зокрема мікроорганізми, і посилюючи фагоцитоз, IgM, з одного боку, знижують антигенне навантаження, а з іншого, опсонізуючи збудник — антиген, підвищують продуктивність фагоцитозу. У міру збільшення синтезу IgG і підвищення його титру різко гальмується синтез малоспецифічних IgM, регульований тільки рівнем відповідного йому за специфічністю IgG.

Синтез IgM, оскільки в ньому не беруть участі Т-лімфоцити, резистентний до дії імунодепресантів і опромінення.

Тривалий синтез винятково (або переважно) IgM — ознака порушення регуляторної функції Т-лімфоцитів-хелперів. Гіперімуноглобулінемія М — один із первинних імунодефіцитів, зумовлений відсутністю на Т-лімфоцитах-хелперах CD40-ліганду і у зв'язку з цим — неможливістю передачі костимуляційного сигналу В-лімфоцитам для переключення синтезу IgM на синтез імуноглобуліну іншого класу.

Цікавим є той факт, що грамнегативні мікроби (наприклад усі збудники кишкових інфекцій) спричинюють продукування тільки IgM без наступного утворення клітин імунологічної пам'яті. Це допомагає зрозуміти, чому вакцинація препаратами, отриманими з цих мікроорганізмів, не дає тривалого імунітету.

Оскільки IgM слабоспецифічні, вони можуть зв'язувати відразу п'ять молекул антигену. Це призводить до утворення великих імунних комплексів і сприяє більш швидкому виведенню антигенів із циркуляції, а також запобігає можливому їх прикріпленню до клітин та ініціації патологічного процесу. Підраховано, що аглютинувальна і комплементзв'язувальна здатність IgM у сотні разів активніша, ніж в IgG. Варто пам'ятати, що частину IgM продуковано локально, і вони належать до секреторних.

ІМУНОГЛОБУЛІН КЛАСУ G

IgG має молекулярну масу $1,5 \cdot 10^5$ D і, на відміну від імуноглобулінів інших класів, здатний проникати крізь плаценту, захищаючи організм новонародженого від інфекції в перші місяці життя. Він становить до 70 % усіх сироваткових імуноглобулінів (див. табл. 3). Концентрація IgG у сироватці крові — 7—18 г/л. Він є основним антигеном вторинної імунної відповіді. Період напіврозпаду IgG найтриваліший — 21 день. Основна біологічна функція — захист організму від збудників інфекції і продуктів їх життєдіяльності за рахунок активації комплементу, опсонізації й активації фагоцитозу. Однак не всі субкласи IgG людини однаково зв'язують комплемент: він легко з'єднується з IgG₁ і IgG₃, слабо — із IgG₂ і зовсім не зв'язується з IgG₄.

Оскільки IgG є тимусзалежними, вони продукуються лише за обов'язкової участі Т-лімфоцитів. Тому опромінення, як і дія різних імунодепресантів, не тільки порушує синтез IgG, а може цілком його пригнітити.

Максимальний синтез IgG спостерігають після повторного введення антигену з дотриманням певного інтервалу, іноді до 30—35 днів. Характер процесів, які відбуваються на кожному етапі формування імунітету, впливає на кінцевий результат імунізації, тобто на завершеність імунної відповіді, її повноцінність і появу клітин імунологічної пам'яті. Ці обставини є обґрунтуванням схем імунізації — доз антигенів та інтервалів їх введення. У них враховано характер антигенів і особливості процесів, зумовлених ними. Зміни розроблених і обґрунтованих схем імунізації, якщо це не виправдано імунологічно, можуть призвести до порушення синтезу IgG і формування клітин імунологічної пам'яті, а отже, і всього ефекту імунізації, аж до його «спотворення» — сенсифікації.

Рівень IgG в організмі регулюється подвійно: антигенною стимуляцією, яка зумовлює його синтез, і руйнуванням імуноглобулінів. Кінцева концентрація IgG залежить від співвідношення процесів його синтезу і деструкції. За недостатнього рівня IgG його руйнування сповільнюється.

Таким чином, IgG — це найчисельніший клас імуноглобулінів. Маючи високу специфічність, вони беруть активну участь в імунній відповіді й одночасно регулюють її, впливаючи на активність інших механізмів імунної відповіді — клітинних і гуморальних, визначаючи зрештою її повноцінність.

Значною мірою IgG здійснюють контроль за утворенням імуноглобулінів за типом зворотного зв'язку.

ІМУНОГЛОБУЛІН КЛАСУ А

IgA має молекулярну масу $1,6 \cdot 10^5$ D (мономер) і $5,0 \cdot 10^5$ D (полімер) і становить до 15 % усіх сироваткових імуноглобулінів (див. табл. 3). IgA існує в двох формах — сироватковій і секреторній.

Концентрація *сироваткового* IgA становить 0,8—3,7 г/л, період напіврозпаду — 5—6 днів; він здатний знешкоджувати мікроби і токсини, які циркулюють у крові, однак його дія слабша, ніж секреторного IgA. Сироватковий IgA може активувати комплемент альтернативним шляхом. Інактивація сироваткового IgA настає під впливом IgA-протеаз, продукованих деякими мікроорганізмами (наприклад *Neisseria gonorrhoeae*).

Секреторний IgA відрізняється наявністю додаткового секреторного компонента (S), синтезованого епітеліальними клітинами слизових оболонок і приєднаного до молекули IgA в момент її

проходження через епітеліальні клітини. S-Компонент підвищує стійкість молекули імуноглобуліну до дії протеолітичних ферментів. Секреторний IgA залишається на слизових оболонках, де нейтралізує бактеріальні токсини і локалізує віруси, а також стимулює фагоцитоз, забезпечуючи тим самим місцеву резистентність до інфекції.

Секреторний IgA переважає в слині, слюзах, секретах шлунка і кишок (особливо тонкої кишки), жовчі, у піхвовому секреті й в амніотичній рідині, у вмісті легенів, бронхів, сечовивідних шляхів і статевих органів. Найбільшим джерелом секреторного IgA є **грудне молоко**, і особливо молозиво, де його кількість значно перевищує вміст у крові. Завдяки цьому забезпечено досить виражений захист дітей у перші місяці життя за природного вигодовування. Цю обставину важко переоцінити, оскільки IgA відносять до тимуснезалежних імуноглобулінів, і самостійний його синтез у грудному віці недостатній для повноцінного захисту. Надходження IgA з молозивом і грудним молоком матері запобігає ранньому заселенню кишок дитини грамнегативними бактеріями, зокрема кишковою паличкою, і сприяє формуванню грампозитивної мікрофлори кишок, більш сприятливої для новонародженого. Відомо, що грампозитивні мікроорганізми є антагоністами збудників кишкових інфекцій (грамнегативних бактерій кишкової групи). Це забезпечує за умови природного вигодовування досить виражений імунітет у дітей у перші місяці життя до збудників кишкових інфекцій. IgA, зв'язуючи мікроорганізми, запобігає їх прикріпленню до слизової оболонки травного тракту.

Таким чином, секреторний IgA, будучи важливим елементом місцевого імунітету, захищає слизові оболонки як від заселення патогенних мікроорганізмів, так і від проникнення останніх у внутрішнє середовище організму. Тим важливішою є наявність синергізму між IgA і механізмами неспецифічного захисту — комплементом, лізоцимом, фагоцитованими клітинами і їх ферментами, що сприяє здійсненню антибактеріального захисту, підвищуючи в цілому його ефективність.

ІМУНОГЛОБУЛІН КЛАСУ E

IgE було виявлено в 1966 р. у хворих із atopічними захворюваннями одночасно двома вченими — К. Ішізака в Америці і Г. Йоханссоном у Швеції. Було встановлено, що під час реакції гіперчутливості негайного типу в організмі з'являються специфічні антитіла (реагіни), що здатні сенсibilізувати власні тканини і не належать ні до жодного з відомих на той час класів імуноглобулінів.

Виділений ними білок, що мав активність реагінів, було названо IgE. Концентрація IgE в сироватці крові здорових людей становить у середньому 0,25 мг/л, а у хворих з atopічними захворюваннями — у десятки і навіть сотні разів більша (див. табл. 3). Період напівжиття IgE — 2—3 дні, швидкість біосинтезу — 0,02 мг/кг на добу. IgE є білком (γ_1 -глікопротеїдом) із молекулярною масою $1,9 \cdot 10^9$ D.

Здатність до утворення IgE більшою мірою, ніж інших імуноглобулінів, пов'язана зі спадковими факторами. Прийнято вважати, що умовою розвитку atopічного захворювання є схильність, передана спадково, до підвищеної продукції IgE. У результаті тривалих спостережень за великою популяцією людей встановлено, що ймовірність розвитку алергійних захворювань прямо пропорційна вмісту IgE в сироватці крові новонародженого. Вміст IgE в крові змінюється з віком. У дітей до 1 року він становить приблизно 10% від рівня, зареєстрованого в здорових людей середнього віку. Саме собою підвищення рівня IgE не обов'язково свідчить про наявність алергійного захворювання. Підвищений рівень IgE до найбільш поширених антигенів виявлено у 15% цілком здорових осіб.

IgE не зв'язує комплемент, не проходить крізь плаценту; швидко і міцно зв'язується з тканинними базофілами і з Fc-рецепторами на інших «клітинах запалення». У результаті взаємодії фіксованого на поверхні цих клітин IgE зі специфічним антигеном відбувається їх дегрануляція з виділенням у позаклітинний простір біологічно активних речовин, що зумовлюють клінічні прояви алергійного запалення. Доведено, що IgE-антитіла беруть участь у зв'язуванні антигенів на слизовій оболонці.

IgE продуковано плазматичними клітинами селезінки, мигдаликів, аденоїдів, слизових оболонок дихальних шляхів, шлунка і кишок. Продукція IgE починається в плода дуже рано. На відміну від інших імуноглобулінів, IgE термолабільний (руйнується за температури 56 °C). Однією із захисних функцій IgE є участь у становленні імунітету до гельмінтів.

Уявлення про те що IgE переважно є причиною багатьох алергійних захворювань, не повністю відображає їх значення у фізіології і патології імунологічних процесів. Насправді IgE, що дійсно беруть участь у розвитку ряду алергійних реакцій, водночас є однією з головних ліній захисту саме слизових оболонок, які контактують із навколишнім середовищем, — верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів, кишок.

Інфекційні агенти або чужорідні речовини, що прорвали «першу лінію оборони», яку забезпечують, як правило, IgA, зв'язуються

специфічним IgE на поверхні тканинних базофілів. Результатом цієї взаємодії є наступний етап захисту — вивільнення з тканинних базофілів, еозинофілів і базофілів крові вазоактивних амінів і речовин, що мають хемотаксичну активність. Це посилює приплив до вогнища запалення інших захисних факторів, клітинних і гуморальних (IgG, комплементу), міграцію нейтрофілів, еозинофілів тощо.

ІМУНОГЛОБУЛІН КЛАСУ D

IgD було виявлено в 1965 р. у вигляді мієломного білка. Він має молекулярну масу $1,8 \cdot 10^5$ D, концентрація в сироватці крові в середньому становить 3 — 170 мг/л, період напівжиття — 3 дні (див. табл. 3). IgD не зв'язує комплемент, не проходить крізь плаценту, не має тропності до тканин. За сучасними даними, IgD може виконувати роль антигенрозпізнавального рецептора В-лімфоцитів і відігравати важливу роль у процесі їх диференціювання під впливом антигенної стимуляції. Дотепер його біологічну функцію не вивчено.

Крім описаних вище характеристик, що відрізняють молекули імуноглобулінів одного класу (ізотипу) від іншого, є ще дві властивості, які дозволяють розрізнити молекули імуноглобулінів усередині класу: це алотипічні й ідіотипічні відмінності.

Алотипічні відмінності імуноглобулінів зумовлені особливостями будови тих ділянок його молекул, якими цей білок одного індивіда відрізняється від імуноглобулінів такого самого класу, але синтезованого іншим індивідом такого самого виду. Алотипічні маркери виявляють у важких і легких ланцюгах у їх константних ділянках.

Ідіотипічні відмінності імуноглобулінів визначаються антигенною специфічністю якогось одного імуноглобуліну, синтезованого одним клоном лімфоїдних клітин певного індивіда. Ідіотипічні відмінності зумовлені індивідуальною послідовністю розташування амінокислот у варіабельних ділянках легких і важких ланцюгів, і, як вважають, відображають антигенні властивості активного центру молекули антитіла.

РОЗДІЛ 7. ІМУННІ КОМПЛЕКСИ

Одна з найважливіших біологічних функцій імуноглобулінів — зв'язування антигену й утворення імуних комплексів (ІК), що є фізіологічним процесом, який перманентно перебігає в організмі людини і спрямований на підтримку сталості його внутрішнього середовища. Утворення ІК— один із компонентів нормальної імуної відповіді. Воно повинне завершуватися нейтралізацією або елімінацією антигену. Однак за певних умов ІК можуть фіксуватися в судинах і спричинювати запальну реакцію. Локалізація ІК залежить від місця їхнього формування і циркуляції з наступним відкладанням у тканинах; в останньому випадку, якщо процес набуває генералізованого характеру, це може призвести до розвитку імунокомплексної патології.

Формування, «доля» і біологічна активність ІК залежать від багатьох факторів і насамперед від природи антитіл і антигену, що входять до складу ІК, а також від їх співвідношення. Особливості ІК залежать від властивостей антитіл (клас, афінність, валентність, здатність зв'язувати комплемент, швидкість синтезу) й антигену (розмір, валентність, заряд, розчинність, просторовий розподіл і щільність епітопів — антигенних детермінант).

Важливою характеристикою ІК є їх розмір. Установлено, що ІК, утворені за умови надлишку антитіл, хоча і здатні зв'язувати комплемент, однак мають великі розміри, обмежену патогенність, нерозчинні, швидко фагоцитуються. Найбільший патологічний потенціал властивий розчинним ІК середніх розмірів, сформованим за деякого надлишку антигену, здатним активувати комплемент.

У розвитку імунокомплексної патології велике значення мають також ступінь вираженості антигенемії і тривалість персистенції антигену. Якщо тривалість циркуляції останнього в організмі незначна, то навіть за умови утворення ІК ураження тканин і клінічні прояви будуть транзиторними. І навпаки, якщо антиген тривалий час циркулює в організмі (хронічна інфекція, аутоантиген), то підтримуються умови для тривалого формування ІК і ураження тканин-мішеней.

Здатність активувати систему комплементу і взаємодіяти з рецепторами до Fc-фрагмента, розташованими на мембрані різних клітин, є найважливішою здатністю ІК, що визначає їх роль у розвитку запалення і регуляції функціональної активності імуної системи.

Роль комплементу в розвитку імунокомплексного процесу подвійна. З одного боку, активація імуними комплексами системи

комплементу супроводжується описаними вище біологічними змінами і є головним фактором розвитку імунного запалення. З іншого боку, комплемент здатний розчиняти ІК, призводити навіть до зникнення комплексів, що відклалися в тканинах. Можливо, це пояснюється тим, що в разі включення С3b у решітку ІК не тільки змінюються первинні зв'язки антигену й антитіла, але може відбуватися її перебудова шляхом розриву неспецифічних міжмолекулярних зв'язків за рахунок конкурентного зв'язування С3b, який має велику спорідненість до тих Fc- або Fab-детермінант IgG, що формують ці зв'язки.

ІК, взаємодіючи з клітинними рецепторами, здатні активувати різноманітні клітини: Т-, В-лімфоцити, моноцити, макрофагоцити, гранулоцити (нейтрофільні, еозинофільні і базофільні), тромбоцити, еритроцити, що мають на мембрані рецептори до Fc-фрагмента IgG. Крім того, В-лімфоцити, моноцити, макрофагоцити і нейтрофільні гранулоцити мають також рецептор до С3b.

Тромбоцити людини у відповідь на вплив ІК виділяють вазоактивні аміни, фосфоліпідний прокоагулянт, фактори 3 і 4 тромбоцитів, що збільшує судинну проникність і дозволяє ІК відкладатися в базальних мембранах стінок судин. У разі контакту ІК із нейтрофільними гранулоцитами з останніх виділяються гранули, які містять протеолітичні ферменти й основні пептиди. Зазначені речовини також підвищують судинну проникність, стимулюють тканинні базофіли й утворюють тромбопластини, що зрештою призводить до активації системи згортання крові.

Еозинофільні гранулоцити, активовані ІК, мають цитотоксичні властивості.

Базофільні гранулоцити здатні зв'язувати IgE, які фіксуються на їх поверхні. У разі взаємодії антитіл з антигеном вивільнюється вміст гранул базофільних гранулоцитів: гістамін, гепарин, анафілактична субстанція, що повільно реагує, анафілактичний фактор хемотаксису еозинофільних гранулоцитів і фактор, що активує тромбоцити. Ці зміни сприяють підвищенню судинної проникності, унаслідок чого створюються сприятливі умови для відкладання ІК у тканинах.

У результаті взаємодії ІК із моноцитами і макрофагоцитами відбувається активація цих клітин та елімінація ІК. Під час контакту ІК із рецептором до Fc-фрагмента або С3b, експресованих на мембрані цих клітин, виникають різні реакції: у першому випадку секретуються гідролітичні ферменти і настає фагоцитоз ІК; у другому ІК прикріплюються до макрофагоцитів, але поглинання їх при цьому не відбувається.

Взаємодіючи з рецепторами лімфоцитів, ІК беруть участь у регуляції імунної відповіді. У низьких концентраціях вони здатні зумовити проліферацію В-лімфоцитів, а у високих — пригнічувати. Пригнічення імунної відповіді можливе також за рахунок підвищення активності Т-супресорів під впливом великих концентрацій ІК, зокрема тих, що містять IgG. ІК здатні пригнічувати активність К- і ПК-клітин. Велике значення в регуляції імунної відповіді надано ІК, що містять ідіотип-антиідіотипічні антитіла.

Нижче підсумовано можливі механізми, за допомогою яких ІК модулюють гуморальну і клітинну відповідь, супресуючи (пригнічуючи) або стимулюючи (посилуючи) її.

Вплив ІК на гуморальний імунітет

Супресія

1. Маскування або захист антигену.
2. Взаємодія ІК з антигеном і Fc-рецептором на В-лімфоцитах (антигенспецифічна супресія).
3. Взаємодія ІК із Fc-рецептором на В-лімфоцитах (антигеннеспецифічна супресія).
4. Вивільнення супресорних факторів із В-лімфоцитів.
5. Блокада клітин-ефекторів.
6. Активація Т-супресорів.
7. Блокада антигенних рецепторів на Т-лімфоцитах.
8. Блокада взаємодії Т-і В-клітин.
9. Вплив ІК на макрофагоцити.

Посилення

1. Збільшення синтезу ДНК у В-лімфоцитах.
2. Швидка локалізація антигену в лімфатичних фолікулах.
3. Посилення зв'язування антигену клітинами, що несуть рецептор до антигену.
4. Посилення оброблення антигену макрофагоцитами.
5. Оброблення антитіл і вивільнення Fc-фрагментів з ад'ювантноподібною активністю.
6. Стимуляція Т-хелперів.
7. Посилення контакту клітин, що взаємодіють за рахунок Fc-і C3-рецепторів.

Вплив ІК на клітинний імунітет

1. Інгібіція або посилення антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.
2. Блокада клітинно-опосередкованих лімфоцитарних реакцій.

3. Блокада сповільненої гіперчутливості.

4. Порушення транспорту лімфоцитів.

ІК взаємодіють не лише з клітинами крові, а й з клітинами різних тканин, що несуть Fc- і C3-рецептори (епітеліоцити, ендотеліоцити, гепатоцити, фібробласти, мезангіоцити тощо). Цілком можливо, що наявність подібних рецепторів у тканинах є визначальним моментом під час локалізації ІК.

Переважає частина ІК, особливо великих і комплемент-з'язувальних, виводиться із кров'яного русла фагоцитами і насамперед зірчастими ретикулоендотеліоцитами. Комплекси невеликого розміру або не здатні зв'язувати комплемент частково віддаляються селезінкою, або фіксуються в клубочках ниркового тільця, легеневої тканини, стінках кровоносних судин чи судинних сплеть. Цікаво, що захоплення ІК, які включають IgM і C3b, відбувається переважно в печінці, у той час як очищення еритроцитів, навантажених IgG, — у селезінці. Як правило, ІК, що відклялися в тканинах, безслідно зникають у результаті місцевої активації комплементу і наступного фагоцитозу місцевими тканинними фагоцитами. Якщо циркулюючі ІК з тієї або іншої причини вчасно не елімінуються системою мононуклеарних фагоцитів (моноцитарно-макрофагальною системою) печінки і селезінки, то велика їх кількість потрапляє в тканини. При функціональній недостатності або перевантаженні місцевих захисних факторів активується система комплементу з розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, утворенням фібринових тромбів, «залученням» циркулюючих моноцитів, макрофагоцитів і виникненням запальної реакції.

Таким чином, зниження активності системи комплементу, блокада моноцитарно-макрофагальної системи, підвищення проникності судин, зниження функціональної активності місцевих захисних факторів — основні причини, що призводять до відкладання великої кількості ІК у тканинах.

За останні роки встановлено, що хвороб, які асоціюються з ІК, дуже багато: аутоімунні патології, гломерулонефрит, пухлини, інфекційні захворювання бактеріальної, вірусної і паразитарної етіології, деякі шкірні, легеневі, очні захворювання тощо. Це спонукало до пошуку методів визначення ІК у біологічних рідинах. На сьогодні їх запропоновано понад 30. Усіх їх поділяють на дві великі групи.

1. *Антигеннеспецифічні методи*, призначені для виявлення ІК, незалежно від природи присутнього в них антигену. Ці методи базуються на фізичних властивостях або біологічній активності ІК.

2. *Антигенспецифічні методи*, що дають змогу вибірково руйнувати ІК, які містять антиген, із наступною його ідентифікацією.

ВООЗ рекомендує наступні найбільш ефективні, специфічні і відтворювані методи: 1) зв'язування С1q у твердій і рідкій фазі; 2) заснований на зміні вмісту С1q; 3) із використанням моноклонального ревматоїдного фактора, бичачого конглоутинину і клітин Раджі.

Однак навіть за одночасного застосування кількох із зазначених методів немає впевненості в правильності результату. Більш вірогідним методом виявлення ІК, фіксованих у тканинах, є *імуофлюоресцентна мікроскопія*.

Варто розрізнити аутоімунні й імунокомплексні захворювання. Механізми розвитку аутоімунних захворювань мають істотні відмінності. Проте це не означає, що обидва процеси не перехрещуються. Так, аутоімунне захворювання, що розвинулося, може стати причиною вираженої і тривалої антигенемії, що створить умови для формування ІК і приєднання імунокомплексного компонента, який обтяжує перебіг хвороби. І навпаки, патологічний процес, спричинений відкладанням ІК у якомусь органі, у разі несвоєчасного купірування може призвести до формування змінених аутоантігенів, порушення гормонально-імунних взаємовідношень, зриву природної толерантності і розвитку аутоімунної реакції. Прикладом такого процесу може бути гломерулонефрит, що виник на фоні стрептококової інфекції, — захворювання з вираженим імунокомплексним механізмом. У разі хронічного перебігу процесу у хворих виявляють протиниркові аутоантитіла і сенсibilізовані лімфоцити.

Великого значення в персистенції ІК і розвитку на цій основі аутоімунного процесу надають природженим або набутих порушенням у системі комплементу, зокрема недостатності перших компонентів комплементу (С1, С4, С2).

РОЗДІЛ 8. ЦИТОКИНИ — РЕГУЛЯТОРИ Й ЕФЕКТОРИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Під терміном «цитокіни» об'єднано так звані ростові фактори, що регулюють проліферацію, диференціювання і функцію клітин крові, у тому числі і клітин імунної системи.

Цитокіни секретуються переважно клітинами крові й імунної системи і чинять аутокринний і паракринний вплив.

Для здійснення своєї функції цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами, наявними в нормі або які з'являються в результаті

активації клітин на їх мембрані. Клітина-мішень, у свою чергу «самостійно» регулюючи експресію того або іншого рецептора на своїй мембрані, здатна контролювати дію цитокінів.

Одна частина цитокінів має плюрипотентну властивість, тобто діє на різні клітини-мішені, інша чинить специфічний вплив на певні клітинні лінії. Вплив цитокінів на проліферацію і диференціювання клітин-мішеней підкорено певній послідовності; дуже важливою також є концентрація і комбінація діючих цитокінів.

Говорячи про особливості цитокінів, потрібно враховувати наступне:

1. Один цитокін може продукуватися більше ніж одним типом клітин.
2. Одна клітина може продукувати більше ніж один цитокін.
3. Один цитокін не може діяти на клітинах більше ніж одного типу.
4. Один цитокін може індукувати однакову функцію у конкретно взятому типу клітин.

На схемі 7 показано участь цитокінів у диференціюванні клітин крові (обведено специфічно діючі цитокіни).

Цитокіни можна розділити на декілька родин: інтерлейкіни, інтерферони, пухлинонекротизувальні фактори, трансформувальні фактори росту, хемокіни, власне фактори росту тощо.

ІНТЕРЛЕЙКІНИ

ІЛ-1 (ендогенний піроген, лімфоцитаактивуючий фактор).

Молекулярна маса — 17,5 кД. Продукується переважно активованими макрофагами, хоча може продукуватися й іншими клітинами: епітеліальними, ендотеліальними, гліальними, фібробластами, кератиноцитами. Існують дві форми ІЛ-1: ІЛ-1- α і ІЛ-1- β , які кодуються різними генами. Незважаючи на те що гомологія амінокислотних залишків у ІЛ-1- α і ІЛ-1- β становить усього 26 %, обидва вони зв'язуються з тим самим рецептором.

Роль ІЛ-1 в імунній відповіді надзвичайно важлива. Під його впливом у момент презентації пептиду макрофагами Th1 останні починають продукувати ІЛ-2. Крім того, одночасно під впливом ІЛ-1 на Т-лімфоцитах починає експресуватися рецептор до ІЛ-2. Таким чином, створюються умови для проліферації лімфоцитів і дозрівання клону специфічно активованих клітин.

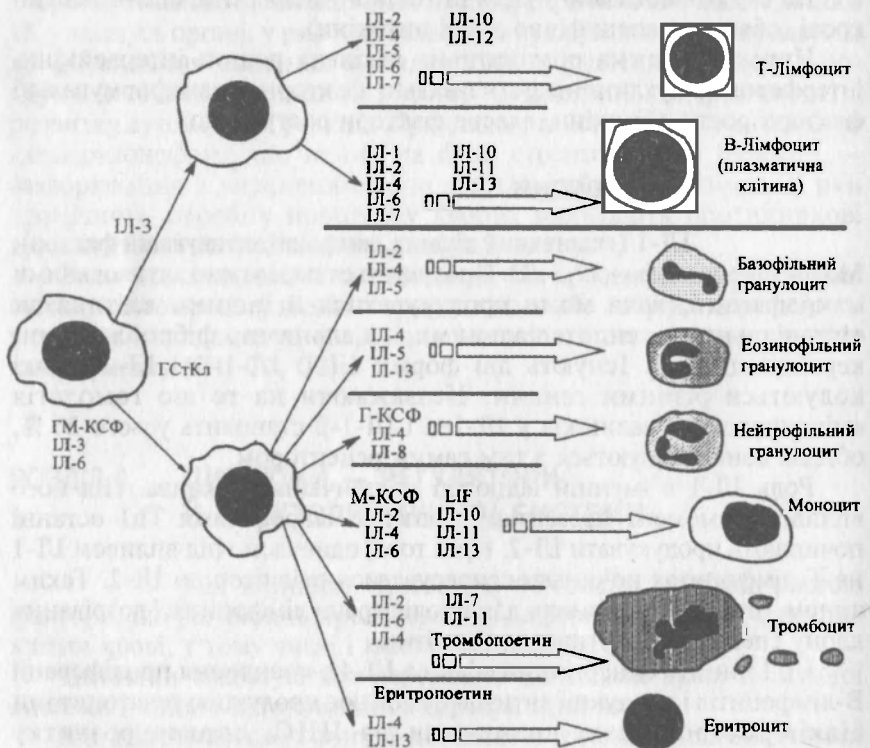
ІЛ-1 чинить синергічний ефект з ІЛ-4 з посилення проліферації В-лімфоцитів і продукції антитіл. Зумовлює продукцію гепатоцитами білків гострої фази; впливаючи на ЦНС, сприяє розвитку сонливості, анорексії. Підвищує продукцію простагландину E_2 і

фосфоліпази A_2 , унаслідок чого розвивається гарячка. Посилює експресію адгезивних молекул, що спричинює підвищення адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Підвищує продукцію інших прозапальних цитокінів — γ -ІНФ, ПНФ, ІЛ-6, ІЛ-8. Активує гранулоцити, фібробласти, остеокласти, кератиноцити, ПК-клітини. Індукує стан, подібний до септичного шоку, особливо в комбінації з ПНФ.

ІЛ-2 (фактор росту Т-клітин). Продуковано активованими Th1. Індукує проліферацію Т-клітин, дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів, посилює функцію ПК-клітин і моноцитів, стимулює продукцію γ -ІНФ, ПНФ, ІЛ-6, ІЛ-8. Сприяє дозріванню антигеннеспецифічних ЛАК-клітин.

ІЛ-3 (колонієстимулювальний фактор, поліпоетин). Продуковано активованими Т-хелперами, а також тканинними базофілами,

Схема 7. Вплив цитокінів на диференціювання клітин крові



Примітка. ГМ-КСФ — гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний фактор.

епітеліальними клітинами за груднинної залози. Разом із гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (Г-КСФ) посилює продукцію нейтрофілів, а з еритропоетином — еритроцитів.

ІЛ-4 (В-клітинний стимулювальний фактор). Продуковано активованими Th2. Основна функція — «переключення» синтезу IgG₁ на синтез IgG₄ і IgE. Разом з іншими цитокинами сприяє проліферації тканинних базофілів. Посилює проліферацію В-клітин, підвищує експресію рецептора до Fc-фрагмента IgE на базофілах обох типів, посилює експресію молекул ГКГ класу II на В-клітинах і макрофагах. Є антагоністом γ -ІНФ. Пригнічує продукцію ІЛ-1, ПНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, а також цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів. Належить до протизапальних цитокінів.

ІЛ-5 (еозинофільний фактор). Продуковано Th2. Індукує диференціювання, активацію і хемотаксис еозинофілів, підвищує їх життєздатність. Посилює проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів, індуковані ІЛ-5. Підвищує продукцію IgE й експресію рецептора до нього на еозинофілах. Посилює продукцію IgA. Належить до протизапальних цитокінів.

ІЛ-6. Продуковано різними типами клітин — макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними, епідермальними і мікрогліальними клітинами, хондроцитами, остеоцитами. Його дія багато в чому подібна до дії ІЛ-1. Посилює продукцію білків гострої фази, кортикотропіну, індукує гарячку, термінальне диференціювання В-клітин і продукцію антитіл, у кооперації з іншими цитокинами — проліферацію і диференціювання стовбурових клітин, активацію CD4⁺- і CD8⁺-Т-лімфоцитів. Належить до прозапальних цитокінів.

ІЛ-7. Продуковано фібробластами, ендотеліальними клітинами, Т-лімфоцитами, клітинами кісткового мозку і стромальними клітинами за груднинної залози. Збільшує кількість В-лімфоцитів; відіграє важливу роль у проліферації і диференціюванні незрілих і зрілих Т-лімфоцитів.

ІЛ-9. Продуковано Т-лімфоцитами. Активує Т-лімфоцити і тканинні базофіли. Посилює ефект ІЛ-4 у продукції IgE і IgG₄.

ІЛ-10 (супресорний фактор). Продуковано головним чином Th2. Пригнічує функцію Th1, ПК-клітин і моноцитів, знижуючи продукцію імуноцитокінів (γ -ІНФ, ПНФ, ІЛ-1, ІЛ-8); посилює проліферацію В-лімфоцитів і тканинних базофілів.

Таким чином, ІЛ-10 є одним із найважливіших регуляторних цитокінів, які багато в чому визначають спрямованість імунної відповіді: під впливом ІЛ-10 пригнічується клітинна відповідь (регульована Th1) і стимулюється гуморальна відповідь (Th2). Належить до протизапальних цитокінів.

ІЛ-11 (тромбоцитарний фактор). Продуковано фібробластами і стромальними клітинами кісткового мозку. Основна функція — стимуляція тромбоцитопоезу (особливо в поєднанні з ІЛ-3).

ІЛ-12. Продуковано В-лімфоцитами, моноцитами-макрофагами. Це найважливіший цитокін, який сприяє диференціюванню Th0 у Th1. Посилує генерацію ПК-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Підвищує продукцію γ -ІНФ Т-лімфоцитами та ПК-клітинами. Посилує активність ПК- і К-клітин. Належить до протизапальних цитокінів.

ІЛ-13. Продуковано активованими Th2. Підвищує синтез ІЛ-4 і в такий спосіб посилює всі ефекти, пов'язані з ІЛ-4: збільшує кількість В-лімфоцитів, посилює синтез IgE і IgG₄, підвищує експресію CD23 і молекул ГКГ класу II на мембрані В-лімфоцитів. Послаблює функцію моноцитів-макрофагів, у тому числі пригнічує продукцію ними прозапальних цитокінів. Належить до протизапальних цитокінів.

ІЛ-14. Продуковано фолікулярними дендритними клітинами і Т-лімфоцитами. Підвищує проліферацію В-лімфоцитів, збільшує генерацію В-лімфоцитів пам'яті (клітин пам'яті). Пригнічує синтез імуноглобулінів.

ІЛ-15. Продуковано моноцитами, епітеліальними і м'язовими клітинами. Посилує генерацію і диференціювання Т-лімфоцитів.

ІЛ-16. Продуковано Т-лімфоцитами, клітинами мікроглії мозку (гліальними макрофагами), загруднинної залози, селезінки і підшлункової залози. Є хемоатрактантом для CD4⁺-Т-лімфоцитів. Індукує проліферацію Т-клітин.

ІЛ-17. Продуковано CD4⁺-Т-лімфоцитами. Посилує секрецію ІЛ-6, ІЛ-8 і ГМ-КСФ, епітеліальними, ендотеліальними і фібробластними клітинами.

ІЛ-18. Продуковано моноцитами-макрофагами. Підвищує продукцію γ -ІНФ Т-лімфоцитами. Посилує активність ПК-клітин.

ФАКТОРИ РОСТУ

Г-КСФ (гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор). Продуковано стромальними клітинами кісткового мозку, моноцитами-макрофагами. Посилує ріст, диференціювання й активацію незрілих і зрілих гранулоцитів.

М-КСФ (моноцитарний колоніестимулювальний фактор). Продуковано Т-лімфоцитами і моноцитами-макрофагами. Посилує ріст, диференціювання й активацію незрілих і зрілих макрофагів.

ГМ-КСФ (гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний фактор). Продуковано Т-лімфоцитами і моноцитами-макрофагами. Посилює ріст, диференціювання й активацію незрілих і зрілих гранулоцитів і моноцитів.

ТФР- β (трансформувальний фактор росту - β). Продуковано різними типами клітин, включаючи В- і Т-лімфоцити і моноцити-макрофаги. Основною функцією цього фактора є пригнічення росту й активності Т-клітин, а також функцій макрофагів, В-клітин, нейтрофілів і природних кілерів. Незважаючи на те що цей фактор одержав назву негативного регулятора імунної відповіді, його підвищене утворення в організмі призводить до прискорення репаративних процесів у разі загоєння ран унаслідок посилення синтезу колагенів під впливом цього фактора. Посилює продукцію IgA.

Таким чином, основна роль ТФР- β полягає в пригніченні імунної відповіді тоді, коли більше немає необхідності в її розвитку (наприклад після ліквідації інфекції); сприяє також процесам репарації.

Крім перерахованих факторів росту в окремі родини виділено епідермальні, гепаринзв'язувальні та інсуліноподібні фактори, а також фактори росту нервів тощо.

ПУХЛИНОНЕКРОТИЗУВАЛЬНІ ФАКТОРИ

Розрізняють два пухлинонекротизувальних фактори ПНФ- α і ПНФ- β .

ПНФ- α (кахексин). Продуковано різними типами клітин, включаючи моноцити-макрофаги, В- і Т-лімфоцити. Належить до прозапальних цитокінів. Характеризується різноманітністю ефектів, які залежать насамперед від його концентрації. У низьких концентраціях ПНФ- α збільшує синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дозволяє нейтрофілам прикріплюватися до стінки судин у місцях запалення. Активує респіраторний вибух у нейтрофілах, призводить до посилення кілінгової потенції фагоцитувальних клітин. Крім того, ПНФ- α посилює синтез лімфокінів хелперними Т-лімфоцитами і стимулює ріст В-клітин. У великих концентраціях він є важливим медіатором, який зумовлює розвиток ендотоксиніндукованого септичного шоку. Ліпополісахарид (ЛПС), що входить до складу клітинної стінки всіх грамнегативних бактерій, зв'язується зі спеціальним плазмовим білком (ЛПС-зв'язувальний білок). Комплекс, що утворився, ЛПС+ЛПС-зв'язувальний білок приєднується до CD14, яка експресується на моноцитах-макрофагах, що спричинює продукцію ПНФ- α і розвиток септичного шоку. У високих концентраціях ПНФ- α відомий як

кахексин завдяки своїй здатності пригнічувати ліпопротеїнову ліпазу жирової тканини, а отже, зменшувати утилізацію жирних кислот, що призводить до розвитку кахексії. ПНФ- α , як це відтворено в назві, є причиною некрозу клітин певних пухлин унаслідок розвитку під його впливом внутрішньосудинних тромбозів у межах пухлинної тканини, що спричинює її інфаркти.

ПНФ- α сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активації ПК-клітин і макрофагів. Посилює продукцію простагландинів E_2 і I_2 , які реалізують багато токсичних ефектів ПНФ- α .

ПНФ- α посилює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 і експресію молекул ГКГ класу I, разом із γ -ІНФ — експресію молекул ГКГ класу II на макрофагах.

ПНФ- β (лімфотоксин). Продуковано активованими Т-лімфоцитами. Основна функція — індукція апоптозу клітин-мішеней. Крім того, лімфотоксин дає ефекти, подібні до опосередкованих ПНФ- α , із тим самим рецептором, що й ПНФ- α .

ХЕМОКИНИ

Хемокіни — це спеціальний різновид цитокінів, які контролюють процеси міграції й активації клітин імунної системи.

За останні декілька років ідентифіковано приблизно 40 хемокінів (термін «хемокін» — похідне двох понять «хемотаксис» і «цитокін»), об'єднаних в окремий підклас цитокінів і поділених на чотири родини: 1) СХС (α -хемокіни); 2) СС (β -хемокіни); 3) С (γ -хемокіни); 4) СХЗС (σ -хемокіни). Поділ хемокінів на родини заснований на порівняльній позиції цистеїнових залишків у їх молекулі. Молекулярна маса хемокінів становить від 8 до 12 кД, а відсоток гомології за амінокислотними залишками коливається від 20 до 70%. Усі ці структурно родинні молекули беруть участь в активації лейкоцитів і контролюють переміщення цих клітин у процесі розвитку запалення.

За останні роки отримано докази важливої ролі хемокінів у різних патофізіологічних процесах — хронічному і гострому запаленні, інфекційних захворюваннях, модуляції ангіогенезу, рості пухлин, проліферації гемопоетичних стовбурових клітин тощо. Одне з найбільш цікавих відкриттів полягає в демонстрації того, що деякі хемокінові рецептори функціонують як корецептори для вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1). Відомо, що молекула CD4 є головним рецептором, із яким зв'язується ВІЛ-1 своїм поверхневим глікопротеїном (gp 120). Однак на сьогодні доведено, що для інфікування клітини одного зв'язування gp120 із молекулою CD4 недостатньо. Необхідне

додаткове зв'язування ВІЛ-1 із так званими корецепторами, які, як з'ясувалось, є рецепторами до хемокінів. Так, на макрофагах таким додатковим корецептором служить рецептор до хемокінів MIP-1 α , MIP-1 β і RANTES. На Т-лімфоцитах додатковим корецептором є рецептор (його назвали фузин) до хемокіну SDF-1. Встановлено, що на поверхні макрофагів або Т-лімфоцитів не експресувалися зазначені вище корецептори в осіб, які були резистентні до ВІЛ-інфекції, а також до прогресування захворювання. Це відкриття має дуже важливу практичну перспективу: штучна блокада хемокінових рецепторів у той чи інший спосіб може бути використана для профілактики ВІЛ-інфікування або лікування хворих на СНІД.

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НАЙБІЛЬШ ВАЖЛИВИХ ХЕМОКІНІВ

IL-8, або NAP-1 (neutrofil activating protein-1, нейтрофіл-активууючий білок-1), належить до родини СХС (α -хемокінів), має молекулярну масу 6—8 кД, продукований клітинами різних типів, включаючи моноцити, лімфоцити і гранулоцити. Основна функція — активація нейтрофілів: посилення хемотаксису, підвищення експресії адгезивних молекул, прилипання до ендотеліальних клітин, а також посилення екзоцитозу лізосомних ферментів ангіогенезу і підвищення експресії рецепторів до комплементу.

NAP-2 (neutrofil activating protein-2, нейтрофілактивууючий білок-2). Належить до родини СХС (α -хемокінів), продукований тромбоцитами. Основна функція — посилення хемотаксису й активація нейтрофілів.

PF-4 (platelet factor-4, тромбоцитарний фактор-4). Належить до родини СХС (α -хемокінів), продукований тромбоцитами. Індукує вивільнення (ліберацию) гістаміну з базофілів, посилює експресію рецептора до IgE на еозинофілах, підвищує хемотаксис гранулоцитів і моноцитів.

GRO- α (growth regulated oncogene, рістрегулювальний онкоген). Належить до родини СХС (α -хемокінів), має молекулярну масу 7—11 кД, продукований моноцитами, епітеліоцитами й ендотеліоцитами, а також пухлинними клітинами (зокрема клітинами меланоми). Посилює ангіогенез і ріст деяких типів пухлин.

IP-10 (α -ІНФ, індущибельний протеїн-10). Належить до родини СХС (α -хемокінів); молекулярна маса — 10—11 кД. Продукований ендотеліоцитами, моноцитами і фібробластами, стромальними клітинами загруднинної залози і селезінки. Посилює хемотаксис активованих Т-лімфоцитів. Пригнічує проліферацію клітин ендотелію.

SDF-1 (stromal cell-derived factor-1; фактор-1, продукований стромальними клітинами). Належить до родини СХС (α -хемокінів), має молекулярну масу 10 кД, продукований стромальними клітинами, клітинами печінки і м'язів. Стимулює ріст пре-В-клітин. Посилює хемотаксис моноцитів і Т-клітин.

MIG (monokin induced by IFN- γ ; монокін, індукований γ -ІНФ). Належить до родини СХС (α -хемокінів); молекулярна маса — 14—15 кД. Продукований моноцитами і макрофагами, обробленими γ -ІНФ. Основна функція — посилення хемотаксису лімфоцитів, що інфільтрують пухлину.

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1; моноцитарний хемоатрактантний білок-1). Належить до родини СС (β -хемокінів) із молекулярною масою 11—17 кД. Продукований різними типами клітин, включаючи моноцити-макрофаги, фібробласти і клітини деяких пухлин. Посилює хемотаксис Т-лімфоцитів, індукує хемотаксис і активацію моноцитів.

MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-2, моноцитарний хемоатрактантний білок-2). Відрізняється від MCP-1 тільки молекулярною масою — 7,5—11 кД.

MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3, моноцитарний хемоатрактантний білок-3). Молекулярна маса — 11 кД. Продукований тими самими клітинами, що й MCP-1 і MCP-2, посилює хемотаксис еозинофілів і Т-клітин. Індукує хемотаксис та активацію моноцитів.

MIP-1- α (macrophage inflammatory protein-1- α ; макрофагальний запальний білок-1- α). Належить до родини СС (β -хемокінів); молекулярна маса — 10 кД. Продукований різними типами клітин, включаючи моноцити, лімфоцити, тканинні базофіли і клітини строми. Посилює хемотаксис моноцитів і Т-клітин, пригнічує проліферацію гемопоетичних стовбурових клітин.

MIP-1- β (macrophage inflammatory protein-1- β ; макрофагальний запальний білок-1- β). Продукування і функція такі самі, як у попереднього хемокіну.

RANTES (regulated on activation normal T-cells expressed and secreted; регуляція активації, експресії і секреції нормальних Т-клітин). Належить до родини СС (β -хемокінів); молекулярна маса — 10 кД. Продукований різними типами клітин, включаючи Т-лімфоцити, моноцити, фібробласти і клітини деяких пухлин. Посилює хемотаксис Т-клітин (зокрема Т-хелперів), моноцитів, В-лімфоцитів, еозинофілів. Сприяє вивільненню (ліберації) гістаміну з базофілів обох типів.

Eotaxin (еотаксин). Належить до родини CC (β -хемокінів); молекулярна маса — 8—9 кД. Продукований ендотеліальними клітинами, альвеолярними макрофагами, клітинами серця, легенів, кишок, загруднинної залози, селезінки, печінки, нирок. Посилює хемотаксис еозинофілів.

Lymphotactin (лімфотактин). Належить до родини C (γ -хемокінів); молекулярна маса — 10 кД. Продукований тимоцитами й активованими Т-клітинами. Посилює хемотаксис Т-лімфоцитів.

Neurotactin (fractalkine, нейротактин). Належить до родини CX3C (σ -хемокінів) і є поки що єдиним хемокіном, зв'язаним із мембраною клітин. Експресується на мембрані переважно клітин мозку, легенів і серця. Високий рівень експресії нейротактину на ендотеліальних клітинах свідчить про його дуже важливу роль у вилученні лейкоцитів, Т-лімфоцитів і моноцитів із кров'яного русла.

РОЗДІЛ 9. ІНТЕРФЕРОНИ

Інтерферони — родина глікопептидів, які поділяють на два типи.

Тип I охоплює α - і β -ІНФ. Родина α -ІНФ складається приблизно з 20 білків, продукованих переважно лейкоцитами і макрофагами, тому α -ІНФ ще називають лейкоцитарним.

β -ІНФ продукований переважно фібробластами, тому він одержав назву фібробластного. Відомо два β -ІНФ: β_1 і β_2 . Нині β_2 -ІНФ ідентифікують з ІЛ-6. Здатність продукувати α -, β -ІНФ мають також Т- і В-лімфоцити, ендотеліальні й епітеліальні клітини, ПК-клітини.

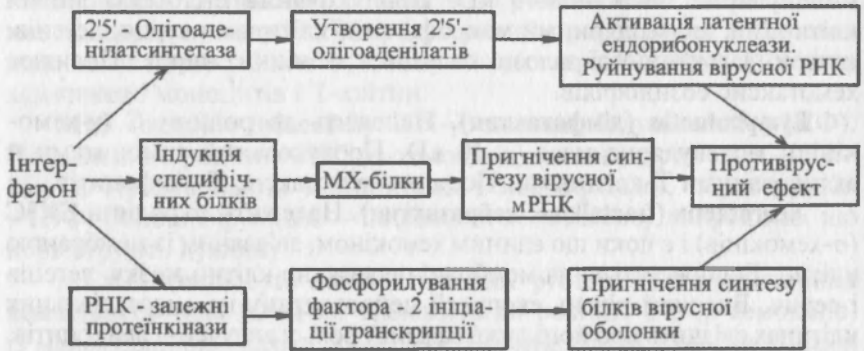
Тип II інтерферонів одержав назву γ -ІНФ. Його продуковано активованими Th1 та ПК-клітинами. Розрізняють наступні біологічні ефекти інтерферонів: а) противірусний; б) антипроліферативний (протиухлинний); в) імуномодулювальний; г) антибактеріальний.

Противірусний ефект інтерферонів подано на схемі 8. Як видно зі схеми, зв'язування інтерферону з рецептором індукує в клітині три процеси, які перебігають одночасно і завершуються:

- 1) активацією латентної ендорибонуклеази, що призводить до руйнування вірусної РНК;
- 2) пригніченням синтезу вірусної РНК;
- 3) пригніченням синтезу білків вірусної оболонки.

Ці механізми інтегрально реалізують противірусний ефект, зумовлюючи пригнічення реплікації вірусу.

Схема 8. Протівірусний ефект інтерферонів



Антипроліферативний (протиухлинний) ефект інтерферонів пояснюють наступними механізмами:

- 1) активацією цитотоксичних клітин;
- 2) посиленням експресії пухлиноасоційованих антигенів;
- 3) модуляцією продукції антитіл;
- 4) інгібіцією дії пухлинних факторів росту;
- 5) інгібіцією синтезу РНК і білків пухлинної клітини;
- 6) уповільненням клітинного циклу з переходом у фазу «спокою»;
- 7) стимуляцією пухлинних клітин до дозрівання;
- 8) відновленням стримувального контролю за проліферацією;
- 9) гальмуванням утворення нових судин у пухлині;
- 10) інгібіцією метастазування;
- 11) біомодуляцією активності цитостатиків: а) зміною метаболізму; б) зниженням кліренсу;
- 12) подоланням лікарської резистентності за рахунок інгібіції генів множинної лікарської резистентності.

На сьогодні за допомогою генної інженерії отримано велику кількість інтерферонів, що можна широко використовувати в лікуванні вірусних і онкологічних захворювань.

Одним із найважливіших біологічних ефектів інтерферонів є **імуномодулювальний ефект**, опосередкований наступними механізмами:

- 1) посиленням експресії антигенів гістосумісності класів I і II;
- 2) регуляцією чутливості до цитокінів;
- 3) активацією цитотоксичних ефекторних клітин.

За останні роки доведено, що інтерферони дають також **антибактеріальний ефект**, в основі якого лежить здатність інтерферонів індукувати активність деяких ферментів в ураженій клітині:

1) індукція індоламін-2,3-дезоксигенази призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту L-триптофану, що у свою чергу є причиною загибелі бактеріальної клітини в зв'язку з порушенням метаболізму;

2) індукція NO-синтетази призводить до продукції NO-потужного бактерицидного фактора, що сприяє руйнуванню бактеріальної клітини.

РОЗДІЛ 10. МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ (АДГЕЗИВНІ МОЛЕКУЛИ)

Однією з найважливіших відмітних властивостей клітин імунної системи є їх здатність до міграції, що дозволяє їм здійснювати основну функцію імунного нагляду. Ця здатність до міграції реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії, або адгезивних молекул.

Адгезивні молекули одержали свою назву завдяки здатності сприяти прикріпленню (адгезії) однієї клітини до іншої під час виконання ними своїх функцій. Молекули клітинної адгезії або постійно присутні на мембрані клітини, або формуються на ній у відповідь на специфічний стимул.

Сьогодні адгезивні молекули поділяють на три великі групи.

I. Суперродина імуноглобулінів

1. ICAM-1 — intercellular adhesion molecule — молекула між-клітинної адгезії.

2. LFA-3 — lymphocyte function-associated antigen — антиген, що асоціюється з функцією лімфоцитів.

3. VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule — адгезивна молекула судинних клітин.

4. N-CAM — neural cell adhesion molecule — адгезивна молекула нейронів.

II. Інтегрини

1. LFA-1 — lymphocyte function-associated antigen — антиген, що асоціюється з функцією лімфоцитів.

2. VLA-1 — very late activation antigen — антиген пізньої стадії активації.

3. VNR — vitronectin receptor — вітронектиновий рецептор.

4. MAC-1 — monocyte adhesion complex — адгезивний комплекс моноцитів.

III. Селектини

1. LECAM-1 — lectin-like cell adhesion molecule — лектиноподібна клітинна адгезивна молекула.

2. GMP-140 — granule membrane protein — гранулярний мембранний білок.

3. ELAM-1 — endothelial-leukocyte adhesion molecule — ендотеліально-лейкоцитарна адгезивна молекула.

4. PECAM — platelet-endothelial cell adhesion molecule — тромбоцитарно-ендотеліальна адгезивна молекула. Адгезивні молекули забезпечують наступні процеси.

Для лейкоцитів:

1) прикріплення до судинного ендотелію;

2) трансміграцію через ендотелій;

3) прикріплення до екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, ламінін, колаген).

Для лімфоцитів:

1) прикріплення один до одного;

2) реалізацію хомінг-ефекту (міграцію в Т- і В-зони в периферійних лімфоїдних органах);

3) прикріплення до АПК.

Для тромбоцитів:

1) прикріплення до лейкоцитів;

2) прикріплення до ендотеліальних клітин.

Під час здійснення своїх основних функцій для реалізації імунної відповіді лімфоїдні клітини вступають у кооперативну взаємодію одна з одною, використовуючи рецептори і специфічні ліганди (контррецептори), наявні на їх поверхні. У табл. 4 наведено адгезивні молекули основних лімфоїдних клітин, їх функціональне призначення і розподіл на клітинах.

Таблиця 4. Молекули кооперації основних лімфоїдних клітин, їх функціональне призначення і розподіл на клітинах

| Молекули | Функціональне призначення | Експресія |
|----------|---|-----------|
| CD2 | Рецептор до еритроцитів барана, ліганд для LFA-3 антигену, асоціюється із функцією лімфоцитів | Т-Клітини |

Продовження табл. 4

| Молекули | Функціональне призначення | Експресія |
|-------------------------|--|--|
| CD3 | Сигнальний комплекс Т-клітинного антигенрозпізнавального рецептора | Т-Клітини α , β , γ , δ |
| TCR α , β | Т-Клітинний антигенрозпізнавальний рецептор (α , β) | Т-Клітини (більшість) |
| TCR γ , δ | Т-Клітинний антигенрозпізнаваючий рецептор (γ , δ) | Т-Клітини (внутрішньоепітеліальні) |
| CD4 | Рецептор для молекул ГКГ класу II | Т-Лімфоцити (хелпери/індуктори), моноцити |
| CD8 | Рецептор для молекул ГКГ класу I | Т-Лімфоцити (кілери/супресори) |
| CD45 | Загальний антиген лейкоцитів | Усі лейкоцити |
| CD45RA | Маркер Т-клітин пам'яті (CD45 із високою молекулярною масою) | «Наївні» і спочиваючі Т-клітини пам'яті |
| CD45 RO | Маркер Т-клітин пам'яті (CD45 з низькою молекулярною масою) | Активовані Т-клітини пам'яті |
| LFA-1 (CD11a, CD18) | Усі лейкоцити | |
| ICAM-1 (CD54) | Молекула міжклітинної адгезії; ліганд для активації клітин | Індукується під впливом LFA-антигену, що асоціюється з функцією лімфоцитів |
| LFA-3 (CD58) | Антиген, що асоціюється з функцією лімфоцитів; ліганд для CD2-рецептора до еритроцитів барана | Всі клітини (лейкоцити, еритроцити, ендотеліальні й епітеліальні клітини, фібробласти) |
| Молекула ГКГ класу I | Антигенпрезентувальна молекула для цитозольних, ендогенних пептидів, а також для вірусних пептидів | Експресія всіх ядерних клітин посилюється під впливом інтерферону |
| Молекула ГКГ класу II | Антигенпрезентувальна молекула для ендосомних, екзогенних пептидів, а також для вірусних пептидів | Антигенпрезентувальні клітини (макрофаги, В-лімфоцити, дендритні клітини); експресія посилюється під впливом інтерферону |
| CD25 | Рецептор з низькою афінністю для IL-2 | Активовані Т- і В-лімфоцити |
| VCAM | Адгезивна молекула судинних клітин, ліганд для VLA-4 — антигену пізньої стадії активації | Активовані ендотеліальні клітини, макрофаги, дендритні клітини |

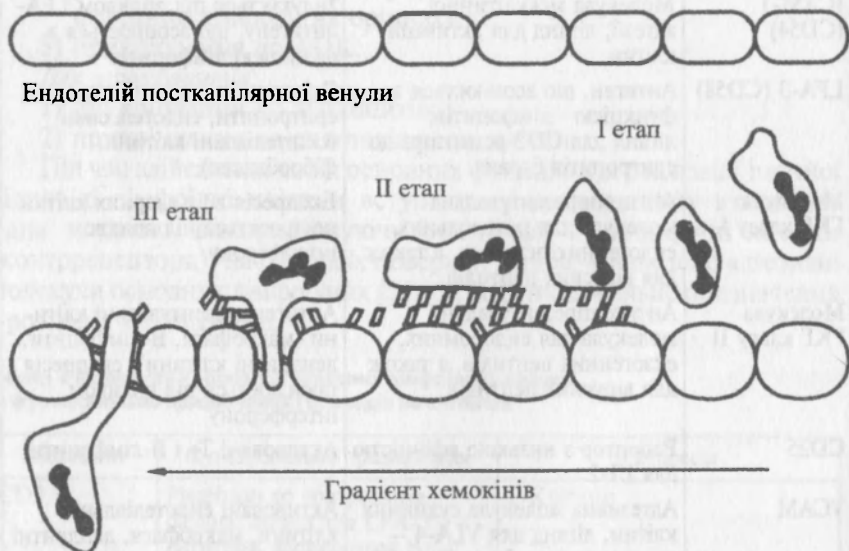
| Молекули | Функціональне призначення | Експресія |
|----------|---------------------------|---|
| CD14 | Рецептор для ЛПС | Моноцити-макрофаги |
| CD19 | Маркер В-лімфоцитів | В-Лімфоцити |
| CD71 | Рецептор для трансферину | Активовані Т-, В-лімфоцити, ПК-клітини, моноцити, макрофаги |
| CD16 | Маркер ПК-клітин | ПК-Клітини |

Сьогодні роль адгезивних молекул у розвитку запалення подають у такий спосіб (мал. 6):

I. *Етап атаки*. На цьому етапі під впливом цитокінів на поверхні ендотелію і лейкоцитів з'являються молекули родини селектинів. Під їх впливом лейкоцит сповільнює рух, наближається до ендотелію і починає «котитися» його поверхнею.

II. *Етап адгезії (прикріплення)*. У міру наближення під впливом хемокінів до місця запалення лейкоцити прилипають до ендотелію (розпластуються).

III. *Етап трансміграції*. На цьому етапі лейкоцити за допомогою інтегринів проникають між клітинами ендотелію і потрапляють у тканину.



Мал. 6. Роль адгезивних молекул у міграції клітин на момент розвитку запалення

РОЗДІЛ 11. ІМУННА СИСТЕМА СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК

Відомо, що в продуктах, які ми споживаємо, у воді та повітрі міститься велика кількість різного роду екзогенних бактерій, що в разі проникнення в організм можуть спричинити різні захворювання. Першим бар'єром, що приймає на себе основний удар під час контакту з цими мікроорганізмами, є поверхня слизових оболонок нашого організму: ока (кон'юнктива), порожнини носа, дихальних шляхів, травного тракту, сечовивідних шляхів і статевих органів.

Існує велика кількість неспецифічних і специфічних механізмів, які беруть участь у запобіганні розвитку захворювання. Неспецифічні фактори захисту вмикають механізми, що впливають на ріст мікроорганізмів або їх здатність прикріплюватися до поверхні епітелію і проникати крізь нього в організм. Слизна, шлунковий сік (кислотність), жовч, слиз, перистальтика кишок — усе це належить до неспецифічних факторів, що допомагають підтримувати гомеостаз організму.

Головним специфічним механізмом для захисту зазначених поверхонь слизових оболонок є продукція антигенспецифічного секреторного IgA. Ці антитіла локалізовані переважно вздовж поверхні слизових оболонок і на ній і практично не представлені в сироватці крові. Оптимальна стимуляція продукції секреторного IgA вимагає іншого шляху імунізації, інших доз антигену, інших ад'ювантів, які відрізняються від добре відомих і високоефективних, що використовують при системній імунізації. В результаті парентерального введення антигенів розвивається сильна імунна відповідь у вигляді продукції IgG і IgM, які визначаються в сироватці крові, — системний імунітет. Однак при цьому фактично дуже мало або майже не продукується секреторний IgA. Отже, хоча парентеральне введення антигену є ефективним для індукції потенційної протективної системної імунної відповіді у вигляді продукції IgG, однак воно неефективне для індукції вироблення на поверхні слизових оболонок секреторного IgA проти такого антигену.

Імунна система слизових оболонок формує захисний бар'єр, що охороняє макроорганізм від хвороботворного впливу різної патогенної й умовно-патогенної мікрофлори. Захисні механізми на рівні слизових оболонок активізуються під час розвитку мінімальних запальних реакцій і, як правило, не супроводжуються ушкодженням

тканин, чому сприяє й та обставина, що IgA не активує систему комплементу. Слизові оболонки мають загальну поверхню більше ніж 400 м² (тоді як шкіра — 1,8 м²), а їх імунну систему можна умовно поділити на дві ділянки: індуктивну й ефекторну.

В *індуктивній ділянці* відбуваються процеси імунологічного розпізнавання, презентації антигену і формується невелика популяція антигенспецифічних лімфоїдних клітин.

В *ефекторній ділянці* продукується секреторний IgA (sIgA) і накопичуються ефекторні Т-лімфоцити, що забезпечують клітинно-опосередковані форми захисту поверхні слизових оболонок.

Більшість антигенів потрапляють до організму інгаляційним шляхом і через травний тракт, де і відбувається їх первинний контакт із лімфоретикулярною тканиною цих органів. Лімфоретикулярна тканина бронхів і кишок становить значну частину всієї імунної системи слизових оболонок. Антигенна стимуляція, незалежно від того де вона відбулася — у кишках чи в бронхах, призводить до наступної дисемінації антигенспецифічних В- і Т-лімфоцитів в усі ефекторні ділянки слизових оболонок, включаючи шлунок, кишки, дихальні і сечовивідні шляхи, статеві органи, а також різні секреторні залози.

ЛІМФОЇДНА ТКАНИНА, АСОЦІЙОВАНА ЗІ ШЛУНКОМ І КИШКАМИ

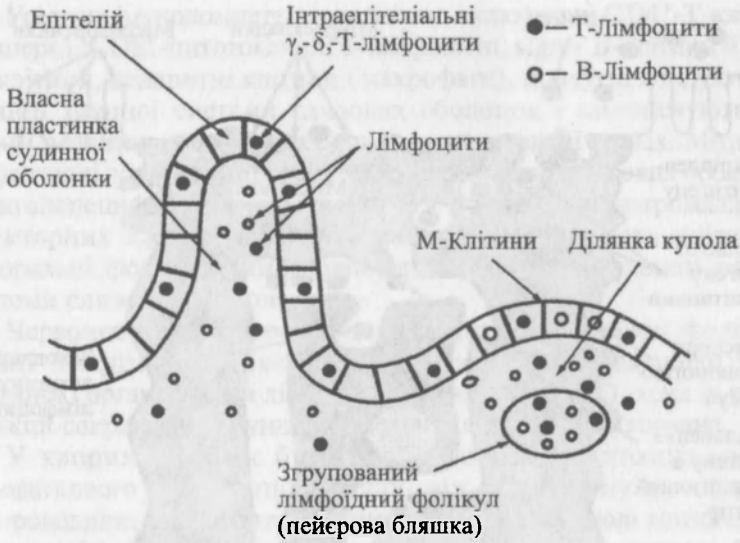
Як уже згадувалося, усі поверхні слизових оболонок захищені секреторним IgA. У цьому розділі розглядають імунну систему шлунка і кишок як найбільш вивчену. Вона одержала назву **лімфоїдної тканини, асоційованої зі шлунком і кишками** (GALT — gut associated lymphoid tissue).

Виділяють також лімфоїдну тканину, асоційовану з бронхами (BALT), лімфоїдну тканину, асоційовану зі шкірою (SALT), тощо.

GALT — це організована лімфоїдна тканина, розташована по поверхні шлунка і кишок (у власній пластинці), що об'єднує ізольовані лімфоїдні фолікули і згруповані (пейєрові бляшки), лімфоїдну тканину червоподібного відростка, мигдалики і брижові лімфатичні вузли.

Слизова оболонка кишок включає поверхневий епітелій, що підтримує шар сполучної тканини — власну пластинку (lamina propria) і тонкий м'язовий шар — м'язову пластинку, розташовану на поверхні підслизового прошарку (мал. 7).

Нижче від підслизового прошарку розташована м'язова оболонка, що складається з циркулярних (внутрішніх) і поздовжніх (зовнішніх)



М'язова пластинка слизової оболонки

Підслизовий прошарок

М'язова оболонка

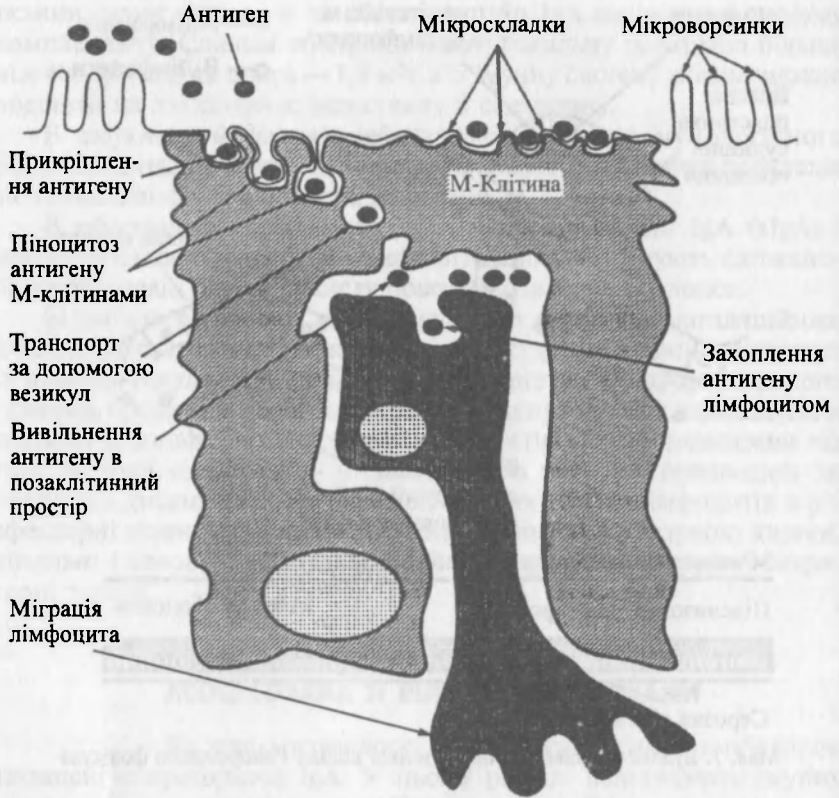
Серозна оболонка

Мал. 7. Будова слизової оболонки тонкої кишки і лімфоїдного фолікула

м'язових волокон. І, нарешті, останній тонкий шар — серозна оболонка.

У слизовій оболонці є багато дрібних *лімфоїдних фолікулів* (див. мал. 7), що містять головним чином В-лімфоцити з деякою кількістю Т-лімфоцитів-хелперів і Т-лімфоцитів-супресорів. Найбільшу кількість таких зібраних до купи лімфоїдних фолікулів виявлено в тонкій кишці. Ці фолікули одержали назву згрупованих (пейєрових бляшок; див. мал. 7) і анатомічно їх можна умовно поділити на три основні зони: купол, В-клітинну і Т-клітинну зони.

Зону купола презентовано лімфоцитами, макрофагами і невеликою кількістю плазматичних клітин. Цю зону вистелено унікальними епітеліальними утвореннями, названими фолікуласоційованим епітелієм, або мікроскладчастими клітинами (М-клітинами; мал. 7, 8), що мають короткі мікрроворсинки, невеликі цитоплазматичні відростки і незначну кількість лізосом. М-Клітини відповідальні за поглинання



Мал. 8. Схематичне зображення транспорту антигену за допомогою М-клітин з просвіту кишків у позаклітинний простір, де його захоплюють АПК і Т-лімфоцити (Owen, 1977)

антигену з просвіту кишків і транспорт усередину лімфоїдного фолікула (див. мал. 8).

В-Клітинна зона згрупованого лімфоїдного фолікула розташована під куполом і містить велику кількість В-клітин, попередників продуцентів IgA.

Т-Клітинна зона містить усі основні субпопуляції Т-лімфоцитів.

Доставлений М-клітинами в лімфоїдний фолікул (зона купола) антиген вивільнюється, захоплюється АПК, перетравлюється і презентується Т-лімфоцитам, у результаті чого відбувається розпізнавання антигену. В-Лімфоцити, що несуть поверхневий IgM, переключаються на синтез IgA.

Усі типи імунокомпетентних клітин, включаючи CD4⁺-Т-клітини (хелпери), CD8⁺-цитотоксичні Т-лімфоцити, sIgA⁺ В-клітини й АПК (В-клітини, дендритні клітини і макрофаги), присутні в індуктивній ділянці іmunної системи слизових оболонок і забезпечують тим самим розвиток іmunної відповіді на початкових її етапах. Мігруючи в ефекторні зони, насамперед у власну пластинку слизових оболонок, антигенспецифічні Т- і В-лімфоцити є джерелом нагромадження ефекторних клітин, що в наступному забезпечують клітинні і гуморальні форми іmunної відповіді в ефекторній ділянці іmunної системи слизових оболонок.

Червоподібний відросток також містить лімфоїдні фолікули, вкриті М-клітинами. Вважають, що мигдалики й аденоїди теж є частиною організованої лімфоїдної тканини (GALT), хоча їх роль в індукції секреторної іmunної відповіді ще й досі не з'ясована.

У хворих, котрим було зроблено тонзилектомію, рівень сироваткового IgA істотно нижчий, ніж у тих, кому цю операцію не проводили. Це є підтвердженням інтегральної ролі мигдаликів у гомеостазі IgA. Брижові лімфатичні вузли — також частина GALT і містять головним чином В-лімфоцити, що є клітинами—попередниками продуцентів IgA. У них здійснюється розпізнавання антигенів, поглинутих у просвіті кишок.

Лімфоїдні клітини слизової оболонки, їх функція. У межах власної пластинки слизової оболонки розташовані головним чином *плазматичні клітини*. Більшість цих клітин, які виявляють у новонароджених, містять IgM із невеликою кількістю IgG або IgA. Після того як індивідум стає здатним реагувати на антигени навколишнього середовища (це відбувається приблизно до дворічного віку), у власній пластинці в основному виявляють плазматичні клітини, що містять IgA. Таку саму картину спостерігають і в дорослих. Відомо, що кишкова мікрофлора є дуже важливим фактором, який стимулює продукцію плазматичними клітинами IgA. Це підтверджено зниженим вмістом плазматичних клітин у власній пластинці у тварин, яких вирощували в безмікробному середовищі.

Лімфоцити в слизовій оболонці виконують спеціалізовані функції і локалізуються в специфічних ділянках. У межах епітеліального шару вони розміщені між епітеліальними клітинами і одержали назву інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ; за деякими авторами — інтер-епітеліальні).

ІЕЛ фенотипово й функціонально відрізняються від Т-лімфоцитів периферійної крові. Майже всі ІЕЛ мають на своїй поверхні антиген-1 лімфоцитів слизових оболонок людини (HML-1 — human mucosal

lymphocyte antigen 1), якого немає на Т-лімфоцитах периферійної крові. Серед ІЕЛ більшість клітин (75%) має CD8-маркер і тільки 6% — CD4-маркер. Частина ІЕЛ належить до γ -, σ -Т-лімфоцитів (CD4-CD8-Т-лімфоцити).

У власній пластинці слизової оболонки, крім плазматичних клітин і Т-лімфоцитів, виявлено також *В-лімфоцити*, *ПК-клітини*, *тканинні базофіли* і *макрофаги*. Кількість Т-клітин у 4 рази більша, ніж В-клітин. Серед Т-клітин власної пластинки, на противагу інтраепітеліальним, 80% мають фенотип Т-хелперів (CD4) і тільки 20%—фенотип Т-кілерів (CD8). Слід зазначити, що ролі ІЕЛ, які несуть розпізнавальний γ -, σ -Т-клітинний рецептор, як «сторожових» клітин, розташованих у зоні слизових оболонок, сьогодні приділяють велику увагу. Крім інтраепітеліальних γ -, σ -Т-лімфоцитів CD8⁺ у слизових оболонках є також інтраепітеліальні В-лімфоцити, але вони розташовуються в основному в межах тих ділянок, де найчастіше присутні М-клітини.

Лімфоцити, розташовані у власній пластинці слизових оболонок, за функціональними особливостями подібні до лімфоцитів периферійної крові.

1. Ті й інші виконують як стимулювальну, так і супресивну функцію під час синтезу імуноглобулінів.

2. Лімфоцити тієї й іншої локалізації можуть реалізовувати цитотоксичну активність.

3. На поверхні лімфоцитів, розташованих у власній пластинці і в периферійній крові, є однакові структури і майже в тих самих пропорціях. Так, співвідношення CD4⁺- і CD8⁺-Т-лімфоцитів для клітин обох типів становить 2:1. Однак не можна сказати, що це ті самі клітини, оскільки лімфоцити периферійної крові мають кілька фенотипових поверхневих ознак, що відрізняють їх від лімфоцитів власної пластинки. Наприклад, функціональна відмінність Т-лімфоцитів-хелперів власної пластинки від Т-лімфоцитів-хелперів периферійної крові полягає в тому, що тільки перші можуть допомагати В-лімфоцитам слизових оболонок у їх продукції секреторного IgA; Т-лімфоцити-хелпери периферійної крові такої здатності не мають.

Слизова оболонка кишок у нормі містить *активовані макрофаги*, які відрізняються від моноцитів сироватки крові насамперед високим ступенем активації фагоцитозу і кілінгової здатності. Дотепер не встановлено, з чим це пов'язано: з великою кількістю інфекційних агентів у кишках чи з лімфокінами, продукованими лімфоїдною популяцією в межах власної пластинки. Дійсно,

присутність мікроорганізмів і їх продуктів може посилювати вивільнення лімфокінів лімфоїдними клітинами слизової оболонки. Найважливішими функціями макрофагів власної пластинки є презентація антигенів і продукція цитокінів у цій ділянці.

Що стосується *еозинофілів*, то їх найчастіше виявляють у власній пластинці тонкої кишки, вони відіграють важливу роль у захисті макроорганізму від мікроорганізмів, особливо паразитів. Кількість нейтрофілів (нейтрофільних гранулоцитів) у кишках у нормі невелика і значно збільшується в епітеліальному шарі тільки в період гострої запальної відповіді.

Тканинні базофіли (гладенькі клітини) присутні головним чином у підслизовому прошарку, але їх можуть виявляти в невеликій кількості й у власній пластинці. Ці клітини містять рецептори до IgE і здатні визволяти свої гранули після стимуляції специфічним антигеном. Таким чином, вивільнення гранул із тканинних базофілів асоціюється з алергійними захворюваннями або з наявністю в організмі паразитів.

До найважливіших клітинних елементів слизових оболонок відносять ПК-клітини, що забезпечують противірусний захист.

Процесинг антигену в GALT. У стимуляції імунної відповіді слизових оболонок беруть участь мікробні антигени (більшою мірою) і харчові. Зазначені антигени, які містяться в просвіті шлунка і кишок, поглинаються спеціалізованими поверхневими епітеліальними клітинами (М-клітинами), що вкривають поодинокі (солітарні) і згруповані лімфоїдні фолікули (див. мал. 7, 8). Як уже згадувалося, М-клітини формують тонкий мембранний бар'єр, який відокремлює слизову оболонку від просвіту кишок. Під час вивчення безмікробних гварин виявилось, що в них кількість М-клітин на поверхні лімфоїдної тканини кишок була порівняно невеликою. Водночас після відновлення кишкової мікрофлори в таких тварин спостерігали збільшення кількості як лімфоїдних фолікулів, так і спеціалізованих М-клітин.

Після захоплення антигенів у просвіті кишок М-клітинами формуються везикули (див. мал. 8), доставлені до місця розташування В-клітин. Ці клітини в лімфоїдному фолікулі здійснюють процесування антигену з наступною стимуляцією імунної відповіді слизових оболонок. Здатність М-клітин поглинати антигени з просвіту кишок може бути двоякою, тобто, як позитивною, так і негативною. З одного боку, після поглинання антигену і його процесування М-клітини стимулюють розвиток секреторної імунної відповіді, а з іншого деякі мікробні агенти можуть протягом тривалого часу

переживати і проліферувати в М-клітинах, що їх поглинули. Так, наприклад, ротавірус може проліферувати після поглинання його М-клітинами. Доведена також здатність шигел проліферувати в цих клітинах і призводити до розвитку фокальних виразок переважно в межах лімфоїдних фолікулів.

МІГРАЦІЯ ЛІМФОЦИТІВ У ПЕРІОД РОЗВИТКУ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ В ДІЛЯНЦІ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК

Антиген, потрапивши в GALT, антиген контактує з В-лімфоцитом, що є специфічним попередником плазматичної клітини — продуцента секреторного IgA, і різними імунорегуляторними Т-лімфоцитами. Такі В-лімфоцити розташовані переважно в згрупованих лімфоїдних фолікулах (пейєрових бляшках), брижових лімфатичних вузлах і червоподібному відростку. Незважаючи на те що такі В-лімфоцити перебувають у межах GALT, вони експресують на своїй поверхні як антигенрозпізнавальний рецептор IgM. Таким чином, на поверхні В-лімфоцитів, які є попередниками плазматичних клітин, що продукують секреторний IgA, як антигенрозпізнавальний рецептор присутній IgM.

В-Лімфоцити до їх дозрівання і перетворення на плазматичні клітини, що продукують секреторний IgA, повинні пройти кілька диференціювальних стадій. У цьому їм допомагають Т-клітини, що секретують фактори, які опосередковують переключення продукції ізотипів від IgM до IgA. Після того як на поверхні В-лімфоцита відбудеться переключення ізотипу імуноглобуліну і з'явиться IgA, настає клональна експансія, або проліферація таких клітин, їх дозрівання і наступне перетворення на плазматичні клітини, що продукують IgA. Цей етап також відбувається за участю специфічних Т-лімфоцитів (підкреслимо ще раз, що плазматичні клітини продукують не секреторний IgA, а просто IgA. Далі буде зрозуміло, як IgA, продукований плазматичними клітинами у власній пластинці, перетворюється на секреторний IgA).

На сьогодні доведено, що в процесах проліферації і дозрівання В-лімфоцитів, які продукують IgA, беруть участь Th2. Ще раз підкреслимо, що для диференціювання і дозрівання В-лімфоцитів до клітин, які продукують IgA, необхідні Th2 і цитокіни, продуковані ними.

Цитокіни, що беруть участь у регуляції синтезу IgA, можна умовно поділити на дві групи: 1) ті, що впливають на переключення синтезу

з IgM-ізотипу на IgA-ізотип; 2) ті, які впливають на термінальні фази диференціювання sIgA+В-клітин у плазматичні клітини, що секретують IgA.

Установлено, що ТФР- β сприяє переключенню синтезу імунoglobulinів В-клітинами селезінки мишей, активованих ЛПС, із IgM-ізотипу на IgA-ізотип. В умовах *in vivo* ТФР- β сприяє переключенню синтезу В-клітин на ізотип IgA тільки в лімфоїдній тканині слизових оболонок і практично не впливає на регуляцію синтезу IgA в системних лімфоїдних органах.

ІЛ-5 і ІЛ-6 активують процеси термінальної фази диференціювання В-клітин в IgA — плазматичні клітини, і посилюють секрецію IgA.

Водночас продукція і транспорт IgA є досить складними процесами, регуляція яких залежить не лише від цитокінів, продукованих Т-клітинами. Наприклад, кишкова мікрофлора чинить значний вплив на фенотип, експресуючись В-клітинами кишок. Встановлено, що спектр і динаміка продукованих цитокінів багато в чому визначаються дозою антигену в разі пероральної імунізації. ІЛ-4 відіграє більш загальну роль в ініціації розвитку В-клітин і в посиленні експресії антигенів гістосумісності класу II на їх поверхні.

Дозрілі, підготовлені до продукції IgA В-лімфоцити залишають GALT і потрапляють у системну циркуляцію через лімфатичні дренажні шляхи (судини) і грудну лімфатичну протоку і, мігруючи, — у селезінку. Із селезінки вони розселяються у власну пластинку слизових оболонок різних органів — слинних залоз, бронхів, сечовивідних шляхів і статевих органів, травного тракту, кон'юнктиву. І хоча В-лімфоцити, здатні продукувати IgA, розселяються в багато органів, але більша їх частина осідає на слизовій оболонці того органа, де відбулася сенсibiliзація В-лімфоцитів.

Здатність В-лімфоцитів, які продукують IgA, розселятися в різні органи зі слизовими оболонками є способом озброєння великої кількості слизових поверхонь проти антигенів навколишнього середовища. Наприклад, поглинання через травний тракт такого антигену, як респіраторний вірус, із наступним формуванням секреторної IgA-відповіді слизової оболонки бронхів створює умови, при яких організм буде захищеним ще до одержання патогенної дози такого живого вірусу під час його вдихання. Це особливо важливо для новонароджених зі слабким імунним захистом та з відносно невеликою кількістю плазматичних клітин у межах травного тракту. У цих умовах міграція В-лімфоцитів в усі слизові оболонки буде мати протективний ефект, захищаючи організм новонародженого від великої кількості інфекційних агентів.

ТОЛЕРАНТНІСТЬ, ІНДУКОВАНА ВВЕДЕННЯМ АНТИГЕНУ PER OS

Відомо, що іноді введення антигенів per os може зумовити супресію імунної відповіді проти введеного антигену. Цей феномен уперше було описано в 1911 р. Wells. Автор намагався імунізувати морську свинку, щоб зумовити в неї анафілактичну реакцію. З'ясувалося, що якщо свинці додавали до їжі цей самий антиген до імунізації, то анафілактична реакція в неї не розвивалася. Це було пов'язано з тим, що імунна відповідь на даний антиген не виникала. Таке пригнічення імунної відповіді можна було досягти як тваринними, так і рослинними антигенами. Однак якщо тварину було сенсibiliзовано задовго до перорального введення антигену, пригнічення анафілактичної відповіді не відбувалося. У 1946 р. подібний феномен описав Chaes. Цей автор годував морську свинку препаратом під назвою 1-хлор-2,4-динітробензол до сенсibiliзації її цим самим гаптенем. Було виявлено, що клітинно-опосередкований імунітет істотно супресувався за допомогою такого попереднього перорального згодовування гаптenu. Виходячи із сучасних позицій імунології, результати цих ранніх спостережень пояснюють тим, що під час введення антигену per os активуються специфічні супресорні Т-лімфоцити в межах GALT, і саме ці Т-лімфоцити-супресори є відповідальними за зниження імунної відповіді на цей самий антиген, який намагаються ввести парентерально з метою спричинення імунної відповіді.

Таким чином, після перорального введення антигену формуються антигенспецифічні супресорні Т-клітини в межах GALT, що пригнічують здатність продукувати IgG, IgM і IgE або розвивати клітинну імунну відповідь після наступного введення відповідного антигену. Ці антигенспецифічні супресорні Т-клітини також мігрують із GALT подібно до міграції В-лімфоцитів. Так, наприклад, у згрупованих лімфатичних фолікулах (пейєрових бляшках) супресорні Т-клітини виявляють протягом перших 2—3 днів після поглинання антигену, у селезінці й інших системних лімфоїдних органах — через 3 дні.

Проведені в останні роки клінічні дослідження показують, що цей феномен можна використати в клініці для досягнення толерантності при аутоімунних захворюваннях.

Так, наприклад, експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, індукований шляхом парентеральної імунізації пацюків основним білком мієліну в поєднанні з повним ад'ювантом Фрейнда,

опосередкований тим, що під впливом такої імунізації в організмі з'являються аутореактивні Т-лімфоцити. Цікаво, що пероральне введення основного білка мієліну до або після індукції захворювання призводило до того, що клінічні і неврологічні ознаки захворювання було пригнічено. Нині проводять дослідження, спрямовані на вивчення можливості запобігання таким захворюванням, як цукровий діабет I типу за допомогою перорального введення антигену. Таким чином, ще раз підкреслимо, що індукція толерантності під час пероральної імунізації багато в чому залежить від дози антигену.

СЕКРЕЦІЯ ІМУНОГЛОБУЛІНА КЛАСУ А

Синтез антигенспецифічного IgA плазматичними клітинами у власній пластинці відбувається в комбінації з невеликим поліпептидом, названим *joined-ланцюгом* (*j-ланцюг*), або сполучним ланцюгом (мал. 9). Крім того, IgA під дією таких плазматичних клітин секретується в димерній формі, тобто у вигляді двох молекул IgA, з'єднаних *j-ланцюгом*. Комплекс, що утворився, — димерний IgA в комбінації з *j-ланцюгом* — з'єднується з глікопротеїном, який має молекулярну масу 60 kD, — *секреторним компонентом* (СК). Цей



Мал. 9. Схема утворення секреторного IgA (пояснення в тексті)

СК продуковано епітеліальними клітинами і розташований на їх базолатеральній поверхні. Продукція СК поверхневим епітелієм — це частина унікальної взаємодії лімфоїдних і епітеліальних клітин. Високогліколізований СК додає стабільності секреторному IgA і сприяє тому, що останній не піддається протеолітичному розпаду під дією ферментів, присутніх у просвіті кишок. Комплекс, що утворився (димерний IgA — j-ланцюг — СК), упакований у цитоплазматичні везикули, транспортовані до верхівкової частини епітелію, які потім з'являються над епітелієм, тобто вони транспортуються і визволяються на апікальній частині епітелію. Специфічну взаємодію СК на базолатеральній поверхні епітеліальних клітин із IgA опосередковано СН2- і СН3-доменами Fc-фрагмента важких ланцюгів IgA.

IgM транспортовано подібно до секреторного IgA. СК присутній на базолатеральній поверхні епітеліальних клітин і зв'язується з IgM, після чого IgM транспортується і визволяється або секретується в просвіт кишок.

У хворих із дефіцитом IgA спостерігають компенсаторне збільшення плазматичних клітин, які містять IgM, у власній пластинці. Це деякою мірою пояснює, чому в більшості IgA-дефіцитних хворих (що є найбільш природженою патологією, частота якої 1 на 700; див. відповідний розділ з первинних імунодефіцитів) слизові оболонки не інфіковані. Водночас у них часто спостерігають алергійні реакції. Якщо ж дефіцит IgA поєднується з дефіцитом субкласів IgG (наприклад IgG₂), то це призведе до розвитку частих інфекційних захворювань.

Деякі протеолітичні бактеріальні ферменти здатні руйнувати секреторний IgA. Так, патогенні штами менінгококів (наприклад *Neisseria meningitidis*) і гонококів (*Neisseria gonorrhoeae*) продукують такі ферменти, тоді як непатогенні — ні.

ТРАНСПОРТ СЕКРЕТОРНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ КЛАСУ А

Деяка кількість димерного IgA транспортується в системну циркуляцію і може з'єднуватися із СК, присутнім на цитоплазматичній мембрані гепатоцитів або на епітелії жовчовивідних шляхів. Такі комплекси IgA і СК потрапляють у жовч і транспортуються жовчними протоками для остаточної евакуації в тонку кишку. Гепатоцити людини мають так званий *асialogлікопротеїновий рецептор*, що може зв'язувати IgA або комплекс, який складається з IgA й антигену, і транспортувати цей комплекс. У хворих з обструкцією жовчовивідних шляхів рівень секреторного IgA у верхній частині тонкої кишки знижується приблизно в 10 разів.

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ СЕКРЕТОРНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ КЛАСУ А

Полімерний секреторний IgA (sIgA) здатний більш ефективно нейтралізувати віруси, бактеріальні токсини, ферменти й аглютинувати бактерії порівняно з мономерною сироватковою формою IgA. sIgA виявляє активність у біологічних середовищах із високим вмістом протеолітичних ферментів. Резистентність sIgA до дії протеолітичних ферментів зумовлена СК.

Виняткова важливість sIgA-антитіл у противірусному захисті зумовлена їх присутністю в місцях первинного контакту вірусу з епітеліальними клітинами слизових оболонок організму хазяїна. Антитіла ізотипу IgA здатні розпізнавати ті самі епітопи глікопротеїнів, що й IgG-антитіла.

sIgA-Антитіла можуть частково блокувати процеси адгезії вірусних частинок до епітеліальних клітин слизових оболонок, а у високих концентраціях блокують прикріплення вірусу до клітинної стінки. У той самий час низькі концентрації полімерних IgA-антитіл інгібують внутрішньоклітинну реплікацію вірусу, не чинячи при цьому помітного впливу на його адгезивні властивості.

На сьогодні доведено, що sIgA-антитіла блокують адгезію до епітеліальних клітин слизових оболонок не тільки вірусних, але і бактеріальних мікроорганізмів. Цей механізм не є суворо специфічним. Так, термінальна ділянка важкого манозавмісного ланцюга молекули IgA здатна розпізнавати манозаспецифічні лектини на фімбріях I типу. Ці взаємодії забезпечують протиадгезивний ефект IgA стосовно широкого спектра бактерій і не залежать від специфічності молекули IgA. Ефект sIgA *in vivo* може залежати від низки інших факторів, у тому числі від антибактеріальних субстанцій зовнішньої секреції, таких як лактоферин, лактопероксидаза, лізоцим, а також від стану нормальної мікрофлори, яка колонізує поверхню слизових оболонок.

sIgA-Антитіла здатні взаємодіяти з клітинами, що експресують рецептори до Fc-фрагмента IgA, посилюючи антибактеріальну активність фагоцитів, лімфоцитів в імунній системі слизових оболонок і в периферійних лімфоїдних органах у реакції АЗКОЦ. У результаті цієї взаємодії індукується виражений цитотоксичний ефект відносно низки патогенних бактерій, зокрема шигел, сальмонел.

Таким чином, основна роль секреторного IgA полягає в його здатності зв'язувати антигени, наявні в просвіті кишок, і в такий спосіб запобігати їх проникненню в організм. Тут мова йде про харчові антигени або алергени, потрапляння яких в організм може

призводить до його сенсibilізації і наступного розвитку алергійних реакцій, а також про інфекційних агентів, що, пройшовши крізь епітеліальний бар'єр, можуть спричинити розвиток інфекційного захворювання. Основне завдання секреторного IgA — зв'язати ці антигени і не дозволити їм проникнути в організм.

γ-, σ-Т-ЛІМФОЦИТИ

Говорячи про Т-лімфоцити, ми традиційно маємо на увазі Т-лімфоцити, у яких антигенрозпізнавальний рецептор має α- і β-ланцюги. Це так звані α- і β-Т-лімфоцити: саме їх ми визначаємо в периферійній крові. Вони можуть бути Т-хелперами (CD4⁺) і Т-кілерами (CD8⁺). Розпізнавання чужорідного антигену здійснюється ними в поєднанні з власними молекулами гістосумісності класу I і II. Тим часом існує ще одна популяція Т-лімфоцитів, антигенрозпізнавальний рецептор яких має γ- і σ-ланцюги; це так звані γ- і σ-Т-лімфоцити, однією з особливостей яких є те, що їх виявляють в основному в епітеліальній тканині, у зв'язку з чим вони одержали назву інтраепітеліальних γ-, σ-Т-лімфоцитів. У периферійній крові людини їх кількість не перевищує 10%. У стані спокою інтраепітеліальні γ-, σ-Т-лімфоцити не мають маркерів CD4 або CD8, однак після стимуляції вони можуть диференціюватися або в Т-хелпери (CD4⁺), або в Т-кілери (CD8⁺). Після антигенної активації інтраепітеліальні γ-, σ-Т-лімфоцити продукують відповідні цитокіни, у тому числі γ-ІНФ і ПНФ-α. Виявилося, що для розпізнавання антигену γ-, σ-Т-лімфоцитам не потрібні молекули гістосумісності; антигенну презентацію для них здійснюють переважно білки теплового шоку (HSP — heat shock proteins). На сьогодні сформувалося уявлення про інтраепітеліальні γ-, σ-Т-лімфоцити як про сторожові клітини епітеліальних тканин (першої лінії захисту), здатні розпізнати і зруйнувати як збудник, у тому числі внутрішньоклітинний, так і власну епітеліальну клітину, стресовий стан якої досяг критичного рівня, не сумісного з продовженням нормального функціонування. Є дані про те, що γ-, σ-Т-лімфоцити здатні виділяти відповідні цитокіни, регулюючи ріст епітеліальних клітин (своєрідне «залатування дір» після руйнування деградованих епітеліальних клітин).

Постульовано, що γ-, σ-Т-лімфоцити в хронологічному порядку першими реагують на проникнення збудників в епітеліальні клітини різної локалізації. Потім сюди мігрують α-, β-Т-лімфоцити з периферійної крові. Розпізнавання антигену, активація γ-, σ-Т-лімфоцитів, продукція цитокінів, залучення гранулоцитів, моноцитів — усе це етапи першої лінії захисту, природної резистентності організму.

Слідом за цим за участі АПК і α -, β -Т-лімфоцитів розвиваються реакції специфічного (адаптивного) імунітету.

Отримано дані про підвищення кількості γ -, σ -Т-лімфоцитів у хворих на алергійний риніт, туберкульоз і спондилоартропатію. Цікаво, що в хворих на хронічний тонзиліт кількість γ -, σ -Т-лімфоцитів виявилася зниженою. Передбачають, що в гострій фазі захворювання кількість γ -, σ -Т-лімфоцитів в епітеліальній тканині збільшена; ці клітини забезпечують захист від збудника, що потрапив до організму, й одночасно видаляють стресовані власні епітеліальні клітини. Якщо захворювання набуває затяжного, хронічного характеру, їх кількість зменшується. Не виключено, що хронізація захворювання може бути зумовлена первинною слабкістю інтраепітеліальних γ -, σ -Т-лімфоцитів.

РОЗДІЛ 12. ГОЛОВНИЙ КОМПЛЕКС ГІСТОСУМІСНОСТІ: СТРУКТУРА І ФУНКЦІЇ

Учення про ГКГ є стрижневим у фундаментальній і прикладній імунології. Вище вже неодноразово згадувалося про молекули ГКГ, зокрема під час опису особливостей презентації чужорідного матеріалу для розпізнавання Т-лімфоцитам при розвитку імунної відповіді. Роль молекул ГКГ надзвичайно важлива. Набір цих молекул для кожної людини абсолютно індивідуальний.

Перші роботи, що свідчать про існування у ссавців генів, які детермінують вираженість трансплантаційної реакції відторгнення, з'явилися понад 40 років тому, із початком активного пересаджування органів. Згодом ця група генів одержала назву «головний комплекс гістосумісності» (major histocompatibility complex — МНС). Самою назвою було підкреслено їх визначальну роль у розвитку трансплантаційного імунітету. У людини цей комплекс генів одержав назву системи HLA (human leukocyte antigen). Таким чином, аббревіатури ГКГ, МНС і HLA для людини є синонімами позначення головного комплексу гістосумісності.

Дійсно, донедавна при вивченні проблем, пов'язаних з антигенами системи HLA (трансплантаційними, або тканинними, антигенами), керувалися переважно їх очевидним практичним значенням у пересаджуванні органів, насамперед нирки. Первинна біологічна функція трансплантаційних антигенів була невідома. Однак досягнення останніх років у дослідженні генетичної структури і біологічної ролі ГКГ дозволили визначити принаймні дві основні його

функції, що мають загальнобіологічне значення. До них належать: 1) роль трансплантаційних антигенів у міжклітинних взаємодіях під час реалізації імунної відповіді; 2) функція HLA-регіону, пов'язана з імунологічною реактивністю організму в цілому. У першому випадку мова йде про те, що молекули ГКГ є тими структурами, за допомогою яких здійснюється презентація чужорідного антигенного матеріалу для наступного розпізнавання антигенрозпізнавальним Т-клітинним рецептором. У другому випадку мова йде про існування в HLA-регіоні спеціального гена імунної відповіді (I γ — *immune response*), наявність якого визначає здатність даного організму розвивати імунну відповідь на конкретний антиген; ця сама функція HLA-регіону пов'язана зі схильністю до низки захворювань.

Початком вивчення антигенів гістосумісності людини можна вважати працю G. Dausset (1957), у якій було описано перший антиген гістосумісності людини, названий MAC (нині це HLA-A2).

Деякі дослідники називають антигени ГКГ «імунним паспортом, групою білої крові», за допомогою яких імунна система здатна відрізнити «своє» — self від «чужого» — non-self. Індивідуальний набір і властивості молекул ГКГ багато в чому визначають силу імунної відповіді конкретної людини на конкретний антиген.

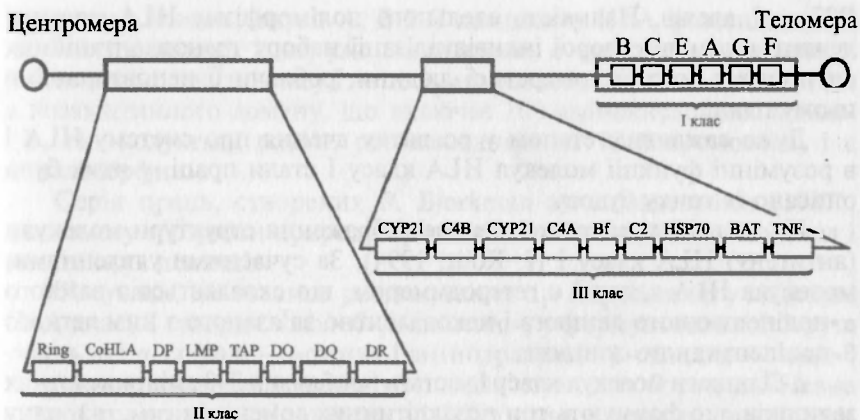
Помітивши, що клітини гомозиготних близнюків реагують із набором тест-сироваток однаково, а гетерозиготних — по-різному, G. Dausset висловив припущення, що згодом підтвердилося, про генетичну детермінованість антигенів гістосумісності: тобто про те, що кожний із генів, які входять у HLA-комплекс, має своє представництво у вигляді антигену гістосумісності, експресує на мембрані клітини.

На сьогодні ГКГ (HLA) людини є одним із найбільш вивчених і водночас найскладніших генетичних структур у геномі людини.

Позначення HLA-специфічностей включає три компоненти: 1) аббревіатуру всієї системи; 2) локус, що містить дану специфічність; 3) номер антигену (наприклад HLA-B12). У тому разі, коли генетична позиція антигену ще недостатньо ясна або недостатньо уточнена, перед його порядковим номером ставлять символ «w» (*workshop*).

На мал. 10 наведено дещо спрощену схему системи HLA людини. Встановлено, що гени HLA-системи розташовані на короткому плечі 6-ї хромосоми. Усіх їх поділено на три групи: гени гістосумісності класу I, класу II і класу III; також згруповані і молекули (антигени), контрольовані цими генами.

Нині гени системи HLA-класу I включають локуси B, C, E, A, G, F (у напрямку до теломери). Частина з них — локуси B, C



Мал. 10. Схематичне зображення генного комплексу HLA на С6 хромосомі

й А — відносять до так званих класичних, що кодують традиційні трансплантаційні антигени. Що стосується недавно відкритих локусів Е, G, F, то біологічна функція їх самих і їх продуктів уточнюється. Можливо, деякі з них беруть участь у презентації антигену для розпізнавання інтраепітеліальними Т-лімфоцитами-кілерами, які несуть γ -, σ -ланцюги в антигенрозпізнавальному рецепторі; інші визначають взаємовідносини в системі «мати—плід» (наприклад антигени локусу G).

У нормі «класичні» антигени системи HLA класу I присутні на всіх ядерних клітинах, розрізняючись лише за ступенем інтенсивності їх експресії. Доведено найнижчий вміст їх на міокардіоцитах, кісткових м'язах, ендотелії рогівки; не встановлено їх присутність на нитках трофобласту. Ступінь вираженості антигенів системи HLA як I, так і II класу — непостійний і залежить від впливу насамперед так званих ендогенних факторів модифікації імунної відповіді, до яких відносять інтерлейкіни, інтерферони, ПНФ, простагландини тощо.

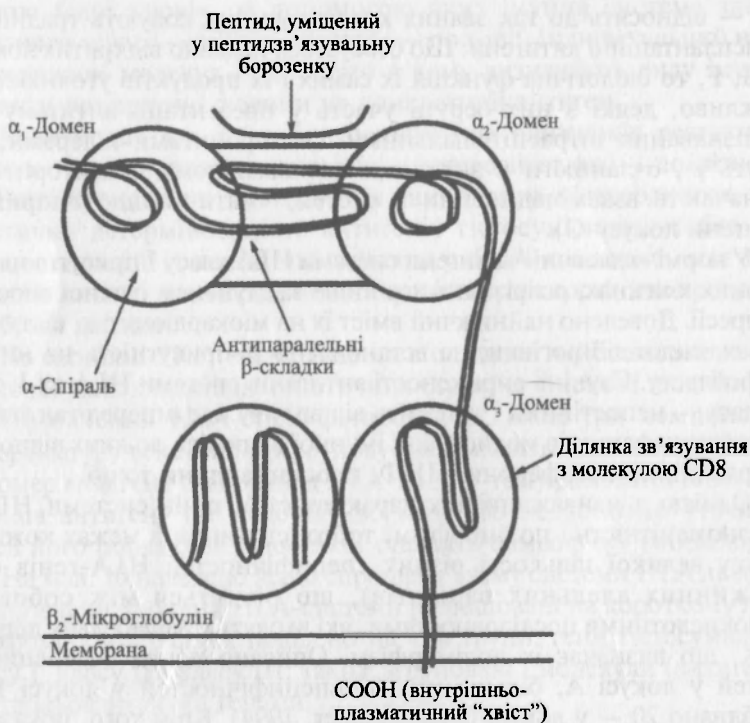
Однією з найважливіших характеристик генів системи HLA є їх різноманітність і поліморфізм, тобто існування в межах кожного локусу великої кількості різних специфічностей HLA-генів (або множинних алельних варіантів), що різняться між собою за амінокислотними послідовностями, які входять у варіабельну ділянку ДНК, що визначає їх поліморфізм. Описано понад 40 специфічностей у локусі А, більше ніж 60 специфічностей у локусі В та приблизно 20 — у локусі С (R. Lechler, 1994). Крім того, показано, що деякі специфічності (гени) мають по декілька алельних варіантів. Так, наприклад, HLA-A2-специфічність має 12 алелів, B35 — 6, а

B27 — 7 алелів. Наявність алельного поліморфізму HLA-молекул лежить в основі суворої індивідуалізації набору трансплантаційних антигенів у кожної конкретної людини, роблячи її неповторною в цьому плані.

Дуже важливим етапом у розвитку вчення про систему HLA і в розумінні функції молекул HLA класу I стали праці, у яких було описано їх тонку будову.

На мал. 11 подано схематичне зображення структури молекули (антигену) HLA класу I (I. Roitt, 1994). За сучасними уявленнями, молекула HLA класу I є гетеродимером, що складається з важкого α -поліпептидного ланцюга і нековалентно зв'язаного з ним легкого β -поліпептидного ланцюга.

α -Ланцюги молекул класу I містять приблизно 340 амінокислотних залишків, що формують три позаклітинних домени (α_1 , α_2 , α_3), одну трансмембранну частину і внутрішньоцитоплазматичний «хвіст». Вони



Мал. 11. Схематичне відтворення молекули (антигену) HLA I класу (пояснення в тексті)

кодуються генами локусів А, В й С комплексу HLA, розташованого на 6-й хромосомі, і, як уже згадувалося, є високополіморфними. β -Ланцюг молекули класу I — це β_2 -мікроглобулін, який складається з позаклітинного домену, що включає 100 амінокислотних залишків, він кодується геном, розташованим на 15-й хромосомі, і є неполіморфним.

Серія праць, створених Р. Вьокман та співавторами (1987), дала змогу зрозуміти природу просторової взаємодії HLA-молекул і антигенних пептидів.

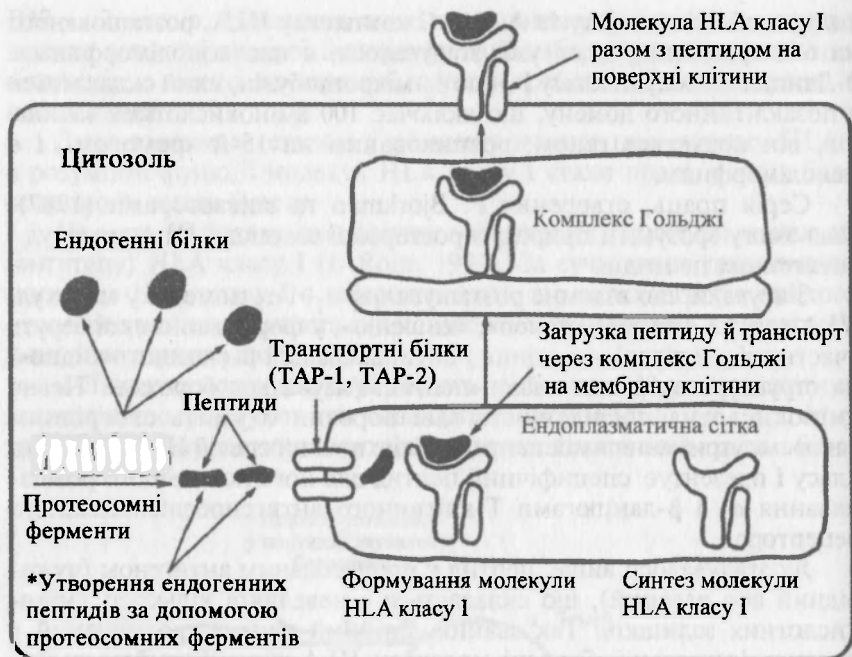
З'ясували, що взаємне розташування α_1 - і α_2 -доменів у молекулі HLA класу I створює «жолоб», «кишеню», у формуванні якої беруть участь дві α -спіралі — «стіни» і антипаралельні β -складки — «дно»; ця структура одержала назву «пептидзв'язувальна борозна». Певна амінокислотна послідовність цієї борозни служить своєрідним «якорем» утримання в ній пептиду. Саме в такий спосіб HLA-молекула класу I презентує специфічний пептид для його подальшого розпізнавання α - і β -ланцюгами T-клітинного антигенрозпізнавального рецептора.

Як згадувалося вище, пептид є процесованим антигеном (чужорідний або власний), що складається з невеликої кількості амінокислотних залишків. Так званий лінійний пептид, розміщений у пептидзв'язувальній борозні молекули HLA класу I, складається з 4—9 амінокислотних залишків. Трохи більше (до 20) містять пептиди, розташовані в «борознах» молекул класу II. По суті пептид — це антигенна детермінанта, епітоп. Складний антиген може містити сотні пептидів.

Як же утворюється пептид, як він потрапляє в пептидзв'язувальну борозну молекули гістосумісності класу I і як вона з'являється на поверхні клітини? Це стало зрозумілим після виявлення двох нових локусів — LMP і TAP, віднесених до класу II (див. мал. 10).

Гени локусу LMP кодують великий пептидний комплекс, названий *протеасомою*. Протеасома є внутрішньоклітинним комплексом, залученим до протеолізу цитозольних білків, що забезпечує продукцію ендогенних пептидів (мал. 12).

У свою чергу ці пептиди за допомогою трансмембранних білків, контрольованих генами локусу TAP, надходять до ендоплазматичної сітки і там «завантажуються» в антигензв'язувальну борозну антигенів системи HLA класу I, потім транспортуються на поверхню клітини і далі презентуються для розпізнавання попередникам T-лімфоцитів-кілерів (супресорів; CD8⁺-клітини). Важливо пам'ятати, що до антигенів, які піддаються впливу протеасом, належать не лише власні цитозольні білки, а й продукти багатьох вірусних, бактеріальних або



Мал. 12. Схема механізму презентації антигену за допомогою молекули HLA класу I (пояснення в тексті)

* У цитозолі крім ендогенних формуються також деякі екзогенні пептиди, зокрема вірусні.

протозойних патогенів, що індукують розвиток клітинної відповіді і дозрівання Т-лімфоцитів-кілерів ($CD8^+$ -клітини).

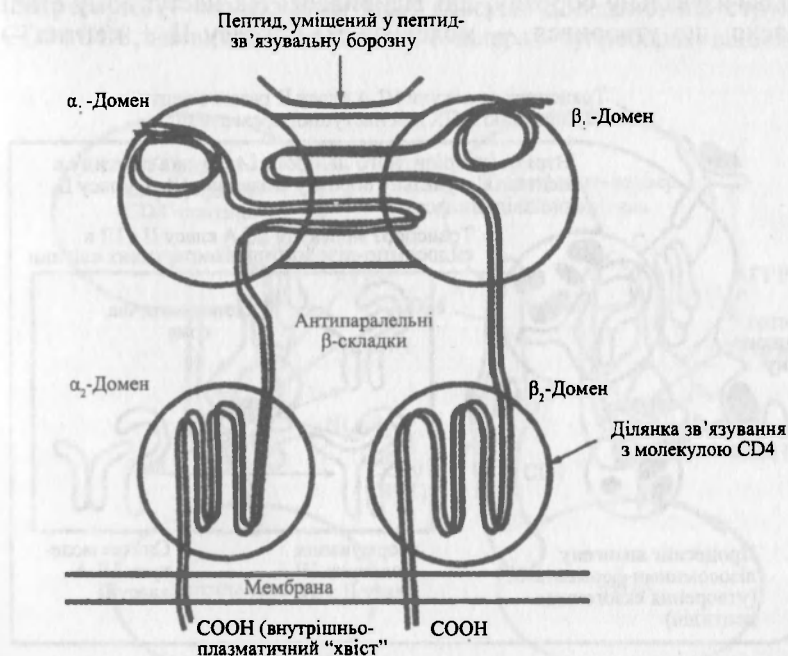
Таким чином, пептиди, презентовані молекулами HLA класу I, несуть інформацію про всі цитозольні ендогенні білки як нормальні, так і змінені, або в результаті мутації, або внаслідок модифікації вірусами, а також іншими внутрішньоклітинними паразитами. Оскільки «класичні» антигени ГКГ класу I наявні, як уже згадувалося, на всіх клітинах організму, стає зрозумілим, наскільки важливий подібний цензорний механізм за зміненими клітинами, що індукують активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів ($CD8^+$ -клітини).

Гени системи HLA класу II (див. мал. 10) розташовані безпосередньо поблизу центромери і включають декілька локусів, частину з яких — DR, DP, DQ — можна віднести до «класичних», трансплантативних або таких, що беруть безпосередню участь у презентації

чужорідного антигену під час його розпізнавання; інші виконують хоч і надзвичайно важливу, але все ж допоміжну функцію.

Антигени, кодовані генами системи HLA класу II локусів DR, DP і DQ, експресуються на противагу молекулам HLA класу I не настільки широко. Їх виявлено в нормі лише на В-лімфоцитах, макрофагах і дендритних клітинах (тобто на клітинах, здатних презентувати антиген). У разі впливу таких цитокінів, як γ -ІНФ, молекули HLA класу II можуть експресуватися і на інших клітинах, наприклад Т-лімфоцитах, ендотеліальних і епітеліальних клітинах.

Молекули HLA класу II (мал. 13) дещо відрізняються за структурою від молекул HLA класу I. Будучи гетеродимерами, α - і β -ланцюги складаються приблизно з 230 амінокислотних залишків, кожний з яких формує два позаклітинних домени (α_1 і α_2 , β_1 і β_2), трансмембранну частину і внутрішньоплазматичний «хвіст»; β -ланцюг є високополіморфним. Молекули HLA класу II також мають пептидзв'язувальну борозну, у формуванні якої беруть участь порівно α_1 - і β_1 -домени α - і β -поліпептидних ланцюгів: їх α -спіралі («стіни» борозни) і антипаралельні β -складки («дно» борозни).



Мал. 13. Схематичне відтворення молекули (антигену) HLA II класу (пояснення в тексті)

У пептидзв'язувальних борознах антигенів системи HLA класу II також є пептиди, але в основі їх утворення (продукції) лежить принципово інший внутрішньоклітинний механізм. У цьому разі пептиди надходять з екзогенних антигенів, поглинених АПК за допомогою, наприклад ендоцитозу (мал. 14).

Після ендоцитозу чужорідний антиген піддається деградації (протеолізу) у ранніх і пізніх ендосомах (лізосомах), у результаті чого утворюються пептиди. Однак «завантаження» цих пептидів у пептидзв'язувальну борозну молекул HLA класу II відбувається не в ендоплазматичній сітці. Справа в тому, що хоча збирання молекул HLA класу II і відбувається в ендоплазматичній сітці, але в цьому компартменті клітини зазначені молекули мають додатковий ланцюг, який має назву *інваріантний ланцюг* (ІЛ), що ніби «прикриває» собою пептидзв'язувальну борозну. Такий комплекс — молекули HLA класу II + ІЛ — транспортується через комплекс Гольджі в ендосомний компартмент клітини, де міститься пептид, що утворився з чужорідного антигену. Тут під впливом катепсину В і D відбувається руйнування ІЛ і «завантаження» пептидів у пептидзв'язувальну борозну, що відкрилася. На наступному етапі комплекс, що утворився, — молекула HLA класу II + пептид —

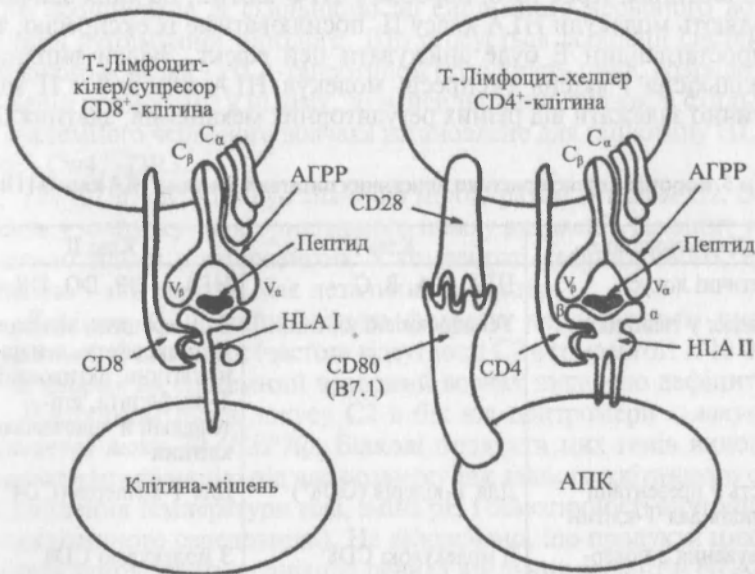


Мал. 14. Схема механізму презентації антигену за допомогою молекули HLA класу II (пояснення в тексті)

транспортується на поверхню клітини і презентується для розпізнавання Т-лімфоцитам-хелперам ($CD4^+$ -клітинам). Активовані в такий спосіб Т-лімфоцити-хелпери в свою чергу беруть участь у реалізації імунної відповіді.

Говорячи про основну роль молекул HLA класу I і II у реалізації імунної відповіді, варто підкреслити їх необхідність для антигенної активації Т-клітин. На відміну від В-клітин, що безпосередньо розпізнають антиген за рахунок своїх імуноглобулінових рецепторів, Т-клітини можуть розпізнавати його лише тоді, коли антиген у вигляді пептиду експресовано на клітинній мембрані в комплексі з власною HLA-молекулою — феномен *HLA-рестрикції* (обмеження розпізнавання антигенних пептидів молекулами HLA; мал. 15).

Установлено, що субпопуляція Т-лімфоцитів-хелперів ($CD4^+$ -клітини) розпізнає чужорідний пептид, презентований молекулами HLA класу II, а субпопуляція Т-лімфоцитів-кілерів (супресорів; $CD8^+$ -клітини) розпізнає пептид, презентований молекулами HLA класу I, тому говорять, що функція Т-хелперів обмежена (рестрикована) молекулами HLA класу II, а функція Т-кілерів (супресорів) — молекулами HLA класу I. Доведено, що структури $CD4$ і $CD8$, наявні на Т-хелперах і Т-кілерах (супресорах) відповідно,



Мал. 15. Феномен HLA-рестрикції: АГРР — антигенрозпізнавальний рецептор

є додатковими адгезивними молекулами, що стабілізують приєднання Т-клітин-хелперів і кілерів до АПК за допомогою специфічної взаємодії з неполіморфними частинами відповідно до молекул HLA класу II (β_2 -домен) і класу I (α_3 -домен). Вони специфічно розпізнають аутологічні молекули ГКГ і ніби «утримують» разом АПК і Т-лімфоцит, забезпечуючи тим самим достатній контакт клітин у процесі розпізнавання. Крім того, CD4 і CD8 молекули належать до так званих костимуляційних молекул, які сприяють трансдукції сигналу всередину Т-лімфоцита. Ще одним важливим костимуляційним сигналом для активації Т-лімфоцита є взаємодія його рецептора CD28 із білками на поверхні АПК із родини молекул CD80. У процесі цієї взаємодії відбувається передача сигналу всередину Т-лімфоцита, у результаті чого відбувається його активація. Без костимуляційних сигналів активація Т-лімфоцитів не настане; можливою є його загибель за механізмами апоптозу.

У табл. 5 наведено коротку порівняльну характеристику антигенів (молекулу) системи HLA класів I і II.

Важливою є також можливість зміни ступеня експресії молекул HLA. Встановлено, що молекули класу II, наявні в нормі тільки на АПК, можуть індукуватися на багатьох (якщо не на всіх) клітинах під впливом інкубації з γ -ІНФ, що включає транскрипцію генів класу II в цих клітинах. Крім того, обробка γ -ІНФ клітин, на яких звичайно виявляють молекули HLA класу II, посилюватиме їх експресію, тоді як простагландин E буде знижувати цей ефект. Звідси випливає, що кількісна і якісна експресія молекул HLA класів I і II може критично залежати від різних регуляторних механізмів, здатних її як

Таблиця 5. Коротка характеристика класичних антигенів системи HLA класів I і II

| Характеристика | Клас I | Клас II |
|--|-----------------------------------|---|
| Генетичні локуси | HLA — A, B, C | HLA — DP, DQ, DR |
| Розподіл у тканинах | Усі ядромісні клітини | B-Лімфоцити, моноцити, макрофаги, дендритні клітини, активовані Т-лімфоцити, епітеліальні й ендотеліальні клітини |
| Участь у презентації пептидів для Т-клітин | Для Т-кілерів (CD8 ⁺) | Для Т-хелперів (CD4 ⁺) |
| Зв'язування з поверхневими молекулами Т-клітин | З молекулою CD8 | З молекулою CD4 |

посилювати, так і послаблювати. Ця обставина має важливе значення. Так, клітини, що є в нормі клас-II-негативними, у присутності γ -ІНФ (продукуються активованими Т-клітинами-хелперами) можуть ставати клас-II-позитивними і набувати здатності індукувати антигенспецифічну відповідь. Оскільки ступінь Т-клітинної активації (до визначеної межі) прямо пропорційний концентрації HLA-молекул, кількісні варіації в експресії молекул HLA класів I і II можуть чинити імунорегуляторний вплив, посилюючи (або послаблюючи) імунну відповідь.

Гени системи HLA класу III (див. мал. 10) займають на 6-й хромосомі проміжне положення між генами класів I і II. Вони не кодуєть класичні антигени гістосумісності, але їх продукти виконують цілу низку найважливіших біологічних функцій.

Одним із генів системи HLA класу III, що привертають найбільшу увагу, є *ген CYR2I*, основна функція якого — контроль за активністю ферментів цитохрому P₄₅₀. Дефект цього гена призводить до розвитку *синдрому конгенетальної адреналової гіперплазії*, частота якого в популяції європеоїдів становить 1/10 000. «Нормальну» функцію ферментів кодує ген *CYR21*; тоді як *CYR21P* є псевдогеном.

Гени C4 (C4A і C4B) кодуєть 4-й компонент комплементу.

У популяції європеоїдів наявність «C4A нульового алелю» здебільшого асоційована зі схильністю до системного червоного вовчака й іншої аутоімунної патології. Що стосується асоціації системного червоного вовчака з HLA-гаплотипом (сукупність генів, розташованих на одній хромосомі) у цілому, то найсильніший зв'язок зі схильністю до системного червоного вовчака встановлено для гаплотипу HLA-A1, -B8, -Cw4, -DR3.

Ген B (Bf) функціонує значною мірою разом із геном C2, беручи участь у «запуску» альтернативного шляху активації. Дефіцит гена B описано тільки в гетерозиготі. У гомозиготі дефіцит цього гена не описано і він, мабуть, має летальний характер.

Дефіцит C2 є найчастішою формою недостатності системи комплементу в людини (частота відсутності C2 в гомозиготі 1: 10 000). У 40 % хворих на системний червоний вовчак виявлено дефіцит C2.

Наступним після локусу C2 в бік від центромери є *локус генів теплового шоку 70 (HSP70)*. Білкові продукти цих генів виконують протективну функцію під час розвитку так званого клітинного стресу (підвищення температури тіла, зміна рН і осмотичності внутрішньо- і позаклітинного середовища). Не виключено, що продукти цих генів можуть зумовлювати асоціацію певних алельних варіантів HLA-генів із захворюваннями людини.

Крайнім у бік теломери серед генів системи HLA класу III є локус ПНФ (TNF), який складається з двох генів — А і В, що кодують ПНФ- α й ПНФ- β . Обидва білки секретуються активованими макрофагами і Т-лімфоцитами і справляють плейотропну дію на різні типи клітин, включаючи різні субпопуляції лімфоцитів, нейтрофіли й ендотеліоцити судин.

Зазначені механізми дії білків ПНФ, а також їх вплив на запальний процес, опосередкований ними цитолітичний і цитотоксичний ефект проти ракових клітин забезпечують найважливішу біологічну функцію ПНФ. Крім цього, білки ПНФ беруть участь у регуляції експресії антигенів HLA класу I на ендотелії судин, що свідчить про участь ПНФ у розвитку аутоімунної патології і реакції відторгнення трансплантації.

HLA-гени успадковуються за кодомінантним типом, що означає однаковий прояв у гібридів алоантигенів, зумовлених обома батьківськими алелями даного локусу. Оскільки кожний індивідуум одержує від своїх батьків по одній хромосомі, у людини є два гаплотипи, що в сукупності формують **генотип**.

Антигени, виявлені під час вивчення клітин конкретної людини, формують її **фенотип**; таке лабораторне обстеження називають *фенотипуванням*. На відміну від фенотипу, в генотипі відома послідовність розташування генів на хромосомі. Генотип (два гаплотипи) може бути визначений за допомогою родинних досліджень, під час яких виявляють фенотипи батьків і дітей (рідні сестри і брати — сибси). Таким чином, визначаючи фенотипи членів родини, можна встановити гаплотипи.

Для вирішення важливих питань, пов'язаних із вивченням ГКГ людини, організують і проводять Міжнародні робочі наради (Міжнародні workshops). Рішення про упорядкування специфічностей, особливо про скасування «И», приймають у разі кореляції всіх даних робочої наради (результатів досліджень локальних лабораторій, з одного боку, і даних, отриманих у результаті остаточного комп'ютерного аналізу, — з іншого).

Експерименти на тваринах, а також результати, отримані насамперед після пересаджування алогенних органів, показали, що в цілому ссавців за здатністю розвивати імунну відповідь на конкретний антиген можна поділити умовно на три групи: 1) респондери (to respond — відповідати), що розвивають сильну імунну реакцію; 2) нонреспондери — реагують на той самий антиген слабо; 3) частина популяції, що реагує середньо. Було висловлено припущення про існування гена імунної відповіді (Ir — immune response), що визначає індивідуальну специфіку імунного реагування. Дійсно, у 1972 р. McDevitt і співавтори повідомили про те, що їм удалося картувати ген

імуноної відповіді в мишей саме в ділянці ГКГ. Спроби виявити Іг-ген у людини доки що безуспішні. Водночас, досягнення фундаментальної імунології останніх років дозволили сформувавши уявлення про Іг-ген у людини як про деяку інтегральну функцію, у якій беруть участь «головні діючі особи» процесу розпізнавання: чужорідний пептид, молекули HLA класів I і II і антигенрозпізнавальний Т-клітинний рецептор. R. Lechler (1994) описує участь згаданих структур у реалізації інтегральної функції імуноного розпізнавання в такий спосіб:

1. По-перше, необхідно, щоб АПК могла «зробити» оптимальну кількість пептидів із чужорідного антигенного матеріалу, а її пептид-зв'язувальні борозни могли зв'язати їх; цей етап названо селекцією антигенних детермінант.

2. По-друге, необхідно, щоб імунна система конкретної людини мала достатній репертуар Т-лімфоцитів із антигенрозпізнавальним рецептором, здатним розпізнати чужорідний пептид. Якщо ж такі Т-лімфоцити відсутні (тобто мають місце «дірки» у репертуарі Т-лімфоцитів), то створюються умови, за яких імунна система не здатна розпізнати деякі екзогенні антигени.

3. По-третє, передбачено, що на кінцевому етапі розпізнавання вмикаються (за допомогою одного й того самого пептиду) різні механізми, які призводять в одному випадку до індукції імуноної відповіді, а в іншому — до її супресії.

На практиці це підтверджено існуванням двох субпопуляцій Т-хелперів. Th1, продукуючи ІЛ-2, γ -ІНФ, індуюють клітинну відповідь, реалізовану специфічними Т-кілерами (CD8⁺-клітинами). Th2 індуюють гуморальну відповідь за рахунок продукції ІЛ-4, ІЛ-5. Інтенсивність і клітинної, і гуморальної відповіді під контролем супресорного цитокіну — ІЛ-10, продукуваного Th2. За яким «сценарієм» буде розвиватися імунна відповідь, залежить від багатьох факторів, більшість із яких поки невідомі.

Ще раз підкреслимо, що інформацію про антиген, презентований молекулами HLA класу I, «зчитують» Т-лімфоцити-кілери (CD8⁺-клітини), молекулами HLA класу II — Т-лімфоцити-хелпери (CD4⁺-клітини).

Дуже важливо пам'ятати, що «зчитування» інформації про антиген Т-лімфоцитами (як CD8⁺, так і CD4⁺) можливе лише в тому разі, якщо її подано їм аутологічними HLA-молекулами. Ця закономірність лежить в основі правила імуноного розпізнавання і сутності феномена HLA-рестрикції (тобто обмеження функції розпізнавання власними молекулами гістосумісності). За відкриття феномена HLA-рестрикції американським ученим Дохерті і Цинкернагель було присуджено Нобелівську премію.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНТИГЕНІВ СИСТЕМИ HLA ЗІ СХИЛЬНІСТЮ ДО ЗАХВОРЮВАНЬ

Вивчення зв'язків HLA-системи з деякими захворюваннями (табл. 6) має важливе значення для епідеміології, нозології, діагностики, прогнозу і лікування.

Історія дослідження зв'язку антигенів системи HLA із деякими захворюваннями включає два етапи. Перший — дослідження зв'язку між локусами A і В і хворобами. Зараз можна вважати доведеним, що антигени локусу В частіше пов'язані зі схильністю до захворювань. Другий етап включає вивчення зв'язків захворювань з антигенами DR-локусу. Зазначено, що при багатьох вивчених раніше хворобах зв'язок із локусом DR більш високий, ніж раніше виявлений для локусів A та B.

Для пояснення механізмів включення продуктів HLA-комплексу до патогенезу захворювань висунуто кілька гіпотез:

1. Рецепторна гіпотеза, згідно з якою певні антигени системи HLA є рецепторами для вірусів, що полегшують їх фіксацію і проникнення в клітину. Ця гіпотеза має багато аргументів за, однак є аргументи і проти. Наприклад, при такому захворюванні, явно вірусної етіології, як поліомієліт, а також при інфекційному мононуклеозі вірогідної кореляції з антигенами системи HLA не виявлено.

2. Гіпотеза молекулярної «мімікрії», яка полягає в тому, що деякі мікроорганізми несуть поверхневі специфічності, ідентичні HLA-структурам макроорганізму. Тому розвивається толерантність до даних мікроорганізмів, у зв'язку з чим розпізнавання не відбувається, а розвивається захворювання.

3. Гіпотеза про модифікацію (зміни) аутологічного, свого антигену (altered self), згідно з якою модифікований аутологічний антиген розпізнається імунною системою як чужорідний (non-self), що призводить до зриву толерантності.

4. Гіпотеза про вплив гіпотетичного Ig-гена на схильність до захворювань (порушення селекції антигенних детермінант, наявність «дірок» у репертуарі T-лімфоцитів, порушення супресії, опосередкованої T-лімфоцитами).

5. Гіпотеза про вплив «некласичних» HLA-генів, що картуються в межах ГКГ. Наприклад, гени HSP, ПНФ, недостатність C4a і C2 асоціюються з системним червоним вовчаком і піогенною інфекцією.

Не виключено, що хвороби, які асоціюються з підвищеною частотою якогось одного антигену HLA-системи, мають загальні етіологічні і патогенетичні механізми розвитку.

Таблиця 6. HLA-залежні хвороби (за Lechler, 1994; Yoo-Hua Song і співавт., 1996; El-Amini, 1996)

| Захворювання | Антиген, на який розвивається імунна відповідь | HLA |
|--|---|--------------|
| Целіакія | α -Гліадин | DR3; DR7 |
| Синдром Гудпасчера | Колаген базальної мембрани ниркових клубочків | DR2 |
| Хвороба Грейвса | Тиреотропіновий рецептор | DR3; DR5 |
| Зоб Гашімото | Тиреоглобулін | DR3; DR5 |
| Інсулінозалежний цукровий діабет | Декарбоксилаза глутамінової кислоти (ДГК-65 та ДГК-67); інсуліновий рецептор; тирозин-фосфатаза IA-2- α та IA-2- β | DR3; DR4 |
| Розсіяний склероз | Основний білок мієліну | DR3 |
| Важка міастенія | Рецептор до ацетилхоліну | DR3 |
| Хвороба Бехтерева | Невідомий | B27 |
| Синдром Рейтера | Невідомий | B27 |
| Перніціозна анемія (анемія Аддісона—Бірмера) | H+/K+-АТФаза; внутрішній фактор | DR5 |
| Нарколепсія | Невідомий | DR2; (DRw15) |
| Системна склеродермія (прогресуючий системний склероз) | ДНК-топоізомераза; РНК-полімераза | DR5 |
| Псоріаз | Невідомий | DR7 |
| Ревматоїдний артрит | Fc-фрагмент імуноглобулінів; колаген; кальпастанін | DR7; DR21 |
| Ювенільний ревматоїдний артрит | Fc-фрагмент імуноглобулінів; колаген | DR5 |
| Системний червоний вовчак | Двоспиральна ДНК | DR3; DR2 |
| Вітіліго | Тирозиназа | DR4 |
| Герпетиформний дерматит (хвороба Дюрінга) | Невідомий | DR3 |
| Пухирчатка звичайна | “Ре-V-антигенний комплекс” | DR4; DRw6 |

Це підтверджують дані I. Vodmer (1980), який виявив зв'язок аутоімунних захворювань з алелями DR2-DR3-DR4. Це стосується і захворювань, які супроводжуються ураженням суглобів (хвороба Бехтерева, синдром Рейтера, ревматоїдний артрит), що також мають загальний генетичний маркер — антиген HLA-B27. На підставі даних літератури й наших досліджень можна припустити, що в осіб із певним HLA-фенотипом є схильність до того чи іншого захворювання або до групи захворювань. Не можна стверджувати, що HLA-система є єдиною, яка зумовлює підвищений ризик до розвитку захворювань. Не виключено, що подальші дослідження сприятимуть відкриттю інших систем і факторів ризику.

ВИЗНАЧЕННЯ HLA-ФЕНОТИПУ

На мембрані клітин організму присутні продукти генів усіх локусів, розмішених на обох нитках 6-ї хромосоми. Це означає, що HLA-гени успадковуються за кодомінантним типом, тобто одну хромосому дитина успадковує від матері, а другу — від батька. Як уже згадувалося, сукупність генів, розташованих на одній хромосомі, утворює гаплотип. Таким чином, у людини два гаплотипи і кожна клітина організму несе на собі диплоїдний набір антигенів системи HLA, один із яких кодується HLA-генами матері, а інший — батька. Винятком є статеві клітини (яйцеклітина і сперматозоїд), кожна з яких містить у своєму ядрі тільки по одному гаплотипу.

Антигени гістосумісності, виявлені на клітинах конкретної людини, формують **HLA-фенотип**. Для його визначення необхідно здійснити фенотипування клітин індивіда. Як правило, «типуються» лімфоцити периферійної крові. У даному разі не відомо, які саме HLA-антигени яким із двох гаплотипів батьків кодуються. Щоб це визначити, необхідно зробити типування батьків, після чого можна встановити гаплотипи обстежуваної людини і відповідно її генотип — послідовність розташування генів на хромосомі. На практиці HLA-фенотип записують, дотримуючи числового порядку HLA-антигенів, відповідно до номенклатури. Наприклад: HLA-фенотип суб'єкта—A1, 2; B5, 12; DR2, 5; DQ3, 4.

У даному разі можна припустити 100 варіантів гаплотипів батьків, 50 із яких належать матері, а 50 — батькові. Визначити їх, як уже зазначалося, можна лише шляхом типування.

Якщо в результаті типування визначають тільки один антиген за якимось локусом, то це є наслідком гомозиготності індивіда за даним геном. Отже, від батька і матері успадковано алель однакової специфічності.

Дотепер у більшості лабораторій HLA-A, -B, -C й -DR-антигени визначають за допомогою серологічних методів, зокрема *лімфоцитотоксичного тесту*. Цей тест засновано на здатності анти-HLA-антитіл у присутності комплементу руйнувати лімфоцити, які несуть відповідні антигенні детермінанти. Загибель клітин демонструється за допомогою додавання трипанового синього. При цьому мертві ушкоджені клітини фарбуються і під мікроскопом рахують їх кількість. Застосовують також мікрометод, який є модифікацією лімфоцитотоксичного тесту. Для його постановки використовують 1 мкл типованих сироваток, а також невелику кількість клітин. Мікролімфоцитотоксичний тест є стандартним, його використовують у всіх типувальних лабораторіях світу. Набір типованих сироваток (типувальна панель) створюють у результаті кропітких досліджень із зразків сироваток, що містять анти-HLA-антитіла. Ці антитіла можуть індукуватися в період вагітності, при гемотрансфузіях, а також у результаті пересаджування алотрансплантатів. Основними продуцентами типувальних сироваток є жінки, які багато народжували і яких імунізують HLA-продуктами чоловіка під час виношування.

Уявлення про будову системи HLA розвивались і розвиваються протягом усього періоду її вивчення, однак за останні роки відбувся якісний стрибок у вирішенні цієї проблеми. Раніше, коли основним об'єктом дослідження були 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 й імунохімії, з'явилася можливість не лише проводити тонкий аналіз HLA-антигенів, а й вивчати самі гени HLA. Особливий прогрес у цьому напрямку було досягнуто після відкриття і впровадження в дослідження в галузі вивчення системи HLA *методу полімеразної ланцюгової реакції* (ПЛР), який дає змогу аналізувати необхідні для досліджень ділянки ДНК, що у свою чергу відкрило широкі можливості для швидкого і точного аналізу молекулярного поліморфізму HLA.

Реакцію ампліфікації ДНК in vitro засновано на здатності молекул нуклеотидтрифосфатів у присутності ДНК-полімерази за відповідних умов (рН, іонна сила розчину, температура) утворювати на матриці (одноланцюговій ДНК) комплементарний ланцюг. Необхідною умовою синтезу є наявність праймеру — олігонуклеотиду, синтезованого штучно.

Для підвищення точності реакції і чутливості, як правило, використовують пари праймерів. Керують ходом реакції за допомогою зміни

температурних умов. За певної температури (залежить від нуклеотидного складу ДНК) відбувається розбіжність подвійного ланцюга ДНК — плавлення. Зниження температури призводить до зворотного процесу — з'єднання комплементарних ланцюгів — віджигу. За надлишку праймерів у розчині ймовірність віджигу на ДНК-матриці праймеру набагато вища, ніж приєднання повного ланцюга. І оскільки праймер менший від матриці, починається активне добудовування (синтез) комплементарного ланцюга. Швидкість добудовування досягає кількох сотень (іноді понад тисячу) нуклеотидів у секунду. Таким чином, наприкінці циклу є подвоєний набір ДНК (точніше, не всієї ДНК, а ділянки, обмеженої праймерами). Знову підвищується температура — плавлення — віджиг — синтез — і в розчині вже 4 копії вихідної матриці. Кількість копій (ампліфікатів) збільшується в геометричній прогресії, і після 30—40 циклів у розчині міститься від 10 млн до 10 млрд копій вихідної матриці. Причому оскільки є пари праймерів, ампліфікати будуть суворо певного розміру. Таку кількість ДНК можна візуально виявити, наприклад шляхом електрофорезу на агарозному гелі з етидію бромідом.

Існує декілька методик проведення полімеразної ланцюгової реакції.

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

RFLP (restriction fragment length polymorphism) — неспецифічна ампліфікація з наступним перетравлюванням продуктів ампліфікації набором рестриктаз. За довжиною отриманих продуктів судять про нуклеотидний склад.

SSCP (single-strand conformation polymorphism) — різниця алелів за електрофоретичною рухомістю одноланцюгових фрагментів ДНК, зумовленою характерними елементами вторинної структури.

SSP (sequence specific primer) — найбільш поширена і технічно проста методика, коли кожному алельному варіанту або групі алелів відповідає своя пара праймерів. Розроблено нову модифікацію цієї методики — MSSP (mixture of sequence specific primer), яка дозволяє за рахунок більш раціонального вибору праймерів і режимів ампліфікації виявити відразу декілька специфічностей, використовуючи одну пробірку й одну доріжку на гелі. Тривалість визначення — приблизно 2,5—3 год.

Як було сказано вище, для виявлення класичних антигенів системи HLA локусів A, B, C та DR використовують серологічну реакцію мікролімфоцитотоксичності, у якій застосовують спеціальні антисироватки, що містять антитіла до зазначених антигенів.

Молекулярне ж типування дозволяє за допомогою методу ПЛР виявляти різні алелі HLA на рівні ДНК. Це дає можливість визначати ті алелі генів HLA класу II, які або важко виявити за допомогою серологічного типування, або неможливо. Так, наприклад, за допомогою серологічної техніки в локусі DR виявлено 14 антигенів, а за допомогою ДНК-типування — понад 100 алелів.

Встановлення нових, реально функціонуючих алелів змусило переглянути номенклатуру «HLA», яка існувала раніше, і на сьогодні прийнято чотирицифрове позначення (наприклад A0101 замість A1). У тих випадках, коли встановлено декілька алелів, які, за колишніми уявленнями, кодували різні субтипи одного антигену (наприклад, у HLA-A2 було встановлено 12 таких субтипів), тепер їх позначають як різні алелі, що мають загальні перші цифри. Наприклад, від HLA0201 до HLA0212 або від HLAB2701 до HLAB2707.

Сказане вище прямо стосується тільки класу I HLA, де поліморфною є лише один ланцюг. У класі II через можливий поліморфізм як β -, так і α -генів установлені алелі позначають залежно від ланцюга, який несе варіабельні ділянки ДНК, що визначає специфічності, наприклад DQA1-0501 і DQB1-0501.

На сьогодні селекція донора і реципієнта за HLA-антигенами із використанням ДНК-типування стала рутинним методом у гіпувальних лабораторіях, трансплантаційних центрах. Дані останніх років свідчать, що виживаність трупного ниркового алотрансплантату протягом 1 року в разі добору пари донор—реципієнт шляхом ДНК-типування становить 90%. У той самий час у разі добору пари за допомогою серологічного типування ця сама цифра становила приблизно 68%.

Не менш важливим є визначення HLA-фенотипу методом ДНК-типування під час вирішення питання про спірне батьківство. У цьому досить відповідальному і делікатному питанні використання ПЛР також підвищує точність аналізу.

Нарешті, значну роль відіграє практичне застосування ПЛР для ідентифікації ДНК мікроорганізмів під час проведення діагностики інфекційної патології. Накопичений досвід відкриває величезні перспективи використання ПЛР у цій галузі.

ІМУНОПАТОЛОГІЯ

КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ

У першій частині цієї книги було розглянуто загальні питання імунології, будови і функціонування імунної системи в умовах норми. Становлення клінічної імунології, або імунопатології, як самостійної дисципліни є результатом розуміння можливої ролі порушень нормальної діяльності імунної системи у виникненні різного роду захворювань і, що особливо важливо, можливості корекції цих порушень.

Таким чином, імунопатологія — це галузь імунології, яка вивчає патологічні процеси і захворювання, у патогенезі яких беруть участь імунні механізми.

Хвороби, зумовлені патологією імунної системи, можна поділити на наступні групи:

1. *Хвороби, зумовлені зниженням функціонування імунної системи — імунодефіцити:*

- а) первинні;
- б) вторинні.

2. *Хвороби, зумовлені особливостями реагування імунної системи:*

- а) аутоімунні;
- б) алергійні.

3. *Інфекції імунної системи з безпосередньою локалізацією збудника в лімфоцитах:*

- а) СНІД;
- б) інфекційний мононуклеоз.

4. *Пухлини імунної системи:*

- а) лімфогранулематоз;
- б) лімфома;
- в) лімфосаркома.

5. *Хвороби імунних комплексів.*

6. *Трансплантаційна хвороба.*

7. *Імунопатологія репродукції.*

8. *Імунопатологія пухлин.*

РОЗДІЛ 13. ПЕРВИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ

Первинний імунодефіцит — це порушення в імунній системі, із якими людина народжується. Їх найчастіше виявляють у перші місяці життя, у деяких випадках перші прояви спостерігають у підлітковому віці, або ще рідше в дорослих. Хворі з тяжкими первинними імунодефіцитами вмирають, як правило, у дитячому віці. При помірних і легких клінічних проявах первинних імунодефіцитів хворі можуть досягати дорослого віку. Водночас, практично в усіх випадках первинного імунодефіциту прогноз несприятливий.

Таким чином, первинні імунодефіцити — це порушення, пов'язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, які зрештою призводять до тих або інших клінічних проявів. Сьогодні в Міжнародній класифікації хвороб чітко виділено як нозологічні одиниці 36 первинних імунодефіцитів. Водночас, за даними літератури, їх описано приблизно 80, і для багатьох із них — певний молекулярно-генетичний дефект, який лежить в основі порушення функції імунної системи, що дуже важливо для верифікації діагнозу і прогнозування захворювання на етапі ембріонального розвитку.

Нижче подано спрощену класифікацію первинних імунодефіцитів, засновану на структурній локалізації дефекту в тій або іншій ланці імунної системи.

Класифікація первинного імунодефіциту**I. Дефіцит гуморального імунітету:**

1. Зчеплена з X-хромосомою агамма(гіпогамма)глобулінемія (Брутона).

2. Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія).

3. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія в дітей (повільний імунологічний старт).

4. Вибірний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).

II. Дефіцит клітинної ланки імунітету:

1. Синдром Ді Джорджі (гіпо-, аплазія загруднинної залози).

2. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.

III. Комбінований T- і B-імунодефіцит:

1. Тяжкий комбінований імунодефіцит:

а) X-зчеплений;

б) аутосомно-рецесивний.

2. Атаксія — телеангіектазія (синдром Луї-Бар).

3. Синдром Віскотта—Олдріча.

4. Імунодефіцит із підвищеним рівнем іgM (зчеплений з X-хромосомою).

5. Імунодефіцит із карликовістю.

IV. Дефіцит системи фагоцитів:

1. Хронічний гранулематоз.

2. Синдром Чедіака—Стейнбрінка—Хігасі.

3. Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба).

4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

V. Дефіцит системи комплементу:

1. Природжений ангіоневротичний набряк.

ДЕФІЦИТ ГУМОРАЛЬНОГО (В-ЛАНКИ) ІМУНІТЕТУ

Становить 50—70% від загальної кількості первинних імунодефіцитів.

1. Зчеплена з X-хромосою агамма(гіпогамма)глобулінемія (Брутона).

Специфічний дефект. Відсутність В-клітин, низькі рівні всіх імуноглобулінів. Дефект цитоплазматичної тирозинкінази (родина Scg) — трансдуктора сигналу в ядро В-клітини для його активації і перетворення на плазматичну клітину.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 21.3 — 22(b+k).

Клінічні особливості. Характеризується рецидивними гнійними інфекційними захворюваннями легенів, приносних пазух, середнього вуха, шкіри, центральної нервової системи — синуситом, пневмонією, менінгітом, отитом, спричиненими *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* тощо. Початок захворювання, як правило, реєструють на 5—9-му місяці життя, коли материнський IgG припиняє захищати організм дитини.

Захворювання зустрічається рідко (1: 50 000), має рецесивний тип успадкування, зчеплений з X-хромосою. Хворіють тільки хлопчики; під час збирання сімейного анамнезу дуже важливо уточнити, чи не було подібних захворювань у представників чоловічої статі.

Перебіг захворювання тяжкий, із частими рецидивами. Важливий діагностичний симптом — лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Можливий розвиток артрити, що перебігає мляво, алергійних реакцій на антибіотики, повільно прогресуючих неврологічних захворювань, злоякісної лімфоми.

Під час *імунолабораторного обстеження* хворих виявляють:

1) дуже низькі рівні всіх класів імуноглобулінів (G, M, A, D і E);

2) відсутність циркулюючих В-лімфоцитів;

3) відсутність гермінативних центрів і плазматичних клітин у лімфатичних вузлах;

4) відсутність або гіоплазію мигдаликів;

5) зберігальну функцію Т-лімфоцитів.

При цьому захворюванні виявляють пре-В-клітини, але вони не здатні диференціювати в зрілі В-лімфоцити внаслідок мутації гена тирозинкінази — важливого білка, що бере участь у трансдукції сигналу в разі дозрівання В-лімфоцита.

Лікування. Постійна замісна терапія імуноглобулінами для внутрішньовенного введення (ВІГ) у дозі 200—600 мг/кг на місяць. Контроль за ефективністю — рівень IgG не нижчий ніж 3 г/л. Антибактеріальна терапія.

2. Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія).

Специфічний дефект. Зниження рівня IgM, IgA, IgG. Кількість В-лімфоцитів у нормі або дещо зменшена. Дефіцит антитілоутворення. Часто виявляють дефекти функції Т-лімфоцитів.

Локалізація дефекту в хромосомі: 6p21.3.

Клінічні особливості. Клінічною картиною дуже нагадує гіпогаммаглобулінемію Брутона (рецидивна піогенна інфекція легенів), однак основна відмінність полягає в тому, що початок захворювання припадає не на дитячий вік, а, як правило, на 15—35-й роки життя. Спостерігають хвороби шлунка і кишок. Хворіють представники обох статей.

Під час *імунолабораторного обстеження* хворих виявляють: 1) нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; 2) зниження синтезу і (або) секреції імуноглобулінів, що проявляється зниженням рівня сироваткових імуноглобулінів; 3) Т-клітинна ланка, як правило, збережена, однак у деяких випадках спостерігають зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів.

У 25—30 % випадків зазначають наступні додаткові симптоми: 1) мальабсорбцію з частим порушенням усмоктування сіанокобаламіну (вітаміну B₁₂); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок слизової оболонки тонкої кишки.

У хворих із загальною варіабельною гіпоімуноглобулінемією часто розвивається аутоімунна патологія.

Лікування симптоматичне. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну — 200—400 мг/кг 1 раз у 3—4 тиж; антибактеріальні препарати. Є дані про ефективність застосування мієлопіду.

3. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія в дітей (так званий повільний імунологічний старт).

Специфічний дефект: низькі рівні імуноглобулінів.

Клінічні особливості. Гнійні рецидивні захворювання в родині — часто імунодефіцит. Початок захворювання — з 3—5 міс до 2—

4 років. Захворювання характеризується тим, що здорова (частіше 5—6-місячна) дитина раптово, без явних причин, починає хворіти на рецидивні піогенні інфекції нирок, дихальних шляхів. Зумовлено це тим, що материнський IgG, який дитина одержала через плаценту, до даного віку вже катаболізувався, а продукція власного IgG «запізнюється». Такий «природний імунодефіцитний стан» зустрічається у 5—8% дітей грудного віку і зазвичай триває до 1,5—4 років. Лімфатичні вузли і мигдалики — без змін.

Лікування. Показано симптоматичну замісну терапію ВІГ.

4. Вибірковий (селективний) дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).

Специфічний дефект: зниження рівня імуноглобулінів.

Клінічні особливості. Захворювання зумовлене зниженням у сироватці крові рівня одного-двох, але не трьох основних класів імуноглобулінів за нормального або підвищеного вмісту інших. Найчастіше зустрічається селективний дефіцит IgA (1: 500—700) і рідко — дефіцит IgG і IgM.

Найтяжчі клінічні прояви спостерігають у разі зниження рівня IgG₂. Можуть хворіти дорослі.

Дефіцит IgA здебільшого перебігає безсимптомно, однак у деяких хворих створює значні проблеми, особливо якщо поєднується з дефіцитом продукції IgG. У таких хворих часто спостерігають розвиток рецидивних алергійних захворювань, аутоімунної патології, інфекційної патології верхніх дихальних шляхів, хронічної патології органів травного тракту, злоякісних новоутворень.

Під час *імунолабораторного обстеження хворих виявляють:* 1) сліди IgA за нормального або зниженого рівня IgG; 2) нормальний або підвищений рівень сироваткового IgM; 3) кількість В-лімфоцитів у межах норми; 4) збільшення кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів у деяких хворих. Причина цього імунодефіциту може бути пов'язана з порушенням переключення синтезу з IgG на IgA.

Лікування. Показано застосування антибіотиків, замісну терапію ВІГ (препарати вводити обережно через можливість розвитку анафілактичного шоку, тому що в таких хворих можуть продукуватися анти-IgA-антитіла). Для замісної терапії в таких випадках варто використовувати препарати, що не містять IgA. Є дані про ефективність мієлопиду.

В усіх випадках призначення замісної терапії ВІГ потрібно дотримувати наступних рекомендацій:

1. Доза препарату — 200—400 мг/кг 1 раз у 3—4 тиж.
2. Контроль за достатністю дози: рівень IgG у периферійній крові хворого — 3 г/л.
3. Замісне лікування — тривале.

ДЕФІЦИТ КЛІТИННОЇ (Т-ЛАНКИ) ІМУНІТЕТУ

Становить 5—10 % від загальної кількості первинних імунодефіцитів.

1. Синдром Ді Джорджі (гіпо-, аплазія загруднинної залози).

Специфічний дефект. Дисембріогенез: порушення розвитку загруднинної залози, щитоподібної і прищитоподібних залоз. Зниження кількості і функції Т-лімфоцитів. Зниження здатності продукувати антитіла за нормальної кількості В-лімфоцитів.

Локалізація дефекту в хромосомі: 22q11.

Клінічні особливості. Синдром Ді Джорджі характеризується насамперед глибоким порушенням функції Т-лімфоцитів, що проявляється рецидивними вірусними, паразитарними, деякими бактеріальними інфекціями і мікозами. Однак рівень сироваткових імуноглобулінів у таких хворих не порушений. Характерно є також наявність ознак порушення функції прищитоподібних залоз — гіпопаратиреоїдизм. Зниження рівня іонів кальцію супроводжується розвитком судом — одного з ранніх симптомів захворювання. Під час зовнішнього огляду в дитини виявляють дисморфію обличчя — неправильно сформовані і низько посаджені вуха, антимонголоїдний розріз очей. У таких дітей можуть бути незвичайні, аж до смертельного наслідку, реакції під час вакцинації живими, атенуйованими вакцинами вірусу кору, поліомієліту, під час вакцинації БЦЖ.

Найчастіше в дитини спостерігають й інші вади розвитку: атрезію стравоходу, недорозвинення нирок і сечоводів, порожнистих вен. Можуть спостерігатися психічні відхилення.

Під час *імунолабораторного дослідження* виявляють: 1) лімфоцитопенію; 2) зниження кількості і проліферативної активності Т-лімфоцитів; 3) зниження шкірних реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Рівень імуноглобулінів у сироватці крові — в межах норми, однак здатність продукувати антитіла до певних антигенів знижена через відсутність Т-хелперів. Кількість В-лімфоцитів — у межах норми.

Лікування. Здійснюють пересадження загруднинної залози; вводять гормони загруднинної залози із замісною метою; проводять симптоматичну терапію. Згідно з даними спостережень, якщо дитина дожила до п'ятирічного віку, то прояви синдрому Ді Джорджі поступово нівелюються.

2. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.

Специфічний дефект. Селективний дефіцит відповіді Т-клітин на антиген *Candida*. Гуморальну відповідь не порушено.

Клінічні особливості. Характеризується хронічним ураженням шкіри, нігтів, волосистої частини голови і слизових оболонок, спричиненим *Candida albicans*. В основі захворювання лежить унікальний дефект реагування Т-ланки імунітету: на тлі нормальної кількості Т-лімфоцитів і їх нормальної проліферативної відповіді на фітогемаглютинін зазначають різке зниження здатності Т-лімфоцитів активуватись і продукувати лімфокіни (зокрема фактор, що інгібує міграцію макрофагів) у присутності антигену *Candida albicans*. При цьому відповідь на інші антигени може бути непорушеною. Шкірні тести гіперчутливості сповільненого типу на антиген *Candida* також негативні. Водночас гуморальну відповідь на антиген *Candida* не порушено. Характерні аутоімунні ендокринні захворювання.

У лікуванні використовують симптоматичну протимікозну терапію. Є вказівки щодо застосування трансфер-фактора і пересадження загруднинної залози.

КОМБІНОВАНИЙ Т- І В-ІМУНОДЕФІЦИТ

Частота — 10—25% від загальної кількості первинного імунodefіциту.

1. Тяжкий комбінований імунodefіцит.

1.1. X-зчеплений тип.

Специфічний дефект. Порушення диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоцити. Дефект γ -ланцюга рецептора до ІІ-2 на Т-лімфоцитах. γ -Ланцюг — трансдуктор сигналу під час зв'язування рецептора з ІІ-2.

1.2. Ауtosомно-рецесивний тип.

Специфічний дефект. Мутація гена тирозинкінази ZAP-70 — трансдуктора сигналу в Т-лімфоцитах, необхідного для їх проліферації. Характерною є відсутність CD8⁺-клітин у периферійній крові.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 13-21.1.

Клінічні особливості. Інфекційні рецидивні захворювання, схуднення, затримка розвитку. Характерні лімфопенія і гіпоплазія загруднинної залози. Кількість і функція Т-лімфоцитів знижені. Гіпогаммаглобулінемія, 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 імунoglobulінотерапія, пересадження клітин ембріональної печінки і загруднинної залози.

2. Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар; аутосомно-рецесивний тип успадкування).

Специфічний дефект. Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень IgA, IgE та IgG₂. Гіпоплазія загруднинної залози, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдаликів.

Локалізація дефекту в хромосомі: Пq 22.3 (atm).

Клінічні особливості. Телеангіектазія шкіри й ока; прогресуюча мозочкова атаксія; рецидивна інфекція приносних пазух легкої вірусної і бактеріальної природи; бронхоектатична хвороба; підвищений рівень α -фетопротейну. У перспективі — ураження нервової, ендокринної, судинної систем, злоякісні пухлини. Захворювання найчастіше діагностують у 5—7-річному віці, однаково часто в хлопчиків і дівчаток. У половини хворих спостерігають відставання в розумовому розвитку, загальмованість, адинамію, обмеженість інтересів. Деякі хворі доживають до 20 і навіть 40 років.

Лікування. Симптоматичні засоби. Пересадження кісткового мозку. Гормони загруднинної залози. Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія.

3. Синдром Віскотта—Олдріча (зчеплений з X-хромосомою).

Специфічний дефект. Порушена активація CD4⁺- і CD8⁺-клітин. Порушення продукції IgM до капсульованих бактерій (пневмококи). Рівень IgG у нормі. Рівень IgA і IgE підвищений, ізогемаглютининів — знижений або відсутній. Кількість В-лімфоцитів, як правило, у нормі.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xp.11-11.3 (WASP).

Клінічні особливості. Перші прояви можливі з 1,5-місячного віку. Для синдрому характерна триада — екзема, тромбоцитопенія, часті піогенні інфекційні захворювання, які починаються, як правило, із 6-місячного віку. Згодом розвиваються аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, геморагійний синдром (мелена, пурпура, носові кровотечі). З віком можлива стабілізація стану, але зі збереженням тромбоцитопенії.

Лікування. Симптоматична терапія, коректори Т- і В-ланки імунітету. Пересадження кісткового мозку. Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія.

4. Імунодефіцит із підвищеним рівнем IgM (зчеплений з X-хромосомою).

Специфічний дефект. Відсутність на Т-хелперах CD40-ліганду. Взаємодія Т- і В-лімфоцитів за рахунок контакту молекул CD40-ліганду — CD40 є критичною подією, необхідною для переключення В-клітин із синтезу IgM на синтез імуноглобулінів інших ізотипів і формування клону плазматичних клітин відповідної специфічності. Низькі рівні IgG, IgA, IgE.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 26.27.

Клінічні особливості. Хворіють хлопчики. Характерні рецидивні бактеріальні інфекції, підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема спричинених *Pneumocystis carinii*.

Лікування. Замісна терапія. Антибактеріальні препарати. Введення розчинного CD40-ліганду.

5. Імунодефіцит із карликовістю.

Клінічні особливості. Синдром кишкової мальабсорбції, рецидивні інфекційні захворювання.

ДЕФІЦИТ СИСТЕМИ ФАГОЦИТІВ

Частота — 10—12 % від загальної кількості первинних імунодефіцитів.

1. Хронічний гранулематоз.

1.1. *Специфічний дефект:* порушення перетравлювальної активності нейтрофілів через порушення киснезалежного метаболізму; зниження активності НАДФ-оксидази.

Локалізація дефекту в хромосомі: 1q25.

1.2. *Специфічний дефект:* нейтрофільні цитоплазматичні фактори I і II цитохрому B558.

Локалізація дефекту в хромосомі: 7q11-23.

1.3. *Специфічний дефект:* 91 kD β-ланцюг мембранного компонента цитохрому B558.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xp 21.1.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивними інфекційними захворюваннями, зумовленими різними грамнегативними (*E.coli*, *Serratia*, *Klebsiella*) і грампозитивними (*Staphylococcus aureus*) мікроорганізмами, *Aspergillus fumigatus*. Вірусні і паразитарні інфекції не характерні. У різних тканинах і органах (шкіра, печінка, легені) формуються гранульоми, поява яких зумовлена нездатністю нейтрофілів і тканинних макрофагів руйнувати поглинені мікроорганізми. Це пов'язано зі спадковим дефектом нейтрофілів, нездатних генерувати H_2O_2 й інші активні радикали внаслідок зниження активності НАДФ-оксидази. Крім того, відсутність цитохрому b призводить до зниження продукції супероксидного аніона. Хронічний гранулематоз може проявитися вперше як у дітей дошкільного віку, так і в дорослих.

Одним із ранніх клінічних ознак хронічного гранулематозу є гноячкові інфільтрати в шкірі й екзематозний дерматит із типовою локалізацією навколо рота, вух, носа. Надалі запальні гранульоми й абцеси можуть з'являтися в будь-якому органі, розвивається гепато- і

спленомегалія, збільшуються лімфатичні вузли. Частіше уражуються легені, в яких розвивається затяжний гнійно-продуктивний процес (патогномонічний збудник — *Aspergillus fumigatus*).

Під час *імунолабораторного дослідження* в НСТ-тесті виявляють порушення киснезалежного метаболізму нейтрофілів. Функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу залишаються в межах норми.

Лікування симптоматичне, із використанням антибактеріальних препаратів з врахуванням чутливості до них причинних мікроорганізмів. Як один із найефективніших препаратів зарекомендував себе котримоксазол. Отримано дані про ефективність γ -ІНФ в лікуванні хронічного гранулематозу.

Здебільшого захворювання пов'язане з Х-хромосомою. Може успадковуватися за аутосомним типом.

2. Синдром Чедіака—Стейнбрінка—Хігасі.

Специфічний дефект. Втрата нейтрофілами здатності визволяти лізосомні ферменти за збереження здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушення хемотаксису.

Клінічні особливості. Характеризується альбінізмом, фото-чутливістю шкіри і тяжкими рецидивними піогенними інфекціями, зумовленими насамперед стрепто- і стафілококами. У таких хворих нейтрофіли містять гігантські лізосоми, що зберігають здатність зливатися з фагосомами, але втрачають здатність визволяти ферменти, які містяться в них. Як наслідок розвивається порушення перетравлювальної здатності мікроорганізмів.

Під час *імунолабораторного дослідження* виявляють порушення хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів на тлі нормального функціонування В- і Т-клітин, а також рівня комплементу. Зазначають дефіцит природних кілерів. Порушення хемотаксису пов'язане з порушенням стабільності мікротрубочок цитоскелета.

Лікування симптоматичне, із використанням відповідних антибіотиків. Прогноз несприятливий. Як правило, смерть настає не пізніше ніж за 7 років від пухлин або тяжких бактеріальних інфекцій. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний.

3. Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба).

Специфічний дефект. Знижена продукція γ -ІНФ Th1. Підвищена продукція IgE; визволяється гістамін, що порушує хемотаксис нейтрофілів.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивними, так званими холодними стафілококовими абсцесами, хронічною екземою, запаленням середнього вуха. Абсцеси одержали назву холодних через відсутність нормальної запальної реакції.

Під час імунолабораторного дослідження виявляють порушення хемотаксису нейтрофілів зі збереженням їх поглинальної і перетравлювальної активності. При цьому рівень сироваткового IgE різко підвищений, що може супроводжуватися еозинофілією. За сучасними даними, один із головних дефектів при цій патології ґрунтується на тому, що Th1 не можуть продукувати γ -ІНФ. Це призводить до посилення функції Th2 і гіперпродукції IgE. Останній спричинює вивільнення гістаміну, який блокує розвиток запального процесу; крім того, гістамін блокує розвиток хемотаксису нейтрофілів, що є ще однією характерною ознакою синдрому Джоба.

Лікування симптоматичне, антибактеріальне.

4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

Специфічний дефект. Порушення адгезії і хемотаксису фагоцитів у результаті зниження експресії β -субодиниці (95 kD) молекул адгезії LFA-1, Mo-1, p150, 95.

Локалізація дефекту в хромосомі: 21q 22.3.

Порушення експресії молекул адгезії може бути як генетично зумовленим, так і набути, зокрема пов'язаним із застосуванням таких препаратів, як саліцилати, етанол, адреналін, кортикостероїди. Порушення експресії молекул адгезії можна також спостерігати у хворих на цукровий діабет, міотонічну дистрофію, з великими опіками, у новонароджених.

Клініко-лабораторні дані: 1) рецидивні шкірні абсцеси; 2) виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки; 3) пневмонія, 4) целюліт; 5) лейкоцитоз ($15-20 \cdot 10^6/\text{л}$); 6) відсутність гною; 7) широкий спектр причинних мікроорганізмів.

Лікування антибактеріальне, симптоматичне.

У табл. 7 наведено основні молекули адгезії, порушення експресії яких може бути причиною рецидивних інфекційних захворювань.

Таблиця 7. Молекули адгезії на поверхні фагоцитувальних клітин, які беруть участь у реалізації їх функцій

| Молекули адгезії | Клітини, що експресують молекули | Функція, у якій беруть участь молекули адгезії |
|------------------|----------------------------------|---|
| 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) |

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВИДОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ, ЗБУДНИКОМ І КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ

Досвід лікування хворих із первинними імунодефіцитами дав змогу установити існування певних асоціацій між видом імунодефіциту, збудником і клінічними проявами. Як видно з наведених нижче даних, для дефіциту гуморальної і фагоцитарної ланок імунної системи характерна наявність позаклітинної бактеріальної інфекції, а для дефіциту клітинної ланки імунітету — внутрішньоклітинної бактеріальної, а також вірусної, протозойної інфекції і мікозу.

Типові асоціації між видом імунодефіциту, збудником і клінічними проявами

I. Дефіцит гуморального (В-ланки) імунітету.

1. Дефіцит IgG, IgM.

Збудник — піогенні позаклітинні бактерії (стрепто-, стафілококи, *Haemophilus*), віруси (ентеровірус, *Herpes zoster*); найпростіші (*Pneumocystis* тощо).

Клініко-лабораторні ознаки: дефект опсонізації і кілінгу мікроорганізмів, рецидивні інфекції легенів, центральної нервової системи, шлунка і кишок.

2. Дефіцит секреторного IgA.

Збудник: піогенні позаклітинні бактерії (стрепто-, стафілококи), *Haemophilus influenzae*, грамнегативні бактерії, гриби, *Lambliа intestinalis*.

Клініко-лабораторні ознаки: рецидивні інфекції слизових оболонок, дихальних шляхів, шлунка і кишок.

II. Дефіцит клітинного (Т-ланки) 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*, *Parova*), найпростіші (*Toxoplasmosis*, *Cryptosporidiosis*, *Pneumocystis*).

Клініко-лабораторні ознаки: зниження кількості Т-лімфоцитів і порушення внутрішньоклітинного кілінгу патогенів; часті тяжкі інфекції легенів, центральної нервової системи, шлунка і кишок, шкіри.

III. Дефіцит системи фагоцитів.

Збудники: грамнегативні кишкові і піогенні бактерії (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*), гриби (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor mycosis*).

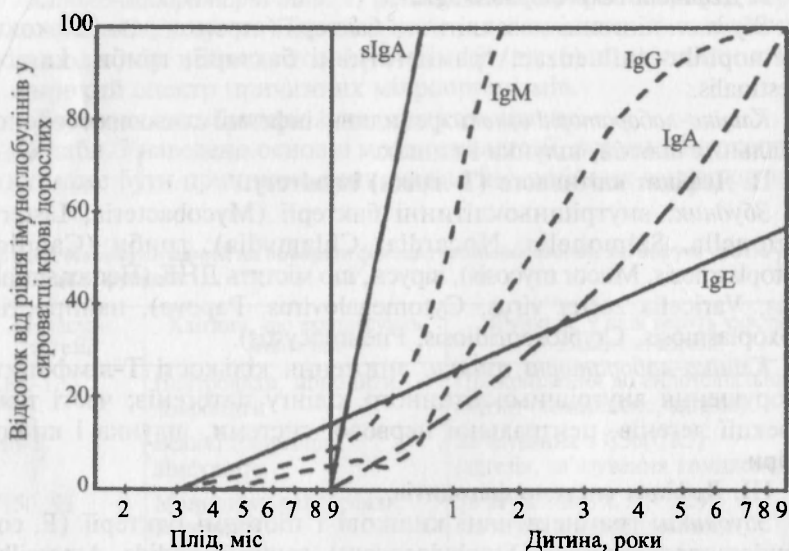
Клініко-лабораторні ознаки: порушення хемотаксису, киснезалежного метаболізму, фагоцитозу; септицемія, пневмонія, бактеріальний ендокардит, аноректальні абсцеси.

Недосконалість імунної системи в дітей перших років (особливо перших місяців) життя стала причиною виділення фізіологічного імунодефіциту раннього дитинства, що стосується тією чи іншою мірою всіх ланок імунітету. На мал. 16 наведено графік, що ілюструє період дозрівання гуморальної ланки імунітету. Як видно з графіка, рівні IgG і IgA у периферійній крові досягають показників дорослого організму до 8—9-річного віку.

На сьогодні все більше уваги приділяють вивченню ролі харчування вагітної в розвитку порушень імунної системи плода і новонародженого, що може бути причиною виникнення імунопатології.

Установлено, що недостатність харчування жінки в період вагітності призводить до порушення розвитку імунної системи плода (насамперед це впливає на розміри і функції загруднинної залози), що після народження і в зрілому віці може бути причиною негативних наслідків для людини.

Під впливом харчових алергенів матері в ембріона на 22-му тижні гестації може розвинути сенсibilізація, здатна в майбутньому проявитися атонічними реакціями на цей конкретний алерген.



Мал. 16. Графік дозрівання гуморальної ланки імунітету

У ранній постнатальний період імунна система дитини перебуває під сприятливим впливом грудного молока, що містить, крім необхідних поживних речовин, різні цитокіни і гормони, які контролюють правильний розвиток імунної системи новонародженого. До них відносять, зокрема, пролактин. На багатьох імунотропних клітинах плода є рецептор до пролактину, що належить до родини рецепторів до ІЛ-2. Вплив пролактину на клітини, що мають рецептор до пролактину, посилює функцію ПК-клітин, залежну від Т-лімфоцитів активацію макрофагів, сприяє дозріванню і посиленню функції лімфоцитів, модулює диференціювання інтраепітеліальних γ - σ -Т-лімфоцитів.

Недостатність 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 грудей під впливом продуктів відбувається поляризація функції Th1 і Th2, розвивається толерантність до продуктів, закладається підґрунтя для прояву атопії.

ДЕФІЦИТ КОМПОНЕНТІВ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Первинний дефіцит компонентів системи комплементу зустрічається рідше, ніж всі інші первинні імунodefіцити: частота їх становить усього 1% від загальної кількості первинних імунodefіцитів.

Описано генетичні дефекти для більшості компонентів комплементу — C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8 і C9. Усі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом; гетерозигот можна виявити під час лабораторного дослідження: у них рівень дефектного білка комплементу знижений наполовину порівняно з нормою. Найчастіше в людській популяції виявляють дефіцит C2: приблизно один із ста є гетерозиготним за дефектом цього білка. У представників японської нації найчастіше виявляють дефіцит C1q: приблизно один із п'ятдесяти є гетерозиготним.

Найчастіший клінічний симптом, що асоціюється з дефектами ранніх компонентів комплементу (C1, C2, C4), — імунотропні захворювання. У той час як природжені дефекти пізніх компонентів комплементу (від C5 до C8) асоціюються з рецидивною гоноковою інфекцією, дефіцит C3 клінічно проявляється піогенною рецидивною інфекцією. Таким чином, виявлені клініко-імунотропні асоціації підтверджують важливість 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: С1-інгібітора (С1-ІНГ) і С3b-інактиватора (фактор І).

Дефіцит С1-ІНГ клінічно проявляється природженим ангіоневротичним набряком. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Такі хворі схильні до рецидивних атак підшкірних набряків, які можуть локалізуватися в будь-якій частині тіла. У табл. 8 наведено клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу.

Таблиця 8. Клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу

| Компоненти комплементу | Клінічні прояви |
|----------------------------|---|
| С1q | Висока частота імуно-комплексної патології (системний червоний вовчак, гломерулонефрит) |
| С1r | Те саме |
| С2 | Те саме |
| С4 | Те саме |
| С3 | Рецидивна піогенна інфекція |
| С5 | Рецидивна гонококова (нейсеріальна) інфекція, висока частота системного червоного вовчака |
| С6 | Рецидивна гонококова інфекція |
| С7 | Те саме |
| С8 | Те саме |
| С9 | Перебігає асимптоматично |
| С1-ІНГ | Ангіоневротичний набряк |
| Фактор І (С3b-інактиватор) | Рецидивна піогенна інфекція |
| Фактор Н | Те саме |
| Пропердин | Рецидивна гонококова інфекція |

ПРИРОДЖЕНИЙ АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК

Одним із клінічних проявів первинного дефекту в системі комплементу є природжений ангіоневротичний набряк, зумовлений недостатністю інгібітора першого компонента комплементу — С1-ІНГ. Це захворювання, яке зустрічається порівняно рідко, успадковується за аутосомно-домінантним типом. Уперше клінічно

було описано в 1888 р. В. Ослером, який звернув увагу, що члени однієї американської родини протягом п'ятих поколінь страждали від набряків, які епізодично з'являлися і рано чи пізно призводили до смерті.

Основним клінічним симптомом захворювання є рецидивний набряк шкіри і слизових оболонок без ознак запалення.

Найчастіша локалізація набряку: 1) кінцівки; 2) обличчя; 3) слизова оболонка: а) шлунка і кишок; б) глотки (зіва); в) гортані.

Клініка природженої форми ангіоневротичного набряку, за якою він відрізняється від алергійної форми такого набряку: 1) обмеженість за площею; 2) щільна консистенція; 3) білувате забарвлення; 4) відносна безболісність у разі локалізації в шкірі; біль, нудота і діарея при набряку слизової оболонки шлунка і кишок; 5) відсутність свербіжжя; 6) зрідка наявна макулопапульозна й еритематозна несвербляча висипка; 7) майже ніколи не спостерігають асоціацію із кропив'янкою.

Набряк слизової оболонки кишок може бути причиною непрохідності, а набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів — асфіксії.

До факторів, які провокують розвиток набряку, відносять: 1) травму: а) маніпуляції з зубами; б) тонзилектомію; в) ендотрахеальні маніпуляції; г) випадкову травму; 2) фізичне перенапруження; 3) менструацію; 4) вагітність; 5) емоційний шок; 6) тривогу, стрес. У 1/3 випадків причинні фактори розвитку набряку не встановлено. Досить часто хворі зазначають, що за кілька годин до розвитку набряку в цьому місці вони відчувають поколювання або стискання.

Тривалість ангіоневротичного набряку, як правило, 24—72 год. Цю ознаку також можна використовувати для диференціальної діагностики з алергійним ангіоневротичним набряком, який характеризується більш швидким зникненням.

Частота появи набряку в різних хворих різна. У деяких хворих протягом кількох років немає набряків, але потім можна спостерігати їх появу неодноразово і протягом короткого часу. В інших набряки розвиваються постійно. Цікаво, що в останні триместри вагітності і під час пологів ангіоневротичний набряк не розвивається. Цьому поки немає точного пояснення.

Патофізіологічні форми захворювання. Уже зазначали, що в основі ангіоневротичного набряку лежить природжена недостатність інгібітора активованого першого компонента комплементу — С1-ІНГ. З'ясувалося, що можливі дві патофізіологічні форми недостатності С1-ІНГ. При першій формі, яку спостерігають у більшості хворих (85—90%), виявляють пряму недостатність кількості С1-ІНГ, однак

функція його збережена. Ця патофізіологічна форма захворювання одержала назву прямого *природженого ангіоневротичного набряку*.

Інша форма характеризується тим, що у хворих (10—15%) кількість С1-ІНГ перебуває в нормі, у деяких випадках навіть підвищена, але функція його різко знижена. Така патофізіологічна форма одержала назву *варіантного природженого ангіоневротичного набряку*. Обидві форми є природженими, а хворі за цією ознакою — гетерозиготами.

Який же механізм природженого ангіоневротичного набряку? Відомо, що критичний рівень плазмового С1-ІНГ, при якому зберігається його нормальна інгібуюча активність, становить приблизно 30% вмісту в здорової людини. Відомо також, що функціонально С1-ІНГ бере участь у процесах згортання крові і фібринолізу, в утворенні кінінів і контролюванні активації системи комплементу. Таке підвишене споживання С1-ІНГ час від часу створює умови, за яких його концентрація знижується нижче від критичного рівня — 30%, у результаті чого розвиваються клінічні ознаки ангіоневротичного набряку. Наприклад, при травмі, що є частою причиною набряку, активується фактор Хагемана. Цей фактор у свою чергу активує плазмін, що є активатором С1. За відсутності в периферійній крові достатньої кількості нормально функціонуючого С1-ІНГ розвивається активація системи комплементу, насамперед С4 і С2, із наступним формуванням набряку. На сьогодні вважають, що конкретним причинним фактором розвитку набряку є брадикінін, один із представників кінінів, утворення яких індукується після активації С2.

Варто враховувати, що крім природженого ангіоневротичного набряку існує набутий ангіоневротичний набряк, який характеризується пізнім початком і зниженою кількістю С1-ІНГ за його збереженої функції. Зниження кількості С1-ІНГ зумовлене або різними захворюваннями, або розвитком аутоантитіл до С1-ІНГ.

НАБУТИЙ АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК

1. *Вторинний дефіцит кількості С1-ІНГ* спостерігають при: а) лімфосаркомі; б) хронічній лімфоцитарній лейкемії; в) макроглобулінемії; г) множинній мієломі; д) деяких пухлинах; е) хворобах сполучної тканини (наприклад системний червоний вовчак); є) кріоглобулінемії.

Дефіцит С1-ІНГ зумовлений підвишеним його споживанням. Цей дефіцит декомпенсовано в умовах підвищеного утворення імунних комплексів і активації комплементу класичним шляхом.

2. *Продукція аутоантитіл до С1-ІНГ із наступним його руйнуванням і порушенням у зв'язку з цим функціональної активності.* Кількість С1-ІНГ у периферійній крові знижена. У хворих відсутні пухлини або захворювання сполучної тканини.

Для лабораторної діагностики ангіоневротичного набряку і диференціальної діагностики різних його форм визначають кількість С1-ІНГ, С4, С2, С3 і СІ (табл. 9).

Таблиця 9. Диференціальна діагностика ангіоневротичного набряку за лабораторними показниками

| Компоненти комплементу | Рівень компонентів комплементу при різних формах ангіоневротичного набряку | | |
|------------------------|--|---|------------------------------------|
| | при прямій формі | при варіантній формі | при набутій формі |
| С1-ІНГ | Із 30% норми; активність нормальна | Нормальний або понад норму; активність порушена | Із 30% норми; активність нормальна |
| С4—С2 | Знижений | Знижений | Знижений |
| С3 | Нормальний | Нормальний | Нормальний |
| СІ | Нормальний | Нормальний | Знижений |

Велику роль у встановленні діагнозу відіграє правильно зібраний сімейний анамнез, що дає змогу виявити наявність спадкового характеру ангіоневротичного набряку. Однак варто пам'ятати про можливість випадків із негативним сімейним анамнезом. Найчастіше ознаки набряку з'являються у віці 7—13 років. Описано хворого, у якого перші ознаки природженого ангіоневротичного набряку було зафіксовано у віці 50 років (F. Graziano, R. Lemanske, 1989).

Крім описаних нами природженого ангіоневротичного набряку і його двома патофізіологічними формами (пряма і варіантна) і набутого існує також алергійний ангіоневротичний набряк. У табл. 10 наведено диференціально-діагностичні ознаки, які дають змогу відрізнити природжений ангіоневротичний набряк від алергійного.

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПРИРОДЖЕНОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ

1. Лікування при гострій атаці:

1. Свіжозаморожена плазма.
2. Рекомбінантний С1-ІНГ.
3. Стероїди.
4. Ендотрахеальна інтубація.
5. Трахеостомія.

Таблиця 10. Диференціально-діагностичні ознаки природженого й алергійного ангіоневротичного набряку

| Ознаки | Ангіоневротичний набряк | |
|---|--|--|
| | природжений | алергійний |
| Початок захворювання | Як правило, у дитинстві | Частіше в дорослих |
| Спадковість | За аутосомно-домінантним типом. Члени родини з покоління в покоління страждають від набряку гортані. Є випадки летального наслідку | У 30—40% випадків по висхідній чи низхідній лінії відмічено алергійні захворювання |
| Провокуючі фактори | Мікротравма, поранення, операція й інші види стресу | Різні алергени (побутові, харчові тощо) |
| Швидкість розвитку набряку, його тривалість | Протягом кількох годин; триває протягом 24—72 год | Виникає протягом від кількох хвилин до 1 год, триває до 24 год і більше |
| Кропив'янка | Відсутня | Часто наявна |
| Локалізація | Частіше верхні дихальні шляхи, травний тракт | Різноманітна. У 25 % випадків — набряк гортані |
| Зовнішній вигляд набряку | Блідий, дуже щільний, обмежений за площею, без свербежу | Блідий або блідо-рожевий, іноді синюшний, сверблячий. Розмір і консистенція варіюють |
| Перебіг захворювання | Ремісії тривалістю понад рік, часті безперервні атаки | Загострення захворювання залежить від контакту з алергеном |
| Антигістамінні препарати | Неефективні | Ефективні |
| Прогноз | Несприятливий | Сприятливий |
| Рівень С1-ІНГ | Знижений, нормальний, підвищений | Нормальний |
| Рівень інактиваторів С4, С2 | Знижений | Нормальний |

II. Ситуаційна профілактика (у хворих із нападами ангіоневротичного набряку, що не загрожують життю (як правило, перед хірургічними втручаннями):

1. Свіжозаморожена плазма.

2. ε-Амінокапронова кислота.

3. Трансамінова кислота (небезпека тромботичних ускладнень).

4. Оксиметалон — 2,5—5 мг на добу, 7 діб.

5. Даназол — 200 мг 3 рази на добу, 7 діб.

III. Перманентна профілактика (у хворих із частими, загрозливими для життя нападами ангіоневротичного набряку):

1. Даназол.

2. Оксиметалон.

Оскільки даназол і оксиметалон належать до андрогенів, то під час їх тривалого застосування варто контролювати розвиток побічних ефектів: у жінок — маскулінізації; у чоловіків — пригнічення продукції ендogenousного тестостерону.

Перелік клінічних ознак, що дають змогу запідозрити наявність імунодефіциту, а також основні принципи імунолабораторної діагностики порушень імунітету буде викладено в розділі, присвяченому вторинним імунодефіцитам (розділ 14). Зумовлено це тим, що клінічні й імунолабораторні ознаки, характерні для первинних і вторинних імунодефіцитів, у принципі не різняться між собою.

РОЗДІЛ 14. ВТОРИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (10-го перегляду), під терміном «вторинний імунодефіцит» варто розуміти порушення імунітету, які виникають у результаті соматичних та інших хвороб, а також інших факторів.

Ми даємо наступне визначення поняттю «вторинний імунодефіцит».

Вторинний (набутий) імунодефіцит — це клініко-імунологічний синдром: а) що розвинувся на тлі раніше нормально функціонуючої імунної системи; б) що характеризується стійким вираженим зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і (або) неспецифічних факторів імунорезистентності; в) який є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, аутоімунної патології, алергійних хвороб і пухлин.

Даючи таке визначення поняттю «вторинний імунодефіцит», підкреслюють наступні його особливості.

По-перше, порушення в системі імунітету дійсно вторинні і виявляються на тлі раніше нормального здоров'я як у клінічному, так і в імунолабораторному відношенні. Це можна з'ясувати під час бесіди з хворим.

По-друге, 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 і «підстраховувати» одна одну. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути зумовлені особливостями ситуації реагування.

По-третє, порушення в імунній системі повинні носити не тільки кількісний характер, що є, безумовно, важливим. Варто оцінювати також функцію тих або інших клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості ПК-клітин компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функцій, — це, безумовно, найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.

По-четверте, порушення в системі імунітету можуть стосуватися показників як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто природженого (природного) імунітету.

По-п'яте, на прийом до лікаря, як правило, потрапляє хворий, у якого вже є клінічні ознаки вторинного імунодефіциту, наприклад хронічна, резистентна до традиційної терапії, інфекційно-запальна патологія. У цьому разі необхідне активне втручання клінічного імунолога. Однак дуже важливо націлити лікаря на те, що в деяких так званих практично здорових осіб можна виявити імунолабораторні ознаки вторинного імунодефіциту, які супроводжуються лише непрямими клінічними ознаками, наприклад хронічною втомлюваністю. У такому разі варто пам'ятати, що дана людина перебуває в зоні ризику розвитку тієї або іншої патології, пов'язаної з вторинним імунодефіцитом: інфекційної, аутоімунної, алергійної, онкологічної тощо. Водночас належність до «зони ризику» — це, на щастя, оборотна ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом вжиття імунореабілітаційних заходів. Це свідчить про важливість розвитку в рамках клінічної імунології такого напрямку як «імунологія практично здорової людини».

Загальноприйнятої класифікації вторинних імунодефіцитів поки немає. Нижче наведено класифікацію, що найповніше відображає клініко-лабораторні особливості вторинних імунодефіцитів.

КЛАСИФІКАЦІЯ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ (Р.Я. Мешкова і співавт.)

І. За темпами розвитку:

1) гострий імунодефіцит (зумовлений гострим інфекційним захворюванням, травмою, інтоксикацією тощо);

2) хронічний імунодефіцит (розвивається на тлі хронічних гнійно-запальних захворювань, аутоімунних порушень, пухлин, що персистують, вірусної інфекції тощо).

II. За рівнем «поломки»:

- 1) порушення клітинного (Т-ланки) імунітету;
- 2) порушення гуморального (В-ланки) імунітету;
- 3) порушення системи фагоцитів;
- 4) порушення системи комплементу;
- 5) комбіновані дефекти.

III. За поширеністю:

- 1) «місцевий» імунодефіцит;
- 2) системний імунодефіцит.

IV. За ступенем тяжкості:

- 1) компенсований (легкий);
- 2) субкомпенсований (середньої тяжкості);
- 3) декомпенсований (тяжкий).

Деякі дослідники виділяють так званий транзиторний імунодефіцит, підкреслюючи тим самим тимчасовий характер порушень. У цьому разі краще говорити про транзиторні зміни в імунограмі, які не підкріплені клінікою і, як правило, не вимагають призначення імунотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі потребують повторного обстеження.

Нижче подано можливі причини розвитку вторинного імунодефіциту.

ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ¹

1. Протозойні інвазії і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінельоз, аскаридоз тощо).

2. Бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококова, менінгококова, туберкульоз тощо.

3. Вірусні інфекції:

а) гострі — кір, краснуха, грип, вірусна паротитна хвороба (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатит, герпес тощо;

б) персистувальні — хронічний вірусний гепатит В, підгострий склерозивний паненцефаліт, СНІД тощо;

в) природжені — цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).

4. Порушення харчування: білково-енергетична недостатність, дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів — ретинолу (А),

¹ Пислено за даними експертів ВООЗ.

аскорбінової кислоти (С), α -токоферолу (Е), фолієвої кислоти; виснаження, кахексія, втрата білка через кишки, нирки, природжені порушення метаболізму, ожиріння тощо.

5. Злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.

6. Аутоімунні захворювання.

7. Стани, що призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімфорея, опіки, нефрит).

8. Екзогенні й ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).

9. Імунодефіцит після різних впливів:

а) фізичних (іонізуюче опромінення, НВЧ тощо);

б) хімічних (імуносупресори, хіміотерапія, кортикостероїди, наркотичні засоби, гербіциди, пестициди тощо).

10. Порушення нейрогормональної регуляції: стресові впливи (тяжка травма, операції, фізичні, у тому числі спортивні, перевантаження, психічні травми тощо).

11. «Природні» імунодефіцити — грудний вік, старечий вік, вагітність.

Лишається ще раз підкреслити, що за клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні імунодефіцити дуже подібні, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника. Принциповою різницею є причина, що лежить в основі імунних порушень: при первинних — це природжений дефект, при вторинних — набутий.

Як і первинні, вторинні імунодефіцити можуть бути зумовлені порушенням функції однієї з основних імунних систем: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або кількох (комбіновані дефекти).

Нижче наведено приклади ситуацій, що можуть супроводжуватися розвитком вторинних порушень фагоцитарної ланки імунітету (нейтропеній, розладів фагоцитозу і дефекту хемотаксису фагоцитів).

Набуті нейтропенії і можливі причини їх розвитку

1. *Поствірусні гранулоцитопенії:*

а) інфекційний мононуклеоз;

б) вірусний гепатит В;

в) кір.

2. *Нейтропенія, зумовлена наявністю антилейкоцитарних антитіл:*

а) синдром Фелті (ревматоїдний артрит, нейтропенія, спленомегалія);

б) системний червоний вовчак.

3. *Агранулоцитоз, індукований лікарськими засобами* (хлорамфенікол, препарати сірки, напівсинтетичні пеніциліни, фенілбутазон, протипухлинні препарати, хлорпромазин, пропілтіоурацил, феніндіон, мепробамат, антиконвульсанти), *опроміненням*.

4. *Нейтропенія, зумовлена мієлопроліферативними захворюваннями*.

5. *Лейкопенія, індукована інфекційними захворюваннями* (туберкульоз, тифоїдна гарячка, бруцельоз, туляремія, малярія, рикетсіози), *дефіцитом заліза і вітамінів*.

6. *Циклічна нейтропенія*.

7. *Нейтропенія, зумовлена гіперспленізмом*.

Набуті розлади фагоцитозу і можливі причини їх розвитку

1. *Зниження опсонізуювальної активності:*

а) *зниження рівня тафтсину (спленектомія);*

б) *зниження рівня комплементу (системний червоний вовчак, цироз печінки, приймання глюкокортикостероїдів);*

в) *зниження концентрації IgG/IgM (множинна мієлома, недостатність харчування);*

г) *зниження рівня фібронектину;*

д) *хвороба (синдром) Шегрена (зменшення кількості IgG₂, пневмококова інфекція);*

е) *селективний дефіцит субкласів IgG;*

є) *дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.*

2. *Порушення фіксації C1 і IgG до бактерій під впливом IgM-ревматоїдного фактора.*

3. *Синдром гіперімуноглобулінемії А.*

4. *Порушення прикріплення до збудника (гіперглікемія).*

5. *Синдром дисфункції актину, гіпофосфатемія.*

6. *Невідомі механізми порушення фагоцитозу (опіки, лейкемія).*

Набуті дефекти хемотаксису фагоцитів і можливі причини їх розвитку

1. *Порушення продукції хемоатрактантів.*

1.1. *Зниження рівня C5a-компонента комплементу:*

а) *вплив інактивуючих факторів (хвороба Ходжкіна, цироз печінки, уремія);*

б) *гіперкатаболізм (системний червоний вовчак, гострий гломерулонефрит, хвороби імунних комплексів);*

в) вплив лікарських засобів (кортикостероїди);
г) локальне руйнування комплементу бактеріальними продуктами (наприклад еластаза *Pseudomonas aeruginosa*).

1.2. Порушення метаболізму арахідонової кислоти під впливом лікарських засобів (індометацин, саліцилати й інші нестероїдні протизапальні препарати, що блокують продукцію простагландинів і лейкотрієнів).

2. *Порушення стабільності мікроканальців цитоскелета* під впливом лікарських засобів (колхіцин, тетрацикліни, етанол, амфотерицин В, анестетики).

3. *Захворювання і стани, що супроводжуються порушенням хемотаксису з невстановленим механізмом:*

- а) іхтіоз;
- б) акродерматит із ентеропатією;
- в) порушення травлення;
- г) синдром Дауна;
- д) гостра вірусна інфекція — герпес, грип;
- е) старечий вік.

4. *Вплив інгібіторів хемотаксису:*

- а) *Candida albicans*;
- б) гіперлізоцимія (саркоїдоз).

Нижче підсумовано різні ознаки, наявність яких (у тій або іншій комбінації) дозволяє лікарю запідозрити в пацієнта первинний або вторинний імунодефіцит.

ОЗНАКИ, ЩО ДАЮТЬ ЗМОГУ ЗАПІДОЗРИТИ НАЯВНІСТЬ ІМУНОДЕФІЦИТУ

1. *Бактеріально-вірусні рецидивні інфекції, які характеризуються:*

- а) хронічним перебігом;
- б) неповним видужанням;
- в) нестійкими ремісіями;
- г) рефрактерністю до традиційного лікування;

д) незвичайним збудником (умовно-патогенна мікрофлора, опортуністична інфекція, зі зниженою вірулентністю, із множинною стійкістю до антибіотиків).

2. *Стать, вік, наявність кровних родичів з імунодефіцитом.*

3. *Незвичайні реакції на живі, ослаблені вакцини.*

4. *Дані фізикального обстеження:*

- а) недостатність або затримка розвитку;

- б) зниження маси тіла;
- в) хронічна діарея;
- г) субфебрилітет;
- д) органометалія;
- е) збільшення, недорозвинення або повна відсутність лімфатичних вузлів, мигдаликів, загруднинної залози;
- є) дерматити, шкірні абсцеси;
- ж) кандидоз слизової оболонки порожнини рота;
- з) порушення розвитку лицевого черепа;
- и) природжені вади серця;
- і) низький зріст (карликовість);
- ї) атаксія;
- й) телеангіектазія;
- к) підвищена втомлюваність;
- л) стовщення кінцевих фаланг пальців верхніх кінцівок.

5. Ятрогенні втручання:

- а) хіміотерапія;
- б) спленектомія;
- в) опромінення.

6. Тривалий фізичний і (або) психоемоційний стрес.

7. Алергія.

8. Аутоімунні захворювання.

9. Пухлина.

За наявності в пацієнта клінічних ознак імунодефіциту необхідно провести обстеження імунного статусу.

Імунний статус — це сукупність кількісних і якісних характеристик, що відображають стан імунної системи людини на конкретний момент.

Важко оцінити імунну систему людини. Насамперед варто пам'ятати про існування індивідуальної варіабельності показників імунітету. Необхідно також враховувати, що імунна система — це сітка синхронно працюючих клітин, де зміна одного показника зумовлює компенсаторні реакції цілої низки інших показників і забезпечує повноцінне функціонування системи. При цьому в клінічно здорових осіб можуть бути відсутніми окремі компоненти імунної системи; найчастіше — це різні класи імуноглобулінів або деякі компоненти комплекменту.

Відомо, що імунна система пов'язана насамперед із нервовою й ендокринною системами і функціонує за законами цілісного організму. Функціональна активність імунокомпетентних клітин перебуває під постійним впливом нейроендокринних факторів.

Доведено, що сила імунної відповіді пов'язана з циркадним ритмом заруднинної залози.

Існують вікові відмінності показників імунного статусу. Одні з них істотно змінюються лише в дітей, а потім стабілізуються і практично не змінюються до старості. Інші показники, такі як абсолютний вміст у крові лейкоцитів, лімфоцитів та їх популяцій, із віком поступово знижуються, але при цьому підвищується абсолютний вміст нейтрофілів і IgG.

Вивчення сезонних коливань функціональної активності імунної системи показало, що максимальне значення показників Т- і В-ланок імунітету спостерігають у зимовий період. Зниження кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів відбувається навесні, а В-лімфоцитів — улітку. Виявлено також добові ритми зміни показників імунного статусу: максимальну кількість лімфоцитів спостерігають о 24.00 години, найменшу — у період пробудження.

З огляду на всі особливості функціонування імунної системи і безліч факторів, що визначають параметри імунного статусу, необхідно стандартизувати низку умов проведення імунологічних досліджень: час забору крові, лабораторні методики для зменшення впливу суб'єктивних факторів під час їх проведення тощо.

Як правило, імунолабораторне дослідження проводять з метою:

1. Підтвердити наявність імунодефіциту.
2. Визначити ступінь тяжкості порушень в імунній системі.
3. Виявити порушену ланку.
4. Оцінити можливості добору імунокоректора.
5. Оцінити прогноз ефективності імунотерапії.

На сьогодні існує велика кількість методів оцінювання окремих ланок імунної системи: від порівняно простих до дуже складних і таких, що вимагають великих матеріальних затрат. Практикуючому клінічному імунологу необхідно вибрати найбільш адекватні з наявних методів, виходячи з конкретної клінічної, діагностичної і прогностичної мети. Нижче наведено сучасні підходи, використовувани в практичній медицині під час дослідження імунного статусу пацієнта.

ПЛАН ІМУНОЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Загальний аналіз крові, ШОЕ, С-реактивний білок.
2. Оцінка клітинного (Т-ланки) імунітету:
 - а) кількість популяцій і субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD2, CD3, CD4, CD8); співвідношення $CD4^+/CD8^+$;

б) шкірні тести з так званими гесалл-антигенами¹ (правцевий і дифтерійний токсин, туберкулін, кандида, трихофітон, протей і стрептокок);

в) проліферативна активність у РБТ із ФГА, КонА.

2. *Оцінка гуморального (В-ланки) імунітету:*

а) кількість В-лімфоцитів (CD19, CD20, CD23);

б) рівень сироваткових IgM, IgG, IgA, IgE, sIgA.

4. *Оцінка системи фагоцитів:*

а) кількість нейтрофілів, що фагоцитують, і моноцитів;

б) активність фагоцитозу;

в) киснезалежний метаболізм за НСТ-тестом.

5. *Оцінка системи комплементу:*

а) визначення кількості С3;

б) визначення кількості С4;

в) визначення рівня загального комплементу за СН50.

За необхідності більш глибокого вивчення імунного статусу оцінюють:

1. Кількість і функцію ПК-клітин (CD16/CD56);

2. НLA-фенотип.

3. Продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-2, γ -ІНФ, ПНФ- α , ІЛ-8, ІЛ-12).

4. Продукцію протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13).

5. Наявність специфічних аутоантитіл.

6. Наявність специфічної клітинної сенсibilізації.

7. Наявність Т- і В-клітин з ознаками активації (DR, CD25, CD71).

Таким чином, клінічний імунолог, аналізуючи цілу низку показників імунного статусу, має можливість виявити окремі види імунопатології. Цей розділ роботи лікаря є по суті одним із найважливіших, тому що від правильності і точності діагностики багато в чому залежить подальша ефективність лікування при тих захворюваннях, в основі яких лежать порушення функції імунної системи.

Однак зазначені параметри імунного статусу необхідно розглянути досить критично, оскільки вони можуть служити орієнтиром, але не абсолютним під час встановлення діагнозу, що базується насамперед на клінічних проявах.

Оскільки імунна система функціонує комплексно, на основі поєднаних функцій багатьох підсистем, аналіз імунограми треба

¹ Антигени, до яких в організмі людини повинна зберігатись імунологічна пам'ять.

проводити з урахуванням всіх отриманих показників і насамперед клініки захворювання.

Рекомендації, якими необхідно керуватися під час інтерпретації імунограм (К.А. Лебедев):

1. Повноцінну інформацію можна одержати, проводячи аналіз імунограми в комплексі з оцінюванням клінічної картини даного пацієнта.

2. Комплексний аналіз імунограми більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо.

3. Реальну інформацію в імунограмі несуть лише стійкі виражені зрушення показників.

4. Аналіз імунограми в динаміці більш інформативний як у діагностичному, так і в прогностичному відношенні, ніж одноразово отримана імунограма.

5. Здебільшого аналіз лише однієї імунограми дає можливість зробити лише орієнтовні, а не безумовні висновки діагностичного і прогностичного характеру.

6. У висновку, який складають на підставі клінічної картини й аналізу імунограми, провідним повинен бути клінічний діагноз.

7. Відсутність зсувів імунограми за наявності клінічної картини запального процесу треба трактувати як атипову реакцію імунної системи, яка є обтяжливою ознакою перебігу процесу.

8. Оцінювання імунного статусу — не єдиний, але один із найважливіших етапів виявлення хвороб, в основі яких лежать порушення в імунній системі людини.

Для встановлення остаточного діагнозу імунопатології або висновку про роль імунних порушень у патогенезі різних захворювань рекомендують проведення наступних етапів досліджень (за Р.Я. Мешковою та співавт.):

I. Аналіз анамнезу.

1. З'ясування спадкової схильності до імунопатології (хронічні, генералізовані інфекції; підвищена частота злоякісних новоутворень, соматичні вади розвитку).

2. Перенесені інфекції, гнійно-запальні процеси (частота, переважна локалізація).

3. Неприятливі фактори зовнішнього середовища, роботи і проживання (постійний контакт із хімічними речовинами, ліками, біологічними препаратами; вплив іонізуючого випромінювання, магнітного поля, високих або низьких температур, постійних стресових ситуацій).

4. Перенесені інтоксикації, хірургічні втручання, травми, порушення травлення.

5. Хронізація соматичного захворювання, гарячка неясної етіології, нез'ясована втрата маси тіла, тривала діарея.

6. Тривала терапія: цитостатиками, променева і гормональна, антибіотиками.

7. Належність до груп ризику (наркоманія, хронічний алкоголізм, тютюнопаління).

8. Епізоди алергійних реакцій (сезонність, вік, алергізівний фактор).

9. Реакції на переливання крові і її продуктів.

10. Патологія вагітності (безплідність, аборти).

II. Клінічне обстеження.

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

2. Шкіра (тургор, пустулярні висипання, екзема, дерматит, новоутворення, геморагічна пурпура, петехіальна висипка).

3. Слизові оболонки і пазухи (кандидоз, виразки, сухість, запалення, гінгівіт, гайморит, ціанотичні макули або папули).

4. Бронхолегенева система (запальні, обструктивні процеси, бронхоектази, фіброз).

5. Травна і видільні системи (запальні процеси, дискінезія, гепатомегалія, патологія жовчовивідних, сечовивідних шляхів та статевих органів).

6. Нейроендокринна система (запальні процеси центральної і периферійної нервової системи, ендокринопатії, вади розвитку).

7. Опорно-руховий апарат (запальне ураження суглобів і кісток, деструкції, порушення рухової функції).

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

9. Злоякісні новоутворення.

10. Типові клінічні прояви відомих імунопатологічних синдромів.

III. Імунолабораторне дослідження (див. с. 176).

РОЗДІЛ 15. РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛІВ ПРО ПЕРВИННИЙ І ВТОРИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ

Завершуючи огляд первинних і вторинних імунодефіцитів, хотілося б зробити деякі узагальнення з урахуванням рекомендацій Комітету з клінічної і лабораторної імунології Американської академії алергології, астми й імунології.

ПОРУШЕННЯ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ

Клінічна оцінка

1. Перші клінічні прояви, як правило, з'являються незабаром після народження або в перші роки життя. Однак можливий початок розвитку первинного гуморального імунодефіциту й у більш пізньому віці.

2. Наявність імунодефіциту асоціюється зі статтю дитини, віком хворого, застосуванням живих вакцин для імунізації і зі схильністю до інфекційних захворювань.

3. Недостатність гуморального імунітету характеризується рецидивними інфекціями з перебігом тяжкого ступеня, зумовленими переважно інкапсульованими бактеріальними мікроорганізмами, — загальна клінічна ознака гуморального імунодефіциту.

4. Надзвичайно важливою обставиною, що дозволяє запідозрити первинний імунодефіцит, є наявність у сімейному анамнезі вказівок на подібні захворювання у чоловіків.

5. Під час фізикального обстеження хворих необхідно звертати увагу на затримку фізичного й розумового розвитку, зниження маси тіла, збільшення або повну відсутність лімфатичних вузлів, органомегалію, дерматити, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, зріст, стовщення кінцевих фаланг пальців верхніх кінцівок і апатичність.

Специфічна лабораторна діагностика

1. Для адекватного оцінювання гуморальної імунної відповіді в лабораторії необхідно мати віковий контроль.

2. Дуже важливо в таких хворих проводити повні дослідження крові з морфологічною оцінкою.

3. Визначення сироваткових імуноглобулінів як єдиний тест може не дозволити встановити діагноз гуморального імунодефіциту.

4. Титри сироваткових ізогемаглютинінів є надзвичайно інформативним скринінговим тестом для оцінки здатності дитячого

організму продукувати антитіла. Цей тест можна проводити, починаючи з 4—6-місячного віку.

5. Для встановлення діагнозу гуморальної недостатності імунітету важливим є визначення порушення продукції специфічних антитіл, що ґрунтується на виявленні антитільної відповіді до і після імунізації (вакцинації).

6. Визначення субкласів IgG не можна використати як скринінговий тест; крім того, воно є не більш інформативним, ніж просте визначення тотального сироваткового IgG.

7. Необхідно проводити тестування хворих із підозрою на недостатність гуморального імунітету на ВІЛ-інфекцію.

Лікування

1. Хворим із порушенням специфічної гуморальної імунної відповіді, включаючи продукцію IgG, треба проводити внутрішньовенну замісну терапію імуноглобуліном.

2. Внутрішньовенна замісна терапія імуноглобуліном у хворих із нормальним гуморальним імунітетом, але з рецидивними інфекціями, особливо ураженням верхніх дихальних шляхів, не має науково обґрунтованої бази.

3. Замісну внутрішньовенну терапію імуноглобуліном треба починати з дози 200—400 мг/кг 1 раз на 3—4 тиж. Цю схему використовують найчастіше. Додаткові, більш високі дози або більш короткі інтервали в деяких хворих можуть дати позитивний ефект.

4. Замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном при гуморальному імунодефіциті необхідно проводити тривалий час.

5. Хворим, які одержують внутрішньовенно імуноглобулін із замісною метою, необхідно проводити додаткову терапію системними антибіотиками. Особливо це стосується хворих із хронічними інфекційними захворюваннями легенів і синуситами.

6. Стосовно хворих із повною відсутністю сироваткових імуноглобулінів необхідно уникати застосування живих, атенуйованих вірусних вакцин.

7. Необхідно проводити роз'яснювальні бесіди з родичами хворих із хронічними патологіями і недостатністю гуморального імунітету; подібні освітні програми будуть сприяти більш ефективному лікуванню таких хворих.

Під час імунолабораторного обстеження хворих із підозрою на гуморальний імунодефіцит важливим є визначення типу агаммаглобулінемії в конкретного хворого. Більш того, на сьогодні можливим є проведення пренатальної діагностики деяких форм гуморального імунодефіциту, що може допомогти батькам зробити свій вибір.

Щодо взаємовідносин лікарів різних спеціальностей у процесі виявлення хворих із порушеннями гуморального імунітету, потрібно зазначити наступне. У тому разі, коли в лікаря будь-якого фаху є хворий із тяжкими рецидивними інфекціями, які не піддаються традиційному лікуванню, він, безумовно, повинен направити хворого на консультацію до імунолога-алерголога для оцінки його гуморального імунітету. Якщо в такого хворого підтверджується наявність гуморального імунодефіциту, то його повинен спостерігати і лікувати імунолог-алерголог. Якщо такого хворого спостерігає лікар, який запідозрив гуморальний імунодефіцит (з огляду на те, що гуморальні імунні дефекти проявляються хронічними формами захворювання), необхідним є контакт між лікарем-куратором й імунологом-алергологом. І нарешті, важливою є та обставина, що в процесі спільного лікування хворого імунологом-алергологом і дільничним терапевтом може виникнути необхідність у консультаціях фахівців — оториноларинголога, лікаря-інфекціоніста, гематолога, онколога, пульмонолога, гастроентеролога, хірурга і лікарів іншого профілю.

ПОРУШЕННЯ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ

Клінічна оцінка

1. Перші клінічні прояви, як правило, з'являються незабаром після народження або в перші роки життя, однак можливим є початок первинного клітинного імунодефіциту й у більш пізньому віці.
2. Наявність імунодефіциту асоціюється зі статтю дитини, віком хворого, застосуванням живих вакцин і схильністю до інфекційних захворювань.
3. Найбільш загальною клінічною ознакою дефіциту клітинного імунітету є рецидивні тяжкі інфекції, але, на відміну від порушення гуморального імунітету, це насамперед опортуністичні інфекції, вірусні захворювання і мікози.
4. Надзвичайно важливим для діагностики клітинного імунодефіциту є вказівка в сімейному анамнезі на наявність подібних захворювань у чоловіків.
5. Під час фізикального обстеження хворих із підозрами на недостатність клітинного імунітету необхідно звертати увагу на наступні ознаки: затримку у фізичному і розумовому розвитку, втрату маси тіла, збільшення або відсутність лімфатичних вузлів, органомегалію, дерматити, петехії, порушення розвитку лицевого черепа, вади серця, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, карликовість або

низький зріст, стовщення кінцевих фаланг пальців верхніх кінцівок, атаксію, телеангіектазію і, нарешті, апатичність.

Специфічна лабораторна діагностика

1. Необхідним є повний розгорнутий аналіз крові з підрахунком абсолютної кількості лімфоцитів і їх морфологічною оцінкою.

2. Важливим скринінговим методом виявлення дефектів клітинного імунітету є шкірні тести гіперчутливості сповільненого типу з recall-антигенами (очишений туберкулін, *Candida albicans*, правцевий і дифтерійний токсин, *Trichophyton*, протей, стрептокок).

3. Для адекватного оцінювання функції клітинного імунітету і його кількісних показників необхідно проводити віковий контроль.

4. Під час оцінювання клітинного імунітету необхідно, з одного боку, підраховувати кількість клітин імунної системи за допомогою моноклональних антитіл, які дозволяють виявити поверхневі клітинні маркери, що одержали назву кластерів диференціювання; а з іншого — проводити функціональні тести для встановлення функцій Т-лімфоцитів, наприклад реакцію проліферації лімфоцитів у присутності мітогенів, антигенів і алогенних клітин.

5. Під час обстеження хворих із підозрою на дефіцит клітинного імунітету так само, як і під час обстеження хворих із підозрою на дефіцит гуморального імунітету, необхідно виявляти ВІЛ-інфекцію.

Лікування хворих із клітинним імунодефіцитом, відновлення клітинного імунітету проводять лише в спеціалізованих центрах, і залежить воно від типу клітинного імунодефіциту. У будь-якому разі всі препарати крові, які одержують хворі з підозрою на клітинний імунодефіцит, необхідно піддавати спеціальному обробленню, щоб вони не містили алогенних лейкоцитів і вірусів.

Сучасні методи лікування хворих із клітинним імунодефіцитом включають:

1. Пересадження HLA-ідентичного кісткового мозку від сиблінгів.

2. Пересадження HLA-гаплоідентичного кісткового мозку від батьків.

3. Пересадження кісткового мозку, позбавленого Т-клітин.

4. Пересадження HLA-сумісного неродинного кісткового мозку.

5. Замісну терапію ферментами, наприклад при дефіциті аденозиндезамінази.

6. Замісну терапію стовбуровими клітинами, отриманими з плацентарної крові.

7. Генну замісну терапію.

Донорські лімфоцити, які пересаджують, можуть містити або тільки Т-клітини, або Т-клітини разом із В-клітинами. Безумовно, це буде впливати на ведення такого хворого. У деяких випадках необхідна внутрішньовенна замісна терапія імуноглобулінами, особливо в разі пересадження їм лише Т-лімфоцитів. Крім того, хворим із порушеннями клітинного імунітету також показана комплексна антибіотикотерапія.

За наявності у хворого клітинного імунодефіциту, так само як і при гуморальному імунодефіциті, необхідно уникати введення живих вірусних вакцин.

У лікуванні хворих із клітинним імунодефіцитом не менш важливими, ніж при гуморальному імунодефіциті, є освітні програми, а також генетичне консультування хворого та його родини.

Нині пренатальний діагноз деяких форм клітинного імунодефіциту розглядають як можливість надання інформації батькам, що можуть взяти її до уваги і зробити свій вибір. Крім того, зараз існують молекулярно-генетичні методи, які дають змогу визначити деякі форми клітинного імунодефіциту.

Дуже важливо, щоб лікарі різних спеціальностей, у яких на прийомі опиняться хворі, і насамперед діти, які страждають від тяжких поворотних інфекцій, запідозрили в них можливість ураження клітинного імунітету. Такі діти потребують консультації імунолога-алерголога, який зобов'язаний оцінити імунний статус, застосувати спеціальні імунологічні і клінічні тести для визначення клітинного імунітету і брати участь у лікуванні такого хворого. Оскільки лікування хворих із клітинним імунодефіцитом тривале і навіть після проведення пересадження кісткового мозку функція пересаджених лімфоцитів відновлюється не відразу (іноді для цього потрібно приблизно два роки), протягом цього періоду імунолог-алерголог постійно повинен спостерігати хворого, спілкуватися з лікарем-куратором, щоб вчасно проконсультувати сімейного або дільничного лікаря щодо того, які заходи необхідно призначати хворому з клітинним імунодефіцитом.

За деяких обставин, так само як і при гуморальному імунодефіциті, для імунолога-алерголога і сімейного лікаря також може знадобитися консультація фахівців із виявлення антигенів гістосумісності (наприклад у разі пересадження кісткового мозку), а також з генної терапії, генетики, розладів метаболізму або фахівців з інших галузей медицини.

ПРИРОДЖЕНИЙ І НАБУТИЙ ДЕФІЦИТ КОМПОНЕНТІВ КОМПЛЕМЕНТУ

Природжений (первинний) дефіцит компонентів комплементу зустрічається надзвичайно рідко.

Водночас описано набуті (вторинні) дефіцити практично всіх компонентів комплементу.

Найчастіше виявляють дефіцити ранніх компонентів комплементу — C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, які асоціюються із системним червоним вовчаком, гломерулонефритом та меншою мірою із піогенними інфекціями.

Дефіцит C3-компонента комплементу асоціюється з тяжкими піогенними інфекціями, гломерулонефритом і системним червоним вовчаком.

Дефіцити кінцевих компонентів комплементу — C5—C9 — асоціюються, як правило, із дисемінованою гонококовою рецидивною інфекцією.

Щодо альтернативного шляху активації комплементу, слід зазначити, що **дефіцит фактора D** асоціюється з поворотною піогенною інфекцією, пропердину — із поворотною піогенною інфекцією і фульмінантною формою менінгококцемії, а **дефіцит фактора H** — із піогенною інфекцією і гломерулонефритом.

Природжений дефіцит C1-ІНГ комплементу асоціюється зі спадковим ангіоневротичним набряком, а **набутий дефіцит C1-ІНГ** комплементу, як правило, спостерігають у хворих із лімфопроліферативними порушеннями.

Специфічні діагностичні тести. Найінформативнішим скринінговим тестом для виявлення дефіциту комплементу є **гемолітичний тест — СН-50**.

За нульового СН-50 варто думати про дефіцит перших восьми компонентів комплементу — від C1 до C8, а якщо він становить 25–50% від норми — про дефіцит C9.

Дефіцит фактора D і пропердину не виявляють методом СН-50.

Дефіцит фактора I, або фактора H, асоціюється зі споживанням C3 комплементу і зниженням рівня СН-50.

Дефіцит C1-ІНГ комплементу асоціюється зі зниженням рівня C4 і може бути виявлений за допомогою функціонального методу або кількісного визначення специфічного білка. У 85% хворих із дефіцитом C1-ІНГ рівень білка знижений, а в 15% — нормальний або підвищений, що вимагає для підтвердження діагнозу застосування функціонального методу.

Нормальний рівень С3 і С4 за негативного результату тесту СН-50 є переконливим доказом природженого дефіциту компонентів комплементу. У той самий час знижена кількість С3 і (або) С4 із негативним результатом СН-50 свідчить про те, що в даній ситуації відбулося споживання комплементу.

Оцінювання специфічних компонентів комплементу і їх недостатності треба проводити в спеціалізованих лабораторіях.

Лікування. Специфічного лікування природженого дефіциту компонентів комплементу немає. При дефіциті С1-ІНГ комплементу введення напівсинтетичного андрогену (наприклад даназолу) асоціюється зі зниженням у хворих частоти розвитку ангіоневротичного набряку і підвищенням рівня С1-ІНГ комплементу (докладніше див. відповідний розділ). Використання цих препаратів у дітей не рекомендують через їх андрогенну дію. Знання того, що даний хворий має порушення в системі комплементу, надзвичайно важливі для лікаря-куратора, тому що свідчать про високий ризик розвитку тяжких інфекцій, і тому можуть знадобитися більш активні заходи лікування хворих. Хворі з дефіцитом ранніх компонентів комплементу належать до групи ризику розвитку аутоімунних захворювань, зокрема системного червоного вовчака або гломерулонефриту.

Хворих із природженими або набутими порушеннями системи комплементу з метою профілактики відповідних захворювань можна імунізувати вакцинами пневмококів, *Haemophilus influenzae* і *Neisseria meningitidis*. Для встановлення діагнозу порушення в системі комплементу важливою є інформація в сімейному анамнезі про можливий дефіцит компонентів комплементу в когось із родичів.

Оскільки активність компонентів комплементу надзвичайно швидко знижується після забору крові за кімнатної температури, це часто може бути причиною неправильних результатів досліджень. Найчастішою причиною низьких показників або навіть відсутності активності комплементу за методом СН-50 є те, що не в усіх лабораторіях дотримують певних інструкцій для одержання матеріалу і проведення таких досліджень. Тому у разі низьких значень СН-50 необхідно дуже ретельно провести додаткові дослідження.

На даний момент отримано очищений С1-ІНГ комплементу і розпочато його використання в лікуванні природженого ангіоневротичного набряку. Крім того, розробляють способи генної терапії дефіциту компонентів комплементу, і це може бути згодом альтернативним методом лікування таких хворих.

Говорячи про взаємодію лікарів різних спеціальностей, необхідно зазначити, що якщо лікар будь-якого фаху буде спостерігати хворого з рецидивними інфекціями, то він зобов'язаний запідозрити

порушення в системі імунітету, зокрема в системі комплементу. Такого хворого повинен проконсультувати імунолог-алерголог для виявлення того чи того рівня порушення в системі імунітету і його оцінки. Хворих із явищами ангіоневротичного набряку також повинен проконсультувати імунолог-алерголог для оцінки природженого або набутого імунодефіциту С1-ІНГ комплементу.

Хворих із дефіцитом комплементу повинні спостерігати і лікувати імунологи-алергологи.

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ФАГОЦИТОЗУ

За даними спостережень, захворювання, що розвиваються на тлі різних форм нейтропенії, виявляють порівняно часто, хоча спадкові форми дисфункції нейтрофілів спостерігають рідко.

Однією із найважливіших клінічних ознак дефіциту фагоцитозу є рецидивні інфекції, спричинені стафілококами або грамнегативними бактеріями, а також аспергілами чи іншими грибами.

Під час фізикального обстеження хворих із підозрою на порушення функції фагоцитів особливу увагу варто звертати на поверхневі і більш глибокі шкірні абсцеси, а також на органомегалію.

Зі специфічних лабораторних методів обстеження хворих із підозрою на дисфункцію фагоцитів найважливішим скринінговим методом є підрахунок кількості нейтрофілів. Виявлене зменшення кількості нейтрофілів вимагає додаткового обстеження хворих за допомогою спеціальних методів визначення морфології нейтрофілів і оцінювання їх хемотаксису. Хворих із симптоматикою рецидивних опортуністичних бактеріальних інфекцій, мікозів і нормальною кількістю лейкоцитів треба обстежити за допомогою спеціальних методів, які виявляють стан киснезалежного метаболізму фагоцитувальних клітин, зокрема із застосуванням так званого НСТ-тесту для діагностування хронічної гранулематозної хвороби. Хворих із збільшеною протягом тривалого часу кількістю нейтрофілів також треба обстежити спеціальними методами визначення поверхневих нейтрофільних глікопротеїнів для виявлення дефіциту лейкоцитарної адгезії.

Лікування. Освітні програми для хворих із порушенням фагоцитарної функції і для їх батьків дозволяють таким родинам більш ефективно пристосуватися до хронічного захворювання. Нині відсутні специфічні терапевтичні підходи до лікування хворих із порушенням фагоцитозу, за винятком хворих із хронічною гранулематозною хворобою. У таких хворих в останні роки зазначено терапевтичний ефект застосування γ -ІНФ. Лікування більшості

хворих із порушенням фагоцитарної імунної функції полягає лише в застосуванні додаткових неспецифічних методів і відповідної антибіотикотерапії. Варто пам'ятати, що причини порушення фагоцитозу можуть бути не пов'язаними з природженим дефектом, а мати вторинний характер.

Нині розробляють підходи до генної терапії. У разі її ефективності вона може стати альтернативним методом лікування дефіциту фагоцитозу, що буде мати революційне значення в боротьбі з цією патологією.

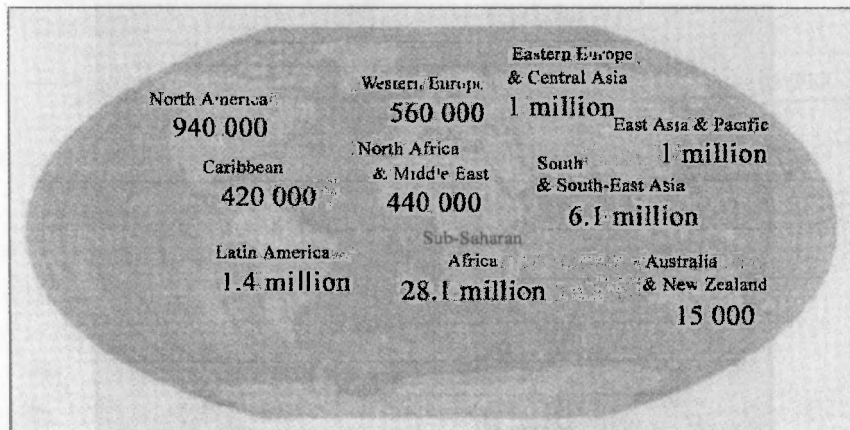
Що стосується взаємодії лікарів різних спеціальностей, то так само, як і при інших формах імунодефіциту, всі хворі з рецидивними інфекціями потребують консультації імунолога-алерголога для оцінки функції фагоцитів. Імунолог-алерголог володіє спеціальними методами оцінки стану хворого, встановлення діагнозу і лікування хворих з імунними розладами фагоцитозу. Оскільки фагоцитарні імунні порушення проявляються у вигляді хронічних захворювань, то так само, як у разі інших імунодефіцитів, надзвичайно важливим є тривалий контакт між сімейним лікарем, лікарями інших спеціальностей, дільничним лікарем і імунологами-алергологами для проведення тривалого спостереження таких хворих. Так само, як і при інших імунодефіцитах, за деяких обставин імунолог-алерголог і дільничний лікар будуть мати необхідність проконсультувати хворих у фахівців з інфекційних захворювань, порушення метаболізму, гематологів, онкологів, гастроентерологів тощо.

РОЗДІЛ 16. ВІЛ-ІНДУКОВАНА ХВОРОБА

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) — це ретровірус, який належить до підродинои лентивірусів, спричинює тривалу прогресуючу хворобу, що призводить до руйнування імунної системи. Наприкінці 2001 року кількість інфікованих ВІЛ становила 40 млн чоловік (мал. 17).

Відомі 7 видів лентивірусів. Захворювання, зумовлене лентивірусами, мають низку спільних рис:

- генез хвороби опосередкований передусім імунними механізмами;
- початок захворювання зазвичай клінічно безсимптомний (у частини інфікованих спостерігають короткочасний синдром гострої інфекції);
- від моменту зараження до появи клінічних ознак (опортуністичні інфекційні захворювання, онкологічні хвороби тощо)



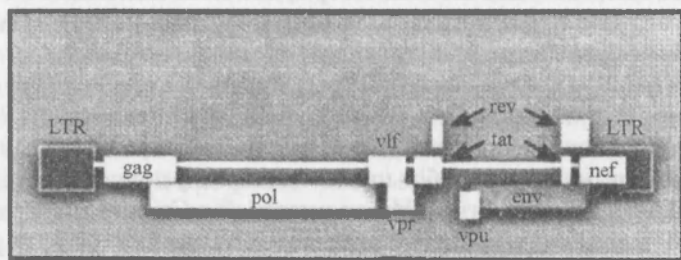
Мал. 17. Кількість людей, інфікованих ВІЛ (Е.Н. Moylett, W.T. Shearer, 2002)

минає багато часу (до 10 років і більше); клінічні порушення посилюються повільно.

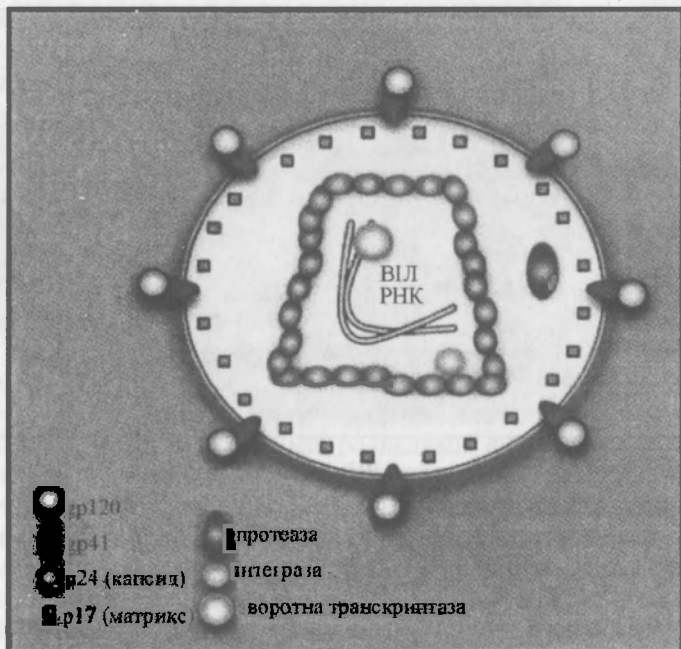
Для ретровірусів характерна висока частота генетичних змін у процесі реплікації. Саме щодо них увели поняття квазі-видів (істотні відмінності мають нащадки першої генерації). Частота мутацій при реплікації ВІЛ становить 10^4 – 10^5 на геном. Через те що геном у ВІЛ містить 10^4 нуклеотидів, під час кожної реплікації трапляється як мінімум одна помилка. Виділення вірусу з крові в осіб, інфікованих ВІЛ або хворих на СНІД, дозволяє виявити декілька його варіантів.

Геном ВІЛ містить три структурних гени: gag, pol, env та гени, що кодують регуляторні білки (мал. 18).

Схематично структура ВІЛ представлена на мал. 19.



Мал. 18. Структура вірусу імунодефіциту людини (J. Chinen, W.T. Shearer, 2002)



Мал. 19. Протеїни вірусу імунодефіциту людини (J. Chinen, W.T. Shearer, 2002)

У табл. 11 подано перелік структурних генів і генних продуктів ВІЛ-1.

Сьогодні виділяють 2 типи вірусу ВІЛ: ВІЛ-1 та ВІЛ-2. На підставі гомології між генами оболонки виділено: групу М, яка складається з 8 підтипів (А, В, С, D, Е, F, G, H) і групи І, О.

Треба зазначити доволі чіткі географічні межі підтипів ВІЛ: В — в більшій частині Європи і США; В, С, Е — у Скандинавії. В Африці та в Азії, за даними деяких дослідників, виявлено більшу кількість підтипів (А, В, С, D, Е тощо) ВІЛ-1. Група О зустрічається більш обмежено. Наприклад, навіть у Камеруні її частота становила 8—10% загальної кількості серопозитивних осіб. Разом з тим слід зазначити, що зареєстрований процес збільшення меж ареалу поширення підтипів вірусу ВІЛ-1 продовжується. Нехарактерні для Європи підтипи ВІЛ-1 виявлено в деяких країнах континенту. Нині в Україні в різних регіонах знайдено різні субтипи ВІЛ. 85% сироваток з Миколаєва мають найбільшу реактивність з пептидами ВІЛ підтипу В. Сироватки з Одеси та Донецька належать до груп кросреагуючих сироваток, або

Таблиця 11. Структурні протеїни ВІЛ-1 (W.D. Hardy, 1996)

| Гени | Структура | Протеїни | Попередники |
|------|------------------------------|----------|-------------|
| gag | Матрикс | p17 | pr55gag |
| gag | Капсид | p24 | |
| gag | Нуклеокапсид | p9 | |
| pol | Протеаза | p10 | |
| pol | Зворотна транскриптаза | p50 | |
| pol | Інтеграза | p32 | |
| env | Зовнішній глікопротеїн | gp120 | gp160env |
| env | Трансмембранний глікопротеїн | gp41 | |

сироваток, що найбільш інтенсивно реагують з пептидом субтипу С. Дивергенція підтипів ВІЛ може відбуватися через різні причини. Під час обстеження 14 осіб, що мешкають у Беніні, методом ПЛР в одній пробі виявлено наявність послідовностей ВІЛ груп М та О. Таким чином, доведено, що Бенін — п'ята країна, де визначено подвійне інфікування генетично різноманітними підтипами ВІЛ-1. Раніше цей феномен спостерігали в мешканців Камеруну, Габону, Екваторіальної Гвінеї та Нігерії. Центр із контролю і профілактики захворювання в 1996 р. сповістив про перший випадок ВІЛ-1 групи О в США. Хворого було виявлено в Лос-Анджелесі, куди він прибув у 1994 р. із Західної Африки. Слід зазначити, що за межами Африки (Анголи та Мозамбіку) ВІЛ-2 сьогодні поширюється в Індії.

ВІЛ-1 та ВІЛ-2 генетично дуже споріднені, володіють антигенними перехрестями і містять низку однакових рецепторів. З досвіду вивчення ВІЛ у Західній Африці стало зрозуміло, що вищезазначені типи вірусів передаються одними і тими самими шляхами. Проте частота статевого та перинатального інфікування при інфекції ВІЛ-2 значно нижча, ніж при ВІЛ-1. Обстеження проституток з 1985 р. по 1994 р. показало можливість появи супер-інфекції. При цьому зареєстровано залежність від віку, національності та тривалості заняття проституцією. Помічено, що в деяких випадках інфікування ВІЛ-2 може мати протективне значення при інфікуванні ВІЛ-1. До цього часу невідомо, наскільки істотно відрізняються підтипи ВІЛ-1 за біологічними властивостями. В експерименті доведено, що підтип І гірше реплікується в лімфоцитах та моноцитах/макрофагах, ніж

ВІЛ-1 підтипу В. Паралельно треба зазначити тропізм ВІЛ підтипу Е до клітин Лангерганса статевих органів, що, ймовірно, зумовлює більш інтенсивну передачу вірусу цього підтипу статевим шляхом. Відзначено, що може існувати визначений зв'язок підтипів ВІЛ-1 з окремими соціальними групами населення.

Цикл життя ВІЛ-1 складається з:

1. Прикріплення віріону.
2. Проникнення його в клітину.
3. Зворотної транскрипції РНК вірусу.
4. Інтеграції противірусної ДНК в геном клітини хазяїна.
5. Транскрипції і трансляції вірусних білків, геномної РНК.
6. Збирання віріону.
7. Виходу віріону з інфікованої клітини.

Після прикріплення вірусу, опосередкованого взаємодією вірусного gp120 з CD4 мембранним рецептором клітини до клітини, їхні мембрани зливаються. У цьому процесі велике значення має і gp41. На сьогодні є повідомлення про ідентифікацію кофакторів проникнення ВІЛ-1 у клітини. Виявлено, що білок фузин у комбінації з молекулами CD4 бере участь в адсорбції і проникненні ВІЛ-1 у клітини. Можливість клінічного застосування цього відкриття (тобто блокування взаємодії фузину з оболонковими білками ВІЛ) недостатньо з'ясовано, оскільки фузин у нормі експресується на клітинах, тому функціональні наслідки його блокади невідомі. Відомо, що цей фактор присутній у багатьох людських клітинних лініях або еритроцитах, він зв'язаний з плазматичною мембраною, резистентний до протеолітичної дії ферментів. Необхідно зазначити, що обидва типи ВІЛ мають певні відмінності у факторах злиття. Так, деякі клітинні лінії стійкі до ВІЛ-2, але не до ВІЛ-1. Споріднені до фузину рецептори ІЛ-8 дали змогу ідентифікувати ще фактори злиття, що мають значення при первинній ВІЛ-1 інфекції. Встановлено, що рецептори хемокінів CXCR4 та CCR5 сприяють проникненню вірусу ВІЛ-1 у клітину.

Реплікація вірусу починається з продукування одноланцюгової ДНК — копії вірусної РНК, що опосередковано ВІЛ-1 кодуваною зворотною транскриптазою. Друга нитка ДНК також копіюється зворотною транскриптазою при дії рибонуклеази Н, яка частково деградує матричну РНК (мРНК). Двоспіральна ДНК, точна копія оригіналу РНК, містить також довгі термінальні повторення (LTR) у кожному кінці ДНК. Ця вірусна ДНК вбудовується в геном клітини хазяїна вірусною інтегразою, ферментом, що кодується геномом pol. Необхідно зазначити, що в клітинах зазвичай міститься

інтегрована вірусна ДНК у значній кількості. Інтегровану вірусну ДНК у геномі хазяїна називають провірусом. Фенотипова експресія генів ВІЛ стимулюється спочатку дією факторів транскрипції хазяїна та активацією їх LTR. Перша мРНК завдовжки 2,0 кБА і кодує Tat, Rev, Nef, що регулюють синтез білків. Згодом, на більш пізніх стадіях, експресуються структурні й ензиматичні гени (env, gag, pol), що дозволяє зібрати нові віріони. Перехід від синтезу ранніх регулівних протеїнів до синтезу пізніх структурних генних продуктів залежить від Rev-білка. Продукти генів env — це основні глікопротеїни оболонки вірусу. Вони синтезуються як gp160-попередник, який згодом розщеплюється клітинними протеазами в комплекс Гольджи на gp120 і gp41. Так само білки Gag утворюються з білка-попередника, який розщеплюється під дією вірусної протеази на p24-, p17-, p9- і p7-фрагменти. Є відомості про те, що відміна оброблення p17 впливає на збирання віріону і його інфекційність. Збирання інфекційного віріону відбувається поетапно. Проходячи крізь плазмову мембрану, віріони отримують ліпідну мембрану та синтезовані глікопротеїни гена env.

Інфікування ВІЛ перебігає тривало, призводить до руйнування CD4⁺-клітин людини.

В імунопатогенезі захворювання великого значення надають стану інфікованого організму, його клітин-мішеней, особливостям вірусу, який інфікував організм, шляху передачі інфекції. Є декілька шляхів передачі ВІЛ-інфекції (табл. 12).

У деяких випадках у певних соціальних групах населення можуть поєднуватися декілька шляхів передачі інфекції (ін'єкційні наркомани, ув'язнені).

Як правило, розвиток епідемії починався з інфікування саме цих груп ризику і тільки потім на перше місце виходили гетеро-

Таблиця 12. Шляхи передачі ВІЛ-інфекції

| Шляхи передачі | Групи ризику |
|----------------|--|
| Статевий | Гомосексуалісти Гетеросексуали, сексуально нерозбірливі, що мають багато статевих контактів, не притримуються моногамії, не користуються засобами захисту Особи, що мали статеві контакти з ВІЛ-інфікованими |
| Парентеральний | Ін'єкційні наркомани Хворі, яким переливали кров та її препарати Особи, яким трансплантовано органи або тканини Жінки, яким проводили операцію штучного запліднення |
| Вертикальний | Від інфікованої матері до плода або дитини |

Таблиця 13. Реалізація шляхів передачі ВІЛ-інфекції (ВООЗ, 1994)

| Шляхи передачі | Ефективність передачі, % | Відсоток усіх інфікованих, % |
|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Статевий | Від 0,1 до 1,0 | 80—90 |
| З кров'ю при переливанні | Понад 90 | 3—5 |
| Шприцова наркоманія | Від 0,5 до 1,0 | 3—10 |
| Медичні інструменти | До 0,5 | До 0,1 |
| Перинатальний | Від 15 до 45 | До 0,1 |

сексуальні контакти. На сьогодні частота інфікування статевим шляхом становить більше ніж 80 % усіх випадків ВІЛ-інфікування (табл. 13). З них 82,6 % — випадки інфікування внаслідок гетеросексуальних, 17,4 % — гомосексуальних контактів, незважаючи на те що ймовірність ризику інфікування при одноразовому статевому контакті набагато нижча, ніж при переливанні крові або при перинатальному способі інфікування. Тому не можна недооцінювати ступінь ризику інфікування цим шляхом (як і при шприцевій наркоманії), якщо враховувати багаторазовість таких контактів з імовірним джерелом або джерелами інфекції.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Специфічна діагностика ВІЛ-інфекції ґрунтується на визначенні специфічних антигенів, фрагментів ДНК і РНК, дії вірусів (культури клітин), а також детекції антитіл (сумарних і до окремих антигенів, епітопів антигенів вірусу) класів G і M.

Вірусне навантаження виявляють переважно двома різними методами: за допомогою визначення вірусу в культурах клітин і молекулярних (ПЛР) методів. Для цього можна використати як лімфоцити, інфіковані ВІЛ, так і неклітинну частину крові (сироватку, плазму, що містять віріони збудника). Обидві частини крові досліджують на наявність ВІЛ вищевказаними методами з використанням отриманих даних як прогностичних.

Виявлення ВІЛ методом культивування клітин

Спочатку цю техніку використовували, щоб встановити ВІЛ-1 як причину СНІДу. Мононуклеари ВІЛ-інфікованих пацієнтів культивували в живильному середовищі разом з лімфоцитами здорових донорів, попередньо стимульованих фітогемаглютиніном з

лодаванням ембріональної телячої сироватки, L-глутаміну, ІЛ-2. Ідентифікація позитивних культур можлива протягом 10 днів. Негазивний результат — через 1—1,5 міс.

Згодом було розроблено методи, за допомогою яких визначають відносну кількість вірусу в клітинах або сироватці. Для цього 10—20⁶ лімфоцитів донора культивують з послідовно зменшуваними кількостями (10⁶; 10⁵; 10⁴; 10³; 10²; 10¹) моноклеарних клітин осіб, інфікованих ВІЛ, або розведеннями плазми, одержаної від даних пацієнтів. Позитивна культура (виявлення р24 тощо) з найменшою кількістю клітин або найбільшим розведенням плазми після 7, 14 днів культивування характеризує кількість вірусу в пацієнта.

Виявлення антигенів ВІЛ

Визначення р24 за допомогою твердофазового імуноферментного методу з нанесенням на тверду фазу антитіл до даного антигену.

Визначення протівірусної ДНК, геномної РНК ВІЛ

Дослідження визначення РНК ВІЛ віріонів у плазмі (зовнішня наявність) за допомогою ПЛР використовують у різних клініках. Кожні тест-системи мають специфічні характеристики, які виявляють різними методиками і реагентами, що не можуть бути суцільно порівняні. Дослідження РНК ВІЛ за допомогою тест-систем Amplicor має нижчу межу виявлення — 400 копій РНК в 1 мл, хоча високооснащена лабораторія з деяким досвідом проведення проби може дещо поліпшити її чутливість. Останнім часом, використовуючи модифікації методу, розроблено тест-системи з більш низькою межею виявлення (50 копій в 1 мл).

Існують інші методи визначення ДНК ВІЛ, наприклад за допомогою гібридизації молекул ДНК. Одержані результати треба помножити на два при порівнянні з ПЛР. При цьому слід врахувати, що при більш низьких (<5000) чи більш високих (>500 000) рівнях вірусного навантаження отриманий результат необхідно помножити на три. Тест-система NASBA має межу виявлення — 500 копій РНК. Визначення рівня вірусного навантаження має велике практичне значення як у плані прогнозу перебігу інфекції, так і початку контролю за ефективністю терапії. У декількох дослідженнях установили, що зменшення у хворих кількості вірусу до 50 копій в 1 мл забезпечує набагато триваліший період ефективної терапії, ніж у осіб, у яких вірусне навантаження коливається в межах від 50 до 400 копій РНК в 1 мл.

Рівні РНК ВІЛ звичайно оцінюють за кількістю копій РНК в 1 мл крові (copies/ml). Серед ВІЛ-інфікованих осіб, у яких відсутні клінічні ознаки прогресування ВІЛ-інфекції, кількість копій РНК ВІЛ понад 20 000—30 000 в 1 мл розглядають як високий показник, до 5—10 000 в 1 мл — низький. Ці дані, наприклад зміни рівня вірусного навантаження, записують у вигляді логарифмів (табл. 14):

1. Зміна логарифма на одиницю — десятиразова зміна кількості копій. Наприклад, зменшення кількості копій з 50 000 до 5000 в 1 мл. При цьому спостерігають зниження рівня РНК вірусу на 90%.

2. Зниження рівня РНК на 2 log — це 99 % його зменшення.

3. Триразовим зниженням рівня вірусного навантаження (на 3 log) могло б бути зниження з 794 300 до 794 копій в 1 мл. Це — 99,9% зменшення кількості РНК ВІЛ у крові.

Зниження на 0,5 log відображає зменшення рівня вірусемії на 66,6%, або на дві третини від вихідного рівня (втрічі).

У перші 6 міс рівень РНК ВІЛ у крові, як правило, коливається. Визначення РНК ВІЛ з огляду на час, який минув після зараження, дає “точку відліку”. При цьому виявлений рівень вірусного навантаження дає змогу прогнозувати швидкість появи клінічних симптомів ВІЛ-інфекції.

З початку ефективної антиретровірусної терапії кількість РНК ВІЛ протягом 2 тиж повинна знизитися до 1 % від вихідної, а через 8 тиж необхідно досягнути нижчої точки вірусемії (в осіб з дуже високим рівнем вірусемії цей період може подовжуватися до 16 тиж).

Стабільним вважають рівень РНК, коли він коливається в триразових межах, а CD4⁺ — до 30%.

Таблиця 14. Кількість вірусних частинок в 1 мл крові, виражена в логарифмах

| Log | Кількість | Log | Кількість | Log | Кількість | Log | Кількість | Log | Кількість |
|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|
| 1,0 | 10 | 2,3 | 100 | 3,0 | 1000 | 4,0 | 10 000 | 5,0 | 100 000 |
| 1,1 | 13 | 2,1 | 126 | 3,1 | 1259 | 4,1 | 12 590 | 5,1 | 125 900 |
| 1,2 | 16 | 2,2 | 158 | 3,2 | 1585 | 4,2 | 15 850 | 5,2 | 158 500 |
| 1,3 | 20 | 2,3 | 200 | 3,3 | 1995 | 4,3 | 19 950 | 5,3 | 199 500 |
| 1,4 | 25 | 2,4 | 251 | 3,4 | 2512 | 4,4 | 25 120 | 5,4 | 251 200 |
| 1,5 | 32 | 2,5 | 316 | 3,5 | 3162 | 4,5 | 31 620 | 5,5 | 316 200 |
| 1,6 | 40 | 2,6 | 398 | 3,6 | 3981 | 4,6 | 39 810 | 5,6 | 398 100 |
| 1,7 | 50 | 2,7 | 501 | 3,7 | 5012 | 4,7 | 50 120 | 5,7 | 501 200 |
| 1,8 | 63 | 2,8 | 631 | 3,8 | 6310 | 4,8 | 63 100 | 5,8 | 631 000 |
| 1,9 | 80 | 2,9 | 794 | 3,9 | 7943 | 4,9 | 79 430 | 5,9 | 794 300 |

Мутації вірусу відсутні, якщо рівень копій РНК під час лікування зменшується до 20 в 1 мл. Тому на сьогодні вважають за необхідне забезпечити пригнічення реплікації вірусу до 50 копій в 1 мл. Визначено також, що в разі неможливості досягти таких цифр результати та стійкість ефекту терапії кращі при рівні РНК-копій вірусу до 5000 в 1 мл, ніж в осіб із більш високим рівнем вірусного навантаження.

Виявлення антитіл

Антитіла до ВІЛ-1 та ВІЛ-2 можна визначати, використовуючи різні методи (аглотинаційні, імунопреципітації, імуофлюоресценції, імуоферментні тощо), тест-системи. Запропоновано метод — підтвердження ВІЛ-інфекції з використанням комбінації трьох тестів (табл. 15). За твердженням авторів, це альтернативний до імуоблотингу спосіб перевірки позитивних результатів скринінгового етапу лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції. Паралельне дослідження сироваток у вищевказаних тест-системах з використанням антигенів різної природи дає змогу забезпечити 100 відсоткову чутливість і специфічність. Треба відзначити порівняно низьку вартість вищевказаного методу.

Результати виявлення антитіл до ВІЛ потребують обережної інтерпретації і повинні розглядатися лише в сукупності з даними

Таблиця 15. Схема використання комбінацій з трьох різних тестів (без імуоблоту) під час діагностики і підтвердження ВІЛ-інфекції (Van der Groen і співавт., 1991)

| Комбінація тестів | | | Чутливість, % | Специфічність, % |
|---|---|--|---------------|------------------|
| Перший | Другий | Третій | | |
| I. Непрямий ІФА Du Pont HIV-1 Rec ELISA "Du Pont" | Конкурентний ІФА Wellcozy me "Well come" | Конкурентний ІФА Enzygnost Anti-HIV MICRO "Behring" | 100 | 100 |
| II. Реакція аглютинації Serodia-HIV "Tujirebio" | Непрямий ІФА Du Pont HIV RecELISA "Du Pont" | Точковий ІФА Immunocomp "PBS Organics" | 100 | 100 |
| III. Реакція аглютинації Serodia-HIV "Tujirebio" | Точковий ІФА Immunocomp "PBS Organics" | Реакція аглютинації Recombigen HIV-LA "Cambridge BioScience" | 100 | 100 |

епідеміологічного, клінічного та імунологічного досліджень. Необхідно зазначити наявність періоду (різного за тривалістю), протягом якого, незважаючи на наявність вірусу в крові та інших тканинах організму, антитіла не визначають. Тому, незважаючи на високу чутливість методів, негативні результати досліджень не можуть виключити наявності ВІЛ-інфекції. Їх можна трактувати як відсутність специфічних антитіл до ВІЛ-1.

ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Як уже зазначалося, встановлення первинного діагнозу ВІЛ-інфекції може здійснюватися на підставі результатів лабораторних досліджень сироваток крові з використанням трьох підтверджувальних імуноферментних тест-систем (які діагностують наявність антитіл до ВІЛ): фірм АВВОТ (коефіцієнт 6,5 і вище), Genelavia mixt (коефіцієнт 10 і вище), Vironostika uniform 2 (коефіцієнт 6 і вище). Якщо за результатами досліджень коефіцієнти нижчі від зазначених рівнів, у лабораторії проводять додаткові аналізи того самого зразка сироватки крові на тест-системах Serodia HIV1/2. Крім того, рекомендують повторне дослідження сироватки крові пацієнта через 2 тиж — 1,5 міс.

Уточнення діагнозу. Для уточнення діагнозу та первинного обстеження в разі одержання позитивних результатів одноразового обстеження ВІЛ-інфікованого направляють у центр з профілактики та боротьби зі СНІДом. При цьому здійснюють повторний забір крові з метою виключення помилок, можливих при первинному скринінгу. Кров забирають, згідно з вимогами Інструкції МОЗ України від 22.02.02 р. “Про затвердження інструкції з організації роботи лабораторій з діагностики ВІЛ-інфекції”. Сироватку направляють безпосередньо в лабораторію обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІДом, у графі “код” зазначають: “Д” - облік.

Лабораторне обстеження осіб, що контактували з ВІЛ-інфікованими та хворими на СНІД. За особами, що мали статеві, парентеральні, медичні контакти з ВІЛ-інфікованими та хворими на СНІД, установлюють диспансерне спостереження за місцем проживання. Лабораторне дослідження (специфічне тестування) разом з клінічним оглядом проводять через 3—6 міс, 1 рік. У разі подальшого спільного життя (при статевому контакті) контактного обстежують далі 1 раз на 6 міс.

Організація обстежень серопозитивних осіб. Спеціалізовані кабінети (відділення) ведуть облік осіб, у яких методом ІФА одержано

позитивний результат на двох тест-системах із трьох (ABBOT, Vironostika uniform, Genelavia mixt). Їх реєструють в окремому журналі, і вони підлягають повторним лабораторним обстеженням. Повторний збір крові (через 2 тиж, 1,5 міс) організовує лікар—спеціаліст кабінету (відділення).

Імуноблот. Імуноблот найчастіше використовують для підтвердження інфікування ВІЛ. При цьому аналізі фракціонують комплекс протеїнів ВІЛ у поліакриламідному гелі методом електрофорезу. На гель накладають нітроцелюлозну мембрану і методом електроелюції переносять на неї розділені білки ВІЛ. Враховують результати виявлення в аналізованих сироватках антитіл до окремих антигенів ВІЛ. Специфічність смуг на імуноблоті слід оцінювати дуже уважно і старанно, використовуючи при цьому результати дослідження контрольної позитивної сироватки, яке проводять паралельно з дослідженням проб (зразок імуноблоту з позначенням білків ВІЛ подається фірмою-виробником до тест-системи). Лабораторний експертний висновок про ВІЛ-інфікованість встановлюють на підставі позитивного результату імуноблотингу (Western blot) — обов'язкова наявність антитіл до двох білків (попередника, зовнішнього або транс-мембранного), кодованих геном env, та можлива наявність антитіл до продуктів двох інших структурних генів ВІЛ — gag і pol (табл. 16).

В основній частині первинно обстежених серопозитивних в ІФА пацієнтів визначають безсимптомну стадію ВІЛ-інфекції або персистувальну генералізовану лімфаденопатію. Тому під час проведення імуноблотингу визначають, як правило, наступну комбінацію антитіл до ВІЛ-1: антитіла до оболонкових білків gp160, gp120 (у зв'язку з тим, що в деяких тест-системах зони gp160 і gp120 представлені єдиною широкою смугою, у літературі зустрічається позначення

Таблиця 16. Інтерпретація результатів імуноблотингу для ВІЛ-1 та ВІЛ-2 (ВОЗ, 1990)

| Результат | ВІЛ-1 | ВІЛ-2 |
|--------------|--|--|
| Позитивний | 2 смуги env (gp160, 120, 41), +/- смуги pol +/- смуги gag | 2 смуги env (gp140, 125/105, gp36), +/- смуги pol +/- смуги gag |
| Негативний | Відсутність ВІЛ-1-специфічних смуг | Відсутність ВІЛ-2-специфічних смуг |
| Невизначений | Наявність інших результатів, які не вважають позитивними або негативними | Наявність інших результатів, які не вважають позитивними або негативними |

gp160/120) і gp41, кодованих геном env у поєднанні з антитілами до білків серцевини (p24-білок нуклеокапсиду, кодований геном gag) і p31/34 (ендонуклеаза, кодована геном pol).

Позитивні реакції тільки з білками gag і(або) pol можуть мати місце при ранній сероконверсії, а також вказувати на інфекцію, яка спричинюється ВІЛ-2, або визначатися неспецифічною реакцією. Якщо можливості лабораторії дозволяють проводити лише імуноблотинг, то слід дотримуватися рекомендацій, наведених у табл. 17.

Виходячи з рекомендацій Російського науково-методичного центру з профілактики і боротьби зі СНІДом, визначених на підставі досвіду роботи з сироватками крові дітей, інфікованих у лікарні, у яких часто виявляють антитіла лише до одного з білків оболонки вірусу. Позитивним вважають результат за наявності антитіл хоча б до одного з білків gp41, gp120, gp160 у поєднанні з антитілами до інших специфічних білків ВІЛ-1 або без них.

Особи, сироватки яких під час експертного дослідження дають сумнівні (невизначені) результати, за винятком випадків виявлення антитіл тільки до p17 (ВІЛ-1) або p16 (ВІЛ-2), повинні проходити повторне тестування протягом 6 міс (через 3 міс). При справжній ВІЛ-інфекції після 3–6 міс у спектрі антитіл спостерігають “позитивну” динаміку — додаткове утворення антитіл до інших білків

Таблиця 17. Рекомендації щодо інтерпретації невизначених результатів імуноблотингу (ВООЗ, 1990)

| Наявність смуг до білків ВІЛ | Інтерпретація, подальші дії |
|---|--|
| ВІЛ-1/ВІЛ-2 | |
| До p17/p16 | Класифікується як негативний результат, додаткових визначень не вимагає |
| Одна смуга env за наявності або відсутності gag/pol | Слід провести повторне тестування того самого зразка, але з використанням іншої серії реагентів |
| Тільки p24 і gp160/p24 і gp140 | Настільки незвична картина може мати місце при недавній сероконверсії. Слід провести негайне повторне дослідження зразка. У разі одержання того самого профілю необхідно через 2 тиж після взяття 1-ї проби провести повторне тестування в імуноблотингу |
| Інші профілі | Ці профілі — gag і(або) pol без env — можуть свідчити про сероконверсію або неспецифічні реакції |

(env гена) вірусу. Негативна реакція характеризується збереженням протягом тривалого часу невизначеної картини в імунному блотингу або зникненням підозрілих смуг. Якщо після закінчення часу повторні результати імуноблотингу будуть негативні або залишаться невизначеними, то за відсутності факторів ризику або інших факторів, пов'язаних із ВІЛ-інфікуванням, клінічних симптомів людина може вважатися серонегативною щодо антитіл до ВІЛ-1 та ВІЛ-2. Псевдопозитивні результати, зумовлені вмістом у крові антитіл до алоантигенів гістосумісності, що входять до складу оболонки ВІЛ, проявляються на імуноблоті у вигляді смуг на рівні gp41 і gp31. Причини інших неспецифічних реакцій (наприклад до р24, що часто зустрічається в осіб з аутоімунним процесом) поки не з'ясовано. Вміст CD4⁺-лімфоцитів у крові — це неспецифічний показник, і в спірних випадках (ІФА+, імуноблот, наявність клінічних ознак ВІЛ-інфекції) його не використовують як орієнтир для прийняття експертного рішення.

Але в разі одержання сумнівних результатів можна застосовувати різні методичні прийоми, що дають змогу уточнити факт ВІЛ-інфекції. Залежно від технічних можливостей, доцільним є проведення ПЛР, що сприяє визначенню генетичних послідовностей ВІЛ у сироватці крові, лімфоцитах або пунктаті лімфатичних вузлів. Перевірку специфічності послідовностей ДНК, отриманих під час ПЛР, можна провести методом гібридизації нуклеїнових кислот зі специфічними ДНК-зондами. Крім цього, для підтвердження або уточнення результатів можна використати методи радіоімунопреципітації, непрямой імунофлюоресценції. Виділення ВІЛ у культурі клітин — також метод уточнення діагнозу. Тест високовірогідний, але технічно складний, тому його виконують лише в спеціально обладнаних науково-дослідних лабораторіях.

Удосконалення технології виробництва імуноферментних тест-систем дало змогу досягти високої чутливості — до 99,99%, у той час як чутливість методу імуноблотингу становить близько 97%. Негативний результат імуноблотингу при позитивних результатах у референтних імуноферментних тест-системах 3—4-го покоління може вказувати на початковий період сероконверсії, що характеризується низьким рівнем специфічних антитіл. Тому необхідно повторити дослідження через 1,5—2 міс, тобто відрізок часу, потрібний для вивернення сероконверсії, досягнення в крові концентрації специфічних антитіл, достатньої для виявлення методом імуноблотингу.

Позитивний результат (результати) дослідження на референтному або тільки скринінговому етапі лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції, тобто позитивний результат у якій-небудь імуноферментній тест-системі, або результат, не підтверджений експертними методами, інтерпретується як наявність у крові обстежуваного антитіл пере-

хресного реагування. Під перехресним реагуванням розуміють зв'язування антитілами неспецифічних ділянок на білках або пептидах ВІЛ, які використовують як антигенну основу в тій тест-системі, у якій одержано позитивний результат.

За відсутності ознак імунодефіциту і клінічних симптомів ВІЛ-інфекції таких осіб вважають серонегативними щодо антитіл до ВІЛ, їх необхідно зняти з обліку.

Встановлення ВІЛ-інфікування на будь-якій стадії або СНІДу повинно базуватися на ідентифікації ВІЛ або визначенні специфічних послідовностей РНК (ДНК), антигенів вірусу, наявності специфічних антитіл у кожного пацієнта. Необхідно зазначити, що встановлення діагнозу на основі лише клінічних проявів, виходячи з переліку ВІЛ-асоційованих захворювань, невиправдане і повинно бути насамперед орієнтиром для виявлення груп хворих, що потребують першочергової лабораторної діагностики з критичною оцінкою і повторним тестуванням у разі одержання негативних результатів, використання методів виявлення антигену або ВІЛ, а не лише специфічних антитіл. Встановлення діагнозу СНІДу, виходячи з клініки хвороби, можливе лише на випадок об'єктивної неможливості (смерть пацієнта тощо) лабораторного дослідження (але не через відсутність діагностичних тест-систем). У країнах, що розвиваються, лабораторна діагностика опортуністичних захворювань не менш проблематична, ніж виявлення самої ВІЛ-інфекції. Раніше використовували спрощені варіанти клінічної діагностики СНІДу, засновані лише на клінічній картині. Одну таку класифікацію було запропоновано ВООЗ у 1985 р. (табл. 18). Вона включає 3 великих і 6 малих симптомів СНІДу.

Згідно з цією класифікацією, дорослим хворим діагноз СНІДу встановлюють у разі виявлення не менше ніж 2 великих і в крайньому

Таблиця 18. Виявлення СНІДу на основі клінічних даних (ВООЗ, 1985)

| Клінічні критерії СНІДу | |
|--------------------------------------|---|
| Великі симптоми | Малі симптоми |
| Зменшення маси тіла на 10 % і більше | Постійний кашель протягом 1 міс і більше |
| Хронічна діарея протягом 1 міс | Генералізований дерматит зі свербезем |
| Гарячка тривалістю більше ніж 1 міс | Повторний оперізувальний герпес |
| | Ротоглотковий кандидоз |
| | Хронічна прогресуюча або дисемінована інфекція, спричинена вірусом простого герпесу |
| | Генералізована лімфаденопатія |

разі 1 малого симптому. Крім того, для встановлення діагнозу достатньо виявити генералізовану саркому Капоші або криптококовий менінгіт.

Цілком зрозуміло, що діагностика СНІДу за цією схемою не може бути безпомилковою.

Організація диспансерного спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими батьками

Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції в дітей, які народилися від ВІЛ-інфікованих матерів, має свої особливості. З моменту народження протягом тривалого часу (більше ніж 12 міс) у крові таких дітей можуть циркулювати материнські антитіла до ВІЛ. Установлено, що через плацентарний бар'єр проникають лише імуноглобуліни класу G. Тому виявлення у дитини специфічних до ВІЛ імуноглобулінів класів M і A підтверджує інфікованість, але негативний результат не може виключити ВІЛ-інфікування. Діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів (батьків), підлягають диспансерному обліку і спостереженню протягом 18 міс. Лабораторні дослідження проводять після пологів (кров забирають із пуповини) і у віці 3, 6, 12, 18 міс. Щоб остаточно встановити діагноз, необхідно провести комплексне обстеження з визначенням сумарних антитіл до ВІЛ, антитіл до р24, а також тестувати сам антиген р24 (визначення антигену р24 у дітей віком понад 1 міс також підтверджує інфікування, у дітей віком до 1 міс методом верифікації є ПЛР), імуноблот. Дітей 18-місячного віку після аналізу результатів досліджень (негативних) знімають з диспансерного обліку. Відсутність антитіл до ВІЛ у повонароджених не означає, що вірус не проник через плацентарний бар'єр. Згідно з рекомендаціями Центру з контролю і профілактики захворювань (1983 р.), діти від ВІЛ-інфікованих матерів підлягають лабораторно-діагностичному обстеженню і спостереженню протягом 36 міс від народження.

Наводимо нові критерії встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції в дітей віком до 18 міс, розроблені в 1995 р. Європейським центром епідеміологічного моніторингу СНІДу на основі використання результатів тестів, що виявляють антигени, вірус або РНК (ДНК) вірусу за допомогою ПЛР.

Дітей вважають інфікованими, якщо:

1. Відомо, що в дитини віком 18 міс є антитіла до ВІЛ або вона народжена від ВІЛ-позитивної матері, а також одержані результати тестів (не під час дослідження пуповинної крові) у двох незалежних постановках одного або декількох тестів виявлення ВІЛ:

- одержана культура ВІЛ;
- відзначена позитивна ПЛР;
- виявлений антиген ВІЛ.

2. Якщо в дитини віком 18 міс і більше, народженої від серопозитивної матері або з іншим установленим шляхом передачі в анамнезі (переливання крові), багатьма дослідженнями виявляють антитіла до ВІЛ, у тому числі в підтверджуючих тестах, або її стан відповідає критеріям пункту 1.

3. Інфекційний статус дитини вважають невизначеним, хоча є ризик перинатальної передачі, але немає вищеперерахованих критеріїв інфікованості, при цьому:

— дитина віком до 18 міс серопозитивна в ІФА та в підтверджуючому тесті;

— дитина народжена від інфікованої матері, але дані про результати обстеження на антитіла до ВІЛ відсутні.

Дитину вважають неінфікованою, хоча вона й народилася від серопозитивної матері, якщо:

- документовано два (або більше) негативні результатів дослідження на виявлення антитіл до ВІЛ в ІФА у віці від 6 до 18 міс або один негативний результат у віці 18 міс і більше;
- немає інших лабораторних доказів інфекції (двох позитивних тестів на виявлення вірусу, якщо вони проводилися);
- відсутні захворювання, що свідчать про розвиток СНІДу.

Виявлення як критерії діагностики вірусу або його антигенів, генетичного матеріалу пов'язане з небезпекою псевдопозитивних реакцій. У разі застосування цих підходів потрібні подальші вдосконалення методик та їхня стандартизація.

Повторні планові дослідження

Їх проводять залежно від стану пацієнтів і результатів лабораторних досліджень. За відсутності клінічних проявів (безсимптомний період) і кількості $CD4 > 500$ клітин в 1 мкл 1 раз на рік виконують клінічні, імунологічні дослідження. Планові обстеження на наявність лімфаденопатії, тривалої гарячки, енцефалопатії, опортуністичних інфекцій проводять частіше, що визначається загальним станом хворого, його імунологічними показниками. Схему імунологічного моніторингу і критерії призначення анти-ВІЛ-терапії подано на мал. 23. Осіб госпіталізують, виходячи з клінічних показань і виконання необхідних лікувально-діагностичних процедур (бронхоскопія тощо). Рекомендують виявлення антигенів, генетичного матеріалу вірусу для об'єктивного контролю за інтенсивністю реплікації вірусу, прогресуванням хвороби.

ПЕРІОДИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ, КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ

Виходячи з результатів клінічних і лабораторних спостережень, у 1992 р. ВООЗ класифіковано стадії ВІЛ-інфекції (табл. 19).

Таблиця 19. Стадії ВІЛ-інфекції

| Назва стадії | Номер | Тривалість стадії |
|---|-------|-----------------------------------|
| Інкубаційний період | 0 | 2—4 тиж (від 6 днів до 6 тиж) |
| Гостра ВІЛ-інфекція | I | 5—14 днів (від 6 до 56 днів) |
| Безсимптомна: а) з повною відсутністю симптомів; б) з персистувальною генералізованою лімфаденопатією або лабораторними ознаками імунодефіциту | II | 3—7 років (від 6 міс до 15 років) |
| Пре-СНІД, або СНІД АК | III | 1—2 роки |
| СНІД | IV | 6 міс — 1 рік |

Слід зазначити, що в 1993 р. Центр з контролю за захворюваністю опублікував свою класифікацію стадій ВІЛ-інфекції, у якій клінічний стан інфікованого оцінюють з урахуванням рівня CD4-клітин (табл. 20).

Таблиця 20. Класифікація CDC (1993)

| Рівні CD4-T-клітин | Клінічні категорії | | |
|--------------------|--|-------------------------------|---------------------|
| | А. Безсимптомна, гостра (первинна) ВІЛ-інфекція, PGL | В. Симптоматична (ні А, ні С) | С. Індикатори СНІДу |
| 1. > 500 | A1 | B1 | C1 |
| 2. Від 200 до 499 | A2 | B2 | C2 |
| 3. < 200 | A3 | B3 | C3 |

Категорія А складається з одного або декількох клінічних станів для дорослих або підлітків (віком 13 років та більше) з підтвердженою

ВІЛ-інфекцією. У такого пацієнта відсутні клінічні прояви, що характерні для категорій В, С:

- безсимптомна ВІЛ-інфекція;
- персистувальна генералізована лімфаденопатія;
- гостра (первинна) ВІЛ-інфекція (відома як хвороба серо-конверсії).

Категорію В діагностують за наявності наступних симптомів, станів та відсутності віднесених до категорії С захворювань. Приклади хвороб категорії В включають (але не обмежуються):

- бацилярний ангіоматоз;
- кандидоз порожнини рота (стоматит) або глотки;
- кандидоз піхви або вульви, постійний, з частими загостреннями або стійкий до лікування;
- цервікальну дисплазію, помірну або значну, цервікальний рак;
- ознаки, що свідчать про генералізацію процесу: гарячка (38,5 °С) або діарея тривалістю понад 1 міс;
- оперізувальний герпес, який виявляють двічі, або ураження більше ніж одного дерматопу;
- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура;
- лістеріоз;
- волосиста лейкоплакія язика;
- запальні захворювання органів малого таза, особливо ті, що ускладнюються тубооваріальним абсцесом;
- периферійна нейропатія.

Категорія С:

- кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів або легенів;
- поширений цервікальний рак;
- кокцидіомікоз;
- криптококоз легенів;
- криптоспоридіоз з діареєю тривалістю понад 1 міс;
- цитомегаловірусна інфекція (ураження позапечінкові, селезінки або лімфатичних вузлів);
- цитомегаловірусний ретиніт;
- герпетична інфекція, яка спричинює тривале ураження шкіри або легенів, стравоходу;
- ВІЛ-енцефалопатія;
- хронічний кишковий ізоспоридіоз тривалістю понад 1 міс;
- саркома Капоші;
- лімфома Беркітта, імунобластна, або первинна (тобто та, що не поширюється на інші частини тіла), мозкова лімфома;
- генералізована інфекція *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), *M. kansasii* або іншого різновиду;

- пневмоцистна пневмонія;
- рецидивна бактеріальна пневмонія;
- прогресуюча багатогнищева лейкоенцефалопатія;
- рецидивний сальмонельозний сепсис;
- токсоплазмоз мозку;
- синдром ВІЛ-виснаження.

Після потрапляння до організму (у кровообіг, через слизові оболонки) вірус ВІЛ або ВІЛ-інфіковані клітини надходять у кров або лімфатичні судини та інші лімфоїдні тканини, де відбуваються імунні реакції на антигени. Це активує вірус і призводить до його реплікації, інфікування ВІЛ Т-клітин, макрофагів, дендритних клітин.

Після інкубаційного періоду приблизно в 40 % пацієнтів з'являються прояви первинної ВІЛ-інфекції з гострим розвитком мононуклеозоподібного синдрому, що включає гарячку, головний біль, лімфаденопатію, міалгію, висип, порушення з боку травної системи, неврологічні симптоми тощо. Симптоми, що найчастіше зустрічаються в інфікованих осіб з клінічними проявами гострої ВІЛ-інфекції, виходячи з даних опитування ВІЛ-інфікованих осіб, які перебували на диспансерному обліку, наведено в табл. 21.

Для цього періоду характерне:

а) інтенсивна вірусемія з визначенням 10^3 – 10^4 інфікувальними (50 %) культуру тканин дозами (TCID₅₀) або підвищенням геномних копій РНК до 10^5 – 10^6 в 1 мл плазми. Ізоляція або вилучення високих інфікувальних доз ВІЛ з клітин і тканин хазяїна відображає швидке поширення вірусу протягом перших днів, а також свідчить про те, що антигенемія гострого періоду відображає істинну вірусемію і пацієнт високо контагіозний протягом періоду первинної ВІЛ-інфекції;

б) кількість лімфоцитів у периферійній крові швидко зменшується, через 2–3 тиж може розвиватися

Таблиця 21. Наявність симптомів у хворих, що мають клінічні прояви в період гострої ВІЛ-інфекції

| Клінічні ознаки | Пацієнти, що мають симптом, % |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Гарячка | 97 |
| Лімфаденопатія | 80 |
| Фарингіт, кашель | 70 |
| Висип | 65 |
| Міалгії | 40 |
| Головний біль | 40 |
| Діарея | 30 |
| Біль у животі | 30 |
| Слабкість, швидка стомлюваність | 30 |
| Анорексія | 25 |
| Артралгія | 25 |
| Нудота | 25 |
| Сонливість | 25 |
| Блювання | 20 |
| Втрата маси тіла | 10 |

лімфоцитоз, головним чином за рахунок $CD8^+$ -мононуклеарів з можливою появою атипівих клітин. Зворотні зміни відносної кількості нейтрофілів реєструють відповідно у вищевказані періоди часу;

в) помірну тромбоцитопенію виявляють протягом перших 2 тиж, але вона рідко має клінічне значення;

г) реєструють гострофазові реакції (реакція осідання еритроцитів може бути прискореною, рівень С-реактивного білка підвищений приблизно в 50% пацієнтів). Характерних змін вмісту гемоглобіну немає;

д) кількість $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у периферійній крові різко зменшується з наступним відновленням (іноді неповним) при сероконверсії; аналогічні зміни коефіцієнта $CD4^+/-CD8^+$ -мононуклеарів;

е) в осіб із симптоматичною первинною ВІЛ-інфекцією антитіла виявляють протягом перших кількох тижнів від появи клінічних проявів первинного інфікування, після зникнення клінічних симптомів (IgG-антитіла з'являються в період від 2 до 6 тиж від початку захворювання). IgM-антитіла до ВІЛ-1 виявляють у межах 2-тижневої інфекції, і їх можна тестувати в період первинної інфекції. Перші IgM-антитіла визначають до gag або env білків. Але їх виявляють не завжди і отриманий негативний результат не виключає інфікування;

є) реєструють посилення функціонування специфічних цитотоксичних лімфоцитів; швидке зниження реплікації ВІЛ у період первинної інфекції корелює з розвитком цитотоксичної реакції;

ж) у дослідженнях відзначено послаблення відповіді лімфоцитів на мітогени й антигени *in vitro* при первинній інфекції; зареєстровано і зниження функції В-лімфоцитів;

з) визначення р24 антигену важливе, тому що його можна виявити в сироватці крові та в спинномозковій рідині перед появою антитіл до gag і env протягом перших днів (24 год — 18 днів) гострого періоду. Тому р24 може бути одним з перших лабораторних маркерів ВІЛ у період первинної інфекції. Слід зазначити наявність псевдопозитивних реакцій під час визначення р24.

БЕЗСИМПТОМНИЙ ПЕРІОД

Для даного періоду характерне:

а) вірусемія послаблюється. Титри вірусу, що інфікують (50%) культуру тканин (TCID50), і кількість геномних копій РНК знижуються. Так, рівень копій РНК у крові інфікованих ВІЛ у цей період

може коливатися від невизначеного (400—500 в 1 мл) до високого (30 000—100 000 в 1 мл і більше). Ізоляція великої кількості копій РНК або вилучення високих інфікувальних доз ВІЛ з клітин і тканин хазяїна відображає швидку прогресію вірусної інфекції. Можливе наступне «спонтанне» (у тому числі з усуненням хвороб, що нашарувалися і сприяють активації реплікації ВІЛ, шляхом проведення специфічного для них лікування) або індуковане специфічними курсами антиретровірусної терапії зниження реплікації вірусу до мінімальних рівнів;

б) у разі сероконверсії і визначення антитіл до р24 р24-антиген у сироватці крові не виявляють;

в) кількість $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у периферійній крові зазвичай відновлюється, але коливається залежно від пори року та інших факторів, у тому числі й гострих та хронічних захворювань, що нашарувалися. Вона постійна при повторних дослідженнях з інтервалом 1—2 тиж і вища ніж 400—500 в 1 мл. Зниження рівня $CD4^+$ -мононуклеарів відбувається, як правило, поступово, зі швидкістю 50—70 клітин/мм на рік;

г) у безсимптомний період після перенесеної первинної інфекції реєструють IgG-антитіла. Відмінності у тривалості періоду виявлення антитіл для встановлення прихованої форми захворювання підкреслюють необхідність у послідовному тестуванні сироватки пацієнта протягом 3—6 міс. Імуноблотинг показує, що першими виявляють IgG-антитіла до р24 або gp41. Через 2 тиж або дещо пізніше від початку первинної ВІЛ-1-інфекції результати імуноблотингу можуть бути позитивними. Антитіла до регулювальних білків вірусу ВІЛ (генів *rev*, *tat* тощо) виявляють звичайно одночасно, але в деяких випадках — і раніше від визначення антитіл до структурних глікопротеїнів і білків. Пік IgM-антитіл до ВІЛ-1, що з'явилися в межах 2-гизневої інфекції (виступають перед IgG-реакцією), спостерігають у період від 2 до 5 тиж з подальшою детекцією (рівні їх знижуються) у межах приблизно 3 міс;

д) у частини пацієнтів у даний період спостерігають мінімальні клінічні симптоми (інтоксикації тощо), знижену кількість лімфоцитів і тромбоцитів у периферійній крові, які, як правило, не мають самостійного клінічного значення;

е) послаблення відповіді лімфоцитів на мітогени й антигени *in vitro* при первинній інфекції може зберігатись і після завершення періоду первинної інфекції; зареєстроване і можливе зниження функції В-лімфоцитів.

У частини ВІЛ-інфікованих лімфаденопатія, яка виникла в період первинної інфекції, зберігається після зникнення клінічного

симптомокомплексу. У деяких випадках первісно безсимптомний процес через різні проміжки часу (від місяців до декількох років) проявляється генералізованою лімфаденопатією. При цьому периферійні (пальпується мінімум по одному лімфатичному вузлу в 2—3 ділянках, не враховуючи пахвинні) і глибокі лімфатичні вузли збільшуються до 1—1,5 см. Поєднання персистувальної генералізованої лімфаденопатії з підвищенням температури тіла або збільшенням печінки і селезінки — несприятлива прогностична ознака.

ПРОГРЕСІЯ ІНФЕКЦІЇ (пре-СНІД, СНІД)

Прогресію ВІЛ-інфекції реєструють, виходячи з комплексу лабораторних та клінічних критеріїв.

Для цього періоду характерні такі лабораторні зміни:

а) посилення вірусемії. Рівень копій РНК у крові ВІЛ-інфікованих підвищується (30 000—100 000 в 1 мл і більше);

б) змінюється фенотип вірусу ВІЛ. Якщо для раннього періоду інфекції характерна наявність (наприклад у період первинної інфекції) відносно незначних відмінностей геному (особливо в регіоні *env*), які виявляють у крові ВІЛ-інфікованих, то при прогресії захворювання у них виділяють високогетерогенні штами з більш активною реплікацією. При цьому змінюється також тропізм виділених штамів (у ранній період — переважно до макрофагів; нездатність інфікування Т-клітин, що перебувають у стані спокою, далі — збільшення тропізму до Т-клітин). У разі прогресування інфекції на стадії пре-СНІДу, СНІДу від інфікованих переважно виділяють синцитійутворювальні віруси імунодефіциту людини;

в) титри антитіл до білків ВІЛ у сироватці крові, рівень антитіл до р24 поступово знижуються, знову виявляють р24-антиген (підкислювання сироватки вивільнює антиген з імунних комплексів, що сприяє його виявленню);

г) кількість $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у периферійній крові зменшується (нижче ніж 400—500 в 1 мкл). Якщо вона сягає рівня нижче ніж 200 в 1 мкл, можливий розвиток більшості опортуністичних інфекцій. Зниження вмісту моноклеарів до рівня нижче ніж 50 в 1 мкл — дуже несприятливий прогностичний показник.

Аналогічне зниження спостерігають стосовно відносної концентрації $CD4^+$ -клітин, коефіцієнта $CD4^+/CD8^+$ -моноклеарів. На основі двох вищевказаних показників можна розраховувати приблизно (з урахуванням віку, шкідливих звичок, генетичних особливостей людини) ризик розвитку СНІДу в конкретного пацієнта протягом визначеного часу (табл. 22).

Клінічне прогресування ВІЛ-інфекції визначається появою низки симптомів та захворювань.

Подальше прогресування імунodefіциту зумовлює при збереженні збільшених лімфатичних вузлів (перестає бути провідним або єдиним симптомом) появу безпричинної слабкості, пітливості. Порушуються апетит і сон. Турбують головний біль, з'являються прогресуючі

Таблиця 22. Ризик прогресування ВІЛ-інфекції до СНІДу в групі гомосексуалістів, прогнозований за вихідними показниками кількості лімфоцитів CD4 та рівня РНК ВІЛ у плазмі крові (Міжнар. журн. медичної практики, 1998)**

| Лімфоцити CD4+ в 1 мкл | Рівень РНК ВІЛ, копій в 1 мл | | Ризик розвитку СНІДу, % ** | | | |
|------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|---------------|---------------|
| | Визначають методом рДНК | Визначають методом ЗТ-ПЛР | Кількість хворих | Через 3 роки | Через 6 років | Через 9 років |
| < 350 | < 500 | < 1500 | *** | — | — | — |
| | Від 501 до 3000 | Від 1501 до 7000 | 30 | 0 | 18,8 | 30,6 |
| | Від 3001 до 10 000 | Від 7001 до 20 000 | 51 | 8,0 | 42,2 | 65,5 |
| | Від 10 001 до 30 000 | Від 20 001 до 55 000 | 73 | 40,1 | 72,9 | 86,2 |
| | > 30 000 | > 55 000 | 174 | 72,9 | 92,7 | 95,6 |
| Від 351 до 500 | < 500 | < 1500 | — | — | — | — |
| | Від 501 до 3000 | Від 1501 до 7000 | 47 | 4,4 | 22,1 | 46,0 |
| | Від 3001 до 10 000 | Від 7001 до 20 000 | 105 | 5,9 | 39,8 | 60,7 |
| | Від 10 001 до 30 000 | Від 20 001 до 55 000 | 121 | 15,1 | 57,2 | 78,6 |
| | > 30 000 | > 55 000 | 121 | 47,9 | 77,7 | 94,4 |
| > 500 | < 500 | < 1500 | 110 | 1,0 | 5,0 | 10,7 |
| | Від 501 до 3000 | Від 1501 до 7000 | 180 | 2,3 | 14,9 | 33,2 |
| | Від 3001 до 10 000 | Від 7001 до 20 000 | 237 | 7,2 | 25,9 | 50,3 |
| | Від 10 001 до 30 000 | Від 20 001 до 55 000 | 202 | 14,6 | 47,7 | 70,6 |
| | > 30 000 | >55 000 | 141 | 32,6 | 66,8 | 76,3 |

Примітки. рДНК — метод визначення рівня РНК ВІЛ з використанням розгалуженої ДНК для багатоступеневої гібридизації з посиленням; ЗТ-ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція з використанням зворотної транскриптази;

* дані отримані в результаті багатоцентрового когортного дослідження MACS. Рівень РНК ВІЛ у цьому дослідженні визначали за допомогою методу рДНК. При використанні методу ЗТ-ПЛР значення цього показника вищі у 2—2,5 разу;

** наявність СНІДу в даному дослідженні визначали за критеріями, розробленими в 1987 р. Центром з контролю і профілактики захворювань у США; у дослідження не включали хворих з безсимптомним перебігом інфекції та кількістю лімфоцитів CD4+ до 200 в 1 мкл;

*** для вірогідної оцінки ризику розвитку СНІДу в цій групі було занадто мало хворих.

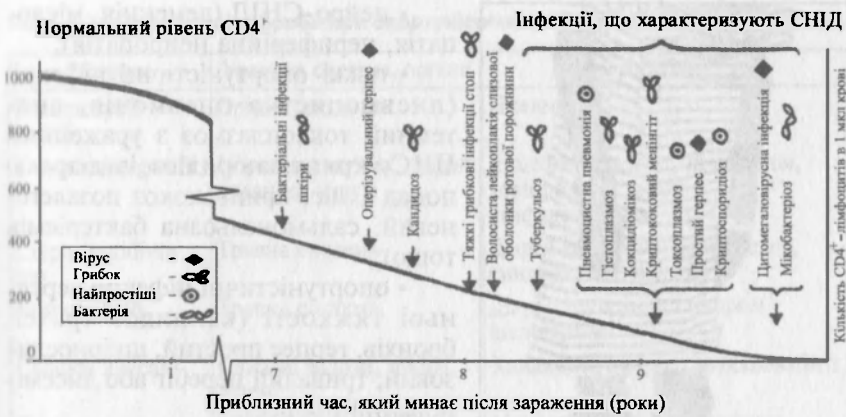
неврологічні зміни, що призводять до втрати пам'яті і розвитку периферійної нейропатії. Характерні стійка переміжна (інтерміттивна) гарячка (38—39 °С), шлунково-кишкові розлади, виражена діарея тривалістю понад 1 міс. Хворі починають втрачати масу тіла. Можлива спленомегалія, поява персистувального гепатиту тощо. На цій стадії інфекційні захворювання ще не генералізовані, але частішають, рецидивують, характеризуються схильністю до формування хронічних вогнищ інфекції, гірше піддаються лікуванню.

З'являються ураження шкіри і слизових оболонок, такі як оперізувальний герпес, себорейний дерматит, рецидивні або постійні, але не схильні до генералізації ураження губ, статевих органів, а також волосиста лейкоплакія язика (мал. 20), оральний, генітальний кандидоз, рецидивний афтозний стоматит. Перелік захворювань, які можуть з'являтися в цей період, дуже широкий і не обмежується патологіями категорії В. Разом з тим він не включає хвороби, індикаторні для СНІДу (категорія С). Періодично настає полегшення, але процес неухильно прогресує.

Прогресування хвороби й імунодефіциту зумовлює погіршення клінічного стану хворого. Термінальну стадію хвороби називають СНІДом. Вона характеризується повною неспроможністю імунітету, яка спричинює розвиток тяжких, схильних до дисемінації опортуністичних інфекцій (табл. 23). На мал. 21 відображено приблизну послідовність появи вищевказаних інфекційних хвороб різної етіології. Дуже часто відзначають асоціації паразитарних, вірусно-



Мал. 20. Волосиста лейкоплакія язика (Е.Н. Moylett, W.T. Shearer, 2002)



Мил. 21. Послідовність появи опортуністичних інфекцій (G. Mills, 1990)

бактеріальних та інших інфекцій з ураженням нервової системи і розвитком пухлинних процесів.

Виділяють такі варіанти перебігу СНІДу:

- недиференційований (гарячка, схуднення, діарея), або ВІЛ-існаження (мал. 22);

Таблиця 23. Збудники СНІД-індикаторних інфекцій

| Найпростіші, гельмінти | Віруси | Гриби | Бактерії |
|------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Пневмоциста (Pneumocystis carinii) | Вірус простого герпесу (Herpesvirus hominis, HSV) | Кандида (Candida albicans) | Мікобактерії (Mycobacterium avium intracellulare, MAI) |
| Гоксоплазма (Toxoplasma gondii) | Цитомегаловірус (Cytomegalovirus, CMV) | Криптокок (Cryptococcus neoformans) | Мікобактерія туберкульозу (Mycobacterium tuberculosis) |
| Криптоспоридія (Cryptosporidium) | Вірус Епштейна—Барр (Virus Epstein—Barr, EBV) | Гістоплазма (Histoplasma capsulatum) | Сальмонела (Salmonella typhi) |
| Іюспоридія (Isospora) | Паповавірус (Papovavirus) | Кокцидії (Coccidioides immitis) | Легіонела (Legionella pneumophila) |
| Стронгілоїдоз (C. Fuelleborni) | | Аспергіла (Aspergillus fumigatus) | |



Мал. 22. Синдром прогресуючого ВІЛ-виснаження (Р. Емонд і співавт., 1998)

- нейро-СНІД (деменція, мієлопатія, периферійна нейропатія);
- тяжкі опортуністичні інфекції (пневноцистна пневмонія, системний токсоплазмоз з ураженням ЦНС, криптоспоридіоз із діареєю понад 1 міс, криптококоз позалегеновий, сальмонельозна бактеріємія тощо);
- опортуністичні інфекції середньої тяжкості (кандидоз трахеї, бронхів, герпес простий, шкірнослизовий; тривалий перебіг або дисемінований процес);
- злоякісні новоутворення (саркома Капоші, неходжкінська лімфома, первинна лімфома мозку тощо);
- захворювання, асоційовані зі СНІДом (цитомегаловірусний ретиніт, рецидивна бактеріальна пневмонія тощо).

Указані варіанти перебігу СНІДу можуть поєднуватись або бути єдиним його проявом.

Типи і поєднання опортуністичних інфекцій, інших патологічних

процесів визначаються інфікуванням умовно-патогенною мікрофлорою, іншими збудниками (табл. 24). Цим пояснюється відмінність у частоті певних інфекцій у хворих на СНІД.

Лікування ВІЛ-інфікованих, хворих на СНІД включає анти-ВІЛ-терапію, лікування супутніх інфекцій та новоутворень.

Противірусну терапію ВІЛ-інфекції призначають за клінічними (на стадії гострої інфекції, СНІД АК, СНІД) і лабораторними показаннями (мал. 23).

Основними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу є інгібітори (нуклеозидні і нуклеозидні) зворотної транскриптази (RT; РНК геному вірусу перетворюється на комплементарну ДНК-копію за допомогою зворотної транскриптази) і препарати, що інгібують вірусну протеазу (Saguinavir).

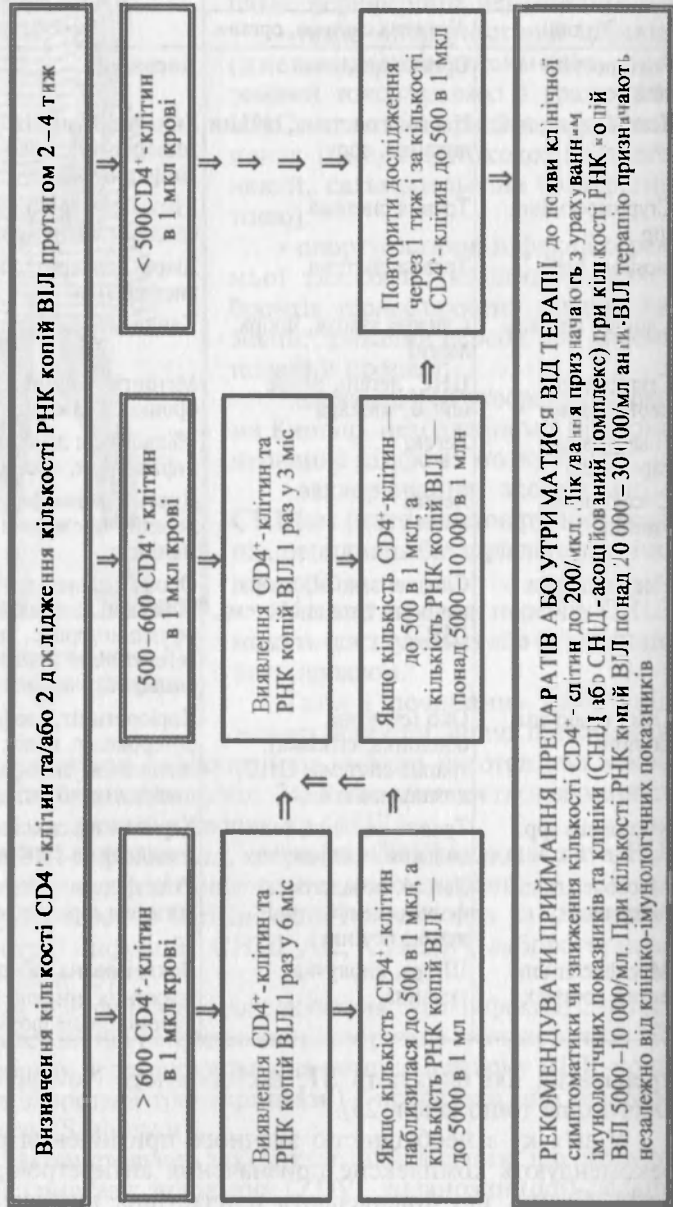
Сьогодні використовують такі нуклеозидні аналоги, що інгібують зворотну транскриптазу: зидовудин (ZDV), диданозин (ddi), зальцитабін (ddc), ставудин (D4T), ламівудин (ЗТС). Із нуклеозидних

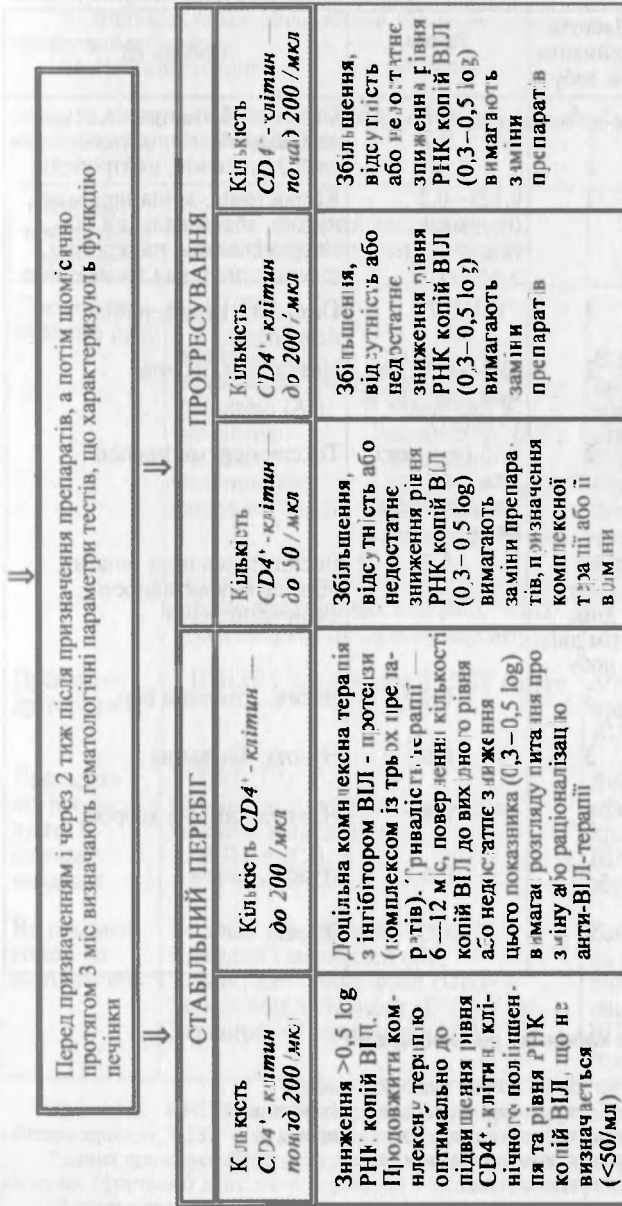
Таблиця 24. Найчастіші хвороби при опортуністичних інфекціях

| Збудник | Уражена система, органи | Хвороба, симптом |
|------------------------------------|--|---|
| <i>Pneumocystis carinii</i> | Органи дихання | Пневмонія |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | Нервова система, органи дихання, зору | Енцефаліт, мієліт, пневмонія, хоріоретиніт, орхіт, лімфаденопатія |
| <i>Cryptosporidium</i> spp. | Травна система | Діарея (ентерит), холецистит, синдром виснаження |
| <i>Isospora belli</i> | Травна система | Діарея (ентерит), синдром виснаження |
| <i>Candida albicans</i> | Слизові залози, шкіра, легені | Кандидоз, езофагіт, вульвовагініт |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | ЦНС, легені, рідше шкіра, міокард | Менінгіт, менінгоенцефаліт, бронхіт, ураження черепних нервів |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | Легені | Збільшення лімфовузлів, міліарні інфільтрати, дисемінована форма |
| <i>Coccidioides immitis</i> | Легені | Дисемінована форма з ураженням легенів, пневмонія, бронхіт, менінгіт |
| <i>Herpes simplex</i> | Слизові залози, шкіра, печінка, травна система, ЦНС | Орофациальна, генітальна інфекція, гінгівостоматит, офтальмогерпес, ураження вегетативної нервової системи, енцефаліт, менінгіт |
| <i>Cytomegalovirus hominis</i> | Око (судинна оболонка, сітківка), травна система, ЦНС, дихальний тракт | Хоріоретиніт, езофагіт, ентероколіт, коліт, пневмонія, енцефаліт, мієліт, полірадикулопатії |
| <i>Salmonella</i> spp. | Травна система, генералізована інфекція | Харчова токсикоінфекція, рецидивний сепсис |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Легені, позалегенові форми (лімфатичні вузли, печінка) | Різні форми туберкульозу, міліарні вогнища в різних органах |
| <i>Mycobacterium avium</i> complex | Шкіра, сполучна тканина | Локалізована (абсцеси, ураження лімфовузлів, кишок), дисемінована форма |

препаратів, які блокують ЗТ, застосовують Nevirapine, Ateviridine, Delavirdine тощо (табл. 25).

У зв'язку з необхідністю значного пригнічення реплікації ВІЛ рекомендують комплексне призначення антиретровірусних препаратів. Схеми, що призначають найчастіше, визначені на підставі досліджень (табл. 26).





Мал. 23. Схема імунологічного моніторингу та призначення анти-ВІЛ-терапії. Примітка. Цілування рекомендувати починати в період гострої (первинної) ВІЛ-інфекції ZDV заміною на ddI або інший нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази. Нельфінавір заміною на криксітан — на вірасепт тощо. Через 3–4 тиж після заміни анти-ВІЛ-препарату необхідне проведення клінічного аналізу крові, підрахунок CD4⁺-клітин, визначення рівня РНК-копій ВІЛ. Для доцільності оцінки ефективності лікування вищевказані дослідження необхідно проводити 1 раз на 2–3 міс.

Таблиця 25. Лікарські препарати, що застосовують для припинення реплікації ВІЛ

| Препарат | Частота приймання на добу | Разова доза, г | Побічні дії |
|--|---|--|---|
| Азидотимідин (тимазид, ретровір) | 5—6 3 2 | 0,1 0,2 0,3 | Головний біль, нудота, слабкість, міалгія, м'язова слабкість, анемія, нейтропенія |
| Диданозин (відекс) | 2 | 0,125—0,2 (при масі тіла < 60 кг і > 60 кг) | Ксеростомія, зміна присмаку, нудота, абдомінальний біль, гіперамілаземія, панкреатит, підвищення рівня трансаміназ |
| Зальцитабін (хівід) | 3 | 0,75 | Стоматит, периферійна невропатія |
| Ставудин (епівір) | 2 | 0,03—0,04 (при масі тіла < 60 кг і > 60 кг) | Невропатія, нудота |
| Ламівудин | 2 | 0,15 (при масі тіла < 50 кг 2 мг/кг 2 рази на добу) | Токсичність мінімальна |
| Невірапін (вірамун) | 4 рази на добу 14 днів, потім двічі на добу | 0,2 | Висип, токсичний гепатит, підвищення активності амінотрансфераз |
| Делавірдин (рескриптор) | 3 | 0,4 | Висип, головний біль |
| Саквінавір (інвіраза) | 3 | 0,6 | Нудота, блювання |
| Індінавір (криксиван) | 3 | 0,8 | Нирковокам'яна хвороба |
| Ритонавір (норвір) | 2 | 0,6 | Нудота, діарея |
| Нельфінавір (вірасепт) | 3 | 0,75 | Діарея |

Схема кодування клінічних рекомендацій

Погодженість поглядів членів комісії щодо доцільності:

- а) висока. Виконання рекомендацій доцільне в усіх випадках;
- б) помірна. Рекомендацію застосовують досить широко;
- в) рекомендацію застосовують за розсудом лікаря;
- г) рекомендацію застосовують рідко;
- д) рекомендацію взагалі не застосовують.

Рівень доказовості рекомендації:

I. Підтверджується результатами принаймні одного рандомізованого дослідження, в якому критеріями були клінічні показники.

II. Підтверджується результатами клінічних досліджень, у яких критеріями були лабораторні показники.

III. Погляди експертів.

Таблиця 26. Схеми застосування антиретровірусних препаратів, які рекомендують для лікування хворих з ВІЛ-інфекцією

| Черговість призначення препаратів | Варіанти поєднання антиретровірусних препаратів | | Коментарій |
|--|---|--|--|
| | ННІЗТ та ІІ | НІЗТ | |
| Препарати першого ряду | Індінавір (AI) Нельфінавір (AII) Ритонавір (AI) Саквінавір у м'яких желатинових капсулах ** (AII) | Зидовудин та диданозин (AI) Зидовудин + зальцитабін (AII) Зидовудин + ламівудин * (AI) Ставудин + ламівудин *** (AII) | Є переконливі докази позитивного клінічного ефекту та (або) стійкого пригнічення реплікації ВІЛ Препарати перелічені без урахування їхньої ефективності |
| Препарати другого ряду | Ритонавір та саквінавір у м'яких або цупких желатинових капсулах * (BII). Треба вибрати по одному варіанту | 1 ННІЗТ у поєднанні з 2 НІЗТ (BII)+ | Можливість стійкого пригнічення реплікації ВІЛ |
| Препарати, які рекомендують в окремих випадках | 2 НІЗТ (CІ) Саквінавір у цупких желатинових капсулах у поєднанні з 2 НІЗТ++ (CІ) | 2 НІЗТ (CІ) | Явний клінічний ефект, але початкове пригнічення реплікації ВІЛ у більшості хворих зберігається недовго |
| Не рекомендовані до застосування | Усі види монотерапії+++ (DI) Ставудин і зидовудин (DI) Зальцитабін і диданозин (DII)+ Зальцитабін і ставудин (DII)++++ Зальцитабін і ламівудин (DII)+ | | Багато протипоказань до застосування, нездатність забезпечити стійке пригнічення реплікації ВІЛ, перехресні токсичні ефекти |

Примітка. ННІЗТ — нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ІІ-інгібітори протеаз, НІЗТ — нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази:

* даних про вірусологічну та клінічну ефективність саквінавіру в м'яких желатинових капсулах (фортоваз) дуже мало порівняно з іншими інгібіторами протеаз;

** поєднання ритонавіру (400 мг двічі на добу) із саквінавіром у м'яких желатинових капсулах (фортоваз; 400 мг двічі на добу) володіє такою самою антиретровірусною

активністю, як і поєднання саквінавіру в цупких желатинових капсулах (інвіраза 400 мг двічі на добу) з ритонавіром. Але комбінацію ритонавіру з фортовазом поки вивчено недостатньо, фортоваз може підвищувати його токсичний вплив на травну систему;

*** стійка резистентність до ламівудину може розвинутиися протягом 2–4 тиж у разі призначення схеми з неповним пригніченням реплікації ВІЛ: оптимальним є поєднання трьох антиретровірусних препаратів, що знижує рівень РНК ВІЛ до невизначуваного (< 500 копій в 1 мл, за останніми даними — < 50 копій в 1 мл):

+ стійке і тривале (> 28 тиж) пригнічення реплікації ВІЛ до невизначуваного рівня в більшості хворих вірогідно забезпечують дві схеми комбінування 2НІЗТ і 1ННІЗТ: поєднання зидовудину з диданозином і невірапіном, а також зидовудину з дамівудином і делавердином. Застосування невірапіну або делавердину може призвести до розвитку резистентності ВІЛ, при якій уже не можна буде чекати ефекту від призначення нових ННІЗТ (наприклад ефавіренцу):

++ застосування саквінавіру в цупких желатинових капсулах (інвіраза) рекомендують, за винятком його поєднання з ритонавіром;

+++ монотерапію зидовудином можна призначати вагітним з низьким рівнем РНК ВІЛ і високою кількістю лімфоцитів CD4⁺ для профілактики перинатальної передачі ВІЛ;

++++ це поєднання НІЗТ не рекомендують через відсутність клінічних даних щодо його ефективності і можливої наявності перехресних токсичних ефектів.

Слід зазначити, що в зв'язку з вираженою токсичністю, високою вартістю вищевказаних препаратів серйозного значення набуває визначення моменту початку терапії. Тому приймання препаратів доцільно починати в разі прогресії хвороби. Велике значення має дотримання комплексу правил щодо ведення хворим оптимального способу життя.

Люди, які тривало живуть з ВІЛ/СНІДом:

1) розвивають почуття персональної відповідальності за своє здоров'я;

2) мають довірливі взаємовідносини з лікарем-куратором;

3) легко йдуть на контакт, охоче обговорюють стан свого здоров'я;

4) достатньо поінформовані про загальноприйняті медичні підходи до лікування, щоб розуміти їхню обмеженість і шкідливі побічні ефекти;

5) піклуються про своє здоров'я — зберігають цілісний підхід до підтримання задовільного стану здоров'я як на момент захворювання, так і в період гарного самопочуття;

6) відчують, що вони самі можуть вплинути на своє здоров'я;

7) прихильники життя в розумінні «незавершеної справи», «невиконаних завдань» або «ще ненабутого досвіду та незадоволених бажань»;

8) оптимістичні щодо майбутнього, упевнені, що гарні часи попереду;

9) задоволені якістю свого життя;

- 10) не засмучуються через результати аналізів (CD4⁺-підрахунок або вірусне навантаження);
- 11) не піддаються емоційним переживанням; обізнані з ефективними механізмами психологічного самозаспокоєння;
- 12) прагматики та реалісти, сприймають кожен день таким, яким він є;
- 13) знайшли новий сенс у своєму житті;
- 14) володіють почуттям гідності та власної значущості;
- 15) займаються фізичним оздоровленням (зарядка, дієта);
- 16) мають у минулому досвід подолання стресу;
- 17) альтруїстично піклуються про інших (у тому числі хворих) людей;
- 18) не сприймають діагноз ВІЛ як смертельний вирок;
- 19) виробляють особисті засоби активного впливу на стан свого здоров'я;
- 20) спроможні говорити «ні»;
- 21) спроможні відмовитися від шкідливих звичок і зайнятися самовихованням;
- 22) вимогливі до себе;
- 23) можуть відкрито обговорювати свої проблеми;
- 24) не вживають токсичні речовини;
- 25) використовують препарати, необхідні для підтримання належного стану здоров'я. У разі зниження рівня CD4⁺-лімфоцитів рекомендують профілактику опортуністичних інфекцій. Деякі схеми наведено в табл. 27.

Лікування опортуністичних інфекцій та симптомів СНІДу проводять за розробленими схемами. Деякі з них наведено в методичних посібниках (Анти-ВІЧ-терапія, лечение оппортунистических инфекций и саркомы Капоши/ А.С. Прилуцкий и др. — 1997. — 30 с.).

ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Необхідно зазначити, що заходи для профілактики ВІЛ-інфекції економічно найбільш доцільні й ефективні.

Власне протиепідемічні заходи можуть бути спрямовані на джерело інфекції, шлях передачі або сприйнятливий контингент. Вплив на джерело інфекції, ліквідація ВІЛ в організмі захворілого неможливі, тому що на сьогодні не існує лікарського препарату, що забезпечує знищення збудника в тканинах організму хворого. Слід вказати на можливість зниження рівня інфекційності захворілого шляхом проведення курсів профілактичної терапії за рахунок змен-

Таблиця 27. Профілактика деяких опортуністичних інфекцій

| Інфекція | Види профілактики | Препарати |
|------------------------|--|---|
| Грибкові ураження | Первинна | — флуконазол по 100 мг 1 раз на тиждень; — кетоконазол по 1—2 таблетки (200—400 мг) на добу |
| | Повторна (призначення антибактеріальної терапії) | — ністатин усередину по 2 000 000—4 000 000 ОД на добу (курс — 7—10 днів) або: кетоконазол (нізорал, ороназол) по 200 мг 1 раз на добу; дифлюкан по 100—150 мг усередину 1 раз на тиждень або 50—100 мг на добу |
| Пневмоцистна пневмонія | Первинна (у разі зниження кількості CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів до рівня < 200 клітин в 1 мкл | Комбінація триметопримсульфатметоксазолу (бактрим, бісептол, гросептол, ориприм) відповідно 160/800 мг усередину щодоби або протягом 2—3 діб на тиждень |
| | Повторна профілактика | Після закінчення курсу лікування ТМК/СМК (бісептол-480 тощо) щодоби по 1 таблетці двічі на добу після їди протягом 3—4 тиж, потім приймання препарату 2—3 доби на тиждень. Препарати другої лінії: дапсон по 50 мг усередину двічі на добу (виключити дефіцит Г-6-ФД) або дапсон по 50 мг на добу + піриметамін по 50 мг 1 раз на тиждень; або дапсон по 200 мг 1 раз на тиждень + піриметамін по 75 мг на тиждень. Можливе також застосування пентамідину в аерозолі — 300 мг 1 раз на місяць. Лікування не можна проводити при туберкульозі |
| Токсоплазмоз | Первинна профілактика серопозитивних ВІЛ-інфікованих, у яких кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів < 200 в 1 мл | Усередину — котримоксазол 2 таблетки 1 або 2 рази на добу 2—3 доби на тиждень; усередину піриметамін-дапсон відповідно в дозах: — піриметамін по 50 мг 1 раз на тиждень і дапсон по 50 мг на добу; — піриметамін по 25 мг двічі на тиждень і дапсон по 100 мг двічі на тиждень; — піриметамін по 75 мг 1 раз на тиждень і дапсон по 200 мг 1 раз на тиждень; — піриметамін по 25 мг 1 раз на тиждень і дапсон по 100 мг 1 раз на тиждень; — фанзидар (піриметамін-сульфадоксин) усередину по 3 таблетки кожні 2 тиж або 1 таблетка (відповідно 25/500 мг) двічі на тиждень |

нення реплікації вірусу, кількості його копій і паралельно виділення ВІЛ у зовнішнє середовище в клітинах, секретах (лікування ВІЛ-інфікованих вагітних тощо).

Ізоляція джерел інфекції практично неможлива. Найперспективнішим шляхом впливу на епідемічний процес при даній інфекції є створення несприйнятливості населення шляхом імунізації, проте для практичної охорони здоров'я відповідні вакцини поки що не створені. Водночас сьогодні проводять інтенсивні дослідження з даної проблеми.

Слід зазначити, що основними є заходи, спрямовані на:

- 1) запобігання статевій передачі ВІЛ (у гомо- і гетеросексуалів);
- 2) запобігання передачі ВІЛ через кров (запобігання інфікуванню в лікувально-профілактичних закладах, у тому числі під час переливання крові і використання інших донорських препаратів), побуті і сфері обслуговування, у наркоманів;
- 3) запобігання перинатальній передачі ВІЛ (поінформування про запобігання передачі ВІЛ, перинатальній передачі, забезпечення медичної допомоги жінкам, інфікованим ВІЛ);
- 4) організація медичної допомоги і соціальної підтримки хворим з ВІЛ-інфекцією, їхнім сім'ям і оточуючим.

Запобігання інфікуванню ВІЛ статевим шляхом має важливе значення в епідемічному процесі при даній інфекції і включає обмеження кількості статевих партнерів, збереження подружньої вірності, ретельний підбір статевих партнерів (уникнення контактів з особами груп ризику, у тому числі особами з великою кількістю статевих зв'язків, статеві контакти лише з особами, у яких визначений серонегативний ВІЛ-статус тощо). Для запобігання інфікуванню ефективним є навчання безпечної статевій поведінці (використання презервативів), лікування інших хвороб, що передаються статевим шляхом, тощо.

До профілактичних заходів під час переливання крові і трансплантації тканин відносять: зменшення кількості переливань крові, трансплантацій до необхідного мінімуму; ретельний добір донорів; використання і розроблення ефективних методів дослідження донорської крові і донорів (у тому числі їхніх тканин) на наявність антигену до ВІЛ з упровадженням паралельно методів тестування вірусу (необхідний перехід на скринінг донорської крові методами ДНК-гібридизації, ПЛР); зберігання крові потенційного реципієнта для переливання у разі необхідності; дотримання принципу «один донор — один реципієнт»; розроблення ефективних методів дезактивації крові й інших біологічних рідин і тканин донорів.

Заходи профілактики передачі ВІЛ у лікувально-профілактичних закладах: обмеження кількості ін'єкцій; використання одноразового медичного інструменту; запобігання травмам ріжучими і колючими предметами; дезінфекція всіх виробів медичного призначення після використання (слід зазначити необхідність ретельної дезінфекції медичного інструментарію, забрудненого кров'ю, тому що інфекційність ВІЛ зберігається, наприклад у шприцах, протягом 2—4 тиж); дотримання правил безпеки виконання робочих процедур; запобігання контакту ВІЛ-інфікованого або потенційно інфікованого матеріалу зі шкірою і слизовими оболонками інших хворих і медперсоналу. Для запобігання ураженню шкіри її слід повністю закривати водонепроникним матеріалом (лейкопластир, рукавички). Усі маніпуляції, під час яких можуть забруднюватися руки кров'ю або іншими біологічними рідинами, необхідно проводити в гумових рукавичках. Дезінфекцією рук не слід нехтувати. Необхідно використовувати захисні окуляри, шитки, маски, фартухи, якщо під час маніпуляцій передбачається забруднення кров'ю. Рекомендують регулярне обстеження медичного персоналу на наявність антитіл до ВІЛ з профілактичною метою у вигляді парентерального втручання.

Заходи профілактики ВІЛ-інфікування в побуті та сфері обслуговування (перукарні тощо) аналогічні і полягають у використанні одноразового інструментарію або ретельній його дезінфекції. Необхідні аптечки для надання першої медичної допомоги після контакту з кров'ю (70% розчин спирту, спиртовий розчин йоду, калію перманганат, дистильована вода із розрахунку 1:10 000).

Заходи профілактики передачі ВІЛ серед наркоманів — програми забезпечення стерильними шприцами. У деяких європейських державах наркомани можуть обмінювати використані шприци на нові в найближчих поліцейських дільницях, не побоюючись переслідування. У в'язницях окремих країн проводиться така сама політика для запобігання поширенню ВІЛ серед ув'язнених. На сьогодні все більше підтримки отримує політика щодо проведення вищевказаних програм, які обмежують поширення ВІЛ серед наркоманів, вжиття лікувальних заходів, зниження рівня злочинності. Є дані щодо зменшення частоти ВІЛ-інфекції в разі застосування перорального синтетичного опіату метадону для лікування героїнової залежності.

Профілактика перинатальної передачі ВІЛ включає заходи з раціонального планування сім'ї. Крім того, істотно знижує ризик інфікування дитини (у 3—5 разів), народженої від ВІЛ-інфікованої матері, призначення азидотимідину вагітним з 14-го тижня вагітності. Добова доза 500—1200 мг із 16—24-го тижня вагітності не

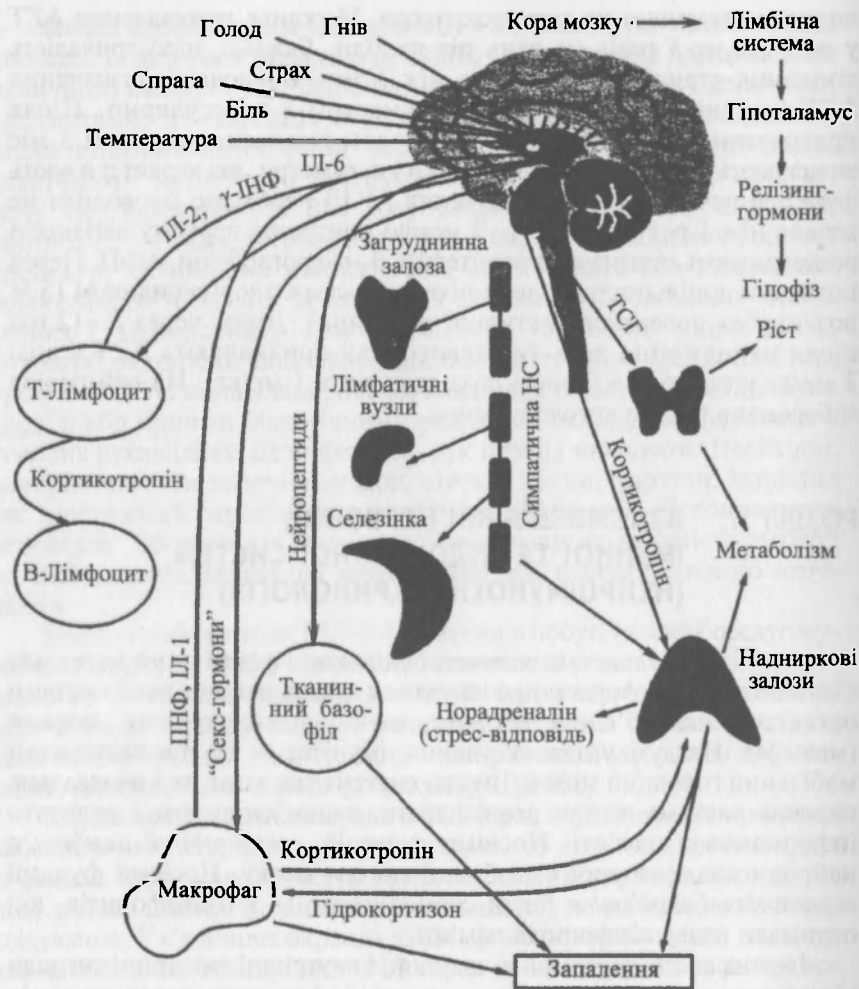
впливає негативно на розвиток плода. Можливе призначення AZT у дозі 100 мг 5 разів на день під час їди. Бажано, щоб тривалість лікування становила не менше ніж 5 міс. Водночас призначення AZT здійснюють пізно (у III триместрі) і нерегулярно. Після призначення AZT через 2 тиж, а згодом щомісяця протягом 3 міс визначають гематологічні показники і параметри, які характеризують функцію печінки. Лікарський огляд і УЗД необхідно проводити не менше ніж 1 раз у триместр. З метою контролю перебігу вагітності рекомендують призначати неоптерин, β_2 -мікроглобулін, АФП. Перед пологами доцільно проводити піхвовий лаваж хлоргексидином (5 % розчин без поверхнево-активної речовини). Дітям через 8—12 год після народження до 6-тижневого віку призначають AZT у дозі 2 мг/кг кожні 6 год (перша доза становить 1 мг/кг). На цей період заборонене грудне вигодовування.

РОЗДІЛ 17. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ НЕРВОВОЇ, ІМУННОЇ ТА ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМ (НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИНОЛОГІЯ)

На підставі величезної кількості фактичного матеріалу сьогодні можна говорити про існування єдиної регуляторної системи організму, яка об'єднує нервову, імунну й ендокринну системи (мал. 24). На думку деяких учених, імунітет — це дисемінований мобільний головний мозок. Імунна система так само, як і центральна нервова система здатна розпізнавати, запам'ятовувати і вилучати інформацію з пам'яті. Носіями функцій *неврологічної пам'яті* є нейрони аналізаторної і лімбічної систем мозку. Носіями функцій *імунологічної пам'яті* є певні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, які отримали назву лімфоцитів пам'яті.

Імунна система розпізнає зовнішні і внутрішні антигенні сигнали різної природи, запам'ятовує і передає інформацію через кровотік чи допомогою цитокінів у центральну нервову систему. Остання у свою чергу, обробивши сигнал, чинить регуляторний вплив на імунну систему за допомогою нейропептидів і гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової осі.

На сьогодні розкрито механізми нейроімунних взаємодій на рівні рецепторного апарату клітинних мембран. На мембранах лімфоцитів виявлено рецептори до медіаторів — β -ендорфіну, метенкефаліну, пептида Р, адренергічних речовин. Встановлено, що імунокомпетентні клітини здатні продукувати кортикотропін, ендорфін, енкефалін.



Мал. 24. Нейроімунорегуляторна взаємодія (за Playfair, 1998; в авторській модифікації)

Доведено можливість дії медіаторів імунітету — інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2 і ІЛ-6), інтерферонів, ПНФ — на нейрогліальні клітини і нейрони.

Під впливом ІЛ-1 і ПНФ посилюється секреція кортикотропіну клітинами гіпофіза. У свою чергу нейрони здатні продукувати ІЛ-2 і ІЛ-6 (див. мал. 24).

Установлено, що мембрани нейронів і лімфоцитів оснащено однаковими рецепторами для кортикотропіну, вазопресину і β-ендорфіну. У такий спосіб за допомогою загальних клітинних рецепторів і розчинних гормонів, нейропептидів і цитокинів імунна і центральна нервова системи обмінюються інформацією між собою.

Доведено, що при синдромі гіперпродукції цитокинів надлишкова секреція макрофагами ІЛ-1, інтерферону і ПНФ є причиною депресивних станів, які супроводжуються м'язовою слабкістю, тривалим субфебрилітетом, панцитопенією, гепатоспленомегалією. Це підтверджено наступними аргументами: 1) розвитком депресії у людей, яким із лікувальною метою вводять цитокини; 2) зміною під впливом ІЛ-1 гормонального статусу, що призводить до депресії; 3) частою асоціацією з депресією хвороб, що супроводжуються активацією макрофагів (ішемія, ревматоїдний артрит тощо); 4) більшою частотою депресій у жінок внаслідок того, що естрогени посилюють секрецію ІЛ-1 макрофагами.

Розвиток депресії призводить до послаблення функції ПК-клітин на тлі різкого підвищення продукції кортикостерону і кортизолу. В умовах тривалого стресу під впливом глюкокортикоїдів і статевих гормонів пригнічено функцію імунної системи. Адреналін і норадреналін пригнічують міграцію лейкоцитів і активність лімфоцитів. Крім того, лімфоцити на своїй мембрані мають рецептори до таких гормонів, як інсулін, тироксин і соматотропін. Останній здатний модулювати функцію Т- і В-лімфоцитів.

Відомо, що на мембрані Т-лімфоцитів і нейронів є загальний антиген Th1. Це ще раз свідчить на користь спільності цих систем. Було проведено цікаві досліді. Курчат умовнорефлекторно навчали не скльовувати гранули червоного кольору. Після цього навченим птахам вводили моноклональні антитіла до Th1-антигену Т-лімфоцитів. У результаті в курчат розвивалася амнезія, залежна від дози антитіл. Птахи починали скльовувати гранули всіх кольорів. Автори зробили висновок, що Т-лімфоцити беруть участь у процесі формування пам'яті.

Докази нерозривної єдності нервової, ендокринної й імунної систем, а також неврологічної та імунологічної пам'яті підтвердили дані про значне поширення нейропептидів поза мозком. Нині описано вже понад 20 нейропептидів, виявлених у крові і лімфі. Серед них нейротензин, вазоактивний нейропептид кишок (субстанція Р), α-пептид сну, енкефаліни, ендорфіни (ендогенні опіоїди) тощо.

Вважають, що саме нейропептидам належить важлива роль в інтегративній діяльності нервової, ендокринної й імунної систем за рахунок наявності на їх клітинах однакових рецепторів, через які і здійснюється взаємозв'язок.

Сучасне життя характеризується стресами і глобальним забрудненням навколишнього середовища, що, впливаючи на психонейроімуноендокринну систему, призводять до розвитку вторинного імунodefіциту і нейропсихічних порушень.

Із численних визначень поняття «стрес» наведемо формулювання Г.Н. Кассіля (1983): стрес — *«загальна адаптивна реакція організму, що розвивається у відповідь на загрозу порушення гомеостазу»*.

Відповідно до причин існує наступна класифікація видів стресу: 1) емоційний; 2) соціальний; 3) виробничий; 4) академічний; 5) спортивний; 6) гіпокінетичний; 7) репродуктивний; 8) вакцинальний; 9) лікарський; 10) інфекційний; 11) космічний; 12) харчовий; 13) транспортувальний; 14) гіпоксичний; 15) больовий; 16) температурний; 17) світловий; 18) шумовий; 19) нюховий; 20) стрес патологічних процесів; 21) екологічний. Безсумнівно, цей список можна продовжити.

Значний внесок у розуміння механізмів розвитку вторинного імунodefіциту під впливом екстремальних емоційних і фізичних факторів зробило відкриття Б.Б. Першина і співавторів. Ними було встановлено факт зникнення з периферійної крові імунoglobulinів усіх класів у спортсменів на піку спортивної форми перед відповідальними змаганнями. Надалі ці дані було підтверджено на студентах у період складання іспитів.

РОЗДІЛ 18. ЕКОЛОГІЧНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ

Забруднення навколишнього середовища — потужний фактор, який негативно впливає на стан здоров'я населення, зумовлює генотоксичний та імунodeпресивний ефект.

В Україні екологічне забруднення має комплексний характер: 1) несприятлива радіоекологічна обстановка в деяких районах Київської, Чернігівської, Житомирської, Вінницької, Черкаської областей унаслідок радіоактивних опадів після аварії на ЧАЕС; 2) багаторічне забруднення атмосферного повітря і ґрунтових вод викидами й відходами великих підприємств хімічної, металургійної, коксохімічної, гірничодобувної промисловості; 3) забруднення ґрунтів і поверхневих вод у сільській місцевості залишковими кількостями пестицидів із наступним їх накопиченням у рослинах, організмах свійських тварин.

За існуючими даними (В.М. Фролов), тільки в 1992 р. в Україні в атмосферу викинуто 12,4 млн тонн шкідливих речовин, у тому числі

8,6 млн тонн зі стаціонарних джерел забруднення навколишнього середовища. У ріки і водоймища — 4,3 млрд метрів кубічних забруднених стоків. За останні роки в стічних водах промислових міст України в 10,8 разу збільшився вміст свинцю, у 5,2 — міді, у 4,8 — нікелю, у 3,7 разу цинку. Нагального розв'язання потребують екологічні проблеми у великих територіально-виробничих агломераціях Донбасу і Придніпровського промислового району.

Підраховано, що мутагенна дія комплексу хімічно шкідливих речовин, які містяться в повітряному середовищі міста Маріуполь, за рівнем генотоксичної дії еквівалентна зовнішньому опроміненню в 180 бер за 15 років, у Запоріжжі й Лисичанську аналогічний показник досягає 200 бер, в Алчевську (Комунарську) — 220 бер.

Спеціально проведені дослідження показали, що виражені імунні порушення виявлено в 95 % населення Донбасу і Придніпровського промислового регіону, причому їх характер практично ідентичний з імунними розладами в ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

За даними літератури (В.М. Фролов), до особливостей епідеміології і клінічного перебігу інфекційних захворювань в умовах великого промислового регіону Донбасу належать: 1) висока частота опортуністичних інфекцій, зумовлених умовно-патогенними мікроорганізмами; 2) тенденція до затяжних і хронічних інфекційних процесів із тривалою персистенцією збудника в організмі; 3) наявність серед дитячого населення значної групи дітей, що часто й тривало хворіють, тощо. Базою цих особливостей інфекційного й епідемічного процесів у регіоні Донбасу є: 1) несприятливий вплив екологічно шкідливих факторів навколишнього середовища на імунну систему, що призводить до порушення імунологічного гомеостазу; 2) зниження показників природної протиінфекційної резистентності; 3) збільшення кількості хромосомних аберацій, особливо серед дитячого населення, а також у професійних групах металургів, коксохіміків, робітників хімічних виробництв, шахтарів.

Найчутливішими до дії комплексу хімічних і радіаційних факторів є діти першого року життя, забезпечені природним вигодовуванням, і вагітні. Під час проведення експерименту встановлено, що в патогенезі імунних і цитогенетичних порушень істотне значення мають активація перекисного окиснення ліпідів на тлі депресії і інгібування антиоксидантної системи, розвиток циркуляторної і клітинної гіпоксії. При цьому хімічно шкідливі речовини посилюють біологічні ефекти іонізуючого випромінювання, потенціюючи його вплив на пероксидацію ліпідів біомембран.

В умовах клініки аналогічні результати отримано під час обстеження ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, що проживають в

екологічно несприятливих зонах Донецького промислового регіону, а також дітей, переселених у регіон Донбасу з регіонів із несприятливою радіоекологічною обстановкою.

Таким чином, можна вважати доведеним розвиток імунологічних і цитогенетичних розладів, зумовлених впливом екологічно несприятливих факторів навколишнього середовища: радіонуклідів, відходів хімічних і металургійних виробництв, залишкових кількостей пестицидів, мінеральних і органічних добрив, які потрапляють у поверхневі водойми. Постійний комплексний вплив цих речовин сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, цитогенетичних порушень, що зрештою призводить до зниження загального рівня здоров'я, збільшення кількості хронічних захворювань, у тому числі в дітей, робить свій негативний внесок у процеси депопуляції населення.

РОЗДІЛ 19. СИНДРОМ ПІДВИЩЕНОЇ ВТОМЛЮВАНOSTI

З огляду на можливий комплексний вплив на організм людини психоемоційного стресу й екологічно несприятливих факторів навколишнього середовища в 1989 р., через три роки після чорнобильської катастрофи, було проведено клініко-імунологічне обстеження 1030 практично здорових осіб, які проживають у місті Києві й Київській області і які не залишали на тривалий час місця проживання протягом трьох років з моменту аварії.

Аналіз отриманих даних дав змогу встановити в обстежених підвищення частоти гострих респіраторних вірусних інфекцій, загострень хронічної супутньої патології ЛОР-органів, хронічних неспецифічних захворювань верхніх дихальних шляхів і серцево-судинної патології. У 70% обстежених було виявлено симптомокомплекс, названий синдромом підвищеної стомлюваності (СПВ), який виник через 2—3 роки після аварії на ЧАЕС. Клінічно синдром підвищеної стомлюваності характеризувався наступними ознаками: зниженням працездатності, сонливістю вдень, апатією, підвищеною стомлюваністю, невмотивованим відчуттям тривоги, погіршенням пам'яті, періодичним субфебрилітетом, дертям і болем у горлі, частими випадками герпесу тощо.

Аналіз імунограм осіб, що страждають на СПС, виявив у 30% із них зниження функціональної активності ПК-клітин. Крім того, було виявлено збільшення спонтанної активності моноцитів за НСТ-тестом і підвищення спонтанної продукції ІЛ-1. В іншій частині обстежених

дисбаланс імунологічних показників проявлявся зниженням рівня Т-супресорів, активацією В-клітинної ланки імунітету і системи фагоцитозу.

Серед Т-клітинних показників імунітету виділяли зниження рівня Т-клітин; реєстрували чітко виражений дисбаланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів і Т-супресорів), у результаті чого імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори змінювався різноспрямовано. В осіб із СПВ підвищувалася концентрація імунних комплексів, що циркулюють, у сироватці крові, метаболічна активність моноцитів (у 40% обстежених) і (або) знижувалася (у 20%). У них виявляли дисімуноглобулінемію.

Шляхом зіставлення клінічної картини і змін імунітету в обстежених осіб було виділено три стадії СПВ, що характеризуються різними клініко-імунологічними особливостями: I — стадія компенсації (на імунограмі в динаміці визначали велику амплітуду коливань імунологічних показників, ознак клінічної патології не виявлено); II — стадія субкомпенсації (на імунограмі реєстрували зниження функціональної активності одних і активацію інших популяцій імунокомпетентних клітин, регуляторний дисбаланс, клінічно — часті епізоди гострих респіраторних вірусних інфекцій, загострення хронічних вогнищ інфекції, підвищену стомлюваність); III — стадія дескомпенсації (на імунограмі в динаміці — депресія Т- і (або) В системи імунітету, клінічно — вторинна імунологічна недостатність і окреслена нозологічна патологія: бактеріальні і вірусні інфекції, аутоімунні й онкологічні захворювання).

Відповідно до виділених стадій СПВ було рекомендовано наступні лікувально-профілактичні заходи: на I стадії — пролонгований імуномоніторинг, санація вогнищ хронічної інфекції, режим праці й відпочинку, елімінація факторів, які негативно впливають на імунну систему; на II стадії — усе перераховане вище, а також призначення різних рослинних адаптогенів, вітамінотерапія, лікування препаратами, що стимулюють продукцію інтерферону (інтерферогени); на III стадії — етіопатогенетичне лікування основного захворювання і проведення корекції вторинного імунодефіциту за допомогою імуномодуляторів (тимоміметиків, інтерферонів, імунопептидів кістковомозкового походження тощо).

З огляду на тісний функціональний взаємозв'язок імунної, нервової й ендокринної систем, а також негативний вплив на них психосоматичних та екологічних стресів варто підкреслити важливу роль динамічного імуномоніторингу за особами, які перебувають під пролонгованою дією зазначених факторів, особливо за тими, у

яких є прояви СПВ, навіть якщо при цьому немає чітко окресленої патології. Ці особи потребують постійного спостереження клінічного імунолога й проведення імунореабілітаційних заходів.

СПВ значно поширений як у регіонах із високим рівнем хімічних забруднень навколишнього середовища, так і серед осіб, які зазнали впливу радіаційного фактора низької інтенсивності. З огляду на клініко-імунологічну картину СПС вважають, що його можна розглядати як передстадію синдрому хронічної втоми.

РОЗДІЛ 20. СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

Синдром хронічної втоми (СХВ) уперше було описано А. Ллойдом і співавторами у 1984 р. Характерною ознакою СХВ є хронічна втома, яка не зникає після відпочинку і призводить згодом до значного зниження працездатності — як розумової, так і фізичної. Виражений дисбаланс імунної системи у хворих із СХВ став причиною того, що назва захворювання в останні роки трансформувалася і звучить так: синдром хронічної втоми й імунної дисфункції.

Вважають, що хоча СХВ — це патологія, достатньою мірою окреслена за своєю клінікою і характером імунних порушень, однак підстав для виділення її в самостійну нозологічну форму поки немає. Питання це інтенсивно вивчають.

СХВ реєструють переважно в екологічно несприятливих регіонах із високим рівнем забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами або з підвищеним рівнем радіації. Ці фактори негативно впливають на стан імунної системи, послаблюють її (цей етап клінічно перебігає як СПВ), що сприяє активації латентних вірусів, появі персистувальної вірусної інфекції з ураженням центральної нервової системи, переважно скроневолімбічної ділянки. Захворювання може виникнути як у дуже молодих, так і в людей літнього віку, однак найчастіше його спостерігають у 20—40-літніх і дещо частіше — у жінок. Є дані, що вчителі й лікарі схильні до цього захворювання більшою мірою. Вірогідних даних про поширеність СХВ поки немає. У Великобританії цей показник становить приблизно 1 випадок на 1000 чоловік, в Америці — 98—267 випадків на 100 000 чоловік.

Як згадувалося, у розвитку відповідних реакцій організму на стресорні впливи, особливо в разі дії інтенсивних і тривалих збуджувальних факторів, головна роль належить нервовій, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозовій та імунній системам,

гнучка взаємодія яких і стійке функціонування визначають резистентність організму в цілому до психоемоційних перевантажень і дії різноманітних факторів зовнішнього середовища. Порушення взаємодії між нервовою, імунною й ендокринною системами відіграє найважливішу роль у розвитку і прогресуванні СХВ.

Можливо, що СПВ, а також близький до нього нейроімунно-ендокринний синдром, описаний І.С. Нікольським, можуть бути певним етапом на шляху розвитку СХВ.

Щодо етіопатогенезу СХВ, то найбільш обгрунтованою на сьогодні можна вважати теорію реактивації персистувальної вірусної інфекції, причому як етіологічний агент СХВ виступають герпесвіруси (Herpesviridae), особливо лімфотропний вірус Епштейна—Барр (EBV). На схемі 9 наведено патогенез СХВ.

Схема 9. Патогенез синдрому хронічної втоми (за Н.Г. Арцимович в авторській модифікації)



Вважають, що в осіб із генетичною схильністю під впливом зовнішніх факторів (радіаційного, токсичного, психогенного і їх поєднання) розвивається депресія імунної системи, на тлі якої активуються вірусні агенти (наприклад віруси герпесу). Ці віруси поряд з імунними розладами зумовлюють запуск нейроімунних механізмів, що призводить до дисрегуляції центральної нервової системи і розвитку у хворих із СХВ клінічно маніфестних нейропсихічних порушень.

Початок клінічних проявів СХВ, як правило, пов'язаний з перенесеним застудним захворюванням — грипом, ангіною, аденовірусною інфекцією тощо, рідше — з емоційним стресом. Для запуску патогенетичних механізмів необхідним є вплив послаблювального інфекційного агента на імунну систему. Тому перший час хворих з СХВ розцінюють як осіб, що страждають на постінфекційну астеною, їм призначають так зване загальнозміцнювальне лікування.

Більш легкі випадки СХВ (на етапі СПС) залишаються звичайно нерозпізнаними, при тяжкому перебігу захворювання після численних консультацій різних фахівців звичайно встановлюють діагноз хроніосепсису, гарячки неясної етіології.

У клінічному плані постійними симптомами СХВ є виражена втома і м'язова слабкість, що не минає після нічного сну, нерідко важкість засинання, поверхневий сон із жахливими сновидіннями. Характерні мінливість настрою протягом дня під впливом незначних психогенних факторів і стан депресії, що періодично виникає. При цьому хворі відчувають необхідність усамітнитися, у них з'являється відчуття пригніченості, іноді навіть безвихідності, небажання взагалі що-небудь робити. Таким чином, одна частина симптомів СХВ властива інфекційним захворюванням (гарячка, генералізована лімфаденопатія, спленомегалія, міалгія, артралгія тощо); інша — нервово-психічним станам (безпричинна стомлюваність, розлад сну, депресія, погішення пам'яті, м'язова слабкість, часті зміни настрою тощо).

Поява депресії в хворих із СХВ може провокуватися стресовими ситуаціями на роботі й у побуті, різними виробничими труднощами. При цьому в пацієнтів формується яскраво виражений астеничний або астенодепресивний синдром, що проявляється вираженою загальною слабкістю, дратівливістю, емоційною лабільністю, нетерпимістю до оточуючих.

Серед інших частих симптомів СХВ слід виділити дифузний біль у м'язах тулуба і кінцівок, найчастіше тупий, ниючий або тягучий, практично постійний, що створює відчуття дискомфорту. Майже всі пацієнти скаржаться на легкий озноб, рідше — виражений озноб і підвищену температуру тіла (37,5—37,8 °С), що зберігається протягом

місяців. Крім міалгії при СХВ нерідко спостерігають артралгію — біль у великих суглобах постійного ниючого характеру.

Для хворих із СХВ, особливо молодих осіб, характерні часті респіраторні вірусні інфекції, повторні ангіни; під час детального огляду оториноларинголог нерідко виявляє хронічний тонзиліт, однак санація піднебінних мигдаликів не забезпечує поліпшення стану пацієнтів, субфебрилітет і слабкість зберігаються.

Серед об'єктивних клінічних ознак СХВ варто виділити насамперед збільшення, чутливість або легку болючість деяких груп лімфатичних вузлів, насамперед задніх шийних, потім передніх шийних і піднижньощелепних. Рідше збільшені і болючі пахвові лімфатичні вузли.

Наявність лімфаденопатії, збільшення селезінки в поєднанні із постійним підвищенням температури тіла безсумнівно свідчать про інфекційний характер синдрому, оскільки це типові ознаки хронічної персистенції збудника. У клінічному плані саме ці ознаки дають змогу відрізнити СХВ від звичайної астенії, що може виникати після перенесених респіраторних вірусних інфекцій (так званої постінфекційної астенії).

У частини осіб, що страждають на СХВ, спостерігають також істотне схуднення (від 2—3 кг в осіб із невисокою масою тіла до 10—12 кг у пацієнтів із високою масою), колір шкіри обличчя звичайно блідий, тургор знижений, схильна до швидкого старіння.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновки, що в клінічному аспекті діагностику СХВ здійснюють з урахуванням наступних критеріїв:

1. Початок захворювання — безпосередньо після грипу, аденовірусної інфекції або ГРВІ неясної етіології.

2. Наявність ознобу, субфебрилітету, вираженої загальної слабкості, втомлюваності, що зберігаються довгий час (6 міс) і не минають після нічного відпочинку.

3. Поганий поверхневий сон, утруднене засинання, збереження почуття розбитості в усьому тілі після нічного сну.

4. Постійна слабкість та емоційна нестабільність, сонливість удень.

5. Низький емоційний тонус, поганий мінливий настрій із періодичною депресією, частіше у вигляді астенодепресивного синдрому.

6. Збільшення і чутливість деяких груп лімфатичних вузлів, у першу чергу передніх і задніх шийних, піднижньощелепних; розвиток силеномегалії.

7. Наявність дифузної міалгії й артралгії.

8. Часті повторні ГРВІ, ангіна, бронхіт та інші застудні захворювання.

9. Біль і дертя в горлі (неексудативний фарингіт).
10. Підвищена фізична стомлюваність із наступною тривалою (понад 24 год) втомою.
11. Зниження пам'яті, нездатність до концентрації уваги, зниження інтелекту.
12. Проживання в екологічно несприятливих регіонах із високим рівнем забруднення відходами хімічного, коксохімічного виробництва, металургійних комбінатів, викидами великих теплоелектростанцій, наявність контакту з пестицидами, перебування в зонах із несприятливою радіаційною обстановкою.

Таким чином, критеріями для діагностики СХВ є:

1. Втома, яка перситує або рецидивує, посилюється внаслідок мінімального фізичного навантаження, що призводить до порушення працездатності (>50%) і триває понад 6 міс.

2. Сипптомокомплекс, що розвинувся після гострого грипозного захворювання і включає: субфебрилітет, біль і дертя в горлі, лімфаденопатію, міалгію, артралгію, генералізовану м'язову слабкість, підвищену фізичну стомлюваність із наступною (понад 24 год) втомою, розлади сну.

3. Нейропсихічні дисфункції, включаючи порушення концентрації уваги, важкість розв'язання розумових завдань, які до початку синдрому вирішувалися легко, ознаки порушення короткочасної пам'яті, депресія, дратівливість.

4. Відсутність альтернативних причин в анамнезі під час фізикального і лабораторного обстеження, здатних пояснити розвиток СХВ протягом найближчих 6 міс (хіміотерапія, пухлина, психічне захворювання, зловживання алкоголем, наркоманія).

Під час установлення діагнозу СХВ варто приділити велику увагу анамнезу хвороби і фізикальному обстеженню, щоб не пропустити альтернативну причину втоми, наприклад ендокринну патологію, порушення метаболізму, неврологічні захворювання.

Якщо хворий скаржиться на зниження маси тіла (> 10%), лікар зобов'язаний виключити насамперед такі захворювання, як тиреотоксикоз, хронічна вірусна інфекція (гепатит В, СНІД) або прихована пухлина.

Виявлення у хворого множинних болючих точок, локалізованих у певних місцях м'язово-скелетного каркаса, дає змогу встановити діагноз фіброміалгії, яка супроводжується хронічною втомою й іноді є синонімом СХВ.

Особливо уважно варто оцінювати скарги на хронічну втому, щоб визначити, чи є нейропсихічні відхилення первинними, чи вони виникли внаслідок СХВ. Як правило, хворі із СХВ до початку

захворювання не мали психічних розладів. Необхідно також враховувати хронічне вживання алкоголю і наркотиків, яке за клінічною картиною нагадує СХВ.

До діагностичних критеріїв, що виключають СХВ, відносять: 1) ятрогенні причини; 2) злякисні новоутворення; 3) хіміотерапію; 4) серйозні психічні розлади; 5) зловживання алкоголем; 6) патологічне ожиріння.

Таким чином, на підставі сучасних знань про етіопатогенез СХВ можна виділити кілька його типів:

1. Постінфекційний.
2. Із супутніми нейропсихічними розладами.
3. Фіброміалгічний.
4. Неспецифічна втома.

Лабораторна діагностика. Насамперед у хворих із СХВ повинен бути нормальний аналіз крові. Крім того, функції нирок, печінки і щитоподібної залози також мають бути не порушені.

Усі відхилення (наприклад збільшена ШОЕ) повинні бути приводом для більш поглибленого обстеження з метою виявлення альтернативних причин хронічної втоми. Це також стосується скарг на розлади сну і денне неспання.

Варто враховувати, що хворі із СХВ надзвичайно гетерогенні за набором скарг, історії розвитку захворювання й інших характеристик, однак у всіх них основною (першою) є скарга на хронічну втому.

Зміни імунного статусу мають місце і, на думку деяких дослідників, є патофізіологічною основою СХВ. До найчастіших порушень відносять: 1) зменшення кількості Т-лімфоцитів; 2) порушення імунорегуляторного індексу; 3) зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів; 4) послаблення функції ПК-клітин; 5) дисімуноглобулінемія; 6) зниження клітинного імунітету, виявлене за допомогою внутрішньошкірних тестів з інфекційними антигенами (recall-антигени).

В останні роки з'явилися дані про порушення цитокінового профілю у хворих із СХВ, наприклад підвищення рівня ТФР- β . Цікаво, що тривале застосування α -ІНФ для лікування пухлин супрооджувалося розвитком у хворих хронічної втоми і нейропсихічної симптоматики, яка дуже нагадує СХВ.

Імунні порушення у хворих із СХВ також можуть проявлятися в період одужання після гострих вірусних інфекцій. Це також свідчить про важливість імунореабілітаційних заходів.

Однак для верифікації діагнозу СХВ, у тому числі з урахуванням його субтипів, результати імунологічного дослідження не інформативні.

Унаслідок поліморфності клініки СХВ і недостатньої специфічності його симптоматики необхідним є диференціальний діагноз даного патологічного стану з хронічними інфекціями (СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, хроніосепсис, цитомегаловірусна інфекція), інфекційним мононуклеозом, саркоїдозом, лімфогранулематозом, лімфомами, хронічною променевою хворобою, системними хворобами сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), церебральним арахноїдитом, хронічним алкоголізмом і наркоманією, отруєннями малими дозами важких металів і деякими іншими патологічними станами.

Лікування. Без раціонального лікування СХВ нерідко набуває тенденції до прогресування і може призводити до втрати працездатності хворого. Описано випадки спонтанного видужання при СХВ, однак вони, як правило, пов'язані з істотним поліпшенням умов проживання хворих, переїздом з екологічно забруднених зон у сприятливу, порівняно чисту місцевість, тривалим повноцінним відпочинком і раціональним харчуванням.

Але здебільшого СХВ зберігається протягом кількох років й істотно погіршує нервово-психічний стан хворих, особливо у зв'язку з неефективністю проведеного лікування й суперечливістю суджень лікарів із приводу діагнозу захворювання.

У табл. 28 наведено рекомендовані підходи до лікування хворих із СХВ з урахуванням різних його субтипів.

Таблиця 28. **Рекомендоване лікування при різних субтипах СХВ** (J. Bradley, J. McCluskey, 1997 р.; в авторській модифікації)

| 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 психологічних 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 психологічної адаптації |

Як імунокоректори при СХВ запропоновано (Н.Г. Арцимович і співавт.) застосування створених в Інституті імунології МОЗ РФ нових препаратів — *кемантану* і *бромантану*, які активують енергетичну здатність організму й одночасно мають противірусну і нейроімунорегуляторну активність. Противірусна дія кемантану і бромантану зумовлена як їх мембранотропною активністю, так і імуномодульними властивостями; ці препарати значно поліпшують емоційний і фізичний стан пацієнтів.

Установлено, що кемантан і бромантан справляють одночасно імуномодульну, нейротропну і противірусну дію; механізм нейротропного впливу цих препаратів пов'язаний зі стимуляцією центральних дофамінергічних систем. Імунотропна активність кемантану і бромантану полягає в регуляції клітинно-опосередкованої і гуморальної відповіді, стимуляції ефекторної і обмеженні супресорної функції Т-лімфоцитів, прискоренні дозрівання попередників Т-клітин у зрілі, активні клітини, посиленні міграції попередників В-лімфоцитів у селезінку і підвищенні функціональної активності антитілопродукувальних клітин селезінки.

Під час вибору модуляторів у терапії імунологічної недостатності при СХВ особливу увагу необхідно приділяти причинам, які зумовлюють порушення імунологічних показників, і контролю психофізичного стану пацієнтів. Так, якщо порушення функціональної активності імунної системи відбувається на тлі депресії, тривалих фізичних перевантажень і поєднується з глибокою м'язовою або розумовою втомою, доцільним є призначення бромантану. У разі зниження імунологічних показників унаслідок променевої терапії, шкочивих змін, а також у хворих із підвищеною збудливістю показано кемантан.

Є дані про позитивний вплив на показники імунітету і загальний стан хворих із СХВ рослинних препаратів з адаптогенною дією. Так, призначення (В.М. Фролов) біологічно активної добавки *Una De Gato*, що є екстрактом кори дикорослої лози *Uncaria Tomentosa* (козячий кіготь), яка росте в тропічних вологих лісах Південної Америки, сприяє зменшенню у хворих із СХВ відчуття втоми, поліпшенню сну, підвищенню працездатності. Цей препарат чинить також позитивний вплив на стан імунної системи, зокрема сприяє нормалізації кількості Т-лімфоцитів і співвідношення між їх окремими субпопуляціями, підвищенню концентрації IgG і зниженню рівня циркулюючих імунних комплексів. Такий препарат під фірмовою назвою “Манакс” зареєстровано Фармкомітетом України (більш докладно про “Манакс” див. розділ “Імунотропні препарати”).

Експериментальні дані і результати клініко-лабораторних спостережень показують, що для успішної реалізації дії адаптогенних препаратів і імунокоректорів необхідно спочатку ліквідувати синдром ендогенної (метаболічної) інтоксикації, зокрема для звільнення поверхневого рецепторного апарату імунокомпетентних клітин від блокувальних імунних комплексів та інших токсичних агентів. У цьому плані ефективними є ентеросорбенти нового покоління (белосорб, антрален, мікотон тощо).

Крім препаратів імунокоригувальної дії, призначають адаптогенні препарати рослинного походження в індивідуально підібраних композиціях, основу яких зазвичай становлять екстракти кореня солодки, родіоли рожевої (золотого кореня) й ехінацеї пурпурової.

РОЗДІЛ 21. ІМУНІТЕТ ТА ІНФЕКЦІЯ

Інфекційні захворювання залишаються основною причиною захворюваності і смертності в усьому світі. За даними ВООЗ, в одній лише Африці на малярію страждають 100 млн жителів. Наведемо кілька “нових” причин, у зв'язку з якими інфекційні захворювання в останні роки привертають до себе все більшу увагу:

1. Ідентифіковано нових збудників, що зумовлюють такі захворювання, як хвороба легіонерів, синдром набутого імунодефіциту.
2. Все частіше констатують, що клінічний перебіг “старих” інфекційних захворювань не вкладається в класичну клінічну картину.
3. Збільшується кількість хворих із вторинним імунодефіцитом, зумовленим ятрогенними причинами, що є фактором ризику розвитку в них опортуністичних інфекцій.
4. Встановлено, що атипова імунна відповідь на мікроорганізми буває причиною розвитку соматичної аутоімунної патології.
5. Важливою причиною підвищеної уваги до інфекцій є контакти між країнами за допомогою повітряного транспорту, що посилює можливість обміну регіональними специфічними збудниками.

Слід зазначити, що історично розвиток імунології почався з вивчення протиінфекційного захисту. Нині доведено, що сприйнятливність людини і тварин до різних видів збудників інфекційних захворювань неоднакова і має значні індивідуальні відмінності, які залежать як від збудника, так і від хазяїна.

З боку збудника мають значення насамперед:

1. Інфікуюча доза.

2. Вхідні ворота інфекційного агента.

3. Вірулентність збудника.

З боку хазяїна факторами, що визначають можливість розвитку інфекційного захворювання, є:

1. Злагодженість (інтегрованість) у роботі неспецифічних факторів захисту (факторів природного (природженого) імунітету).

2. Нормальне функціонування специфічного (адаптивного) імунітету.

3. Індивідуальні імуногенетичні особливості розпізнавання специфічного мікроорганізму клітинами імунної системи хазяїна.

Усі системи організму людини, в тому числі й імунна, еволюціонували в постійній взаємодії з мікроорганізмами, які живуть у зовнішньому середовищі. У свою чергу мікроорганізми також розвивалися й адаптувалися до оптимального існування в організмі людини, використовуючи його резерви для підтримання своєї життєдіяльності.

У результаті сформувалося кілька видів взаємодії мікро- і макроорганізму, основними з яких є антагоністична і синергічна.

Антагоністична взаємодія призводить до розвитку інфекційного процесу, а *синергічна* пов'язана з існуванням в організмі людини переважно в кишках, шкірі і дихальних шляхах умовно-патогенних мікроорганізмів. Водночас останні можуть сприяти розвитку інфекції в разі зниження загальної опірності організму або зараження високою дозою збудників, що супроводжується формуванням первинного гнійного вогнища — продуцента субстанцій, які визначають виникнення, перебіг і завершення інфекційного процесу.

Нарешті ще одним важливим типом взаємодії організму людини з мікроорганізмами є кооперація з так званою нормальною мікрофлорою і формування колонізаційної резистентності.

Нормальна мікрофлора людини включає десятки і сотні видів переважно облигатно анаеробних бактерій, які утворюють на різних ділянках шкіри і слизових оболонок мікробіоценози, що запобігають населенню організму хазяїна іншими, у тому числі патогенними, мікроорганізмами. Кількість представників нормальної мікрофлори людини досягає 10^{14} , у той час як загальна кількість клітин організму приблизно 10^{13} , тобто, на одну клітину макроорганізму практично припадає 10 одиниць нормальної мікрофлори. Спектр мікробіоценози людини детермінується особливостями його метаболізму, біохімічним, антигенним складом тканин, станом нервової, імунної й ендокринної систем. Нормальна мікрофлора впливає на морфогенез тканин, метаболізм вуглеводів, ліпідів, гормонів, сольовий обмін, формування мутагенів і антимутагенів в організмі хазяїна.

Як уже згадувалося, одним із найважливіших факторів, що визначають розвиток інфекційного захворювання, є стан імунної системи людини, її природжених (неспецифічних) факторів захисту і специфічного (адаптивного) імунітету. У відповідних розділах посібника подано досить докладний опис структури і механізмів диференціювання цих двох систем.

Коротко нагадаємо про нього з урахуванням специфіки цього розділу.

ПРИРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ

Насамперед природжені (неспецифічні) фактори захисту — це біологічно активні з'єднання, що визначають бар'єрні властивості епітелію, слизових оболонок і шкіри (бактерицидні речовини, секреторні імуноглобуліни, ферменти). Важливою ланкою в елімінації збудника є клітини фагоцитарної системи — моноцити, гранулоцити, макрофаги. Вони елімінують чужорідний матеріал за рахунок своїх внутрішньоклітинних ферментних систем і генерації активних метаболітів кисню в навколишнє середовище. Ці клітини здійснюють свою функцію без участі імунних механізмів, але можуть ініціювати специфічну імунну відповідь, презентуючи перероблений антиген бактерій, вірусів та інших мікроорганізмів для імунокомпетентних клітин. Можливою є персистенція деяких мікроорганізмів у макрофагах, як це показано для мікобактерій туберкульозу, що значно впливає на перебіг інфекційного процесу. Ще одним моментом участі фагоцитів у неспецифічному протиінфекційному захисті є їх здатність продукувати лімфокіни. Найбільш вивчений серед них — ІЛ-1, ендогенний піроген, здатний підвищувати продукцію інтерферону, ІЛ-2, рецепторів до ІЛ-2, активувати ПК-клітини і підвищувати протиінфекційну резистентність.

Фагоцити продукують лейкотрієни, компоненти комплементу, що справляють хемотаксичну дію і посилюють запалення, а також низку ферментів, які дають бактерицидний ефект.

Захисними компонентами запалення є фактори згортання крові і фібринолізу, кініни, білки гострої фази, сироваткові амілоїди А та В.

Неспецифічні імуноглобуліни, що циркулюють у крові, формують природне тло гуморальної протиінфекційної резистентності. Вони беруть участь в опсонізації збудників, які потрапили до внутрішнього середовища організму, з їх наступним фагоцитозом. У сироватці крові опсонінами є фрагменти комплементу, С-реактивний білок, катіонні білки тощо.

Багато мікроорганізмів продукують фактори, які знижують їх чутливість до бактерицидних систем фагоцитів. Це різні токсини і продукти, що сприяють утворенню капсули, фактори з антиоксидантними властивостями, які зменшують ушкоджувальну дію активних метаболітів кисню на мікроорганізм.

Після активного фагоцитозу, який супроводжується інтерналізацією рецепторів, фагоцит на деякий час втрачає здатність до розпізнавання і зв'язування нових мікроорганізмів. Цей процес називають деактивацією фагоциту, його можна спостерігати за відсутності об'єкта фагоцитозу під дією різних активаторів "респіраторного вибуху". Період рефрактерності в нейтрофілів може тривати до 24 год, що спричинює їх тимчасову ареакивність і сприяє розвитку ареакивних станів в організмі.

Гіперреакивність клітин фагоцитарної системи також має місце при розвитку інфекційного процесу. Це може бути пов'язано як з особливостями антигенної стимуляції, так і зі станом регуляторних систем макроорганізму. Реакція клітин фагоцитарної системи в разі гіперстимуляції виходить з-під контролю. Значно підвищується продукція різних цитокінів, здатних посилювати запалення (ІЛ-1, ПНФ тощо) і розвиток алергійних реакцій (лейкотрієни, гістамін, серотонін). Підвищується продукція активних метаболітів кисню, які запускають в організмі каскад вільнорадикальних перетворень, розвиток реакції лінопероксидації, що призводить до пошкодження клітинних мембран і тканин. Вважають, що летальний кінець при багатьох інфекційних захворюваннях, які супроводжуються гіперактивацією фагоцитів, пов'язаний із пошкоджувальною дією на тканини вільних радикалів. Роблять акцент на значенні гіперактивації фагоцитів у пригніченні розвитку наступних специфічних імунних реакцій.

Важливим фактором природної резистентності при бактеріальних і головним чином вірусних інфекціях є ПК-клітини, для активації яких не потрібно попереднього контакту з мікроорганізмом. Вони реалізують захисну функцію в ранні терміни після зараження і лізують різні клітини організму, інфіковані вірусами грипу, гепатиту, кору тощо. Крім того, ПК-клітини чинять прямий цитолітичний вплив на клітини деяких грибів і найпростіших. Вони активуються під дією ІЛ-2 і γ -ІНФ.

Збудники інфекційних захворювань і їх токсини сприяють утворенню в організмі різних цитокінів, біологічно активних з'єднань та інших факторів, що беруть участь у підвищенні неспецифічної і специфічної резистентності.

ІЛ-1 і ПНФ є поліфункціональними лімфокінами й утворюються в результаті потрапляння в організм збудника. Вони стимулюють

хемотаксис нейтрофілів, сприяють синтезу лейкотрієнів, білків гострої фази, беруть участь у регуляції індуктивної фази специфічної імунної відповіді, модулюють активність ПК-клітин, підвищують продукцію γ -ІНФ. ІЛ-6 сприяє продукції білків гострої фази й активує ПК-клітини, стимулює утворення специфічних антитіл.

Існує певна послідовність продукції цитокінів на момент розвитку запальної реакції в організмі. Встановлено, що через 1—3 год після ін'єкції бактеріального ендотоксину в сироватці крові спостерігають активність монокінів, які визначають розвиток ранньої гострофазової реакції запалення. Це ІЛ-1, ПНФ, γ -ІНФ тощо. Потім, через 4—8 год, вміст у крові цих факторів знижується і спостерігають підвищення рівня колонієстимулювальних факторів. Третя група цитокінів, які визначають розвиток запалення, з'являється через 18—24 год після ін'єкції. Це білки пізньої гострофазової реакції — фібрин, сироватковий амлоїд, С-реактивний білок, що мають спорідненість до фосфатидилхоліну і зв'язують його залишки на клітинній стінці мікроорганізму. Вони сприяють активації хемотаксису й опсонізації бактерій.

Нині вважають, що значну роль у розвитку запалення відіграють простагландини і лейкотрієни, метаболіти циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляху перетворення поліненасичених жирних кислот, головним чином арахідонату. Ці продукти виконують різноманітні біологічні функції. Вони здатні посилювати запалення, давати судинорозширювальний ефект, активувати хемотаксис фагоцитів, змінювати рівень цАМФ в імунокомпетентних клітинах і продукцію ними цитокінів.

СПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ

У розвитку специфічного антиінфекційного імунітету виділяють чотири стадії: 1) індукції (аферентну); 2) імунорегуляторну (проліферативну); 3) ефекторну (продуктивну); 4) формування імунологічної пам'яті (табл. 29).

Стадію індукції розглядають як період від моменту надходження мікроорганізму до процесингу і презентації його антигенів фагоцитами для розпізнавання Т-лімфоцитам. На цій стадії основну роль відіграють АПК.

На наступній *імунорегуляторній стадії* відбувається взаємодія між АПК і Т-лімфоцитами, розпізнавання пептидів інфекційного антигену Т-лімфоцитами-хелперами, їх диференціювання в Th1 або Th2, що зрештою визначає, за яким типом — клітинним чи гуморальним — піде розвиток специфічної імунної відповіді.

Таблиця 29. Характеристика стадій антиінфекційного імунітету (за Н.В. Медуніциним)

| Стадії імунітету | Клітини, які беруть участь | Імунологічні процеси |
|-----------------------------------|--|--|
| Індукції (інферентна) | АПК (макрофаги, дендритні клітини, білі відростчасті епідермоцити, В-лімфоцити тощо) | Процесинг і презентація антигену |
| Імунорегуляторна (проліферативна) | | Активація, 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 |

Ефекторна стадія характеризується продукцією специфічних антитіл, формуванням клонів специфічних сенсibiliзованих Т-лімфоцитів і утворенням різних ефекторних медіаторів, визначаючи перебіг і завершення інфекційного процесу.

Заключна стадія протиінфекційного імунітету — формування імунологічної пам'яті як клітинного, так і гуморального типу на певний антиген. Тривалість і напруженість імунітету залежать від антигенних та імуногенних властивостей мікроорганізму, а також від стану імунологічної реактивності пацієнта. Як приклад, на мал. 25 наведено схему механізмів протиінфекційного імунітету.

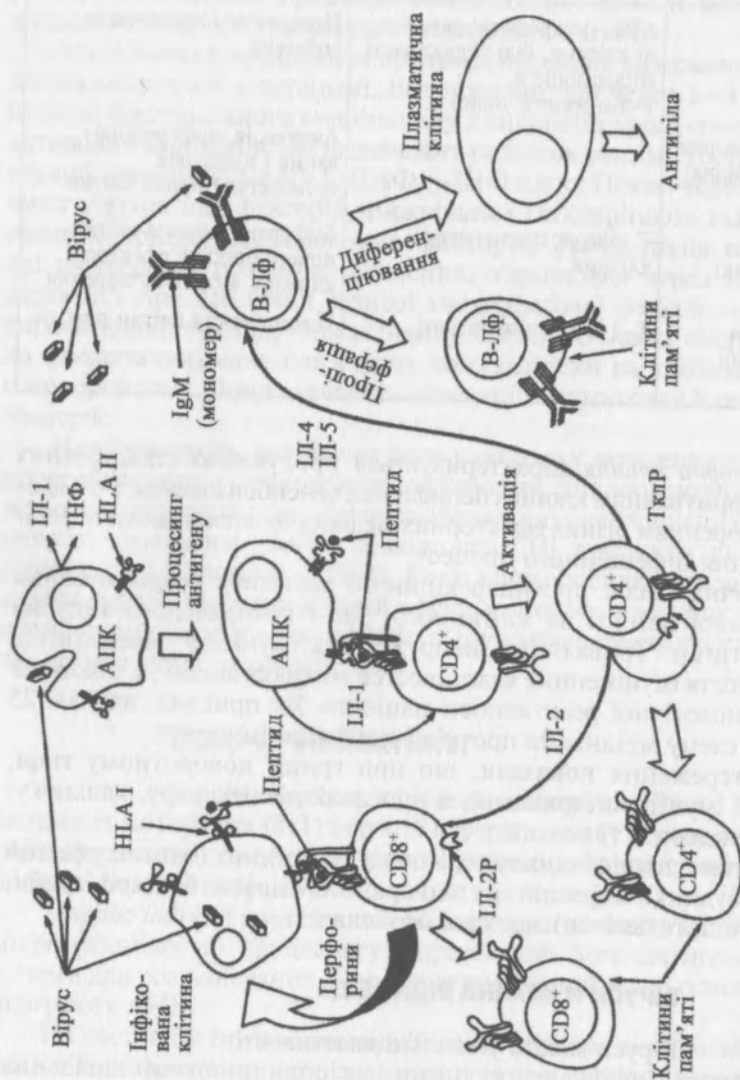
Спостереження показали, що при грипі, поворотному тифі, пилефтиліозі імунітет нетривалий, а при поліомієліті, кору, кашлюку, сибірці він досить тривалий.

Розвиток специфічних гуморальних і клітинних імунних реакцій на різні збудники інфекційних захворювань (віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти) має свої особливості.

ВІРУСИ Й ІМУННА ВІДПОВІДЬ

Віруси мають унікальні властивості:

1. Можуть інфікувати тканини, не спричинюючи запальних реакцій.
2. Можуть реплікуватися (повторюватися) у клітинах протягом життя, не ушкоджуючи їх.



Мал. 25. Схема механізмів протівірусного імунітету

3. Іноді порушують деякі спеціалізовані функції клітини, не зумовлюючи явних порушень функцій цілого органа.

4. Іноді спричинюють ушкодження тканини, а потім зовсім зникають з організму. Клінічний спектр вірусних захворювань надзвичайно широкий. З огляду на значну поширеність герпетичної інфекції як загальний приклад наведемо її клінічні варіанти (табл. 30).

Таблиця 30. Клінічні аспекти герпетичної інфекції

| Вид вірусу | Клінічні прояви | Спосіб передачі | Місце латентного перебування |
|--|--|--|--|
| Вірус простого герпесу, тип 1 (ВПГ-1), <i>Herpes simplex virus 1</i> | Гострий гінгівостоматит, губний герпес, кератокон'юнктивіт, енцефаліт, дисемінована інфекція | Повітряно-крапельний (із виділенням із рота і дихальних шляхів), контактний (через шкіру) | Ганглії трійчастого нерва |
| Вірус простого герпесу, тип 2 (ВПГ-2), <i>Herpes simplex virus 2</i> | Генітальний герпес, менінгіт, дисемінована інфекція, цервікальна карцинома | Статевий, інтранатальний | Сакральний ганглії |
| Вірус вітряної віспи (ВВВ), <i>Varicella zoster virus</i> | Вітряна віспа, прогресуюча вітряна віспа, природжена вітряна віспа, оперізувальний герпес | Повітряно-крапельний (із виділенням з рота і дихальних шляхів), контактний (через шкіру), трансплацентарний | Ганглії дорсального кореня |
| Цитомегаловірус (ЦМВ), <i>Cytomegalovirus</i> | Цитомегаловірусний мононуклеоз, лімфома Беркітта, саркома носової частини глотки | Трансплацентарний, інтранатальний, повітряно-крапельний (зі слиною), статевий, ятрогенний (наприклад, під час переливання крові) | Лейкоцити, епітеліальні клітини привушної слинної залози, шні, ниркових каналців |
| Вірус Епштейна—Барр (ЕВВ) <i>Epstein—Barr virus</i> | Інфекційний мононуклеоз, лімфома Беркітта, саркома носової частини глотки | Повітряно-крапельний (із виділенням з рота і дихальних шляхів) | В-Лімфоцити, епітеліальні клітини носової частини глотки |
| Вірус герпесу людини, тип 6, <i>Human herpes virus 6</i> | Кір дитячий, гландулярний гарячкоподібний синдром, лімфоїдні пухлини | Невідомий | Невідоме |

Група вірусів герпесу складається принаймні із 60 вірусів, шість із яких, як видно з таблиці, уражують людей. Дві особливості патогенезу є загальними для всіх вірусів герпесу в людини. По-перше, повинен відбуватися близький фізичний контакт між інфікованою і неінфікованою людиною для передачі вірусу без залучення проміжного хазяїна (винятком із цього правила є переливання крові і трансплантація органа, що можуть бути потенційними шляхами передачі цитомегаловірусу). По-друге, після первинної інфекції віруси герпесу будуть присутні в організмі хазяїна протягом усього життя.

Щоб обмежити дисемінацію будь-якого вірусу і запобігти реінфекції, імунна відповідь повинна:

- 1) бути здатною зупинити проникнення віріонів у клітини;
- 2) знищити вже інфіковані клітини, щоб обмежити поширення вірусу.

Таким чином, на вірус розвиваються імунологічні реакції двох типів: 1) спрямовані проти віріона; 2) такі, що діють на клітину, інфіковану вірусом. Встановлено, що реакції, спрямовані проти віріона, є переважно гуморальними, тоді як реакції, що впливають на клітини, інфіковані вірусом, опосередковуються Т-лімфоцитами.

Основними механізмами гуморальних реакцій, які впливають на вірус, є нейтралізація вірусу, комплементзалежне посилення фагоцитозу вірусу і комплементопосередкований лізис.

Нейтралізація вірусу перешкоджає його прикріпленню до клітини-мішені; опосередковується антитілами IgG у позаклітинній рідині, IgM у крові і секреторними IgA-антитілами на поверхні слизових оболонок.

Антитіла беруть участь у нейтралізації арбо-, ентеро-, риновірусів після реалізації цими вірусами цитотоксичної дії в клітині хазяїна і виходу їх у циркуляцію. Гуморальний компонент є важливим при кору, сказі, поліомієліті, на чому ґрунтується профілактика цих інфекцій.

Імунні комплекси, які містять вірус, можуть зв'язувати комплемент, що сприяє нейтралізації вірусу. Серед імунних комплексів виділяють так звані *інфекційні*, що характеризуються відносним дефіцитом антитіл і сприяють циркуляції активного вірусу з наступним проявом цитопатогенного ефекту.

Лізис вірусу може бути активізований також за відсутності антитіла, одним тільки комплементом. Деякі віруси, наприклад вірус Епштейна—Барр, мають здатність зв'язувати C1 з активацією всього класичного шляху і наступним лізисом віріона.

У разі поширення вірусу від клітини до клітини або їх контакту, або коли вірус інтегрується в геном чутливої клітини, на перше

місце виходять клітинні імунні реакції за участі цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів.

Специфічні Т-клітини-кілери з'являються через 2—3 дні після інфікування і передують появі віруснейтралізуючих антитіл.

У противірусному імунітеті руйнування клітин, які містять віруси, здійснюється як Т-лімфоцитами, так і паралельно активованими макрофагами. Продукований у цей період різними клітинами інтерферон гальмує транскрипцію вірусного геному в клітині хазяїна і перешкоджає трансляції вірусної мРНК, що знижує вірусемію і полегшує завершення процесу елімінації збудника під дією різних факторів специфічного імунітету.

Таким чином, наявність у конкретного індивідуума нормально функціонуючої клітинної ланки імунітету буде сприяти обмеженню вірусного захворювання і зрештою видужанню за рахунок лізису інфікованих вірусом клітин і, як наслідок, припинення продукування інфікованого потомства.

Видужання від гострої вірусної інфекції звичайно супроводжується виробленням тривалого імунітету, і повторні атаки того самого вірусу не характерні.

Водночас варто пам'ятати, що персистувальні вірусні інфекції спричинюють появу стійких генералізованих симптомів. У цьому плані показовим є EBV, що зумовлює інфекційний мононуклеоз.

Показано, що до 3-річного віку 90% дітей у країнах, що розвиваються, інфікуються EBV, що майже незмінно відбувається на субклінічному рівні. У більш розвинених країнах клінічна інфекція найчастіше уражує 15—25-річних осіб у вигляді інфекційного мононуклеозу. Понад 90% хворих мають EBV-антитіла при гострому вірусному мононуклеозі. При такому стані вірус виділяється з орально-фарингеальними секретами протягом декількох місяців і передається від людини до людини.

Специфічність антитіл до різних антигенів EBV допомагає відрізнити гостру або субклінічну інфекцію від анамнестичної. Так, наприклад, IgM-антитіла до антигену вірусного капсиду (АВК) продукуються на ранній стадії інфекції і зникають надалі. І навпаки, IgG-антитіла до (АВК) з'являються незабаром після IgM-антитіл і залишаються на все життя на постійному або дещо зниженому рівні. До моменту розвитку симптомів інфекційного мононуклеозу титри IgG-антитіл до АВК вже високі, і стає марним тестування парних сироваток на підвищення титру антитіл, що має велике значення під час діагностики багатьох інших вірусних інфекцій. Антитіла до ядерного антигену EBV з'являються пізніше, у фазі видужання (через 4 міс після інфекційного процесу) і залишаються на все

життя. Антитіла до раннього антигену виникають при первинній інфекції майже у 70% хворих, і їх традиційно вважають транзиторним індикатором активної інфекції.

EBV є унікальним серед вірусів людини, оскільки спричинює захворювання шляхом трансформації В-лімфоцитів, які потім набувають здатності до безкінечної самопідтримки. Вони розмножуються, як пухлинні клітини, а невелика кількість інфікованих клітин може продукувати вільний вірус, що, потрапляючи в інші В-лімфоцити, сприяє їх трансформації. До половини лімфоїдних клітин із мигдаликів інфікованих хворих можуть бути трансформовані під дією EBV. Первинне інфікування вірусом EBV може бути "зупинене" двома способами: 1) Т-клітинною імунною реакцією, здатною знищити майже всі клітини, інфіковані вірусом; 2) віруснейтралізуючими антитілами, які перешкоджають поширенню інфекції від однієї клітини-мішені до іншої. Прийнято вважати, що основну захисну роль відіграють CD8⁺-цитотоксичні Т-лімфоцити, що розпізнають і руйнують В-клітини, інфіковані EBV. Однак EBV цілком не можна видалити з організму, він персистує у В-лімфоцитах і епітеліальних клітинах носової частини глотки. Це призводить до того, що в разі зниження з тих або інших причин функціональної активності клітинної ланки імунітету настає реактивація інфекції EBV.

Так, наприклад, імуносупресивна терапія, застосовувана під час пересаджування органів, зумовлюючи розвиток вторинного клітинного імунодефіциту, сприяє тому, що в 1–10% реципієнтів розвиваються лімфопроліферативні захворювання, спричинені EBV.

Описано також первинний Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (синдром Дункана), при якому імунна система в осіб чоловічої статі віком від 6 міс до 20 років не в змозі контролювати інфікування EBV. Більшість хворих із цим синдромом умирають від імунобластної або неходжкінської лімфоми, інші — від апластичної анемії, імунодефіциту.

У такий самий спосіб (тобто на тлі вторинного імунодефіциту) майже у 2% ВІЛ-інфікованих хворих розвивається неходжкінська лімфома, причиною якої здебільшого є EBV.

Також слід зазначити, що в останні роки синдром хронічної втоми (див. розділ 20) пов'язують із персистенцією EBV й інших герпесвірусів.

ПРЯМА ДІЯ ВІРУСІВ

Клінічне значення вірусної інфекції залежить не лише від кількості зруйнованих інфікованих клітин, й від важливості функціонування цих клітин. Руйнування відносно невеликої кількості

клітин із високоспеціалізованою функцією, такою як нейротрансмісія або імунорегуляція, може зумовлювати порушення дієздатності або становити загрозу життю. І навпаки, деструкція більшої кількості менше спеціалізованих клітин, таких як епітеліальні клітини, має менш радикальні наслідки. В останні роки стало зрозуміло, що в основі вірусного тропізму до тієї чи іншої клітини лежить взаємодія вірусу з рецептором, наявним на даній клітині. Наприклад, EBV використовує рецептор до С3 на мембрані В-лімфоцитів, а ВІЛ—молекулу CD4 як рецептор з тим, щоб одержати доступ у клітини імунної системи.

Потрапивши в клітину, вірус може вбити клітину кількома способами. Деякі віруси, такі як поліовірус, аденовірус або їх продукти, блокують ензими, необхідні для реплікації клітини або метаболізму, у той час як інші руйнують внутрішньоклітинні структури, такі як лізосоми, що вивільнюють летальні ензими. Деякі вірусні білки, що потрапили в клітинну мембрану, можуть змінити спокійність: наприклад, вірус кори має активність злиття і спонукає клітини утворювати синцитій.

Деякі віруси можуть змінювати спеціалізовану функцію клітини, не вбиваючи її. Звичайно такі клітини належать центральній нервовій або ендокринній системі. Прикладом є набуте слабоумство, зумовлене ВІЛ-інфекцією.

МЕХАНІЗМИ УХИЛЯННЯ ВІРУСІВ ВІД ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ

Віруси виробили прості механізми, що дозволяють їм уникати імунних реакцій або перешкоджати їх розвитку.

Один із таких механізмів — **антигенна мінливість**. Мінливість антигену найкраще ілюструє вірус грипу А-РНК-вірус, оточений білковою оболонкою, на якій присутні два вірусних білки — гемаглютинін і нейрамінідаза. Більшість нейтралізуючих антитіл спрямовані проти цих детермінант. Вірус може уникнути впливу антитіл, змінивши структуру гемаглютиніну і нейрамінідази двома способами: антигенним дрейфом і антигенним шифтом.

Антигенний дрейф — це незначна структурна зміна, зумовлена точковими мутаціями, що змінюють місце антигену на гемаглютиніні. Такі мутації, можливо, відповідають за незначні епідемії грипу, що виникають в основному взимку.

Антигенний шифт — це значна зміна у всій структурі гемаглютиніну або нейрамінідази. Чотири такі зміни задокументовано у зв'язку

з великою епідемією грипу в Іспанії в 1918 р., в Азії в 1957 р., у Гонконгу в 1968 р. і в колишньому Радянському Союзі в 1977 р.

Персистенція вірусу — це характерна риса певних вірусних інфекцій. Якщо скомпрометована імунна система не розпізнає вірус, то можуть розвинути інфекційний процес із повільним перебігом і персистенція вірусу в організмі. Наприклад, вірусний гепатит В може персистувати протягом місяців або років, локалізуючись у печінці.

Латентний стан вірусу зумовлений тим, що, вбудовуючись у геном клітини, вірус не експресує на її мембрані свої антигени. Наприклад, усі герпесвіруси в людини можуть залишатися латентними, зазнаючи періодично циклів активації і реплікації. Коли порушується рівновага між вірусом та імунним захистом хазяїна (наприклад, під дією інших інфекцій, при розвитку вторинного імунодефіциту), вірус може активуватися з наступним клінічним проявом.

Часто вірус залишається латентним в анатомічно зумовлених місцях (див. табл. 30): наприклад, вірус простого герпесу в ганглії трійчастого нерва (зумовлюючи простий герпес), а varicella zoster — у гангліях дорсального кореня (зумовлюючи оперізувальний герпес).

Певні віруси потенційно є онкогенними і можуть спричинювати пухлинну трансформацію клітин хазяїна. Переважно це віруси з латентними властивостями (табл. 31).

Деякі віруси можуть перешкоджати розвитку імунної відповіді або шляхом її пригнічення, або за рахунок інфікування клітин імунної системи (табл. 32).

Таблиця 31. Потенційно онкогенні віруси і спричинені ними онкозахворювання

| Захворювання | Вид вірусу |
|----------------------------------|--|
| Т-Клітинна лейкемія | Вірус лейкемії Т-клітин людини |
| Карцинома шиї | Вірус простого герпесу (тип 2); папіломавіруси людини |
| Лімфома Беркитта | EBV |
| Карцинома носової частини глотки | Те саме |
| Рак шкіри | Папіломавірус |
| Печінковоклітинний рак | Гепатит В; гепатит С |

Наприклад, первинна ЦМВ-інфекція, як правило, уражує тих осіб, у яких клітинний імунітет знижений: специфічна Т-клітинна відповідь на ЦМВ може не з'явитися протягом декількох місяців, хоча продукцію антитіл у них не порушено. Більше того, лабораторні дослідження свідчать, що на тлі ЦМВ-інфекції у таких хворих спостерігають зниження РБТЛ, зменшення продукції γ -ІНФ і пригнічення клітинно-опосередкованого імунітету до так званих recall-антигенів іноді приблизно на один рік. Такий

Таблиця 32. Приклади вірусів, які інфікують клітини імунної системи

| Клітини | Вірус | Наслідки |
|-------------|-----------------------------|---|
| В-Лімфоцити | EBV | Трансформація та поліклональна активація В-лімфоцитів |
| Т-Лімфоцити | Кору | Реплікація в активованих Т-клітинах |
| | Т-Клітинної лейкемії людини | Т-Клітинна лімфома (лейкемія) |
| Макрофаги | ВІЛ | СНІД |
| | Денге | Вірусні геморагіїні гарячки |
| | Ласса | |
| | Мар'єрг—Ебола | |

супресивний вплив ЦМВ-інфекції навіть більше помітний у хазяїнів, які вже є імунодефіцитними, наприклад у реципієнтів ниркових трансплантатів. У таких хворих ЦМВ-інфекція може призвести до тяжких вторинних бактеріальних інфекцій і мікозів.

Вірус кору, інфікуючи Т-лімфоцити, може розмножуватися в результаті їх активації іншим стимулом, призводячи до наступного пригнічення клітинно-опосередкованого імунітету. До відкриття способів лікування туберкульозу епідемії гострого кору часто асоціювалися з реактивацією туберкульозу.

Найяскравішим прикладом цього явища є СНІД, спричинений ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Останні селективно інфікують і виснажують CD4⁺-Т-лімфоцити і макрофаги. Глибока імуносупресія, що розвивається при цьому, зумовлює розвиток тяжких поширених умовно-патогенних інфекцій і пухлин, які характеризують СНІД.

УШКОДЖЕННЯ, СПРИЧИНЕНІ ІМУННОЮ ВІДПОВІДДЮ НА ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Варто пам'ятати, що імунна відповідь (гуморальна і клітинна), яка розвивається на вірусну інфекцію як захисна реакція організму, може стати причиною ушкодження тканин хазяїна.

Відомо, що на момент видужання від вірусних інфекцій, таких як інфекційний мононуклеоз або гепатит В, у деяких хворих з'являються циркулюючі аутоантитіла.

Це відбувається в результаті зриву толерантності до аутоантигенів під впливом вірусної інфекції. Розрізняють кілька механізмів зриву толерантності. Наприклад, такі віруси, як вірус EBV, є поліклональними активаторами лімфоцитів, що часто призводить до продукції аутоантитіл. Крім того, деякі віруси можуть комбінуватися з антигенами хазяїна, створюючи нові антигени. Антитіла до цих нових антигенів будуть розпізнавати не лише клітини, інфіковані вірусом, а й здорову тканину хазяїна. Доведено також, що персистенція вірусної інфекції може бути причиною розвитку аутоімунного захворювання. Одним із прикладів є розвиток хронічного аутоімунного захворювання печінки в деяких людей після інфекції вірусом гепатиту В (докладніше ці й інші механізми розвитку аутоімунних захворювань описано в розділі 25).

При деяких вірусних інфекціях продукуювані антивірусні антитіла можуть сприяти посилюють проникнення вірусів у клітину хазяїна. Так, виявлено посилення антитілами репродукції вірусу Денге у фагоцитах крові людини. Це пов'язано з поглинанням фагоцитами імунного комплексу, що складається з антитіла й активного вірусу; останній усередині клітини звільнявся від антитіл і починав реплікуватися. Аналогічний ефект установлено для ВІЛ-1, вірусу сказу тощо.

Прикріплення антитіла до вірусінфікованих клітин також може мати для хазяїна несприятливий ефект. Дослідження показали, що антивірусні антитіла або імунні комплекси, що складаються із вірусу й антитіла, перешкоджають сенсibiliзованим лімфоцитам розпізнавати вірусні антигени або вступати в реакцію з ними, інгібуючи в такий спосіб клітинно-опосередковану імунну відповідь; прикладом може бути підгострий склерозивний паненцефаліт.

Вважають, що імунні комплекси, які утворилися в період вірусної інфекції в організмі хазяїна, стають причиною розвитку різних хронічних захворювань (імунокомплексна патологія), наприклад гломерулонефриту, васкуліту тощо.

Розвиток специфічних противірусних клітинних реакцій також може супроводжуватися ушкодженням тканин хазяїна. Так, доведено, що при коровій інфекції в дітей розвиток характерної висипки зумовлений клітинними імунними механізмами. Ці самі механізми можуть бути причиною розвитку міокардиту внаслідок інфікування вірусом Коксаки тощо.

БАКТЕРІЙ ТА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

Існують дві основні категорії бактеріальних антигенів, які індукують розвиток імунної відповіді: розчинні продукти клітини

(наприклад токсини) і структурні антигени, які є частиною бактеріальної клітини (наприклад ліпополісахарид). Багато бактеріальних антигенів містять ліпід, асоційований із глікопротеїдами клітинної стінки бактерій; наявність ліпиду посилює імуногенність ліпополісахаридних антигенів. Більшість бактеріальних антигенів є Т-залежними. Це означає, що для ініціації гуморального і клітинно-опосередкованого імунітету на ці антигени необхідною є участь Т-лімфоцитів-хелперів. Але деякі бактеріальні антигени, такі як пневмококовий полісахарид, є Т-незалежними; він характеризується високою молекулярною масою і численністю, повторюваними однаковими антигенними детермінантами. У дітей розвиток адекватної гуморальної імунної відповіді на ці антигени настає до 4–6 років. Це означає, що до цього віку діти сприйнятливі до захворювань, зумовлених такими капсульованими бактеріальними патогенами.

Взаємодія бактерій з імунною системою може призвести до розвитку кількох вихідних варіантів:

1. Стимулювання протективного імунітету.
2. Імуносупресії.
3. Розвитку несприятливих імунних реакцій, що можуть спричинювати ушкодження тканини хазяїна.

Розберемо це на прикладі стрептококової інфекції.

β -Гемолітичні стрептококи (особливо групи А) найчастіше зумовлюють локалізовану інфекцію верхніх дихальних шляхів або шкіри, однак відомо, що вони можуть інфікувати будь-який орган. Зазначено значну відмінність у клінічній картині стрептококової інфекції у хворих різного віку, що, мабуть, пов'язано з різним ступенем цілісності імунної системи. У дітей переддошкільного віку захворювання характеризується середнім ступенем тяжкості, поступовим початком, невисокою температурою тіла і виділеннями з носа. Така картина різко контрастує з гострим стрептококовим тонзилітом, який спостерігають у дітей дошкільного і шкільного віку або дорослих.

Ушкодження тканин може бути спричинено різними продуктами стрептокока. Сюди входять специфічні токсини (стрептолізини O та S та пірогенний екзотоксин), які лізують тканину і циркулюючі клітини (включаючи лейкоцити), специфічні ензими (такі як палуронідаза і стрептокіназа), що сприяють поширенню інфекції, і поверхніві компоненти стрептококової клітинної стінки (М-протеїн і палуронова кислота). Усі ці білки є імуногенними, а М-протеїн — головним фактором вірулентності. Локальне запалення призводить до лейкоцитолізу в периферійній крові з наступною фільтрацією глотки лейкоцитами і до локального утворення гною. Інші стрептококова інфекція може спричинити синдром токсичного шоку, артеріальну гіпотензію і поліорганну недостатність із відсотком

летального наслідку від 20 до 30%. Багато штамів стрептокока, які зумовлюють розвиток синдрому шоку, продукують стрептококовий пірогенний екзотоксин А, який, як вважають, відповідає за розвиток певного синдрому з його характерними клінічними симптомами.

Специфічні антитіла з'являються не раніше 4-го дня і не відіграють важливої ролі в обмеженні гострої первинної стрептококової інфекції. Визначення антистрептолізину ПРО (АСО) і антитіл до стрептококової дезоксирибонуклеази В (анти-ДНКазу В) — це два цінних лабораторних тести для клінічного використання під час виявлення стрептококової інфекції. Титр АСО звичайно підвищується після інфікування горла, але не після шкірних інфекцій. І навпаки, титр анти-ДНКазу В є надійним тестом при інфікуванні як шкіри, так і горла, і тому має важливе значення під час діагностики пост-стрептококового гломерулонефриту.

Деякі бактеріальні антигени можуть безпосередньо впливати на результат імунної відповіді на інфекцію, сприяючи розвитку імуносупресії. У таких випадках хазяїн може стати більш сприйнятливим до вторинного патогену, наприклад поєднання туберкульозу і легеневого аспергільозу.

Деякі бактеріальні продукти, такі, наприклад, як ендотоксин, є сильними стимуляторами імунної реакції, що призводять до поліклональної активації В-лімфоцитів. Підвищення рівня сироваткових імуноглобулінів при деяких інфекційних процесах з тривалим перебігом, таких, наприклад, як туберкульоз, можливо, є наслідком такого поліклонального стимулювання.

МЕХАНІЗМИ УХИЛЕННЯ БАКТЕРІЙ ВІД ІМУННОГО ЗАХИСТУ

Відомо, що бактерії існують в організмі хазяїна за умови, якщо імунні реакції убиватимуть їх повільніше, ніж вони розмножуються. Встановлено, що повне пригнічення імунного захисту (тобто наявність повного імунодефіциту) не є необхідною умовою для пролонгування інфекційного процесу, достатньо уникнення бактерій імунних реакцій або пригнічення останніх під впливом різних механізмів, вироблених бактеріями в процесі еволюції.

Детермінантами вірулентності в бактерій є структури, що забезпечують їх успішне прилипання до поверхонь слизових оболонок, пенетрацію, ріст, пригнічення захисту організму хазяїна, а також ушкодження тканин. Детермінанти, які інгібують захист організму хазяїна, так звані агресини, важливі для тривалого виживання: наприклад полісахаридні антигени пневмококів і менінгококів

можуть інгібувати поглинання бактерій фагоцитами. Багато агресивні є антигенами, отже нормальна імунна відповідь повинна усунути їх дію на захист організму хазяїна. Відомі ці механізми також при деяких бактеріальних інфекціях. Наприклад, в інфікованих під час укусу кліща розвивається епідемічний поворотний тиф унаслідок розмноження *Borrelia recurrentis*. Приблизно через тиждень антитіла, які виробилися, руйнують бактерії і гарячка зникає. Однак при цьому формуються антигенні варіанти *Borrelia recurrentis*, що відрізняються від первинного збудника. Це призводить до того, що через 5–7 днів розвивається рецидив хвороби. Антитіла до цих нових варіантів усувають бактерії і гарячку, потім знову виникають чергові варіанти антигенів. Такий цикл повторюється 5–10 разів, поки хворобу буде пригнічено остаточно.

Деякі бактерії, що інфікують поверхню слизових оболонок, мають протеази, які гідролізують IgA антитіла: до них відносять *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Інші (наприклад деякі стафілококи) продукують ензими (наприклад каталазу), що оберігають їх від загибелі всередині фагоцитарних клітин.

Бактерії можуть виживати, заселяючи нефагоцитувальні клітини, де вони не піддаються впливу імунних факторів. Прикладом може бути перебування *Salmonella typhi* у рубцевих, безсудинних ділянках жовчного і сечового міхурів. Варто пам'ятати, що в разі порушення клієрних механізмів макрофагів поглинені ними бактерії можуть продовжувати жити в них протягом тривалого періоду, залишаючись недоступними для інших захисних механізмів. Це характерно для хронічної персистенції інфекції.

Внутрішньоклітинне виживання в макрофагах спостерігають також при таких хронічних захворюваннях, як туберкульоз, лепра, бруцельоз, нокардіоз.

L-Форми бактерій утворюються при хронічному носійстві багатьох бактерій, включаючи стрептококи, бруцелу, гонококи і мікобактерії. L-Форми залишаються живими після лікування антибіотиками і забезпечують джерело для вірулентних, нормальних форм бактерій після припинення лікування препаратом.

УШКОДЖЕННЯ, СПРИЧИНЕНІ ІМУННОЮ ВІДПОВІДДЮ НА БАКТЕРІАЛЬНУ ІНФЕКЦІЮ

Часто буває важко відрізнити пряму токсичну дію бактеріальної інфекції від ушкодження, зумовленого імунними реакціями на бактеріальні антигени. Цю проблему добре ілюструє

ревматична гарячка як ускладнення, спричинене стрептококовою інфекцією.

Ревматична гарячка — це системне захворювання, яке може розвинутиися через 1—5 тиж після β -гемолітичної стрептококової інфекції групи А верхніх дихальних шляхів (приблизно 1% невиліковних інфекцій призводить до розвитку ревматичної гарячки).

Ревматична гарячка має чітке родинне успадкування: 40—60% хворих під час недавніх епідемічних спалахів у США мали родинну історію захворювання. Ревматична гарячка зустрічається в 3 рази частіше в монозиготних, ніж у дизиготних близнюків. Імуногенетичні дослідження показали, що антиген HLA-DR4 частіше виявляють у людей з білою шкірою, а HLA-DR2 — у чорношкірих, які хворіють на ревматичну гарячку.

Патогенез ревматичної гарячки інтенсивно вивчають. Вважають, що все починається з ураження компонентами або продуктами життєдіяльності стрептокока тканин хазяїна. Штами стрептококів, що є ревматогенними, мають певні характерні риси: 1) вони належать тільки до певних М-серотипів; 2) їх М-протеїни містять епітопи, спільні з тканиною серця людини; 3) епідемічні ревматогенні штами інкапсульовані й утворюють своєрідні колонії в результаті їх культивування; 4) М-багаті штами стрептокока здатні пригнічувати фагоцитоз, інгібуючи альтернативний шлях активації комплементу.

Крім описаних вище особливостей самих ревматогенних штамів стрептокока, важливу роль у патогенезі ревматичної гарячки відіграють імунні механізми.

Відомо, що в дітей із ревматичною гарячкою частіше виявляють антитіла до антигенів серця. На цій підставі передбачають, що ревматичний кардит розвивається під впливом антистрептококових антитіл, які перехресно реагують з антигенами серця.

Однак ревматична гарячка не обмежується міокардом; ушкодження виявляють у клапанах серця, суглобах, кровоносних судинах, шкірі і центральній нервовій системі. Вважають, що більшість ушкоджень опосередковані гуморальними антитілами, оскільки доведено існування перехресної реактивності між: 1) вуглеводами стрептококової групи А й глікопротеїном серцевих клапанів; 2) М-протеїном, кардіосарколемою і кардіоміозином; 3) іншими компонентами клітинної стінки і мозком людини; 4) глікопротеїном клітинної стінки і клубочкової базальної мембрани нирок; 5) стрептококовою гіалуронідазою і синовіальною оболонкою.

Слід зазначити, що в деяких хворих, які перенесли стрептококове інфекційне захворювання, незважаючи на наявність антитіл, що реагують перехресно, ураження серця не розвивається. Припускають, що в таких випадках не гуморальні, а опосередковані клітиною імунні

реакції на антигени, які перехресно реагують, можуть бути частково відповідальними за розвиток постстрептококових ускладнень. Це припущення ґрунтується на тому, що в деяких хворих виявляють посилення клітинного імунітету до стрептококових антигенів, а також неспецифічні зміни у співвідношенні циркулюючих CD4⁺ і CD8⁺-клітин.

Механізм розвитку гострого постстрептококового гломерулонефриту відрізняється від механізму розвитку ревматичної гарячки принаймні за двома аспектами: 1) гломерулонефрит розвивається тільки після інфікування одним із декількох нефритогенних штамів, у той час як із ревматичною гарячкою пов'язані кілька, але не всі серотипи стрептококів групи А; 2) постстрептококовий гломерулонефрит зумовлюють відкладання циркулюючих імунних комплексів, а не антитіла, що реагують перехресно.

У табл. 33 подано інші бактеріальні і мікоплазмові інфекції, які також можуть “запустити” імунну реакцію, здатну спричинити ушкодження органів.

Таблиця 33. Приклади захворювань, спричинених імунними реакціями на бактеріальні антигени

| Імунні реакції | Захворювання |
|---|---|
| <i>Антигени, що реагують перехресно (гіперчутливість, тип II)</i> | |
| Серце людини та стрептококи групи А | Ревматичний кардит |
| Мозок людини та стрептококи групи А | Хорея Сіденгема |
| <i>Взаємозв'язок інфекційного антигену з аутоантитілами (гіперчутливість, тип II)</i> | |
| Антигени мікоплазми й еритроцити | Аутоімунна гемолітична анемія |
| <i>Утворення імунних комплексів (гіперчутливість, тип III)</i> | |
| При підгострому бактеріальному ендокардиті При інфікованих шлуночково-передсердних шунтах При вторинному сифілісі | Васкуліт, артрит, гломерулонефрит |
| При гонококовій септицемії При менінгококовій септицемії | Васкуліт, артрит |
| <i>Сповільнені реакції гіперчутливості (гіперчутливість, тип IV)</i> | |
| При туберкульозі При аспері | Утворення каверн і фіброз легенів Периферійна нейропатія |

Останнім часом велику увагу приділяють білкам теплового шоку (БТШ) як причинам, здатним зумовити розвиток аутоімунного захворювання при розвитку хронічних інфекційних захворювань. У відповідному розділі вже згадувалося, що БТШ належать до так званих стресових білків і з'являються на поверхні клітин за різних різких змін умов їх існування: підвищення температури тіла, зміни рН, осмолярності, впливу активних радикалів кисню тощо. Важливо пам'ятати, що БТШ експресуються як на інфекційних збудниках, так і на клітинах хазяїна, виконуючи при цьому однакові захисні функції. Важливим моментом є те, що БТШ різного походження (клітини-мішені і збудника) дуже схожі між собою, тобто, мають дуже високий ступінь гомології амінокислотних залишків. Це і створює умови для розвитку аутоімунного процесу за рахунок перехресного реагування.

СЕПСИС

Особлива форма імунної реакції організму на інфекцію — сепсис. Дослідження останніх років настільки суттєво розширили концепцію сепсису, що змінилося навіть визначення цієї патології: від генералізованої форми інфекції з місцевими і загальними проявами через виділення сепсису як окремого поліетіологічного захворювання, коли агресія переважає над здатністю організму локалізувати і ліквідувати її, до визначення її як системної реакції організму на інфекцію. Інакше, з особливостей збудника увагу перенесено на особливості реакції макроорганізму. До цього часу основною причиною тяжкості стану при сепсисі вважали бактеріємію, яку реально вдається виявити лише в 45—48% хворих з розгорнутою клінікою. Отже, сепсис не є результатом прямої дії мікробів на організм, а присутність самих збудників у крові — основна причина характерних патофізіологічних змін. Ці процеси — наслідок реакції організму на інфекцію, основу якої формує підвищена, неконтрольована продукція медіаторів запалення. Вона отримала назву синдром системної запальної відповіді (ССЗВ). Аналогічні зміни виявлено також при неінфекційній патології, пов'язаній з масивним некрозом тканин (політравма, панкреонекроз, опіки). Шляхом експериментальних та клінічних досліджень визначили підвищену продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-6 тощо), що супроводжувалася подібною клінікою у відповідь на фізичний, психічний стрес, ендокринні стимули. Отже, сепсис — **системна запальна відповідь організму на інфекцію.**

Під час погоджувальної конференції “The American Colledge of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine” було розроблено структуру та критерії для позначення сепсису як хвороби та фізіологічних ушкоджень, що раніше визначали як септицемію, септичний синдром, септичний шок та органну недостатність (1992):

1. ССЗВ — сукупність гострих фізіологічних реакцій організму на потужні впливи — інфекційні та неінфекційні (за умови масивного некрозу тканин). ССЗВ характеризується наявністю двох критеріїв або більше: температура тіла до 36°C або понад 38°C ; пульс — понад 90 за 1 хв; частота дихання — понад 20 за 1 хв або гіпервентиляція PCO_2 до 32 мм рт. ст.; кількість лейкоцитів — до 4000 або понад 12 000 в 1 мм^3 , або понад 10 % незрілих форм нейтрофілів.

2. Сепсис — це ССЗВ, зумовлений інфекцією.

3. Септичний шок — сепсис, що супроводжується артеріальною гіпотензією ($\text{AT}_{\text{сист.}}$ — до 90 мм рт. ст. або зниження його на 40 мм рт. ст. від вихідного значення), незважаючи на адекватне відтоплення рідини. Супроводжується також лактатацидозом, олігурією, ранадами психіки.

4. Тяжкий сепсис — сепсис із дисфункцією органів, артеріальною гіпотензією або гіперперфузійними порушеннями (що не обмежуються п.3) — остаточна фаза розвитку ССЗВ від сепсису до септичного шоку.

5. Синдром поліорганної недостатності (СПОН) — порушення функції органів, що потребує медикаментозної корекції для підтримання гомеостазу. При сепсисі СПОН розвивається внаслідок системної запальної відповіді на інфекцію.

За даними ВООЗ, рівень смертності від сепсису вже у 80-ті роки підвищився, досягнув такого в доантибіотикову еру (40—60%). Цьому сприяють збільшення кількості імуноскомпрометованих пацієнтів, використання інвазивних пристроїв, особливо в серцево-судинній хірургії, поширеність СНІДу, наркозалежності, що є високим ризиком для виникнення серйозної інфекції, а також поліпшення патогенетичних можливостей.

Етіологія та імунопатогенез. Провідна причина сепсису — грам-негативні (ГН) бактерії, хоча останнім часом зростає роль грам-позитивних (ГП) видів. Коагулазонегативні стафілококи є частою причиною внутрішньосудинних інфекцій. ГН-бактеріємія зазначається основною нозокоміальною інфекційною проблемою. Найчастішими ізолятами є *Enterobacteriaceae*, а найвищий рівень смертності пов'язаний із *Pseudomonas*. Ключову роль у патогенезі ГП сепсису відіграє ендотоксин, який за хімічним складом є одним

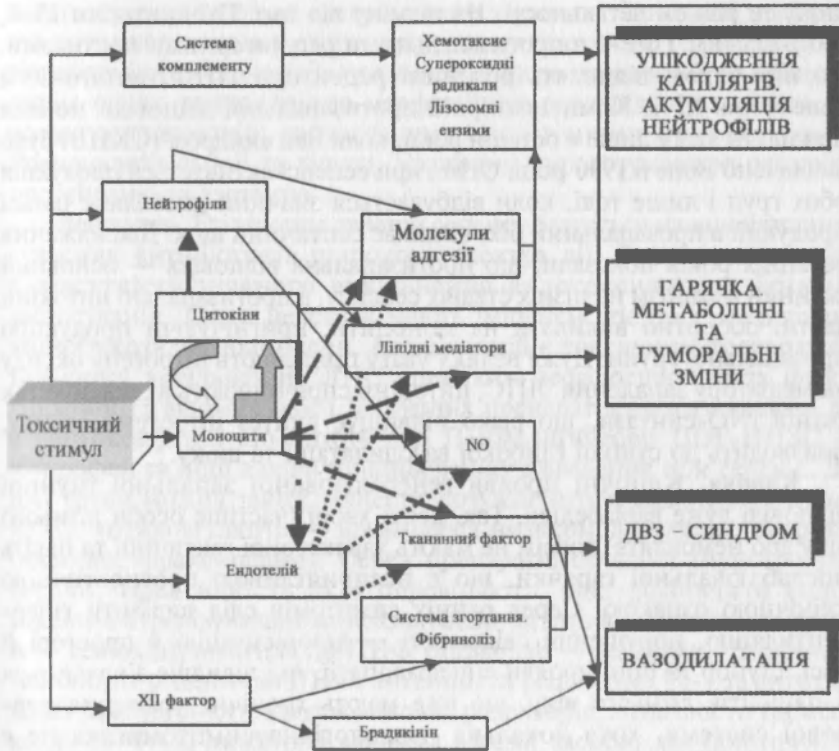
із різновидів ліпополісахаридів (ЛПС) клітинної стінки бактерій. Сама молекула ЛПС, доки вона залишається в мембрані, біологічно неактивна. Але коли вона вивільнюється під час швидкого росту та руйнування бактерій, це спричинює каскад імунологічних змін, що зумовлюють клінічну картину сепсису. ЛПС різних мікробів відрізняється наявністю специфічного О-ланцюга в зовнішній частині молекули. Внутрішня її частина носить назву ліпиду А, відповідає за прояв токсичності і фактично ідентична для всіх ГН-бактерій. ГП-бактерії не містять у своїй мембрані ЛПС. Їхніми токсинами в основному є фрагменти пептидогліканів і тейхоевої кислоти. Один з основних типів дії токсинів ГП-бактерій — підвищення проникності клітинних мембран. Це призводить до трансмембранного проникнення багатьох речовин, іонів та загибелі клітин. Дуже важливе на рівні макроорганізму явище транслокації — порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишок та масивне проникнення мікробів і їхніх токсинів у кров.

Вивільнений ЛПС (мал. 26) утворює комплекс із білком, що циркулює в крові (ЛПС-сполучний білок). Цей комплекс взаємодіє з рецепторами моноцитів (CD14), стимулюючи вивільнення та продукцію цитокінів. Але він може активувати моноцити й іншим шляхом. Вплив ЛПС на клітини-мішені, якими є моноцити/макрофаги, й ендотелій призводить до каскадного збільшення кількості факторів запалення — ПНФ, ІЛ-1, -6, γ -ІНФ, ліпідних медіаторів (простагландинів, тромбоксану, лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів — ФАТ). Їхня взаємодія з тканинами, залучення великої кількості циркулюючих нейтрофілів зумовлює розвиток неконтрольованої генералізованої запальної відповіді, що клінічно визначається синдромом сепсису.

Комлемент. Анафілотоксини С3а та С5а продукуються під час стимуляції альтернативного шляху активації ЛПС компонентами мембран ГП-бактерій, а також за рахунок активації ліпідом А та ЦІК класичного шляху. Генералізована активація комплементу асоційована з несприятливим (фатальним) прогнозом.

Фактори коагуляції. Коагулопатія — відомий прояв сепсису. Пряма активація XII фактора Хагемана ЛПС і ГП-токсинами відіграє ключову роль. Опосередкована активацією XI фактора, починається активна продукція тканинного фактора, у тому числі ендотелієм та макрофагами, що призводить до ДВЗ-синдрому. Водночас стимулюється також перетворення прекалікреїну на калікреїн з подальшим утворенням брадикініну — потужного гіпотензивного агента.

Ліпідні медіатори. Активація фагоцитів ендотелію зумовлює деградацію фосфоліпідного шару клітинних мембран та утворення



Мал. 26. Імунопатогенез сепсису

різноманітних медіаторів. Простагландин Е та простациклін мають вазодилатаційні властивості, тромбосан A_2 є головним активатором агрегації тромбоцитів, лейкотрієни, зокрема V_4 , — потужні хемоатрактанти, які стимулюють вивільнення лізосомних ензимів, утворення цитотоксичних кисневих радикалів. Усе це спричинює генералізоване підвищення проникності стінок судин, ушкодження ендотелію. ФАТ аутокаталітично активує вивільнення цитокінів.

Цитокини. ЛПС-індуковані цитокини можна розділити на дві групи. Прозапальні цитокини (Th1) об'єднують ПНФ, ІЛ-1, -6, -8, γ -ІНФ. Вони індукують синтез гострофазових білків, нейроендокринні зсуви. Їхній рівень тісно корелює з тяжкістю стану хворого та летальністю, порушенням згортання крові та фібринолізу, частотою виникнення поліорганної недостатності. Нещодавно доведено, що існування у пацієнтів алелі ПНФ-2 тісно пов'язане з розвитком септичного

шоку та рівнем летальності. На відміну від них Th2-цитокіни ІЛ-4, -10, -11, -13, ТФР- β є протизапальними регуляторними пептидами. До них також відносять розчинні рецептори ПНФ, антагоністи рецепторів ІЛ-1. Компенсаторній протизапальній відповіді почали приділяти увагу лише в останні роки, коли цей синдром (СКПВ) було визначено Bone в 1996 році. Отже, при сепсисі активується продукція обох груп і лише тоді, коли відбувається значний дисбаланс їхньої продукції в прозапальний бік, виникає септичний шок. Дослідження останніх років показали, що протизапальна відповідь — основний імунний механізм на пізніх стадіях сепсису, а протизапальні цитокіни здатні оборотно впливати на моноцити, пригнічуючи продукцію прозапальної групи. Дуже велику увагу приділяють нітрогену оксиду як медіатору запалення. ЛПС, цитокіни спричиняють активацію так званої іNO-синтази, що різко підвищує синтез нітрогену оксиду, призводить до стійкої глибокої вазодилатації та шоку.

Клініка. Клінічні прояви генералізованої запальної імунної відповіді дуже варіабельні. Так, деякі хворі (частіше особи літнього віку або немовлята) зовсім не мають характерної гектичної та навіть послаблювальної гарячки, що є несприятливою прогностичною клінічною ознакою. Серед ранніх симптомів слід виділити гіпервентиляцію, порушення свідомості — дезорієнтацію в просторі й часі, ступор та інші прояви енцефалопатії, які швидше з'являються в пацієнтів літнього віку, що вже мають хронічне ураження нервової системи, хоча локальна неврологічна симптоматика не є типовою. Наявність артеріальної гіпотензії призводить до акроціанозу та ішемічного некрозу кінцівок, переважно пальців. Найчастіший симптом — ураження шкіри у вигляді пустул, бул, геморагічного висипу. Зрідка характер ураження шкіри може мати значення для визначення етіологічного фактора. Так, петехії чи пурпура є ознакою інфекції *Neisseria meningitidis* або *Haemophilus influenzae*, а за наявності нейтропенії — *Pseudomonas aeruginosa* чи *Aeromonas hydrophilia*, які набувають також вигляду гнійних пухирців із центральною геморагією або некрозом. Генералізована еритродермія може свідчити про синдром септичного шоку, зумовлений *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*. Нерідко сепсис супроводжується гострим гастроентеритом, проявами якого є нудота, блювання, діарея, а при тяжкому перебігу — розвиток кровотеч; порушенням функцій печінки, клінічним проявом яких може бути холестатична жовтяниця з підвищенням рівнів прямого білірубіну і трансаміназ. Реакцією серцево-судинної системи на генералізацію інфекції спочатку є підвищення серцевого викиду і за рахунок

цього утримання рівня артеріального тиску та тканинної перфузії, які потім переходять у стійку артеріальну гіпотензію і завершуються гіповолемічним шоком. Залучення легенів до патологічного процесу, окрім ознак вентиляційно-перфузійних розладів, призводить до розвитку пневмоній, найчастішими етіологічними агентами яких є *Pneumocystis carinii* та віруси. Ураження нирок зумовлює олігурію, протеїнурію та азотемію.

Лікування. Етіотропна терапія сепсису базується на використанні сучасних антибіотиків широкого спектра дії. Важливою умовою є відсутність значного вивільнення ендотоксину при їхньому застосуванні. Певні переваги мають імipенем (тіенам), мецилінам, аміноглікозиди, поліміксин. Але останній є токсичним препаратом. Більшому вивільненню ЛПС сприяють цефалоспорины та фторхінолони. З відомих нам і доступних препаратів протизапальної дії є пентоксифілін, що інгібує дію ПНФ, інгібітори ЦОГ-НПЗП — ібупрофен та інші для внутрішньовенного введення при сепсисі. До цієї групи можна також віднести потужні антиоксиданти (вітаміни Е, С), антикоагулянти — насамперед низькомолекулярні гепарини (клексан, фраксипарин). Серед препаратів сучасної імуотропної терапії, ефективність якої перевіряють, слід відзначити ендотоксиннейтралізуювальні моноклональні антитіла (антитіла до ліпиду А — centoxin), антитіла до ПНФ (infliximab — ремікейд), блокатори тканинних рецепторів ПНФ, антагоністи рецепторів ІЛ-1 та антитіла до ІЛ-1, антагоністи брадикінінових рецепторів, антагоністи тромбосану та ФАТ, інгібітори молекул адгезії, засоби, які пригнічують синтез нітрогену оксиду.

РОЗДІЛ 22. ПЕЧІНКА ТА СИСТЕМА ІМУНІТЕТУ

Печінка як складова травної системи має дуже широкий функціонально-метаболічний спектр. Її можна розглядати як орган, у якому поживні речовини перетворюються на сполуки з іншими хімічними і фізичними властивостями, які або використовуються організмом, або підлягають екскреції.

Враховуючи важливу роль печінки в метаболічних процесах організму, важко собі уявити, що вона не бере участі в неспецифічних та специфічних реакціях імунної системи. На користь цього твердження свідчить наступне.

- Печінка є основним органом гемопоезу в ембріональний період у ссавців (з 5-го тижня до народження).

• Печінка містить не лише гепатоцити, а й інші клітини, що формують строму, які прямо стосуються функціонування імунної системи (фіксовані макрофаги — клітини Купфера, ендотеліальні клітини, ріт-клітини).

• У печінці міститься певна кількість поліморфноядерних лейкоцитів, Т- і В-лімфоцитів.

• У печінці синтезуються деякі речовини системи гемостазу, неспецифічної резистентності, які тісно взаємодіють з імунною системою в нормі й при патології.

• При ураженні печінки будь-якої етіології руйнуються гепатоцити, вивільнюється велика кількість антигенних структур, гідролітичних ферментів, токсичних сполук, що негативно впливає на функцію системи імунітету.

• Захворювання печінки можуть призводити до порушення її бар'єрної та детоксикаційної функцій, що спричинює антигенне навантаження імунної системи та ураження її компонентів токсичними сполуками, які надходять у першу чергу з травного тракту.

В антенатальний період гемопоез у печінці триває з 5—20-го тижня до народження. Кровотворну строму утворюють непаренхіматозні сполучнотканинні елементи. У синусоїдних капілярах печінки вирізняють декілька типів клітин різних за походженням, морфологією та функціями: ендотеліальні клітини, мононуклеарні фагоцити — клітини Купфера, моноцити (адипоцити), ямкові клітини з ендокринною функцією. Основне місце утворення та розвитку лімфоцитів — ембріональна печінка.

Деякі стовбурові клітини є попередниками клітин Купфера, які виявляють у печінці, що розвивається, перед формуванням кісткового мозку. Встановлено, що клітини Купфера відіграють важливу роль в імунній регуляції. Вони секретують ІЛ-1, ПНФ, простагландини E_2 та D_2 , містять поверхневі рецептори до Fc-фрагмента імуноглобулінів та до комплементу.

В ембріональній печінці визначено попередники Т-клітин, у ній відбувається позатимусне диференціювання Т-клітин.

Існує думка, що ембріональні гепатоцити можуть брати участь у встановленні толерантності організму до “своїх” антигенів.

У дорослої людини печінка — ендокринна й екзокринна залоза. До неї одночасно надходить і артеріальна, і венозна кров.

Гепатоцити виконують більше ніж 500 функцій, що забезпечують підтримку метаболізму та гомеостаз організму. Кожний гепатоцит виробляє екзокринні й ендокринні речовини, які завдяки безпосередньому контакту печінкових клітин із жовчовивідними шляхами та кровоносними судинами надходять у жовч і кров.

Паренхіматозні клітини першими контактують із речовинами, що надходять з кишечника по ворітній вені в печінку.

Гепатоцити беруть активну участь в обміні білків, жирів, гормонів, вітамінів. Вони синтезують та секретують альбуміни, білки гострої фази запалення (α_1 -кислий глікопротеїн, δ_1 -протеїназний інгібітор, α_2 -макроглобулін, гаптоглобулін, церулоплазмін, гемопексин, фібриноген), росткові фактори (трансферин), більшу частину глобулінів плазми крові, беруть участь у регуляції рівня ліпідів у крові, забезпечують метаболічні перетворення та детоксикацію різних хімічних сполук, а саме: лікарських препаратів, стероїдних гормонів та алкоголю.

Функцію печінкових клітин регулюють цитокіни, що відіграють важливу роль у регуляції імунологічних процесів: ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-9, а ІЛ-8 продукується гепатоцитами. Особливе місце посідає α -фетопропротеїн, який синтезується клітинами печінки та володіє імуносупресивними властивостями.

У печінці містяться різні лімфоцити, зокрема ПК-клітини, здатні до лізису трансформованих та вірусінфікованих клітин внутрішніх органів. У синусоїдах печінки є так звані ріт-клітини, які зустрічаються і в інших органах. Вони мають добре розвинені псевдоподії та цитоплазматичні гранули. Ріт-клітини належать до великих зернистих лейкоцитів, володіють літичною активністю та здійснюють імунологічний нагляд у печінці.

У нормі печінка містить 1–2% Т-лімфоцитів, що експресують CD8⁺-антиген (Т-лімфоцити-супресори), кількість яких збільшується на фоні вірусних інфекцій, що залежить від типу вірусу. Ці клітини становлять основу порталних та перипорталних мононуклеарних клітинних інфільтратів. Клітини нормальної печінки, які містять імуноглобуліни, визначаються в малій кількості в порталному тракті та синусоїдальних ділянках печінкових часточок.

Печінка не є лімфоїдним органом, але після локальної або системної стимуляції імунної системи кількість лімфоцитів у ній значно збільшується за рахунок їх надходження з крові. При гострому вірусному гепатиті кількість клітин — продуцентів імуноглобулінів змінюється залежно від типу гепатиту. Найбільша їх частина містить IgG. При гострому вірусному гепатиті А спостерігають збільшення кількості клітин, які містять IgA. Плазматичні клітини, що містять IgG, виявляють у ділянках некрозу при аутоімунному хронічному гепатиті. Антитіла, які вони продукують, сприяють розвитку анти-імунозалежної клітинної цитотоксичності проти гепатоцитів.

Доказом участі печінки в імунологічних реакціях є феномен Шаллцбергера—Чейса, при якому пероральна імунізація спричинює

гальмування імунологічної відповіді на повторні внутрішньом'язові або підшкірні введення антигену. Феномен не спостерігають, якщо попередньо накласти анастомоз між ворітною та порожнистою венами. Таким чином, печінка впливає на індукцію толерантності. Однією з причин цього феномена може бути інактивація антигенів макрофагами печінки. Циротична печінка швидше за все не здатна руйнувати антигени, які стимулюють утворення антитіл. Функція клітин Купфера може знижуватися за рахунок збільшення кількості циркулюючих ліпопротеїдів кишкового походження. Вони разом із продуктами некрозу гепатоцитів виконують функцію ад'ювантів та можуть модифікувати імунну відповідь у хворих із цирозом печінки.

Функція печінки змінюється за умови часткової гепатектомії. Видалення частини печінки не лише значно стимулює антигілогенез, а й прискорює його, скорочуючи терміни досягнення максимальних показників.

Вважають, що це пов'язано з посиленням функції клітин-хелперів за рахунок зниження супресорної активності на початкових етапах після операції.

Вивчено роль клітин Купфера у феноменах реакцій “хазяїн проти трансплантата” та “трансплантат проти хазяїна”. Так, при відторгненні трансплантата значно збільшуються як кількість, так і функціональна активність цих клітин. Те саме спостерігається під час реакції “трансплантат проти хазяїна”. У реципієнтів без виражених розбіжностей за антигенами гістосумісності печінковий алотрансплантат стійко приживається без додаткової імуносупресії. Але трансплантована шкіра або серце в такому самому поєднанні “донор—реципієнт” відторгається. У людей з пересадженою печінкою спостерігають меншу кількість відторгнень трансплантатів, ніж при пересаджуванні інших органів. Алогенний трансплантат печінки не тільки не відторгається, але й індукує стан донорспецифічної толерантності, на фоні якої пересаджування цьому реципієнту серця або шкіри донорської лінії супроводжується значним подовженням життя або навіть стійким приживанням трансплантата.

Походження та механізм дії супресорних факторів печінки вивчені мало. Встановлено, що тканина або суспензія клітин здорової печінки володіють антигенними властивостями та здатні сенсibiliзувати реципієнта. У той самий час печінкові екстракти спричинюють менш виражену сенсibiliзацію або не зумовлюють її зовсім. Було виявлено імуносупресивні властивості безклітинних печінкових екстрактів. Можливо, що ця дія пов'язана з наявністю в екстрактах фактора (факторів) — активатора супресорних клітин. Імуносупресивні

властивості пов'язують із макропротеїнами, які під час електрофорезу мігрують з α -глобулінами. Доведено імуносупресивну активність макроглікофетопротеїну печінкового генезу, виділеного із сироватки крові здорових людей та хворих на рак.

У сироватці крові та амніотичній рідині вагітних виявлено фактор, що справляє імуносупресивну дію. Цей фактор отримав назву α -фетопротеїну (АФП). Він синтезується в печінці ембріона та дорослого організму. Встановлено взаємозв'язок між збільшенням циркулюючого АФП у крові та захворюваннями печінки, зокрема пухлинними, при яких спостерігають імуносупресію.

У період вагітності АФП забезпечує механізм захисту плода від реакції відторгнення, що розвивається в організмі матері. Він стимулює розвиток в ембріональній печінці клітин-супресорів та формування в плода толерантності до власних антигенів. Зниження імунологічної реактивності в матері у період вагітності зумовлене циркуляцією АФП.

Низкою досліджень було показано, що мікрооточення, багате на АФП, є сигналом для активації Т-лімфоцитів у напрямку формування в них супресорної функції. Стан імунологічної гіпореактивності, який спостерігають при різних гепатопатіях, може бути наслідком збільшення локального синтезу АФП.

В останні десятиріччя було виділено інші білки, що володіють вираженою імуносупресивною активністю *in vitro* та *in vivo*. Такі структурні елементи печінки, як ендотеліальні клітини здатні продукувати медіатори запалення та імунітету (ІЛ-1, ІЛ-6).

Гепатоцити під впливом зовнішніх стимулів синтезують і секретують деякі компоненти системи комплементу (С3, В-фактор), а також інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-8).

Під впливом цитокінів гепатоцити продукують білки гострої фази запалення — гострофазові білки (ГФБ), які є факторами механізмів гомеостазу, спрямованих на захист організму від патогенних агентів та різних чужорідних компонентів.

У більш вузькому значенні гострофазова відповідь — це зміна концентрації великої кількості плазмових білків, що відображає перебудову генної експресії секреторних білків у гепатоцитах після дії запальних стимулів різного походження. Характерною ознакою гострофазової відповіді є посилення синтезу та секреції гепатоцитами ГФБ, які відіграють важливу роль у захисті організму шляхом звільнення від чужорідних інвазій, патогенних агентів, тканинних ушкоджень. Дія деяких ГФБ обмежується ділянкою тканинного ушкодження, інші беруть участь в опсонізації та очищенні організму

від чужорідних включень, треті індукують раневу репарацію. Багато ГФБ є протеазними інгібіторами, потреба в яких підвищується при тканинному пошкодженні та інфекції.

Біологічно активні молекули, асоційовані з печінкою, відіграють важливу роль у підтримці як гомеостазу цього органа, так і гомеостазу організму в цілому. Розрізняють кілька груп цих молекул залежно від переважної спрямованості їх дії.

До ГФБ у першу чергу належить С-реактивний білок (СРБ). В організмі людини він синтезується головним чином у гепатоцитах. При ушкодженні тканин його продукція різко підвищується під впливом ІЛ-1. Численні дослідження показали, що СРБ характеризується поліфункціональністю, відіграє важливу роль в ініціації й модуляції запальних та імунних реакцій. Зокрема, СРБ стимулює та регулює класичний та альтернативний шляхи активації комплементу, регулює функцію тромбоцитів та модулює згортальну систему крові, стимулює продукцію цитокінів; опсонізує мертві клітини; посилює клітинно-опосередковану цитотоксичність; зв'язується із хроматином, який вивільнюється з ушкоджених клітин, видаляє його з ушкоджених ділянок.

Одним з головних ГФБ, що секретуються гепатоцитами, є сироватковий амілоїдний протеїн (SAP) — глікопротеїн, що складається з двох взаємодіючих пентраксинів, кожен з яких містить по п'ять ідентичних субодиноць. SAP ідентичний фактору сіт — одному з погано вивчених компонентів системи комплементу. Індукторами синтезу SAP у гепатоцитах є цитокіни, у першу чергу ІЛ-1. Функція SAP дуже різнобічна: модуляція згортальної системи крові, регуляція реактивності тромбоцитів, посилення бактерицидної активності та комплементопосередкованого фагоцитозу. Вважають, що SAP може бути попередником глікопротеїнового амілоїдного Р-компонента, який виявляють в усіх амілоїдних відкладеннях.

Сироватковий амілоїд А (SAA) — γ -глобулін гострої фази, який синтезується під впливом монокінів у гепатоцитах та секретується в плазму крові, циркулюючи як частина ліпопротеїнового комплексу високої щільності. Регулює імунні процеси, синтезується в разі антигенної стимуляції, поранення.

Кислий α_1 -глікопротеїн (α_1 -AGP) складається з одного поліпептидного та п'яти бічних вуглеводних ланцюгів, секретується гепатоцитами. Цей білок здійснює позаклітинну дифузію та відіграє роль інгібітора цистеїнпротеїнази. Специфічно інгібує катепсину В, Н, L.

α_1 -Антитрипсин (α_1 -AT) у людини продукується гепатоцитами і є головним інгібітором серинових протеїназ плазми крові. Він обмежує активність протеолітичних ферментів, що вивільнюються з

ушкоджених клітин. α_1 -АТ інгібує лейкоцитарну еластазу, хімотрипсин, катепсин G, трипсин, плазмін і тромбін.

α_2 -Макроглобулін (α_2 -МГ) — великий тетрамерний глікопротеїн, якому притаманний широкий спектр антипротеазної активності. У тварин виявлено дві форми макроглобулінів — α_1 та α_2 , у людини — тільки α_2 . Цей протеїн обмежує протеолітичну активність факторів, що вивільнюються з ушкоджених тканин. У людини α_2 -МГ у комплексі з протеїназами пригнічує антитілозалежну клітинну цитотоксичність і модулює антигеніндуковану Т-клітинну проліферацію.

Гаптоглобін (Hr) синтезується гепатоцитами та виявляється в плазмі крові. Його основна функція — ізоляція вільного гемоглобіну, який вивільнюється з еритроцитів при ушкодженні тканин або внаслідок запалення. При внутрішньосудинному гемолізі комплекс Hr-гемоглобін формується в циркулюючому руслі та швидко з нього елімінується.

Фібриноген (Fib) — великий β -глобулін, що синтезується гепатоцитами. Його секретують також тромбоцити. Він є основою для формування фібрину.

Церулоплазмін (Ср) — металопротеїн, який міститься в плазмі крові і зв'язує близько 90% її міді. Цей білок належить до факторів згортання крові V та VIII. Ср володіє значною оксидазною активністю, впливаючи на макрофаги, посилює антитілоутворення.

Індукторами ГФБ є цитокіни. Раніше такими вважали ІЛ-1, ПНФ- α та γ -ІНФ. Однак у дослідях з гепатоцитами жоден з них не міг стимулювати секрецію одночасно всіх ГФБ. З'ясувалося, що СРБ та SAA не реагували на дію ІЛ-1 β та ПНФ- α . Потім встановили, що головним індуктором ГФБ є ІЛ-6.

ІЛ-1 підвищує ефект ІЛ-6 відносно одних ГФБ та знижує відносно інших. ІЛ-1 α є головним потенціальним індуктором експресії генів ІЛ-6. Гепатоцити здатні продукувати ІЛ-6 та інші інтерлейкіни. Продукцію ІЛ-6 гепатоцитами стимулює ІЛ-9.

У печінці виробляються також інші фактори, які здатні модулювати імунну відповідь. Так, з печінки миші виділено термолабільний, так званий регуляторний, фактор печінки (РФП), що не має видової специфічності. Цей фактор володіє поліфункціональною активністю щодо імунокомпетентних клітин. РФП інгібує реакцію "трансплантат проти хазяїна".

До речі, гальмування цієї реакції розчинними факторами печінки пов'язують з наявністю в екстрактах печінки ендогенних субстанцій, що активують супресорні клітини. Таким фактором, виділеним з гепатоцитів людини і ссавців, є інгібіторний ліпопротеїн (LIP),

печінкова аргіназа, що гальмує проліферацію лімфоцитів, але не чинить на них цитотоксичного впливу.

Еритропоетин людини — кислий глікопротеїновий гормон — регулятор продукції еритроцитів. Основне джерело еритропоетину в дорослих людей — нирка, в ембріонів та хворих з нирковою недостатністю еритропоетин синтезується печінкою. Головна його функція — стимуляція клітин еритроїдного ряду та ініціація синтезу гемоглобіну.

Описано фактори, які впливають на регенерацію печінки та проліферацію гепатоцитів.

Встановлено участь у регенерації печінки таких субстанцій, як епідермальний ростовий фактор (ЕРФ), трансформівні ростові фактори α - та β - (ТРФ- α та ТРФ- β), гепаринзв'язувальний ростовий фактор I (ГЗРФ-I), кислий фібробластний ростовий фактор (кФРФ), гепатоцитстимулювальна субстанція (ГСС), а також гемопоетини А та В. Усі ці фактори ідентифіковані як повні мітогени, тобто за відсутності сироватки крові в певному середовищі вони здатні стимулювати синтез ДНК та мітоз. Деякі з виділених речовин справляють інгібуючу дію на ріст та проліферацію гепатоцитів (гепатоцитний інгібітор проліферації, ТРФ- β , ІЛ-1).

Виділено речовини, що опосередковано діють на печінку. Вони посилюють ефект повних мітогенів та зменшують ефекти ростових інгібіторів, але власне мітогенами є естрогени, інсулін, глюкагон.

Гепатобіліарна система тісно пов'язана з місцевими механізмами імунного захисту травного тракту. Це в першу чергу стосується ІgА. Синтезований у кишечнику секреторний ІgА (sІgА) через лімфатичні шляхи потрапляє в кровоносну систему. sІgА та димерний імуноглобулін селективно транспортуються з крові в жовч. Цей процес добре вивчений у лабораторних тварин. Він опосередкований секреторним компонентом, що секретується гепатоцитами, переноситься через їх цитоплазму та виділяється в просвіт печінкових капілярів.

Подібна, але менш ефективна система є і в людини. Дослідження показали, що полімерний ІgА активно переноситься з крові в жовч, причому в 17 разів швидше, ніж мономерна форма цього імуноглобуліну. Механізм транспорту полімерного ІgА з крові в жовч у людини остаточно не з'ясований.

Важливим джерелом надходження ІgА в жовч є плазматичні клітини жовчного міхура, біліарного підслизового прошарку порталних трактів. Вважають, що в жовчному міхурі жовч здебільшого збагачується полімерним ІgА, секреторним ІgА та

секреторним компонентом. Жовч печінки містить переважно IgG; меншою мірою — IgA, кількість якого значно більша в жовчному міхурі. Вміст секреторного компонента в жовчному міхурі вищий, ніж у печінці, у три рази.

IgA-антитіла відіграють важливу роль у захисті гепатобіліарної системи та верхніх відділів кишечника. Вважають, що від 10 до 40% IgA, які містяться у верхніх відділах кишечника, надходить з жовчі.

Транспорт димеру IgA з крові в жовч — один із захисних механізмів слизових оболонок. Антигени, що пройшли захисні бар'єри слизових оболонок травної системи, утворюють з IgA імунні комплекси. Останні надходять у кишечник із жовчі, одночасно відбувається їх інактивация. Це запобігає розвитку системної імунної відповіді.

Гепатобіліарний транспорт IgA — фактор регуляції рівня IgA в крові. При захворюваннях печінки порушується кліренс IgA та підвищується його вміст у крові. Холестаза супроводжується паралельним підвищенням рівня sIgA та біохімічних маркерів крові. Вважають, що в нормі полімерний IgA дифундує крізь фенестри в кровоносних судинах портальної системи та переноситься за допомогою секреторного компонента в жовч. При біліарній обструкції sIgA всмоктується в кров.

При захворюваннях, які супроводжуються ураженням паренхіми печінки, вміст полімерного IgA в крові підвищується, що по'язується із порушенням його кліренсу гепатоцитами та клітинами Купфера. У здорових людей у сироватці крові рівень полімерного IgA незначний, при цирозі печінки він мономерної форми. Доведено, що рівень загального IgA збільшується за цих умов у 2—4 рази, а полімерного IgA — у 3—10 разів. Аналогічна картина спостерігається при хірургічних портокавальних шунтах. Усе це є наслідком того, що кров обминає місця кліренсу IgA. Значення печінки в метаболізмі цього імуноглобуліну підтверджується розвитком ураження нирок із гломерулярним відкладанням IgA при захворюваннях печінки.

У хворих із патологіями печінки в сироватці крові визначають високий рівень вільного секреторного компонента, що корелює зі ступенем холестази. При гострому гепатиті в крові виявляють значну кількість секреторного компонента, зв'язаного з IgM. Масивний некроз печінки не супроводжується підвищенням рівня sIgA у сироватці крові, а при регенерації печінки відзначають його збільшення. Можна припустити, що гепатоцити в організмі людини виконують певну роль у продукції sIgA.

Немає єдиної думки щодо вмісту sIgA у сироватці крові для диференціальної діагностики поза- та внутрішньопечінкового холестази.

Загалом печінку слід розглядати як орган, в основу функціонування якого покладено складні стромально-паренхіматозні взаємодії, що забезпечують підтримку гомеостазу як у самій печінці, так і в цілісному організмі, включаючи контроль за антигенною сталістю його структур.

До складу печінкового синусоїду — структурно-функціональної одиниці печінки, крім гепатоцитів, входять клітини Купфера, ендотеліоцити, жиронакопичувальні клітини, а також клітини, схожі на ПК-клітини іншої локалізації. Клітини печінкової строми безпосередньо контактують із кров'ю та беруть активну участь в імунологічних реакціях, головним чином у специфічному імунитеті, що визначається здатністю синусоїдних клітин до взаємодії із субпопуляціями лімфоцитів, здійсненням кліренсу крові від циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та цитотоксичною дією на клітини-мішені зі зміненими антигенними властивостями.

За очищення крові від потенціальних патогенів — бактерій та бактеріальних ендотоксинів — відповідають клітини Купфера. Вони характеризуються високою здатністю до знешкодження ендотоксинів шляхом їхньої часткової деградації. Після захоплення ендотоксину клітини Купфера виділяють цитокіни (ІЛ-1, ІФН, ПНФ). Ці речовини володіють здатністю змінювати резистентність організму не лише до ендотоксину, а й до інфекції взагалі.

Печінка відіграє основну роль у регуляції рівня антигенів, що надходять з просвіту кишечника або інших органів у системний кровообіг, а з нього — у лімфоїдні органи. При цьому дуже важливою є опсонізація антигену. Опсонізований антиген прив'язується рецепторами клітин Купфера до Fc-фрагмента імуноглобулінів і C3-компонента комплементу, розташованих на їх поверхні.

У 1946 р. Чейзом було показано, що імунізація *reg os* морських свинок супроводжується гальмуванням імунної відповіді на той самий антиген, уведений парентерально. Це дозволило зробити висновок щодо супресорної функції печінки в імунній відповіді. Експериментальні дослідження знайшли підтвердження в клінічній практиці. При цирозах печінки в крові, як правило, значно підвищується вміст γ -глобулінів. При портокавальному анастомозі істотно збільшується титр антитіл до харчових антигенів, вірусів, аутоантигенів, що призводить до поліклональної гіперімуноглобулінемії.

Печінка є не лише фільтром для антигенів, її клітини беруть участь у презентації антигенів Т-клітинам. Експериментальними дослідженнями показано, що клітини Купфера можуть презентувати

антигени Т-клітинам. Процес розпізнання антигену реалізується за умови HLA-рестрикції.

Окрім презентації антигену клітини Купфера під час специфічної імунної відповіді секретиують розчинні медіатори.

Презентація антигенів у печінці може стримуватися через малий вміст лімфоцитів, які взаємодіють з ними. Однак при патології співвідношення імунокомпетентних клітин змінюється й клітини Купфера починають проявляти свої замасковані функції.

Вважають, що вміст клітин Купфера поповнюється за рахунок їхньої локальної проліферації та притоку клітин-попередників (промоноцитів і моноцитів крові). У нормі ці клітини живуть тривало та повільно замінюються. Тому в печінці може бути значна кількість "старих" макрофагів, що втратили здатність потенціювати імунну відповідь та навіть гальмувати її.

Печінка відіграє ключову роль у видаленні імунних комплексів. Встановлено, що великі комплекси антигенів та IgG видаляються з циркуляції швидше, ніж невеликі за розмірами імунні комплекси. Основну роль в їхній елімінації виконують клітини строми, у першу чергу клітини Купфера. Ще на початку ХХ ст. Пірке та Шік виявили скупчення імунних комплексів у крові чи в тканинах у разі порушення їхнього кліренсу або при аномаліях їхньої структури. Кліренс імунних комплексів порушується, зокрема при системному червоному вовчаку. Виявлення імунних комплексів у крові — ознака захворювання печінки (вірусні гепатити В, С, первинний біліарний цироз) або печінкових ускладнень при хронічних хворобах печінки.

Виявлено, що в кліренсі імунних комплексів беруть участь Fc- та C3-рецептори макрофагів, у тому числі клітини Купфера. Низкою досліджень показана наявність у них Fc-рецепторів до IgM, IgG, IgA.

При нефропатії Бергера, геморагічній пурпурі (Шенляйна—Геноха), гломерулонефриті, асоційованими з алкогольними хворобами печінки, відбувається відкладання в клубочках нирок розчинних комплексів IgA, що пов'язано з порушенням їхньої елімінації. Встановлено, що печінка виконує важливу роль у метаболізмі IgA. У свою чергу IgA і комплекси, що містять IgA, регулюють специфічну імунну відповідь, яка «запускається» з кишечника. IgA активізує захоплення антигену гепатоцитами, тим самим знижуючи ймовірність його контакту з непаренхіматозними клітинами печінки. Отже, IgA виконує регуляторну функцію в імунній відповіді.

Кліренс імунних комплексів, що містять IgA, здійснюється клітинами Купфера. Порушення його може супроводжуватися

відкладанням імунних комплексів, що містять IgA, у базальній мембрані ниркових клубочків з подальшим розвитком нефропатії.

Клітини Купфера, як і інші макрофаги, мають цитотоксичні властивості, ушкоджуючи клітини-мішені з модифікованими антигенними властивостями (пухлинні клітини, клітини, уражені вірусами або бактеріями). Їхня цитотоксичність може мати не лише позитивне значення, підтримуючи гомеостаз печінки, а й потенціювати її ушкодження за певних умов. Це доведено в низці експериментальних досліджень при відтворенні різних токсичних гепатитів. Цитотоксичність клітин Купфера індукується ІІ-2, ІІ-6, γ -ІНФ *in vitro*.

У забезпеченні внутрішньопечінкового гомеостазу крім ендотеліоцитів і клітин Купфера беруть участь клітини, що отримали назву "pit-клітини". Вони містять великі гранули, локалізовані з одного боку ядра, що надає їм схожості із шовковичною ягодою (від англ. *pit* — шовковична ягода). Pit-клітини містяться в просвіті печінкових синусів, прикріплюючись до ендотеліальних клітин або клітин Купфера за допомогою цитоплазматичних відростків.

За своїми розмірами pit-клітини не відрізняються від лімфоцитів. Вони насичені електронно-щільними гранулами, у деяких з них виявлено кислу фосфатазу, що дає можливість порівнювати їх із лізосо-мами. Під світловим мікроскопом можна бачити, що pit-клітини містять азурофільні гранули під час фарбування за Гімзою. При цьому вони подібні до великих гранулярних лімфоцитів периферійної крові.

За поверхневим маркером pit-клітини подібні до ПК-клітин. В експерименті доведено, що pit-клітини уражують пухлинні клітини. Отже, вони можуть відігравати роль першої лінії захисту від метастазів пухлин кишечника в печінку. Мішенями для pit-клітин можуть бути також клітини, уражені вірусом гепатиту.

Таким чином, печінка відіграє важливу роль у регуляції імунних процесів як у пренатальному, так і в постнатальному онтогенезі. За різноманітністю та складом клітин, що беруть участь в імунній відповіді, вона не поступається селезінці або периферійній крові.

Гепатобіліарна система має важливе значення у формуванні місцевого імунітету травної системи та в обміні IgA в організмі в цілому.

Клітини печінки асоційовані з широким спектром біологічно активних молекул, які відіграють важливу роль у процесах запалення, імунітету та пов'язаних із ними процесах відновного росту, що спрямовані на підтримку гомеостазу цілісного організму.

ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

У всьому світі захворювання печінки є однією з найпоширеніших причин непрацездатності та смертності населення. Більше того, спостерігається тенденція до підвищення рівня захворюваності, зокрема на гострий вірусний гепатит. За кількістю випадків непрацездатності останній перевищує тільки грип та респіраторні вірусні інфекції.

Щорічно в світі від патологічних змін, пов'язаних лише із вірусним гепатитом В, вмирає близько 2 млн людей. За статистичними даними, кожні 15—20 років від вірусного гепатиту В у світі гине більше людей, ніж загинуло під час другої світової війни. Тому не випадково вірусні гепатити визнані не меншою проблемою ХХ—ХХІ ст., ніж СНІД, а за поширеністю вони перевершують “чуму ХХ сторіччя”.

В останні десятиріччя гепатологія досягла значних успіхів. Особливо це стосується вивчення ультраструктури й метаболізму печінки, експериментального та клінічного дослідження найважливіших синдромів, що спостерігають при печінковій патології, — жовтяниці, печінкової недостатності, цитологічного синдрому, порталної гіпертензії, астеновегетативних порушень тощо. Широке впровадження нових методів дослідження (радіонуклідних, ангіографічних, лапароскопії з прицільною біопсією, імунологічних, біохімічних, ензимологічних, прижиттєвого морфологічного дослідження) сприяло поліпшенню діагностики та лікування захворювань печінки. Прогрес у діагностиці вірусних гепатитів став можливим завдяки успіхам молекулярної біології та генної інженерії в галузі вірусології. Такі нові технології, як імуноферментний, радіоімунологічний методи та ПЛР стрімко увійшли в практичну вірусологію. Широке впровадження маркерної діагностики дало змогу вирішити питання клінічної діагностики, визначити різноманітні епідеміологічні аспекти цієї проблеми, а ідентифікація будника вірусного гепатиту за допомогою ПЛР справедливо вважається посутнім кроком медицини в ХХІ ст. Слід підкреслити найголовніший факт: успішна діагностика та лікування будь-якого захворювання повинні спиратися не на кількість використаних методів, а на ретельність оцінки клінічних, лабораторних та інструментальних даних, докладний аналіз основних клінічних синдромів захворювання.

Класифікація захворювань печінки

До сьогодні єдиною науковою класифікацією хвороб печінки, яка б відображала всі аспекти проблеми печінкової патології, не розроблено.

Це спричинено труднощами в пошуку єдиного принципу, на підставі якого було б можливо угрупувати численні нозологічні форми, відомі сучасній гепатології. Тому запропоновані класифікаційні схеми — це лише більш-менш вдалий перелік печінкових захворювань. Труднощі полягають також у тому, що основні критерії систематизації хвороб, прийняті в клінічній медицині, — етіологічний, патогенетичний, морфологічний, клінічний — при хворобах печінки взаємно переплітаються: з одного боку, різні етіологічні фактори призводять до одного й того самого клініко-морфологічного типу ураження органа, з іншого — один і той самий фактор спричинює різні клініко-морфологічні форми захворювань печінки. Так, гепатит виникає в разі дії на печінку різних патогенних факторів: вірусів, отрут, медикаментів тощо. А один і той самий фактор (наприклад ліки) може спричинювати різноманітні ушкодження печінки як запального, так і дистрофічного характеру.

Вдалою є класифікація хвороб печінки, розроблена А.Ф. Блюгером, І.М. Новицьким (1984), яка деякою мірою відтворює Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та споріднених проблем (ВООЗ, Женева, 1998). В основу розробленої цими авторами класифікаційної схеми покладено три узагальнених критерії:

- етіологічний та патогенетичний;
- морфологічний;
- клінічний.

За зазначеною класифікацією виділяють:

I. Ваді розташування та форми печінки.

II. Дифузні захворювання печінки.

1. Гепатити (хвороби запального характеру):

а) інфекційні (вірусні);

б) токсичні (включаючи медикаментозні й алкогольні):

— гострі;

— хронічні.

2. Гепатози (хвороби дистрофічного й обмінного характеру):

а) спадкові (обмінні);

б) токсичні (включаючи медикаментозні й алкогольні):

— гострі;

— хронічні.

3. Цирози.

4. Фіброз.

III. Вогнищеві захворювання печінки.

1. Пухлини.

2. Абсцеси.

3. Кісти.

IV. Хвороби печінкових судин.

V. Ураження печінки при інших захворюваннях та станах (вагітності, інфекціях та інвазіях, хворобах внутрішніх органів і системних захворюваннях).

Далі буде розглянуто проблеми імунопатології, імунодіагностики та імунотерапії дифузних захворювань печінки як таких, що зустрічаються частіше та відіграють найважливішу роль у загальній структурі захворюваності населення.

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ

До цієї групи захворювань людини належать вірусні гепатити А, В, С, D, E. Усі вони — нозологічно самостійні інфекційні захворювання, характеристика яких дуже різноманітна. Фактором, який об'єднує ці хвороби, є гепатотропність збудників, що визначає розвиток вибіркового ураження печінки за відсутності вираженості будь-якої іншої органної патології.

Вірусні гепатити А, В, С, D і E відрізняються один від одного за всіма аспектами: таксономічною приналежністю вірусів, механізмом ураження та шляхами їхньої передачі, патогенезом та імуногенезом, клінічними проявами, тяжкістю перебігу та наслідками, ймовірністю хронізації та малігнізації, критеріями специфічної діагностики, програмою терапії та профілактики.

Однак вірусні гепатити різної етіології мають багато спільних рис, особливо з клінічних позицій. Це стосується первинної неспецифічної діагностики, критеріїв клінічної класифікації, програми неспецифічної патогенетичної терапії, диспансеризації тощо.

Історичні відомості. Згадки про епідемії жовтяниці є в працях Гипократа, докладніше про цю хворобу можна прочитати в літературі XVII—XVIII ст. Але до 80-х років XIX ст. жовтяниці різної етіології не диференціювали, тому до цієї групи належали як інфекційні, так і неінфекційні захворювання. В історії інфекційної патології існує багато таких прикладів, коли для з'ясування епідемічного походження захворювання, а потім для пошуку збудника хвороби було потрібно тільки часу, як для діагностики епідемічного гепатиту.

"Катаральну жовтяницю" як самостійну нозологічну форму було введено Р. Вірховим у 1849 р. У 1888 р. на підставі циклічності захворювання, переважного ураження молодих осіб та ознак вогнищевості С. П. Боткін зробив висновок про інфекційне походження

“катаральної жовтяниці”. Останній факт отримав визнання ще до того, як захворювання отримало назву хвороби Боткіна.

У 1937 р. Findey та співавтори довели вірусне походження гепатитів в експерименті. Доказом була вакцинація волонтерів у США проти жовтої гарячки, після якої через деякий час у більшості щеплених розвинулася жовтяниця. Вакцина не містила ніяких бактеріальних компонентів, бо підлягала очищенню на бактеріальних фільтрах. Як стабілізатор використали людську сироватку.

У 1940 р. П.Г. Сергеев, Є.М. Тареев та А.А. Гонтаєва отримали нові докази вірусного походження гепатитів в осіб, щеплених проти гарячки Паппатачі. Вакцина містила стабілізатор — нормальний людський імуноглобулін, який був очищений на бактеріальних фільтрах. Серед щеплених виникли масові захворювання, які деякий час мали назву хвороб Сергеева—Тареева.

До 70-х років ХХ ст. вірус гепатиту виявити та виділити не вдавалось, бо всі первинні та стабільні (перещеплювальні) лінії культури тканини та лабораторні тварини були нечутливими до вірусів гепатитів.

У 1963 р. австралійський учений Бламберг Бері С. виявив у крові австралійських аборигенів антиген (“австралійський антиген”, “Ап-антиген”), індикація якого стала основою специфічної діагностики вірусних гепатитів, за що Бламберг Бері С. у 1976 р. був удостоєний Нобелівської премії. Однак спочатку Бламберг Бері С. розцінював виявлений антиген як такий, що визначає групову приналежність крові в австралійських аборигенів. Але у 1967—1968 рр. англійський учений Prince виявив “Ап-антиген” у хворих на хворобу Дауна та лейкози, а в 1969 р. — у хворих із жовтяницею. Усім їм неодноразово проводили оперативні втручання і переливання крові. У 1970 р. Daine за допомогою електронного мікроскопа виявив частинку розміром до 40 нм та довів зв'язок між наявністю цих частинок і виникненням жовтяниці у хворого (частинка Дейна). Далі було встановлено, що “Ап-антиген” є поверхневим білком частинки Дейна, тобто вірусу гепатиту В—HBsAg.

У 1970 р. Deinhard уперше висловив думку щодо існування збудника гепатиту А (штами MS-1 та GB), який передається фекально-оральним шляхом. У 1973 р. за допомогою імунної електронної мікроскопії американськими дослідниками Fein-stone S.M., Rapikian A., Purcell R. було виділено вірус гепатиту А.

У 1977 р. італійський учений Rizzetto R., який вивчав етіологію тяжких форм жовтяниць на півдні Італії, зокрема у Сицилії, виявив у крові, крім частинок Дейна, так звану δ-частинку. У подальшому

(1977—1978) американський учений Maupard встановив, що анти-тіла до δ -частинок виявляють у 30% хворих на парентеральний (сироватковий, трансфузійний) гепатит. δ -Частинка виявилася дефектним РНК-вмісним вірусом, здатним до реплікації тільки в присутності вірусу гепатиту В, який отримав назву вірусного гепатиту D. Як і вірусний гепатит В, гепатит D є антропонозною інфекцією з множинними шляхами передачі.

У 1980 р. Khuroo, D. Wong та інші повідомили про спалах в Азії гепатиту, який передається водним шляхом. У 1982 р. В.М. Стаханова запідозрила існування самостійної нозологічної форми гепатиту, близької до гепатиту А, який відрізняється імунологічними властивостями. Важливим підтвердженням цієї гіпотези був дослід із самозараженням, проведений М.С. Балаяном у 1983 р. Через 36 днів після перорального приймання фільтрату екстракту фекалій хворого на це захворювання у вченого з'явилися клінічні ознаки гострого гепатиту середньотяжкого перебігу, а у випорожненнях були знайдені характерні вірусоподібні частинки. Новий вірус виявився інфекційним для макак родини *Сynos*, на яких почали вивчати гепатит E. У 1990 р. група вчених під керівництвом G.R. Reyes успішно клонувала геном вірусу гепатиту E, використовуючи жовч від експериментально інфікованих макак. Це відкрило шлях для визначення антитіл до вірусу гепатиту E.

У 1984 р. у Туркменії (Ташауз) стався спалах гепатиту, який передавався водним шляхом. Хворіли переважно молоді особи. Захворювання характеризувалося високою летальністю серед вагітних. Вірусологічними й імунологічними дослідженнями переконливо було доведено наявність вірусу, що відрізнявся від вірусу гепатиту А, який передається фекально-оральним шляхом. Після кількох років інтенсивних досліджень у багатьох інститутах у 1987 р. методом молекулярного клонування було ізольовано невелику ділянку нуклеїнової кислоти. Цей клон містив ділянку генетичного коду для синтезу вірусного білка, який використовували для визначення антитіл у сироватках пацієнтів із зазначеною вище формою гепатиту, що до того часу мала назву ні А, ні В-гепатит. Агент, що містить цю нуклеїнову кислоту, було названо вірусом гепатиту С. Як було доведено, він належав до великої кількості післятрансфузійних гепатитів.

Можливість визначення мінімальної кількості вірусної ДНК (РНК) за допомогою ПЛР зробила цей метод високоспецифічним у діагностиці вірусних гепатитів. За відкриття ПЛР Мюлліс Кері Б. у 1993 р. був удостоєний Нобелівської премії.

Слід додати, що “азбука” вірусних гепатитів не вичерпується зазначеними вище формами. У близько 10% усіх хворих із жовтяницею використані тест-системи для виявлення маркерів А, В, С, D і Е не розшифровуються. У результаті подальших пошуків було відкрито “нових кандидатів” у збудники вірусних гепатитів. Вони отримали назву F та G. Розробляються надійні діагностичні тест-системи для верифікації цих гепатитів.

БУДОВА ВІРУСІВ ГЕПАТИТУ А, В, С, D, Е, ЇХНІЙ АНТИГЕННИЙ СКЛАД ТА ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИЯВЛЕННЯ АНТИТІЛ. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Вірус гепатиту А — HAV — був виявлений в екстрактах фекалій інфікованих добровольців методом імунної електронної мікроскопії у 1973 р. S.M. Feinstone зі співавторами. Цей самий вірус вдалося виявити в екстрактах фекалій хворих у період спалаху захворювання. HAV — це РНК-вмісний вірус, його геном містить лінійну ондониткову РНК. Вірус не має серцевини та оболонки, його розміри — 27—32 нм, таксономічно він належить до родини Picornaviridae. Враховуючи нехарактерний для зазначеної групи вірусів гепатотропізм, вірус виділено в самостійний рід Hepatovirus. HAV містить 4 білки, які диференціюються. У різних регіонах світу ідентифіковано 4 генотипи (I, II, III, IV), ще 3 (IV, V, VI) — в екстрактах фекалій контамінованих мавп. Усі 7 генотипів містять один і той самий антиген — HAAg, що визначає їхню приналежність до одного серотипу й розвиток перехресного захисного імунітету. Наявність поодинокого антигену визначає моноклональний характер антитіл, що виробляються — анти-HAV. HAAg закономірно виявляється у фекаліях — фекальний антиген. Його індикація свідчить про те, що активна реплікація вірусу в гепатоцитах продовжується.

У сироватці крові визначають антитіла (анти-HAV), спочатку ранні IgM, а потім, значно пізніше, IgG, що є маркерами захисного імунітету, які запобігають повторному інфікуванню HAV. HAV стійкий до дії кислот та прямих сонячних променів, не інактивується ефіром і хлороформом, під час кип'ятіння гине через 5 хв, в умовах кімнатної температури в сухому середовищі зберігається тиждень, у воді — 3—10 міс, в екскрементах — до 30 діб. Тому HAV може тривало зберігатися у воді, продуктах, стічних водах та інших об'єктах навколишнього середовища.

Епідеміологія вірусного гепатиту А відповідає закономірностям антропонозних інфекцій з ентеральним механізмом зараження. Висока контагіозність інфекції визначає активність епідемічного

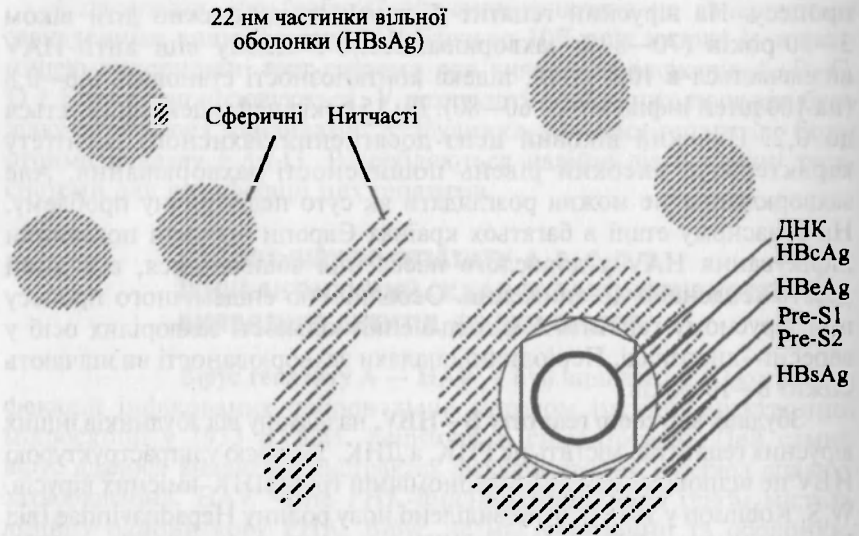
процесу. На вірусний гепатит А хворіють переважно діти віком 3—10 років (70—80% захворюваності). У цьому віці анти-HAV визначається в 10% дітей, індекс контагіозності становить 0,6—0,8 (на 100 дітей інфікуються 60—80). До 15 років цей індекс знижується до 0,2. Низький віковий ценз досягнення захисного імунітету характеризує високий рівень поширеності захворювання. Але захворювання не можна розглядати як суто педіатричну проблему. На сучасному етапі в багатьох країнах Європи відносні показники інфікування HAV у дорослого населення збільшилися, а в дітей мають тенденцію до зниження. Особливістю епідемічного процесу при вірусному гепатиті А є збільшення кількості захворілих осіб у вересні—листопаді. Періодичні спалахи захворюваності визначають кожні 8—10 років.

Збудник вірусного гепатиту В—HBV, на відміну від збудників інших вірусних гепатитів, містить не РНК, а ДНК. За своєю ультраструктурою HBV не відповідає жодній таксономічній групі ДНК-вмісних вірусів. W.S. Robinson у 1975 р. було виділено нову родину *Hepadnaviridae* (від *hepar* — печінка, *DNA* — *virus*). HBV — це рід *Orthohepadnavirus*. HBV-ДНК є кільцевою молекулою, яка складається з двох ланцюгів, один з яких (плюс-ланцюг) на 1/3 коротший за другий (мінус-ланцюг). Плюс-ланцюг постійно добувається за рахунок ферменту ДНК-полімерази. Обов'язковим компонентом реплікаційного циклу HBV є механізм зворотної транскрипції прегеномної РНК у мінус-ланцюг, бо РНК-полімераза бере активну участь у добудові плюс-ланцюга. Добудовані віріони містять повноцінну ДНК, яка визначає здатність HBV до реплікації, що характеризує їхню інфекційність.

Структура HBV включає сферичні електронно-щільні утворення, які отримали назву частинок Дейна. Вони оточені сферичними й губулярними філаментозними частинками різних розмірів. Загальний діаметр віріона — 42—45 нм. Схему будови HBV наведено на мал. 27. Внутрішнє утворення — це нуклеокапсид (серцевина) вірусу, де містяться основні білки. Саме ці білки детермінують реплікативну активність HBV.

Внутрішній, або серцевинний, антиген — HB-core-Ag (HBcAg) — визначається лише в біоптатах печінки, в ядрах гепатоцитів.

Близький до HBcAg HBeAg. Локалізується поряд із HBcAg, HBeAg є розчинною його частиною, яка секретується. Припускають наявність двох різновидів HBeAg — HBeAg-1 та HBeAg-2, які відрізняються ступенем зв'язку з HBcAg. На відміну від HBcAg, HBeAg циркулює в крові. Індикація HBeAg у крові має першочергове значення, бо підтверджує наявність HBcAg у печінковій тканині.



Мал. 27. Схема будови геному вірусу гепатиту В

HBxAg теж міститься у серцевині, значення його поки що не доведено.

Поверхневий (superficialis) антиген — HBsAg — білок зовнішньої оболонки HBV. Саме цей антиген спочатку мав назву An-антигену. Неоднорідний за своєю характеристикою антигенний комплекс S включає одну загальну групоспецифічну *a* та дві з чотирьох субтипів детермінант — *d* або *y* та *w* або *r*. Відповідно виділяють 4 основних субтипи HBsAg: *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*. Розрізняють й інші субтипові детермінанти — *g*, *x*, *f*. Встановлено неоднорідність субтипів HBsAg у різних районах, що зумовлює необхідність виявлення субтипів вірусу як епідеміологічного регіонального показника.

На зовнішній оболонці HBV у ділянці, яка передує S-антигену, містяться білки pre-S: pre-S1 та pre-S2, які відіграють важливу роль у механізмі взаємодії HBV з печінковими клітинами.

Синтез антигенних білків кодується відповідними генами HBV. Ген pre-S-S кодує HBsAg та HBeAg, ген X—HBxAg; регулює експресію вірусних генів та процес реплікації HBV. У кодуванні HBsAg поряд із геном С бере участь і ген Р—ген полімерази, який кодує головним чином HBpol — маркер синтезу ДНК-полімерази. Ділянка pre-S — це послідовності нуклеїнової кислоти, які передують ділянці S, що кодує HBsAg.

В організмі хворого на вірусний гепатит В до всіх вірусних антигенів — HBsAg, HBeAg, HBsAg, pre-S2, HBxAg, анти-HBpоl — виробляються відповідні антитіла. Ці антигени й антитіла до них у своїй сукупності становлять комплекс специфічних маркерів HBV, індикація яких має різне за інформативністю діагностичне, прогностичне й епідеміологічне значення. Оцінка результатів інди-кації анти-HBx та анти-HBpоl ще недосить вивчена.

HBV стійкий до впливу низьких та високих температур, хімічних і фізичних чинників. Існує пряма залежність між тривалістю персис-тування HBV та його концентрацією в крові.

Активність вірусу пригнічується через 5 хв під час автоклавування за температури 120 °С, за температури 160 °С — лише через 2 год.

Епідеміологія вірусного гепатиту В відповідає закономірностям антропонозної нетрансмісивної кров'яної інфекції. Існує велика кількість джерел інфекції та шляхів передачі, що зумовлює поши-реність захворювання. Потенціальними джерелами інфекції є:

- донори та реципієнти крові, гемопрепаратів, органів, сперми;
- наркомани із внутрішньовенним уведенням наркотиків;
- хворі та персонал відділень гемодіалізу, реанімації, онкології, гематологічних відділень, туберкульозних стаціонарів;
- особи з хронічними захворюваннями печінки невідомої етіології;
- гомосексуалісти;
- особи, які ведуть безладне статеве життя (проміскуїтет) при незахищеному сексі;
- діти, народжені від інфікованих матерів;
- хворі та персонал установ для розумово відсталих;
- ВІЛ/СНІД-інфіковані особи;
- особи, які приїхали з гіперендемічних регіонів (переселенці, біженці, ті, що мешкають тимчасово тощо).

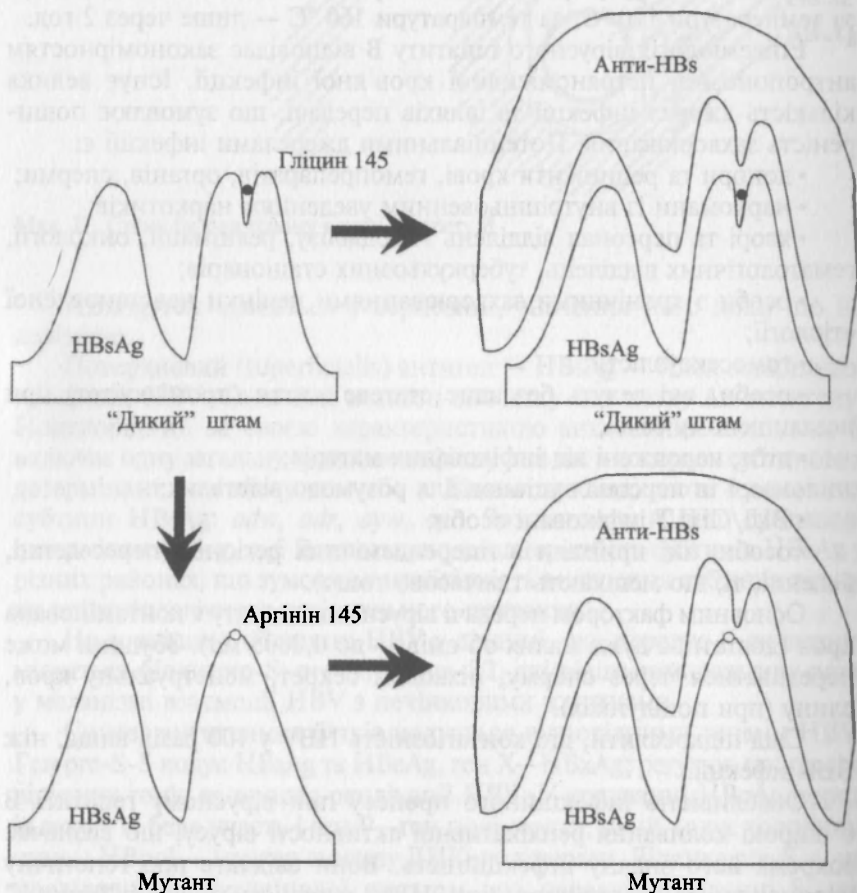
Основним фактором передачі вірусного гепатиту є контамінована кров (достатньо дуже малих об'ємів — до 0,0005 мл). Збудник може передаватися через сперму, піхвовий секрет, менструальну кров, слину (при поцілунках).

Слід підкреслити, що контагіозність HBV у 100 разів вища, ніж ВІЛ-інфекції.

Особливістю інфекційного процесу при вірусному гепатиті В є широкі коливання реплікативної активності вірусу, що визначає зокрема його значну інфекційність. Вони свідчать про генетичну неоднорідність та гетерогенність HBV, наявність поряд із "диким" штамом вірусу його мутантних варіантів.

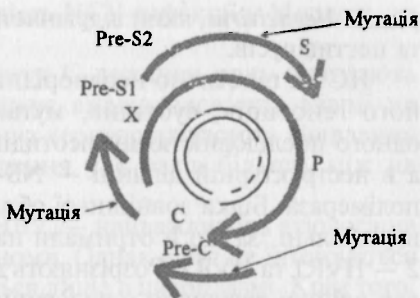
Першим було виявлено мутант HBV, який виникає в зоні pre-S-S гена під час вакцинації (мал. 28), але мутації можливі і в інших генах вірусу (мал. 29).

У численних спостереженнях доведено, що мутації HBV виникають найчастіше в хворих на хронічний та фульмінантний вірусний гепатит В із перебігом тяжкого ступеня. До сьогодні невідомо, чи мутантні штами спричинюють несприятливий перебіг захворювання, чи є його наслідком. Важливим є питання про моно- чи полігенотипну специфічність, наявність чи відсутність перехресного імунітету після HBV-інфекції, спричиненої "дикими" та мутантними штамами HBV.



Мал. 28. Схема мутації HBV у зоні pre-S-S-гена, яка нейтралізує захисну дію вакцини

У разі тривалого персистування HBV у гепатоцитах відбувається вбудовування — інтеграція — його генетичного апарату в геном гепатоциту. Це дозволяє вірусу уникати імунного контролю і є одним з основних механізмів хронізації HBV-інфекції та потенціальної малігнізації. Слід зазначити, що хронізація HBV-інфекції може відбуватись і без інтеграції з геномом інфікованих гепатоцитів. Тоді в хворих рееструють активну реплікацію HBV, яка перебігає тривало. Таким чином, виділяють реплікативний та інтегративний типи хронічного гепатиту В, критерії діагностики яких за допомогою визначення різних маркерів буде наведено нижче.



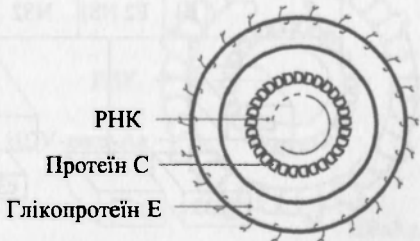
Мал. 29. Локалізація мутацій у геномі HBV

Збудник вірусного гепатиту С — HCV — дрібний сферичний вірус, вкритий оболонкою, 50 нм у діаметрі, з однитковою лінійною РНК. Геном вірусу кодує структурні та неструктурні білки. Схему структури вірусу наведено на мал. 30.

До структурних білків належать: білок серцевини (С — coreprotein), глікопротеїни оболонки (Е — envelope protein 1 та 2). Вони утворюють структурну ділянку геному вірусу гепатиту С.

Неструктурна ділянка утворена комплексом білків із ферментною активністю. Ключова роль у реплікації HCV належить NS3-протеїназі — ферменту, який каталізує заключний етап синтезу вірусного поліпротеїну. Існує думка, що саме його гальмування є основною метою розроблення нових шляхів противірусної терапії HCV-інфекції. Схему організації геному HCV наведено на мал. 31.

До кожного зі структурних та неструктурних білків HCV виробляються відповідні антитіла, які циркулюють у крові. Варіабельність їхнього співвідношення зумовлена наявністю різних серотипів. Було встановлено, що анти-HCV віруснейтралізуючих властивостей не мають, особливо у хворих з тривалим перебігом інфекційного захворювання.



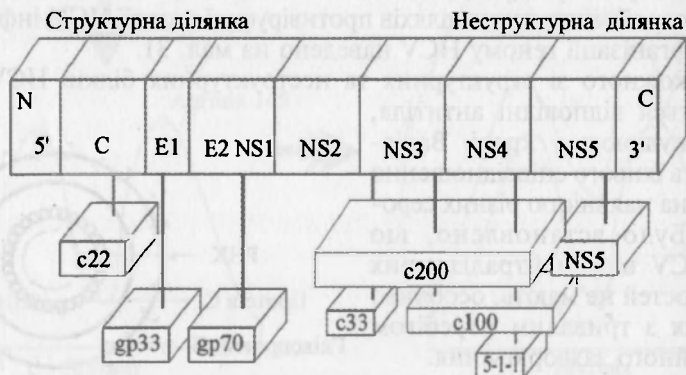
Мал. 30. Схема структури вірусу гепатиту С

HCV належить до родини *Fluviviridae*, є третім самостійним

родом *Hepacivirus*, який відрізняється від перших двох — флавівірусів та пестивірусів.

HCV є генетично неоднорідним, спостерігають велику кількість його генотипів, субтипів, мутантів, що відрізняються один від одного послідовністю нуклеотидів. Найстабільнішими є С-протеїн, а в неструктурній ділянці — NS-5-протеїн та РНК-залежна РНК-полімераза. Білки зовнішньої оболонки — E2/NS1 та E1 — особливо варіабельні, за що й отримали назву гіперваріабельних регіонів 1 і 2 — HVR1 та HVR2. Розрізняють до 30 генотипів і субтипів HCV, але для клініки важливим є виділення 5 генотипів: 1a, 1b, 2a, 2b і 3a. У Європі переважно зустрічається генотип HCV 1a, на півдні Європи також 1b, у США — 1a. У Японії, на Тайвані та в Китаї реєструють 1b, 2a та 2b типи, у Центральній Росії — 1b, а далі — 3a, 1a та 2a, частота яких зменшується. Генотипова структура HCV не однакова в різних вікових групах. Особи, інфіковані генотипами HCV третього варіанту, зазвичай молодші за інфікованих першим варіантом HCV.

Вірусний гепатит С належить до антропонозних нетрансмісивних кров'яних вірусних інфекцій. Механізм інфікування парентеральний, існує багато природних і штучних шляхів передачі інфекції. Джерелом вірусного гепатиту С є хворі люди, перш за все із хронічним перебігом захворювання, та хронічні латентні носії HCV. Слід підкреслити варіабельність даних щодо поширеності останніх у зв'язку із малоспецифічністю тест-систем I покоління, які дають велику кількість помилково позитивних результатів. Здебільшого кількість HCV-інфікованих осіб перевищує кількість носіїв HBsAg. У країнах Африки кількість інфікованих досягає 20% дорослого населення. На



Мал. 31. Схема організації геному вірусу гепатиту С

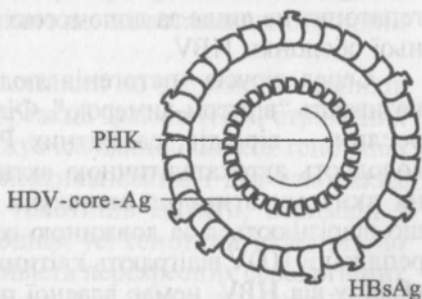
території СНД найбільша поширеність HCV-інфекції у Молдові, де кількість інфікованих — 10%.

У поширенні вірусного гепатиту С важливу роль відіграють екологічні фактори, що підтверджує аналіз наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: на забруднених територіях частота виявлення анти-HCV серед дорослого населення у 8 разів більша, ніж на чистих.

Слід зазначити, що HCV, як і HBV, — найважливіша етіологічна причина формування гепатокарциноми. Однак вірус не інтегрується із геномом гепатоциту, а локалізується лише в цитоплазмі. Крім того, він не містить X-гена і трансактивуючого фактора росту, які відіграють велику роль у канцерогенезі при HBV-інфекції, ініціюючи дисплазію та подальше переродження печінкових клітин. Таким чином, HCV відіграє не самостійну, а допоміжну роль у канцерогенезі. Доведено, що в хворих на хронічний гепатит, цироз та гепатокарциному нерідко виявляють обидва віруси. У разі розвитку гепатокарциноми у хворих на хронічний HBV/HCV мікст-гепатит у біоптатах печінки за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції встановлено інтеграцію HBV-ДНК з геномом малігнізованих гепатоцитів. Але HCV-інфекція сама по собі теж може призводити до формування гепатокарциноми без маркерів HBV. Це дало підстави для появи в літературі терміну “HBsAg-негативний рак печінки”. Очевидно, у таких випадках має значення підвищена цирозогенність HCV порівняно з HBV та переважна давність захворювання.

Збудника вірусного гепатиту D — HDV — називають унікальним вірусом, цілком несхожим на всі відомі віруси людини. Схему його структури подано на мал. 32.

HDV складається з геному, який кодує синтез специфічного антигену — HDAg і білка. HDV не має ні зовнішньої, ні внутрішньої оболонки. Ген його — циркулярна однопіткова РНК дуже дрібних розмірів, що не спостерігається в інших РНК-вмісних вірусах. HDAg складається з двох білків з амінокислотним ланцюгом різної довжини, які регулюють швидкість утворення геному. Білок менших розмірів стимулює його синтез, а більший, навпаки, гальмує його. Відповідно до цього білки мають назву геномного й антигеномного. Така структура зумовлює мінливість



Мал. 32. Схема структури вірусу гепатиту D

реплікативної активності вірусу протягом інфекційного процесу та дає змогу припустити існування більш-менш активних штамів HDV. Розрізняють три генотипи HDV — 1, 2 і 3. Найпоширеніший генотип 1, який зустрічається у вигляді двох субтипів — 1a і 1b. Вірусний гепатит D, спричинений субтипом 1b (переважно спостерігається в наркоманів), перебігає тяжче. Усі генотипи належать до одного серотипу, тому антитіла, які утворюються до них, універсальні.

Найважливішою особливістю HDV є його облігатна залежність від наявності допоміжного вірусу (helper virus). Тільки за таких умов можлива реплікація HDV. Роль вірусу-помічника відіграє HBV, у зовнішню оболонку якого, що містить HBsAg, вбудовується HDV. HBV відносно HDV позначають як DNA/RNA helper virus. Вірус-помічник необхідний HDV не лише для проникнення в клітинні мішені.

Механізм зараження вірусним гепатитом D, як і вірусним гепатитом B, реалізується завдяки наявності на зовнішній оболонці HBV білків рге-S, що зв'язуються із зонами полімеризованого альбуміну мембрани гепатоцита.

Існують два основних шляхи зараження вірусним гепатитом D. Перший — одночасно із вірусним гепатитом B — HDV/HBV-коінфекція. Другий — проникнення HDV у HBV-інфіковані гепатоцити, переважно в хронічних носіїв HBsAg (HDV — HBV-суперінфекція). Останнім часом доведено можливість третього шляху зараження. Підставою для цього було часте виявлення HDV у трансплантованій печінці, при цьому HDAg і HDV-РНК визначались у трансплантатах за повної відсутності маркерів HBV. Ця фаза HDV-інфекції перебігала латентно, без будь-яких клінічних і лабораторних відхилень. Наступне виявлення маркерів HBV визначало трансформацію латентної стадії в клінічну маніфестну. Такий автономний розвиток HDV-інфекції за відсутності HBV опосередковано свідчить про можливість проникнення HDV у гепатоцит не лише за допомогою гепатотропних механізмів зовнішньої оболонки HBV.

Серед вірусів—патогенів людини HDV аналогій не має, його називають “вірусом-химерою”. Філогенетично він близький до вірусів рослин — віроїдів, сателітних РНК. Циркулярні молекули РНК володіють аутокаталітичною активністю, можуть бути матрицями, на яких мультимерні молекули трансформуються в мономерні, що відрізняються за довжиною геному. Важливу допоміжну роль у реплікації HDV відіграють клітинні механізми. У структурі HDV, на відміну від HBV, немає власної полімерази, а її функції компенсує клітинна полімераза. Цим зокрема пояснюється можливість розвитку

HDV-інфекції за відсутності HBsAg. Таким чином, оскільки зазначений механізм доведено під час реплікації віродів, є підстави вважати, що HDV посідає проміжне місце між вірусами рослин та тварин і належить до найдавніших форм життя.

Вірусний гепатит D, як і B, є антропонозною кров'яною інфекцією з множинними шляхами передачі. Основне епідеміологічне значення мають хронічні носії HBsAg та хворі на хронічні вірусні гепатити B, контаміновані і HDV. Значення хворих на гострий вірусний гепатит B як джерела зараження HDV-інфекцією значно менше.

Парентеральний нетрансмісивний механізм інфікування є єдиним можливим для HDV-інфекції. Останнім часом значно збільшилася кількість HDV-інфікованих наркоманів з внутрішньовенним уведенням наркотиків. Відносно менше значення щодо інфікування вірусним гепатитом D має статевий шлях передачі. Епідеміологічна характеристика вірусного гепатиту D відрізняється значно нижчою частотою перинатального шляху інфікування від інфікованих матерів. Однак для HDV-інфекції характерними є внутрішньородинні осередки, особливо у великих родинах.

Збудник вірусного гепатиту E — HEV, структуру якого було розшифровано за допомогою імунних електронно-мікроскопічних досліджень, — сферичні вірусоподібні частинки розміром 27—37 нм, частіше — 32—34 нм. Варіабельність розмірів частинок пояснюють протеолітичною дією кишкових протеаз, які розщеплюють HEV з наступною трансформацією більш великих частинок на дрібніші. HEV є РНК-вмісним вірусом, позбавленим оболонки. РНК одониткова. Методом імунофлюоресцентної мікроскопії в цитоплазмі гепатоцитів біоптатів печінки контамінованих мавп було виявлено HEAg.

Класифікацію HEV поки що не розроблено, його таксономічну приналежність не з'ясовано. HEV близький, але не ідентичний *Caliciviridae*, має схожість із *Togaviridae*. Припускають, що HEV є самостійним родом нової, таксономічно ще не встановленої родини вірусів.

Порівняно із HAV, HEV менш стійкий до дії різних чинників навколишнього середовища. Імунні реакції зразків HEV, отриманих у різних регіонів, різні, що підтверджує існування кількох генотипів збудника. Виділяють 3 генотипи: мексиканський і два азіатських (Бірма і Пакистан). У межах цих генотипів ізоляти, отримані з різних регіонів, теж не ідентичні. Однак усі генотипи належать до одного серотипу, що визначає можливість перехресних серологічних реакцій. Маркером вірусного гепатиту E є HEAg. У відповідь на означений антиген в організмі хворих виробляється анти-HEV.

У початковий період захворювання в крові хворих можна виявити HEV-РНК. Окреме виявлення анти-HAV IgM та IgG має значення для розмежування гострої фази хвороби та HEV-пастінфекції. Істотне додаткове значення має визначення HEAg у фекаліях і біоптатах печінки методом імунофлюоресценції. Вірусний гепатит E, як і A, належить до антропонозних інфекцій з фекально-оральним механізмом інфікування. Джерелом інфікування є особи з гострою HEV-інфекцією, переважно з безжовтяничною або латентною формою. Можливе й аліментарне інфікування в разі вживання у їжу недостатньо оброблених моллюсків та ракоподібних. Відоме інфікування під час застосування китайських лікарських трав, контамінованих HEV.

У розвинених країнах Європи вірусний гепатит E не виявляється; для мешканців цих країн він є “гепатитом, який імпортується” або “гепатитом мандрівників”.

На відміну від вірусного гепатиту A, імунітет після HEV-інфекції формується не на все життя, тобто, існує можливість повторного інфікування. Анти-HEV через 9 років після перенесеного вірусного гепатиту E вже не виявляються, на відміну від анти-HAV, які після перенесеного вірусного гепатиту A циркулюють до кінця життя. Ендемічними регіонами щодо HEV-інфекції є країни тропічного й субтропічного поясу, де це захворювання реєструють постійно.

Сьогодні отримано дані про існування гепатитів ні A, ні E з парентеральним шляхом передачі. Саме встановлення такого діагнозу передбачає виключення в таких хворих гепатитів A, B, C, D, E, враховуючи парентеральний шлях передачі захворювання — гепатити B, C і D.

Цей аспект проблеми залишається актуальним і тоді, коли йдеться переважно про криптогенні хронічні захворювання печінки — хронічний гепатит і цироз печінки невстановленого генезу.

З біологічних субстратів, перш за все з крові хворого з нерозшифрованим криптогенним гепатитом, виділено рідкісні, невідомі раніше віруси. Це перші повідомлення про гепатити F і G. Найперспективнішими були дослідження групи GB-вірусів — за ініціалами хірурга, який інфікувався сироватковим гепатитом. Було це ще на початку 60-х років XX ст., тому контрольне обстеження хворого обмежалося констатацією відсутності в нього HBsAg. З метою виявлення вірусу кров хворого взято на 3-й день жовтяниці й інокульовано мавпам мармозетам. Через 7—11 днів у них з'явилися ознаки гострого гепатиту. Пасажі повторювали 6 разів. У контамінованих мавп розвинувся післяінфекційний імунітет. Так довели самостійність вірусу, який спричинив інфікування.

З метою подальшого дослідження в майбутньому кров хворого помістили в морозильну камеру. Ретроспективне дослідження цієї крові було проведено через 30 років із застосуванням методу ПЛР з послідовним “відніманням” РНК вірусів різного походження для індикації РНК-вірусів із невстановленими властивостями (тобто методом репрезентативного диференціального аналізу). З крові вченого було виділено два самостійних віруси — “нові віруси зі старої крові” — GBV-A і GBV-B, які належать до флавівірусів. Вони близькі до HCV, мають однопіткову РНК, але відрізняються від нього повною відсутністю соге-регіону. У разі інфікування тамаринів гострий гепатит із розвитком захисного імунітету спричиняв тільки GBV-B. Це дало змогу розглядати цей вірус як етіологічний агент гепатиту в мавп, а GBV-A віднести до вірусів гепатиту людини.

Пізніше за описаною вище технологією з крові хворих на сироватковий гепатит ні А, ні Е вдалося виділити ще один вірус родини флавівірусів — HBV-C. За нуклеотидним складом і вмістом амінокислот цей вірус був близький до GBV-A, що визначило правомірність об'єднаної назви GBV-A/C. Частка ідентичних послідовностей амінокислот GBV-C і GBV-B була значно меншою (більше ніж удвічі).

Подібний до GBV-C ще один вірус родини флавівірусів, який спочатку розглядали як ізолят HCV. Однак його виявляли й за відсутності HCV. Цей вірус спричинював розвиток “загадкового” гепатиту, який спочатку мав назву гепатиту Х, а з 1995 р. отримав назву гепатиту G. За характеристикою нуклеотидів та амінокислот він майже ідентичний до GBV-C: ці віруси розглядають як ізоляти одного й того самого збудника. Рекомендовано об'єднане позначення HGV/GBV-C.

Епідеміологічна характеристика HGV/GBV-C значною мірою подібна до інших сироваткових гепатитів, особливо до такої сироваткового гепатиту С. Це стосується як джерел інфікування, так і шляхів передачі. Доведено відносно більшу інфікувальну дозу HGV порівняно з HCV. Істотною особливістю епідеміологічної характеристики HGV/GBV-C є його вибіркове виявлення у хворих на вірусний гепатит С.

Діагноз гепатиту HGV/GBV-C встановлюють, як зазначалося, з обов'язковим урахуванням усіх клінічних і лабораторних критеріїв, зокрема з індикацією специфічних маркерів HAV, HBV, HCV, HDV, HVE. Верифікація діагнозу потребує індикації HGV-РНК методом ПЛР.

Крім того, нещодавно розроблено новий серологічний тест, який дає змогу методом імуоферментного аналізу визначити антитіла

до одного з оболонкових білків анти-HGV E2. Однак анти-HGV E2 визначають лише в пізні терміни захворювання, що є маркером одужання після гепатиту G.

На Конгресі Європейської асоціації гепатологів у 1997 р. дійшли висновку про передчасність виділення окремо гепатиту G та вирішили вважати HGV вірусом-сиротою — Human Orphan Flavivirus (HOFV), за аналогією до ентеровірусів-сиріт (ECHO).

Таким чином, незважаючи на численні докази, проблему нозологічної самостійності гепатиту G ще не можна вважати вирішеною.

При інфікуванні мавп екстрактами фекалій хворого зі спорадичним гепатитом ні A, ні E (з імовірним ентеральним генезом) методом електронної мікроскопії французькими дослідниками було виявлено вірусоподібні частинки 27—37 нм у діаметрі, які за розмірами подібні до HEV. Походження більших частинок — 50—100 нм, які виявлено поряд із дрібними, остаточно не з'ясовано, хоча їхній вміст становив до 60%. Методом ПЛР у крові мавп виявлено вірусну ДНК. Винайдений вірус був позначений як HFV. Автори зазначили, що така аббревіатура зумовлена не стільки тим, що F — наступна буква “гепатичного алфавіту”, скільки тим, щоб підкреслити французьке походження нового агента (French origin virus). Однак існування цього вірусу ставиться під сумнів другою групою французьких дослідників. Факт існування гепатиту ні A, ні E з ентеральним механізмом зараження чекає свого підтвердження.

ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Вірусний гепатит A є насамперед інфекцією, яка сама себе обмежує. Це зумовлено високою імуногенністю вірусу. Швидка імунна відповідь блокує його реплікацію, гальмує подальше інфікування неінфікованих гепатоцитів. Розпад некротизованих гепатоцитів шляхом їхнього аутолізу призводить до вивільнення вірусу та його антигенів, що супроводжується вторинною вірусемією. Вивільнення вірусних антигенів активує макрофагальну систему, детермінує та стимулює Т-лімфоцитарну реакцію, сприяє бурхливому накопиченню специфічних антитіл класу IgM та аутоантитіл. Цьому, власне, відповідає швидке очищення організму від вірусу та обмежений характер печінкового некрозу.

Безпосереднє проникнення HAV у гепатоцити пов'язане з наявністю на їхній мембрані відповідних рецепторів, варіабельністю кількості яких можна пояснити розбіжність індивідуальної сприйнят-

ливості до HAV-інфекції. Позапечінкову реплікацію HAV не встановлено. На VIII Конгресі, присвяченому вірусним гепатитам (Токіо, 1993), питання про спричинення HAV прямої цитопатичної дії викликало сумніви. У культурі тканини тривала репродукція HAV, як було показано, не супроводжувалася цитолізом гепатоцитів, а при інфікуванні мавп HAAg виявлявся у фекаліях ще перед підвищенням рівня АлАТ. З іншого боку, доведено розвиток закономірної імунної протективної реакції з накопиченням у гепатоцитах γ -ІНФ і сенсibiliзацією Т-лімфоцитів.

При вірусному гепатиті А активується також і гуморальна ланка імунітету. Анти-HAV високо імуногенні, вони є віруснейтралізуючими антитілами, ефективними в малих титрах. Післяінфекційний імунітет зберігається до кінця життя, реінфекція практично неможлива.

Збудник вірусного гепатиту В — HBV — під час активної реплікації спричинює мінімальні патоморфологічні зміни в печінці. Це свідчить про відсутність прямої цитопатичної дії вірусу, а ушкоджуючий вплив на печінку при цьому захворюванні імуноопосередкований. HBV-інфекція — пусковий механізм, який запускає каскад послідовних імунопатологічних реакцій. Варіабельність перебігу вірусного гепатиту В з діапазоном від блискавичного до хронічного, від найтяжчого до найлегшого, вираженість некротичних змін від масивних до точкових визначається складною взаємодією інфекційного агента та відповідною імунною реакцією організму.

Цитоліз гепатоцитів при вірусному гепатиті В пов'язаний із порушенням внутрішньоклітинних метаболічних процесів. Відбувається активізація перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран з дезорганізацією їхньої структури. Підвищення проникності лізосомних мембран призводить до масивного виходу гідролаз та значною мірою визначає ступінь некробіозу гепатоцитів.

Реплікація HBV відбувається у гепатоцитах. Гепатотропність вірусу визначають білки ділянки pre-S, яким відповідають зони полімеризованого альбуміну на мембранах гепатоцитів. Встановлено прямий корелятивний зв'язок між вмістом у крові pre-S, який характеризує функціональну активність альбумінчутливих рецепторів, і HBeAg — маркером активної реплікації вірусу.

Реплікація окремих компонентів HBV відбувається в різних пілянках гепатоцита: нуклеокапсиду — у ядрі; білків зовнішньої оболонки (HBsAg) — у цитоплазмі. Ініціальним моментом є шпильнення вірусної ДНК, яка перетворюється на матрицю для синтезу нуклеїнових кислот. Кінцевий етап полягає у повному

збиранні віріона. При цьому надлишок HBsAg через міжклітинний простір надходить у кров. Збирання віріона в гепатоцитах завершується презентацією його HBeAg на мембрані гепатоцитів, де відбувається його розпізнавання імунітетами. Циркулюючий у крові HBeAg пригнічує обидві ланки імунітету: клітинну — шляхом зниження продукції γ -ІНФ, який відіграє важливу пускову роль у механізмі розпізнавання антигенів вірусу Т-лімфоцитами, гуморальну — унаслідок пригнічення антитілоутворення В-лімфоцитами. Таким чином, HBeAg ініціює імунотолерантність, що сповільнює або запобігає його елімінації з інфікованих гепатоцитів. На відміну від HBeAg, HBsAg таку імунотолерантність не індукує.

HBV здатний до позапечінкової реплікації, зокрема в клітинах кісткового мозку й крові, лімфатичних вузлів та селезінки. Активно відбувається реплікація HBV у циркулюючих макрофагах — моноцитах, що є ще одним шляхом ухиляння вірусу від імунного нагляду, бо моноцити не контролюються імунною системою. Цей факт розглядають як причину неефективності препаратів інтерферону у хворих на фульмінантний вірусний гепатит В, яким було проведено трансплантацію печінки з реінфікуванням трансплантатів. Реплікацію як HBV, так і HCV у периферійних мононуклеарах встановлюють і в разі негативних результатів індикації маркерів вірусу в сироватці крові, що підтверджує особливу епідеміологічну небезпечність цих хворих.

Як зазначалося вище, існують мутантні варіанти HBV. Мутація, зокрема, може спричинюватися вакцинацією, що спостерігалось у Сенегалі, коли після вакцинації дітей проти вірусного гепатиту В закономірне накопичення анти-HBs не забезпечило захисної дії. Вакцинація спровокувала зміщення положення лише однієї амінокислоти — аргініну — на гліцин. За такої зміни оболонкових антигенів, які є основною мішенню для захисних механізмів, штам HBV недосяжний для вакцинних анти-HBs. Pre-S-мутантний штам HBV має велике значення у генезі персистенції HBV-інфекції і хронізації патологічного процесу.

Мутації різної локалізації сприяє те, що геном HBV, як зазначалося, включає 5 самостійних генів, синтез яких незалежний. Найваріабельнішим є ген Pre-C, меншою лабільністю характеризується core-ген. Виділяють мутантний HBVe-варіант вірусу, який характеризується втратою здатності до синтезу HBsAg. В осіб із таким штамом хвороба набувала хронічного перебігу.

Таким чином, мутація вірусу є єдиним можливим способом для самозбереження.

Слід зазначити високу ймовірність виникнення мутацій у ділянці Pre-C-гена у хворих на хронічний вірусний гепатит В, зокрема під час лікування інтерфероном. Комплекс, що складається із “диких” та мутантних штамів, характеризується селекцією HBV_e-штаму. Це одна з основних причин частоті резистентності хворих на вірусний гепатит В до терапії інтерфероном.

Імунна відповідь при вірусному гепатиті В — це не імунно-протективна, а імунопатологічна захисна реакція. Цитоліз інфікованих гепатоцитів здійснюють цитотоксичні Т-клітини. Необхідною умовою ефективності імунопатологічних механізмів захисту є мінімально необхідна інтенсивність імунної відповіді, зокрема Т-клітинної реакції. При вірусному гепатиті В гальмування реплікативної активності вірусу досягається за рахунок загибелі печінкових клітин. Через слабку імуногенність HBV створюються умови для некробіозу значної частини гепатоцитів. Імунна реакція розгортається повільно, з пізнім накопиченням антитіл, найчастіше супроводжується значним некрозом печінки. Уповільнене формування імунної відповіді на HBV-інфекцію зумовлене схожістю антигенної структури вірусних та клітинних протеїнів. Цитотоксичні Т-лімфоцити володіють здатністю до прямого гальмування реплікативної активності HBV без руйнування інфікованих гепатоцитів. При адекватній імунній відповіді розвивається клінічно маніфестний гострий вірусний гепатит В із циклічним перебігом та повним одужанням. При слабкій імунній відповіді цитоліз гепатоцитів, у яких міститься вірус, відбувається із недостатньою активністю, що перешкоджає повному звільненню печінки від HBV. Інфекційний процес набуває прогресивного перебігу із тривалою персистенцією вірусу і загрозою хронізації. Неповноцінна імунна відповідь спостерігається також при інтегративному варіанті хронічного перебігу HBV-інфекції. Повна відсутність імунної відповіді зумовлює толерантність Т-цитотоксичних лімфоцитів і К-клітин до HBV, розвиток субклінічних інапарантних форм та формування хронічного носійства HBsAg. Надмірна імунна відповідь спричинює високу активність імунного цитолізу гепатоцитів і розвиток найтяжчого фульмінантного вірусного гепатиту В із летальним кінцем. Значною мірою повноцінність імунної відповіді детерміновано генетично (схема 10).

Цитотоксичну Т-клітинну активність (CD8⁺, CTL) детермінують локуси HLA-I, хелперну (CD4⁺) — локуси HLA-II. Саме система HLA-I запускає механізм розпізнавання HBV Т-лімфоцитами із наступним розвитком цитотоксичного ефекту та знищенням вірусу в інфікованих гепатоцитах. Цей механізм отримав назву Virus antigen hepatocyte membrane display, що відповідає експресії вірусних

Схема 10. Імуногенетичні фактори в прогнозуванні перебігу та наслідків гострого гепатиту В (за С.Н. Соринсоном, 1998)



антигенів на печінковоклітинних мембранах. Слід зазначити, що HLA-I-антигени обмежують активність цитотоксичних Т-клітин. Це спричинює значну персистенцію HBV-інфекції та розвиток хронічного гепатиту. Є думка, що саме поєднаний контроль за рівнем HLA-I та CD8⁺ є найінформативнішим для прогнозування перебігу та наслідків гострого вірусного гепатиту В.

Вивільнення вірусу з інфікованих клітин обмежує дію інтерферону. Його функція полягає в скороченні періоду вірусемії та зменшенні тяжкості перебігу інфекційного процесу. При вірусному гепатиті В спостерігається зниження продукції α -ІНФ, що визначає недостатню захищеність інтактних гепатоцитів. Але, з іншого боку, продукція γ -ІНФ посилюється, що активує HLA-систему. Відбувається захоплення частинок вірусних антигенів і презентація їх Т-лімфоцитам. Захоплюються головним чином дрібні фрагменти вірусних пептидів, що краще розпізнаються HLA-білками. Це свідчить про обмеження цитотоксичного ефекту Т-лімфоцитів відносно HBV-інфікованих гепатоцитів. Посилення Т-клітинної реакції супроводжується загостренням HBV-інфекції, прогресуванням цитолізу гепатоцитів, підвищенням рівня АлАТ у сироватці крові.

Описаний механізм встановлено як при гострій, так і при хронічній формі захворювання.

Частинки антигенів, які складаються з більше ніж 16 амінокислот, для Т-лімфоцитів є "невидимими". Їхнє розпізнавання здійснюється за допомогою моно- і поліклональних антитіл, при цьому антитілозалежний цитотоксичний ефект при вірусному гепатиті В перевищує дію Т-цитотоксичних лімфоцитів.

У лізисі інфікованих гепатоцитів беруть участь і цитокіни. Мутантним штамам HBV притаманний прямий цитопатичний ефект.

Раннє утворення анти-HBc призводить до приховування вірусних антигенів на поверхні інфікованих гепатоцитів. Слід враховувати також закономірний розвиток позапечінкової HBV-реплікації, зокрема у периферійних мононуклеарах, що значною мірою зумовлює хронізацію інфекційного процесу.

Підтвердженням імуногенетичної детермінованості імунної відповіді є різні результати епідеміологічних оглядів мешканців різних регіонів земної кулі та представників різних рас. У країнах Центральної Африки, Південно-Східної Азії, Латинської Америки та Океанії переважають особи зі слабкою імунною відповіддю, що визначає значну поширеність HBs-антигемії у цих регіонах. Останній факт пояснює географію визначення австралійського антигену. Разом з тим у гіперендемичних районах частота маніфестних гострих форм вірусного гепатиту В незначна.

У Європі та Північній Америці частота виявлення HBsAg серед здорового населення є значно (у десятки разів) меншою, а захворюваність на вірусний гепатит, навпаки, більшою. Цей факт свідчить про переважання кількості осіб з адекватною (нормальною) імунною відповіддю. У HBV-інфікованих встановлено різний вміст вірусних опсонінів, що значною мірою визначає рівень імунної відповіді.

Щодо реакції на HBV виявляють також відмінності за статтю, що є доказом ролі імуногенетичних факторів у розвитку цієї інфекції. Серед чоловіків частіше реєструється слабка імунна відповідь, серед жінок — сильна, активна. Тому кількісний вміст HBsAg у крові чоловіків здебільшого вищий, ніж у жінок.

Важливим фактором, який спричинює зниження імунної відповіді при HBV-інфекції, є розвиток мікст-гепатиту HBV/HCV, HBV/HDV, а також різні супутні захворювання інфекційного й неінфекційного походження, при яких вибірково уражується печінка.

Вірусний гепатит С, як зазначалося, спричинює вірус, який уникає імунного нагляду. Як і HBV, HCV-інфекції притаманний розвиток хронічної патології печінки із загрозою малігнізації. На

відміну від HBV, збереження вірусу при HCV-інфекції шляхом його інтеграції з геномом гепатоцита не відбувається, життєвий цикл HCV не включає проміжної ДНК. На відміну від HBV, вірус HCV чинить пряму цитопатичну дію з розвитком цитолізу та подальшим кліренсом інфікованих гепатоцитів. Антигени HCV володіють незначною імуногенністю та не індукують виражених імунопатологічних реакцій. HCV стимулюють пептиди, які є функціональними антагоністами рецепторів Т-лімфоцитів, тобто, вони спричиняють “Т-клітинну енергію”, блокуючи хелперну та цитотоксичну активність, що призводить до хронізації інфекційного процесу. Гальмування клітинної ланки імунної відповіді при HCV-інфекції значною мірою відбувається через апоптоз вірусспецифічних Т-клітин.

Гуморальна відповідь при вірусному гепатиті С слабша за таку при вірусному гепатиті В, про що свідчить менша інтенсивність антитілоутворення. Анти-HCV-антитіла майже позбавлені віруснейтралізуючих властивостей. Отже, при субтипі 1b ранні антитіла рееструють значно рідше, ніж при інших субтипах гепатиту С.

Важливе місце в перебігу HCV-інфекції посідають обтяжливі фактори. У хворих на алкоголізм, наркоманію спостерігають розвиток переважно хронічних форм захворювання. Доказаною є взаємопотенціюючий вплив ВІЛ-інфекції та HCV.

Високий ступінь різномірності HCV пов'язують із розвитком у хворих глибокої імунодепресії, низьким вмістом CD4⁺ із гальмуванням хелперних функцій. Вибіркову частоту виявлення хронічного гепатиту С пояснюють саме імунодефіцитом.

Про “пускову” роль HCV-інфекції у формуванні аутоімунного гепатиту опосередковано свідчать наслідки гострої фази захворювання (одужання або хронізація) залежно від активності клітинної ланки імунітету. Останнє підтверджують також морфологічні дані: лімфоїдна інфільтрація й агрегація лімфоцитів у порталних полях. Значне вірусне навантаження HCV інгібує вплив на цитотоксичну імунну відповідь.

Імунітет при HCV-інфекції недостатній для усунення інфекційного захворювання, що призводить до хронізації запального процесу, можливості повторного інфікування гомологічними штамами вірусу. Це здійснюється через перманентну мультиваріантну мінливість збудника, яка перевищує здатність широкого спектра Т- і В-клітин до розпізнання антигенів HCV, які безперервно змінюються. Створюється ситуація, подібна до ВІЛ-інфекції. При цьому ступінь гіперваріабельності значною мірою визначає темпи прогресування та тяжкість перебігу вірусного гепатиту С. Максимальна мінливість відбувається у вірусній оболонці, яка є головною мішенню імунної

атаки. Гіперваріабельність притаманна відносно короткому сегменту NS2 та NS5. Кірковий білок, а також антигени NS3 та NS4 є консервативними (стабільними).

Порівняльну значущість різних механізмів ухилення від імунного нагляду при HBV- й HCV-інфекції подано на схемі 11 (за С.Н. Соринсоном).

Доведено також значущість імуногенетичних факторів у патогенезі вірусного гепатиту С. Підвищену частоту захворювання реєструють у регіонах із генетично неоднорідною популяцією (наприклад у південних штатах США, де серед донорів африканського та латиноамериканського походження частота анти-HCV значно перебільшує показники інфікування серед донорів європейського походження).

Патогенез вірусного гепатиту D характеризується ураженням печінки двома гепатотропними вірусами — HDV та HBV, при цьому доведено допоміжне значення HBV, а також те, що при інфікуванні HDV-HBV провідну роль відіграє саме HDV.

Схема 11. Порівняльна значущість різних механізмів “ухилення” від імунного нагляду при HBV- та HCV-інфекції (за С.Н. Соринсоном)



При первинній HDV/HBV-коінфекції активна реплікація HDV пригнічує продукцію HBV. Про це свідчать такі факти: зниження вмісту HBV-ДНК у крові, припинення циркуляції HBeAg, зменшення вмісту або зникнення HBeAg. Таке пригнічення HBV-інфекції під впливом HDV пояснюється як прямою взаємодією двох вірусів, так і додатковою стимуляцією захисних механізмів з розвитком імунного кліренсу інфікованих гепатоцитів. Гальмування HBV може бути стабільним (тоді разом із HBV може пригнічуватись і HCV-інфекція), а також тимчасовим. При HDV/HBV-суперінфекції прогресуючий перебіг захворювання з розвитком фульмінантного гепатиту або цирозу печінки теж спричинюється HDV.

При HDV-інфекції, на відміну від HBV, має місце пряма цитопатична дія вірусу, що підтверджується клінічними даними (вдвічі коротший, до 35 днів, інкубаційний період, що наближається до такого при вірусному гепатиті А із прямою цитопатичною дією), морфологічними цитологічними дослідженнями (блокувальна дія HDV-РНК на металоорганічні сірковмісні ферменти-промотори, які відіграють величезну роль у клітинному метаболізмі).

Таким чином, якщо при вірусному гепатиті В цитоліз гепатоцитів є імуноопосередкованим та відбувається за імунопатологічними механізмами, при HCV-інфекції провідну роль відіграє цитопатична дія вірусу. Але і при вірусному гепатиті D наявна експресія HDAg на мембрані гепатоцита, що запускає каскад імунних реакцій, які визначають імунний цитоліз інфікованих гепатоцитів. У такій ситуації зміни Т-лімфоцитарної реакції за своєю характеристикою наближаються до таких при вірусному гепатиті В.

Непрямим підтвердженням значення імунної відповіді при HDV-інфекції є широкий діапазон перебігу захворювання — від латентних форм до найтяжчих.

При вірусному гепатиті D мають значення й імуногенетичні фактори: переважна схильність до захворювання (а також і до аутоімунних патологій) спостерігається у представників фенотипу HLA-DR2. У носіїв HBsAg — представників фенотипів HLA-B35 та B8 — спостерігають підвищену частоту розвитку HDV-суперінфекції. Як і HCV, HDV здатний до “запуску” аутоімунного гепатиту: у хворих на вірусний гепатит D визначають у крові аутоантитіла до базальної мембрани гепатоцитів, а також мікросомні LKM-аутоантитіла.

Патогенез вірусного гепатиту Е дуже близький до патогенезу вірусного гепатиту А. HEV властива гепатотропність, як і HAV, він справляє цитолітичну дію, проникає в печінку із портальною кров'ю.

При вірусному гепатиті Е, як і при НАV-інфекції, розвивається швидка імунна відповідь. Антитіла, що утворюються, зв'язуються з вірусними частинками й тим самим блокують інфекційний процес. Маркером цитолізу є підвищення вмісту сироваткової АЛТ.

HEV-інфекція призводить до формування післяінфекційного протективного імунітету. Але, на відміну від вірусного гепатиту А, він нетривалий: через 9 років після перенесеного захворювання анти-HEV-антитіла не виявляються. Унікальна властивість вибіркової обтяжливості перебігу вірусного гепатиту Е у вагітних із загрозою летального кінця до наших часів не з'ясована. Є думка щодо утворення вірулентного мутанта HEV, який спричинює у вагітних спотворення імунної відповіді.

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ

При вірусному гепатиті А майже завжди спостерігають обмеженість некрозу печінкової тканини. Найчастіше реєструють точковий або плямистий тип некрозу, зрідка — зональний некроз, коли до некробіотичного процесу залучаються не лише окремі гепатоцити, а й ділянки печінкової тканини різних розмірів. Перші два типи некрозу визначають при легких формах захворювання, другий — при середньотяжкій формі, яку переважно спостерігають у дорослих. Зональний некроз при вірусному гепатиті А охоплює переважно периферію печінкових часточок, що відображає проникнення НАV у печінкову паренхіму через систему ворітної вени з подальшим поширенням до центру часточки. Мостоподібні поєднання між окремими зонами відсутні.

Вірусний гепатит В характеризується більшим обсягом некрозизації печінкової тканини та переважною концентрацією некробіотичних змін у центрі часточок, що відображає парентеральний шлях зараження при HBV-інфекції. Хронічний перебіг захворювання характеризується розвитком печінкового фіброзу, що зрештою призводить до формування цирозу печінки.

Патоморфологічні зміни в печінці при вірусному гепатиті С дуже ретельно розглядалися різними авторами. Ними зроблено висновок щодо необхідності перегляду класифікації хронічних вірусних гепатитів з обов'язковим обліком їх етіології.

Початкові патологічні зміни в печінці при гострій HCV-інфекції можуть виникати ще до появи анти-HCV-антитіл, їхня характеристика близька до інших гострих вірусних гепатитів, патогномонічні ознаки відсутні.

При хронічних формах HCV-інфекції переважно спостерігають ознаки, близькі до таких при хронічному активному гепатиті (ХАГ): обсяг некрозу тканини зазвичай більший, ніж при хронічному персистувальному гепатиті, однак все-таки менший від змін при ХАГ.

За ступенем вираженості патоморфологічні зміни при HCV-та HBV-інфекції можуть бути слабковираженими, помірно та різко вираженими. Є дані щодо відносно більшої вираженості некробіотичних змін при різних генотипах HCV: при HCV 1a та 2b ці зміни значніші за такі при генотипах 2 і 3. Ступінь фіброзування в печінці майже однаковий при різних генотипах HCV. У біоптатах печінки наркоманів, хворих на хронічний гепатит С, визначають кристали тальку. Вони з'являються досить рано — через 6 міс від моменту підвищення рівня АлАТ та появи анти-HCV — та можуть бути важливим маркером хронічного гепатиту С. Слід зазначити, що в деяких хворих з HCV-інфекцією при хронічному перебігу захворювання морфологічні зміни в печінці майже відсутні. У біоптатах печінки у 2/3 випадків при хронічному гепатиті С визначають незначні відкладення заліза в порталних полях, синусоїдальних клітинах та в гепатоцитах. Високий вміст заліза в крові виявляють у хворих на гемофілію, яким проводять повторні гемотрансфузії.

При **гострому вірусному гепатиті D**, як і при гострому вірусному гепатиті B, визначають патоморфологічну картину зливного точкового або мостоподібного некрозу печінки. За наявності в біоптатах печінки HDAg виявляють еозинофільну дегенерацію гепатоцитів, при цьому ознаки вираженої запальної інфільтрації відсутні. Останній факт є підтвердженням прямої цитопатичної дії HDV, при цьому при хронічному гепатиті D теж частіше з'являються ознаки ХАГ. Для хронічного гепатиту D характерне вибіркове формування додаткових сполучно-тканинних септ, що свідчить про ранній розвиток цирозу печінки.

Вірусний гепатит E не має характерних патоморфологічних ознак. Патоморфологічна картина дуже подібна до такої при вірусному гепатиті A. Найчастіше спостерігають розвиток точкового або плямистого некрозу печінки, при цьому основна маса гепатоцитів не ушкоджується. Іноді реєструють зональний некроз.

У разі розвитку тяжких форм захворювання у вагітних виявляють ознаки великого мостоподібного, субмасивного або масивного некрозу печінки.

АУТОІМУННИЙ ХРОНІЧНИЙ АКТИВНИЙ ГЕПАТИТ

Аутоімунний гепатит є рідкісною формою хронічного гепатиту невизначеної етіології, що поєднується з різними аутоімунними феноменами. Має місце поступовий прогресивний

перебіг або перебіг із загостреннями запального процесу в печінці, що характеризується такими ознаками:

- відсутністю всіх відомих вірусних маркерів;
- відсутністю ДНК-НВV у печінковій тканині;
- асоціацією з іншими клінічними аутоімунними симптомами;
- наявністю антиядерних антитіл та аутоантитіл до гладеньких м'язів і мембран гепатоцитів;
- розвитком поліклональної гіпергаммаглобулінемії;
- асоціацією з HLA—B8/DR3 та Gm-алотипом IgG;
- деструкцією гепатоцитів з одночасною портальною інфільтрацією лімфоцитами;
- сприйнятливостю до імуносупресивної терапії.

Хворіють частіше жінки. Поширеність захворювання найбільша на півночі Європи. Більшість випадків хвороби є спорадичними. З невідомих причин частота випадків захворювання останнім часом знижується.

Морфологічні зміни полягають у некрозі гепатоцитів на периферії часточок, інтенсивній лімфоцитарній інфільтрації перипортальних зон із поширенням її на часточки, розриві обмежувальної пластинки портального тракту. Ступінь некрозу може бути варіабельним. У деяких пацієнтів виникають мостоподібні некрози із переходом у макронодулярний цироз. Лімфоїдна інфільтрація складається з плазматичних клітин та CD4⁺-клітин. У гепатоцитах — скупчення імуноглобулінів.

Патогенез ушкодження печінки при аутоімунних гепатитах не вивчений. Незважаючи на наявність аутоантитіл до гепатоцитів, невідомо, яку роль вони відіграють в ушкодженні печінкової тканини.

Імунологічні ознаки, притаманні аутоімунному хронічному активному гепатиту, свідчать про аутоімунізацію.

Антитіла до структур клітинного ядра — антинуклеарні фактори (АНФ) — виявляють у 30—60% хворих. Форми захворювання, при яких визначають АНФ, трактують як люпоїдний гепатит. При гострих вірусних гепатитах АНФ можуть з'являтися транзиторно наприкінці інкубаційного періоду. Ідентифікація АНФ не визначає прогнозу захворювання.

Антимікрсомні антитіла виявляють рідко. Антигенами є ліпопротеїди ендоплазматичної сітки, що містяться в клітинах печінки. Їх позначають як LKM-антитіла (L — liver, K — kidney, M — мікросома). LKM-антитіла частіше виявляють у молодих хворих, у яких швидко розвивається цироз печінки. За деякими винятками (ураження

печінки фторотаном, первинна гепатома) LKM-антитіла визначають тільки при хронічному активному гепатиті.

Антитіла до гладеньких м'язів — SM-антитіла (SM — smooth muscle) — виявляють у 50—80 % хворих на хронічний активний гепатит та дуже рідко — при інших хворобах печінки. Антитіла можуть зникати в період ремісії. SM-антитіла реагують із актином, що міститься в мікрофіламентах печінкових клітин, а також у волокнах гладеньких та позмуготаних м'язів, у нем'язових структурах — мегакаріоцитах, тромбоцитах, периферійних відділах кишкового епітелію, клітинах загруднинної залози, фібробластах, активованих лімфоцитах тощо.

Існують також антитіла, які реагують із гладенькими м'язами, але не абсорбуються актином. У печінці такі неактивні антитіла інтенсивно зв'язуються із синусоїдальними стінками гепатоцитів.

Антимітохондріальні антитіла визначають у 3—11% хворих на аутоімунний хронічний активний гепатит, частіше за відсутності ознак холестазу. Ці антитіла спрямовані проти специфічних антигенів мітохондрій.

При хронічному активному гепатиті, крім печінково-специфічних, виявляють також *органоспецифічні антитіла*. До них належать антитіла до щитоподібної залози та до обляміткових клітин слизової оболонки шлунка. Наявність цих антитіл свідчить про гіперреактивність імунної системи, що полегшує проведення диференціальної діагностики з іншими формами хронічного гепатиту. Їхнє виявлення має значення для визначення показань щодо імуносупресивної терапії.

Ревматоїдний фактор визначають майже в половині хворих на аутоімунний хронічний активний гепатит. Його наявність у сироватці доводить існування IgG-, IgM-імунних комплексів, асоційованих із позапечінковими маніфестними проявами (артрити, нефрити). Ці комплекси можуть зв'язувати комплемент, низький рівень якого пов'язують із спотворенням його синтезу.

Змішані кріоглобуліни, які утворюються за участю ревматоїдного фактора, тобто антитіл класу IgM, спрямованих проти антитіл класу IgG, можуть виявлятися не лише при аутоімунному хронічному активному гепатиті, а й при вірусному хронічному активному гепатиті та при гострій HBV-інфекції.

Існує думка, що однією з причин розвитку хронічного активного гепатиту є сенсibilізація клітинного типу. Про це свідчать позитивні результати в реакції бластної трансформації лімфоцитів та гальмування міграції макрофагів з екстрактами печінки. Те саме стосується цитотоксичності культивованих гепатоцитів.

Імунна відповідь при аутоімунному хронічному активному гепатиті, як і при інших аутоімунних захворюваннях, супроводжується

порушенням клітинного імунітету, перш за все зміною функції клітин із супресивною активністю. Реакції гуморального типу зазвичай перебігають нормально або спостерігається тенденція до їхньої інтенсифікації.

Клінічна картина аутоімунного хронічного активного гепатиту характеризується повільним перебігом без ознак жовтяниці. Іноді на початку захворювання спостерігають симптоми гострого гепатиту із підвищенням температури тіла. Подальший перебіг захворювання найчастіше має прогресуючий, іноді хвилеподібний характер із поступовою появою ознак жовтяниці. Печінка збільшується, а на пізніх стадіях — зменшується в розмірах. Ознаками імунної активності є збільшення розмірів селезінки, що супроводжується погіршенням загального стану. Ознаками імунних розладів можуть бути також артралгії, коліти, інтерстиційний фіброз легенів, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, тиреоїдит, мембранозний гломерулонефрит, які погіршують перебіг захворювання. У цьому разі прогноз несприятливий. Захворювання може поєднуватися з іншими аутоімунними синдромами, бути асоційованим із ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, аутоімунним тиреоїдитом, *Myasthenia gravis* тощо. Через ушкодження клітин значно підвищується рівень АлАТ. Вміст альбумінів та глобулінів, що синтезуються в печінці, знижується. Вираженість гіпергаммаглобулінемії відповідає тяжкості клінічного стану та є цінним показником активності патологічного процесу. Гіпергаммаглобулінемія зумовлена зазвичай збільшенням вмісту IgG. При інших захворюваннях печінки подібного підвищення рівня IgG не спостерігають. Синтезуються імуноглобуліни частково в ураженій печінці. Плазматичні клітини розмножуються також у селезінці та кістковому мозку.

У термінальній стадії аутоімунного хронічного активного гепатиту на перший план виступає портальна гіпертензія та печінкова недостатність, що призводить до летального кінця. Також бувають випадки спонтанної ремісії зі зворотним розвитком запальних явищ.

Лікування базується на комбінованому застосуванні кортикостероїдів та імуносупресантів. Частіше призначають до 200 мг преднізолону та 50—60 мг преднізолону щоденно. Тенденція до підвищення загального стану з нормалізацією рівнів трансаміназ виражається швидше, ніж нормалізація імунологічних показників та рівня γ -глобулінів. Зазначені препарати призначають протягом тривалого часу. У разі їх відміни швидко виникають рецидиви. Найефективнішою є терапія призначеними одночасно двома препаратами. Обов'язкові умови — своєчасність лікування на початку захворювання та постійний імунологічний контроль.

ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

Хронічний гепатит — це дифузний запальний процес у печінці з тривалістю до 6 міс та більше.

Такий критерій, що базується на тривалості захворювання, прийнятий Міжнародною асоціацією гепатологів (Гавана, 1956), відображений у Стандартизованій номенклатурі захворювань печінки (Акапулько, 1974) та в матеріалах ВООЗ (1980), підтвердженні рекомендаціями Європейського (Рим, 1988) та Всесвітнього (Лос-Анджелес, 1994) конгресів гастроентерологів.

Хронічні гепатити різні за своїм походженням. Існують так звані вторинні, або реактивні, гепатити, гепатити-супутники, які перебігають із переважною реакцією печінкової мезенхіми та виникають на фоні хронічних захворювань шлунка, кишечника, жовчовивідних шляхів, а також вогнищеві гепатити, пов'язані з розвитком гранулематозного процесу в печінці при деяких інфекціях та інвазіях. Перебіг таких гепатитів визначається характеристикою основного захворювання.

Хронічні дифузні гепатити, що перебігають як самостійні захворювання, характеризуються запальними змінами в печінковій паренхімі, потребують цілеспрямованої терапії, тому і розглядаються як хронічні гепатити.

Існує традиційна морфологічна класифікація хронічних гепатитів будь-якого походження, за якою розрізняють: хронічний персистувальний гепатит (ХПГ), хронічний лобулярний гепатит (ХЛГ), хронічний активний (ХАГ), або вовчаковий, хронічний гепатит іншого походження та хронічний гепатит неуточнений. Таку рубрикацію наведено у Міжнародній статистичній класифікації хвороб і споріднених проблем X перегляду (Женева, 1998).

Етіологія хронічних гепатитів перш за все пов'язана з гострими вірусними гепатитами. Інші причини — ураження алкоголем, медикаментами (оксифенізагин, альфаметилдопа, ізоніазид, метотрексат тощо), порушення обмінних процесів (гепатоцеребральна дистрофія) — відіграють другорядну роль в етіології цієї групи захворювань.

Особливо часто хронічні форми захворювання розвиваються при вірусних гепатитах В, С і D.

При хронічному вірусному гепатиті В слід розмежувати два варіанти: з високою і низькою реплікативною активністю вірусу. Критерієм такого розмежування є індикація HBeAg у крові. Виявлення його через 6 міс від початку захворювання підтверджує

розвиток хронічного вірусного гепатиту В з високою реплікативною активністю (HBeAg — позитивний хронічний вірусний гепатит В). Поява до цього часу сероконверсії з припиненням вільної циркуляції HBeAg і появою анти-HBe-антитіл при збереженні персистувальної HBe-антигенемії відображає розвиток хронічного вірусного гепатиту В з низькою реплікативною активністю (HBeAg — негативний хронічний вірусний гепатит В).

Згідно з прийнятою класифікацією, HBe-негативний хронічний вірусний гепатит В також розмежовують залежно від рівня АЛАТ. Якщо цей рівень наближається до норми, то це свідчить про персистувальний перебіг HBV-інфекції з інтеграцією вірусу з геномом гепатоцита без активного імунного цитолізу. Це інтегративний тип захворювання. Якщо зберігається підвищений рівень АЛАТ та відсутні дані про наявність активної HBV-інфекції, необхідно виключити так званий інтегративний мікст-гепатит, тобто приєднання інших вірусів (В+С, В+D, В+А тощо). Цитоліз гепатоцитів із підвищенням рівня АЛАТ може спричинюватися обтяжливістю преморбідного фону, алкоголізмом, наркоманією, ВІЛ-інфекцією, медикаментами.

Відсутність у крові HBeAg може свідчити про інфікування штамом HBV, який позбавлений здатності до його синтезу (HBVс-штам). Хронічний гепатит В, спричинений HBVс-штамом, має свої особливості, а саме: клінічне поліпшення не спостерігають після сероконверсії HBeAg — анти-HBe; зберігається підвищення рівня АЛАТ при виключенні мікст-гепатиту, в крові — HBV-ДНК. Такий варіант гепатиту В визначають як HBeAg-негативний зі збереженням реплікативної активності.

У класифікації вірусного гепатиту В виділяють маніфестні та латентні форми, останні полягають у хронічному носійстві HBsAg. Крім того, слід мати на увазі можливість розвитку цирозу печінки. При реплікативному типі темпи формування цирозу швидкі. Хронічний гепатит В розглядають як потенційно зворотний, у частини хворих спостерігають повне зникнення вірусних антигенів з крові. При цьому зберігаються антитіла — анти-HBe класу IgG, анти-HBs, що відповідає пастінфекції.

Розмежування реплікативної та інтегративної форм хронічного гепатиту В потребує інтегральної оцінки інфекційного процесу, особливостей імунної відповіді та клінічних даних.

Критерії диференціації реплікативної та інтегративної форм хронічного гепатиту В (за В.Т. Івашкіним, 1995) наведено у табл. 34.

Завершення реплікативної фази та інтеграція HBV з геномом гепатоцитів характеризується зникненням HBeAg та появою анти-

Таблиця 3.4. Критерії диференціальної діагностики реплікативної та інтегративної форм хронічного гепатиту В

| Тип гепатиту | HBV-ДНК | HBeAg | Анти-HBe | Анти-HBc | HBsAg | АлАТ | Анти-HDV, -HCV, -HAV |
|-------------------------------|---------|-------|----------|----------|-------|------|----------------------|
| Реплікативний | + | + | - | + | + | + | - |
| Інтегративний | - | - | + | - | + | - | - |
| Інтегративний — мікст-гепатит | - | - | + | - | + | + | + |

HBe. Іноді такій сероконверсії передують “вікна”, коли в крові не визначаються ні HBeAg, ні анти-HBe. Швидке підвищення вмісту анти-HBe свідчить про сприятливий прогноз захворювання з імовірністю одужання. Навпаки, постійність вмісту анти-HBe без тенденції до підвищення є характерною для латентних носіїв HBsAg або для малосимптомних форм хронічного гепатиту В.

Хронічним формам вірусного гепатиту В, на відміну від гострих, притаманна тривала циркуляція анти-HBc IgM, що відповідає фазі загострення. Критерієм активної реплікації HBV є переважання IgM-антитіл. При цьому розраховують коефіцієнт співвідношення:

$$\frac{\text{IgM-антитіла}}{\text{IgG-антитіла}}$$

який за таких умов становить 1,2. При гострих формах вірусного гепатиту вміст анти-HBc IgM вищий, ніж при хронічних, що має диференціально-діагностичне значення.

У хворих на хронічний гепатит реплікативного типу в ядрах гепатоцитів нерідко визначають HBsAg, у печінковій тканині — HBV-ДНК.

Особливості імунної відповіді при реплікативному варіанті хронічного гепатиту В полягають у розвитку імунотолерантності. У цих хворих сенсibilізація Т-лімфоцитів до HBsAg відсутня. При інтегративному варіанті захворювання приблизно в половини хворих виявляють сенсibilізацію Т-лімфоцитів до HBsAg, хоча в іншій половині вона відсутня.

Крім того, реплікативному варіанту хронічного гепатиту В більш властиві аутоімунні механізми розвитку, про що свідчить сенсibilізація Т-лімфоцитів до ліпопротеїду печінки людини. Для інтегративного варіанту захворювання така сенсibilізація не характерна. Вона виникає на короткий термін при тяжких формах гострого вірусного гепатиту В, при хронічних формах сенсibilізація тривала. Таким чином, реплікативний тип хронічного вірусного

гепатиту В характеризується дисоціацією імунної відповіді. Слабка реакція на HBV-інфекцію відбувається на тлі сильної та пролонгованої аутоімунної реакції, яка визначає самопрогресуючий перебіг захворювання.

Клінічна картина хронічного вірусного гепатиту В найчастіше характеризується малосимптомністю. Зазвичай первинний діагноз встановлюють на підставі лабораторних досліджень — підвищення рівня АлАТ та виявлення маркерів HBV. Іноді вдається ретроспективно виявити незначно виражені ранні ознаки захворювання. Маніфестні прояви хвороби з'являються вже в пізні її терміни.

ВАРІАНТИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Клінічна картина гострого вірусного гепатиту значною мірою залежить від типу збудника та стану імунної системи хворого. При цьому оцінити захворюваність на різні форми вірусних гепатитів можна лише на підставі єдиної класифікації. Загальноприйнятої класифікації гострих вірусних гепатитів, на жаль, немає. Потребам клінічної практики найкраще відповідає класифікація С.Н. Соринсона (1998), яку створено з урахуванням етіології гепатиту та маніфестності інфекційного процесу, патологічні процеси згруповані за патогене-тичним механізмом. Оцінюють тяжкість, перебіг та наслідки захворювання (схема 12).

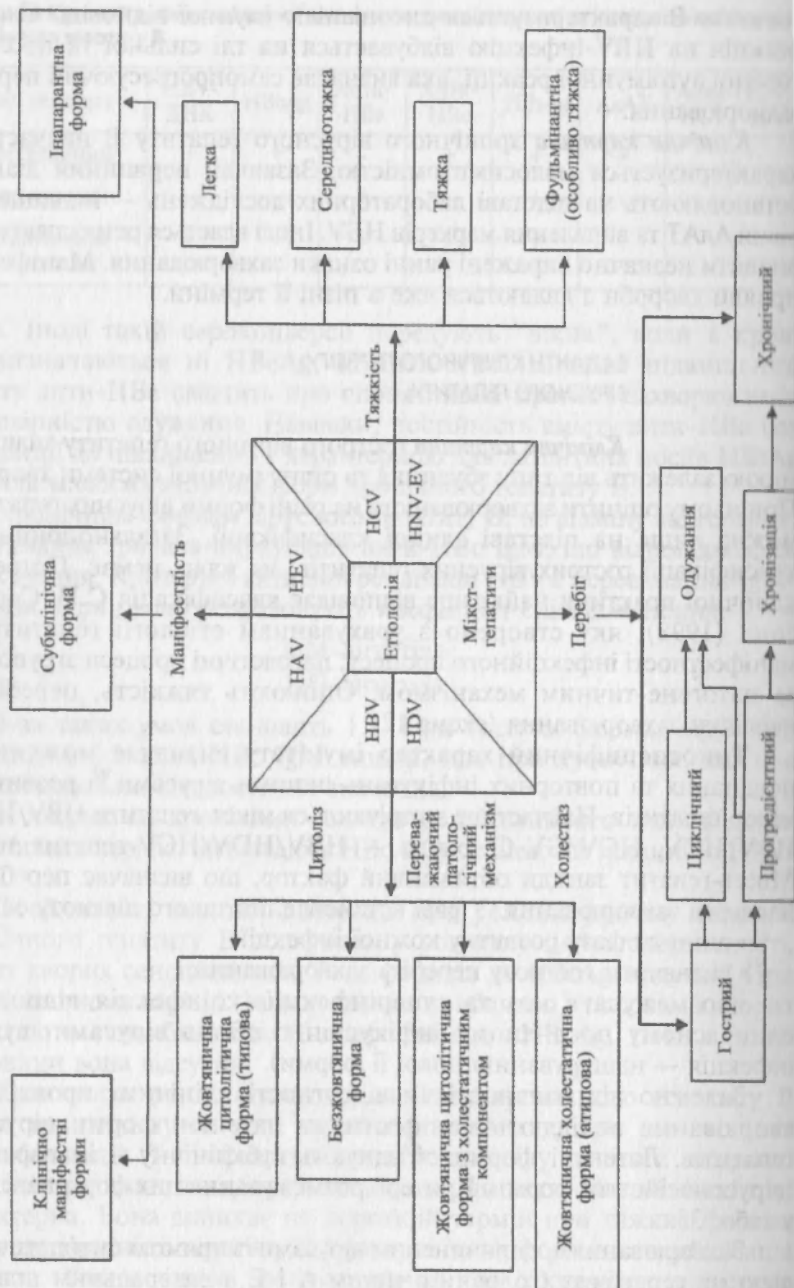
Типоспецифічний характер імунітету визначає можливість поєднаних та повторних інфікувань іншими вірусами із розвитком мікст-гепатитів. Найчастіше зустрічаються мікст-гепатити HBV/HDV, HBV/HCV, HCV/GV-C, рідше — HBV/HDV/HCV-гепатит тощо. Мікст-гепатит завжди обтяжливий фактор, що визначає перебіг та наслідки захворювання. У разі встановлення такого діагнозу слід:

- оцінити фазу розвитку кожної інфекції;
- визначити гостроту перебігу захворювання;
- розмежувати ко- та суперінфекції (коінфекція відповідає одночасному поєднаному інфікуванню обома вірусами, суперінфекція — нашаруванню нової її форми).

Залежно від наявності чи відсутності клінічних проявів захворювання виділяють маніфестні та латентні форми вірусних гепатитів. Латентні форми об'єднують субклінічну й інапарантну (вірусоносійство) форми. Критерії розмежування цих форм наведено у табл. 35.

Інфікуванням, спричиненим вірусами із прямою цитопатичною дією на гепатоцит (головним чином А і Е з ентеральним шляхом

Схема 12. Класифікація вірусних гепатитів (за С.Н. Соринсоном, 1998)



Таблиця 35. Критерії розмежування клінічних маніфестних і латентних форм вірусних гепатитів

| Форми | Клінічні відхилення | Параклінічні неспецифічні ознаки | Специфічні маркери |
|-------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|
| Маніфестні | Реєструються | Реєструються | Реєструються |
| Субклінічні | Відсутні | Реєструються | Реєструються |
| Інапарантні | Відсутні | Відсутні | Реєструються |

передачі, меншою мірою D, що є кров'яною інфекцією із множинними шляхами передачі), притаманний коротший інкубаційний період. Так, гепатит А має інкубаційний період 10–40 днів, найчастіше — 25–30; гепатит Е — 14–56, найчастіше — 35–40 днів, гепатит D — у середньому 35 днів.

Вірус гепатиту В, що справляє імуноопосередковану цитолітичну дію на гепатоцити, передається парентеральним шляхом, спричинює захворювання із подовженим інкубаційним періодом — 45–160 днів, найчастіше — 3–4 міс.

Вірус гепатиту С теж справляє пряму цитолітичну дію на клітини печінки, але, як зазначалося, при розвитку HCV-інфекції гальмується клітинна ланка імунної відповіді та клінічні прояви визначаються апоптозом вірусспецифічних Т-клітин. За цих умов коливання тривалості інкубаційного періоду значні, його визначення часто утруднюється торпідним, латентним або малосимптомним перебігом захворювання.

Таким чином, у взаємодії збудник — організм саме імунологічним факторам належить пріоритет у визначенні тривалості інкубаційного періоду гострого вірусного гепатиту.

Будь-який вірусний гепатит може мати гострий або хронічний перебіг.

Гострий вірусний гепатит у свою чергу може перебігати циклічно або прогресивно.

Оптимальним варіантом для хворого є гострий циклічний період захворювання зі швидким (у межах 1–1,5 міс) припиненням реплікації вірусу, його елімінацією та повною санацією організму.

Гепатитам А та Е притаманний саме циклічний перебіг захворювання, для гепатитів В, С, D такий перебіг є одним із можливих варіантів.

Гострий прогресивний перебіг менш сприятливий. Фаза активної реплікації вірусу зберігається протягом 1,5–3 міс. Процес

може завершитися припиненням реплікації вірусу, санацією організму й одужанням. У деяких хворих із прогресивним перебігом захворювання переходить у хронічний гепатит. Прогресивний перебіг гепатиту слід відрізнити від затяжного, який хоча й характеризується підвищенням рівня АлАТ та відхиленням інших неспецифічних тестів, але не супроводжується реплікацією вірусу.

Хронічний перебіг вірусного гепатиту встановлюють за умов перебігу інфекційного процесу протягом 6 міс та більше і визначають виключно при гепатитах В, С, D. Значною мірою він зумовлюється особливостями імунологічних механізмів. Тривала персистенція вірусу, за деякими даними, прискорює процеси апоптозу, що скорочує тривалість життя гепатоцитів.

Перш за все клініцисту необхідно з'ясувати, який патологічний механізм переважає у розвитку жовтяниці, що може бути зумовлена цитолізом гепатоцитів або холестазом. Необхідно встановити цей факт для обґрунтування плану лікування хворого та вибору раціональних терапевтичних засобів.

Цитоліз спричинюється як прямою, так і імуноопосередкованою дією вірусів на гепатоцити.

Холестаз — порушення відтоку жовчі з наступним накопиченням не тільки жовчних пігментів, а й інших компонентів жовчі — жовчних кислот, холестерину, екскреторних ферментів, міді (при вірусних гепатитах завжди гепатоцелюлярної етіології), який встановлюють за допомогою ультразвукового дослідження (розширення жовчних проток).

Типовій жовтяничній формі захворювання відповідають три періоди: переджовтяничний, жовтяничний і відновний.

Безжовтянична форма вірусних гепатитів характеризується відсутністю ознак жовтяниці, часто залишається нерозпізнаною, тому є джерелом підтримки високого епідеміологічного потенціалу.

Гострий вірусний гепатит А характеризується переважно легким ступенем перебігу з ранньою реконвалесценцією та повним одужанням у терміни до 1,5—2 міс від початку захворювання без загрози хронізації. Може перебігати клінічно маніфестно, з жовтяницею або без неї, субклінічно й інапарантно. Інапарантні форми найчастіше діагностують у новонароджених, що характерно й для інших інфекцій, спричинених пікорнавірусами.

Гострий вірусний гепатит В може перебігати циклічно — сприятливий варіант, який завершується одужанням, або мати прогресивний перебіг, який є потенційно несприятливим, часто спричинює хронізацію захворювання.

При циклічному перебігу період загострення вірусного гепатиту В відповідає розвитку імунної відповіді, лізису інфікованих гепатоцитів, що підтверджується підвищенням рівня АлАТ. У разі сприятливого перебігу за 3—4 тиж відбувається пригнічення реплікації HBV у гепатоцитах, що клінічно визначається одужанням. Гострий гепатит В із циклічним перебігом розвивається в осіб з адекватною імунною відповіддю — швидкою або сповільненою, перебігає з клінічно маніфестними проявами хвороби та завершується одужанням. При швидкій імунній відповіді — середньотяжка, при сповільненій — легка форма захворювання.

Прогредієнтний варіант вірусного гепатиту В характеризується малосимптомним перебігом з високою реплікативною активністю вірусу, яка тривало зберігається. Відповідає низькій імунній відповіді.

Фульмінантна форма вірусного гепатиту В — найтяжчий варіант гепатиту із надгострим перебігом та найчастіше із передбаченими летальними наслідками. Такий блискавичний розвиток захворювання має свої причинні механізми. Серед них слід зазначити HDV-суперінфекцію, високу інфекційну дозу HBV (післятрансфузійне зараження), а також інфікування мутантними штамми вірусу.

Однак для приматів у генезі фульмінантного варіанту вірусного гепатиту В важливе значення мають не стільки особливості характеристики збудника, скільки надмірна, перш за все гуморальна, імунна відповідь. Для більшості хворих із фульмінантним вірусним гепатитом В характерною рисою є швидка сероконверсія зі зникненням антигенних маркерів HBeAg, HBsAg ще в докоматозний період та появою у надзвичайно ранні терміни антитіл — анти-HBe, а пізніше й анти-HBs. Інтенсивне антитілоутворення супроводжується появою великої кількості циркулюючих імунних комплексів, що умовляє підвищене використання C3-компонента комплементу і зниження його вмісту у крові. З іншого боку, фульмінантний перебіг вірусного гепатиту В може провокувати різке пригнічення імунної відповіді, наприклад після імуносупресії, обов'язкової при трансплантації печінки.

При фульмінантній формі вірусного гепатиту В виявлено виражену Т-клітинну реакцію зі значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів і переважанням Т-хелперів, збільшенням значення співвідношення Т-хелпери/Т-супресори. Розвиток гіперреактивності підтверджується підвищенням сенсибілізації Т-лімфоцитів до неспецифічних мітогенів — фітогемаглютиніну та конканаваліну. У хворих із фульмінантною формою вірусного гепатиту

В виявляють також маркери аутоімунних реакцій: сенсибілізація Т-лімфоцитів до ліпопротеїдів печінки людини (ЛПЛ), високі титри аутоантитіл до структурних компонентів мембрани і ядра гепатоцитів. При цьому сенсибілізація Т-лімфоцитів до вірусних антигенів, перш за все до НВсAg, у хворих із фульмінантною формою гепатиту В відсутня, що свідчить про імунологічну толерантність до HBV. За загальної підвищеної реактивності організму при фульмінантній формі гепатиту В відповідна реакція на інфекцію дуже низька: по-перше, при значній стимуляції утворення анти-НВе титр анти-НВс IgM знижується, що дає змогу припустити залежність фульмінантної форми вірусного гепатиту В від суперінфекції іншими вірусами; по-друге, не виключається ймовірність виникнення мутації HBV у ділянці С-гена із втратою здатності до синтезу НВсAg та відповідно зі зниженням продукції антитіл до нього.

Слід додати, що фульмінантний вірусний гепатит зазвичай є поліетиологічним. Він може зумовлюватися HDV-суперінфекцією, зрідка — HCV і HAV, у вагітних — частіше HEV. Фульмінантна печінкова недостатність можлива і при декомпенсованих цирозах печінки.

Вірусний гепатит С характеризується торпідним, латентним або малосимптомним перебігом, тривалий час залишається нерозпізнаним, поступово прогресує з розвитком цирозу печінки та первинної гепатоцелюлярної карциноми.

Тільки в 1/3 хворих діагностують гостру фазу вірусного гепатиту С, у 2/3 — субклінічні варіанти перебігу. HCV-РНК виявляють за допомогою ПЛР. Оудужання зі стабільним зникненням HCV-РНК при гострому вірусному гепатиті С спостерігається рідко і частіше реєструється при жовтяничній формі. Латентний період HCV-інфекції може тривати 10—20 років. При цьому зміни в імунологічному статусі характеризують слабку імунну відповідь на інфекцію: визначаються анти-HCV IgG; анти-HCV IgM зазвичай відсутні. Тривалість латентної фази скорочується за наявності алкогольних, токсичних, медикаментозних уражень печінки, інтеркурентних захворювань.

Фульмінантну форму HCV-інфекції реєструють майже виключно на Далекому Сході. На відміну від зазначеної форми при вірусних гепатитах В при вірусному гепатиті С у крові в усіх випадках визначають вірус, тобто, при HCV-інфекції фульмінантний гепатит розвивається за реплікативним типом. Він первинно зумовлений мультиваріантною мінливістю HCV зі збереженням високого вірусного навантаження у фазу коми. Саме цей факт дає змогу

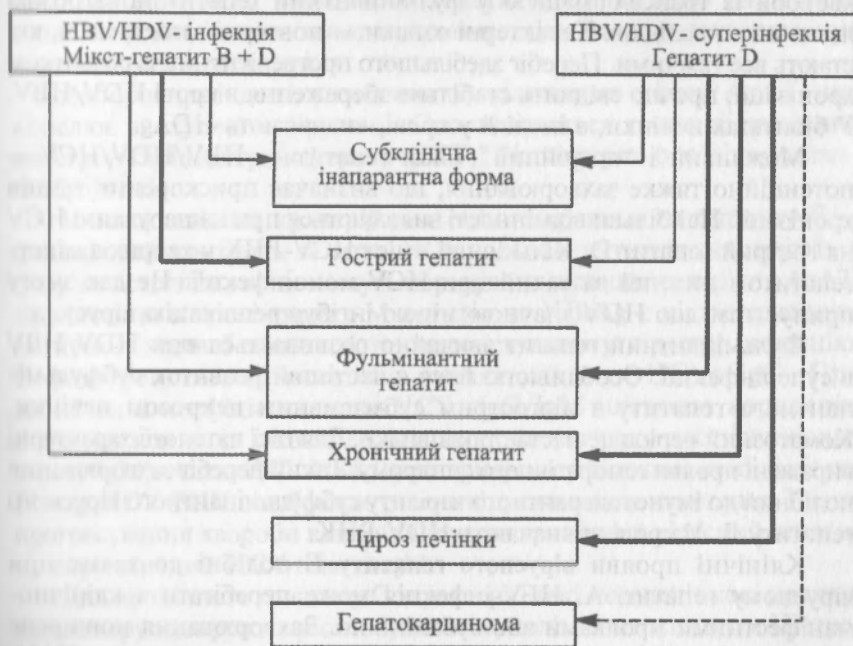
припустити, що в разі вдосконалення методів протівірусної терапії вона найефективніша при фульмінантному вірусному гепатиті С, ніж при такій формі гепатиту В.

Фаза реактивації вірусного гепатиту С відповідає початку клінічно манифестної хронічної стадії з послідовним розвитком хронічного гепатиту, цирозу печінки, гепатокарциноми. Характеризується стабільною вірусемією з високим вмістом HCV-РНК «нижчий, ніж у гостру фазу».

HDV-інфекція може мати різний перебіг — від субклінічних форм до найтяжчих, гострих і хронічних. Це залежить від багатьох факторів: розвитку HDV/HBV- ко- або -суперінфекції, реплікативної здатності кожного з вірусів, дози інфекта, давності інфікування, повноцінності імунної відповіді. Варіанти перебігу HDV-інфекції наведено на схемі 13.

Основна клінічна форма мікст-гепатиту HDV/HBV — HDV/HBV-коінфекція. Перебіг середньотяжкий, як правило, циклічний, завершується одужанням, що визначає і завершення HDV-інфекції,

Схема 13. Варіанти перебігу HDV-інфекції.



Ключ до позначення: — найхарактерніші; — характерні; - - - - не характерні

про що свідчить зникнення з крові HDV-РНК при збереженні циркуляції анти-HDV. Характерними клінічними ознаками цього захворювання є більш визначений гострий початок хвороби із гарячкою, що більшою мірою нагадує вірусний гепатит А. Характерні мігруючий біль у суглобах, посилення явищ інтоксикації, субфебрилітет у період жовтяниці, поява через 2—3 тиж симптомів загострення із клінічними проявами або тільки ізольованим підвищенням рівня АлАТ. Така повторна хвиля залежить від первинної реплікації HDV. Лабораторні дослідження демонструють підвищення тимолової проби, що для вірусного гепатиту В не характерне. Прогредієнтний перебіг захворювання спостерігається нечасто. Загроза хронізації така сама, як при вірусному гепатиті В.

HDV/HBV-суперінфекція (гострий вірусний гепатит D) характеризується тим, що може передувати хронічному вірусному гепатиту В, але частіше діагностується вже на етапі хронізації. Особливості перебігу: короткий інкубаційний період, короткий переджовтяничний період із гарячкою, повторним блюванням, болем у правому підребер'ї, збільшенням печінки й селезінки. Характерний тяжкий перебіг хвороби із трансформацією у фульмінантний гепатит та загрозою летальних наслідків. Характерні ознаки — повторні загострення, які стають все тяжчими. Перебіг здебільшого прогредієнтний із розвитком хронізації, про що свідчить стабільне збереження в крові HDV/HBV. У біоптатах печінки, а іноді й у крові, визначають HDAg.

Можливий і “потрійний” мікст-гепатит — HBV/HDV/HCV — потенційно тяжке захворювання, що визначає прискорення темпів хронізації. Найбільші відмінності виявляються при нашаруванні HCV на гострий гепатит D. Кількісний вміст HCV-РНК у хворих з мікст-гепатитом нижчий за такий при HCV-моноінфекції. Це дає змогу припустити, що HDV значною мірою інгібує реплікацію вірусу.

Фульмінантний гепатит звичайно розвивається при HDV/HBV в суперінфекції. Особливістю його є частіший розвиток субфульмінантного гепатиту з підгострим субмасивним некрозом печінки. Коматозний період не настає так швидко. Для цієї патології характерні виражені прояви геморагічного синдрому. Такий перебіг захворювання подібний до імунотолерантного варіанту субфульмінантного вірусного гепатиту В. У крові визначають HDV-РНК.

Клінічні прояви **вірусного гепатиту Е** подібні до таких при вірусному гепатиті А. HEV-інфекція може перебігати з клінічнотипними проявами або субклінічно. Захворювання поширене переважно серед дорослого населення. Частіше, ніж при HAV-інфекції, спостерігають диспептичні явища, можливі поліартралгії.

Одна з основних особливостей вірусного гепатиту Е — вибіркова обтяжливність із загрозою летального кінця у вагітних — “драматичний маркер” HEV-інфекції. Особливу загрозу захворювання становить у пізні терміни вагітності, у ранній післяпологовий період, особливо в перші три дні після пологів: розвивається ДВЗ-синдром. При фульмінантній формі вірусного гепатиту Е в тканині печінки закономірно визначають HEV-РНК та HEAg. Встановлено пряму кореляцію частоти мимовільних абортів та появи ознак фульмінантного перебігу гепатиту. Імовірність виживання плода та народження повноцінної дитини незначна.

Хронічний гепатит С — основна клінічна форма HCV-інфекції. Рееструється переважно в дорослих. Якщо інфікування HCV відбувається в дитинстві, то клінічно маніфестний хронічний гепатит С формується вже в дорослому віці.

Хронічний гепатит С за клінічним перебігом подібний до хронічного активного гепатиту. Найчастіше хвороба дебютує як гіперферментемія за відсутності суб’єктивних та об’єктивних проявів хвороби. Для маніфестної форми характерні ознаки астенії — симптомокомплекс хронічного гепатиту. Об’єктивно виявляють гепатомегалію, іноді — гепатоспленомегалію. Частіше захворювання перебігає без жовтяниці.

Лабораторні дані визначають коливання рівня АЛАТ, що корелює зі ступенем вірусемії. Спостерігається також підвищення вмісту γ -глутамілтрансферази (ГГТ). Характерною є гіпергаммаглобулінемія.

Найважливіший критерій для оцінки хронічного гепатиту С — динамічний контроль за анти-HCV IgM. Ці антитіла рееструють у фазу загострення, вони можуть передувати підвищенню рівня АЛАТ. Визначення в крові хворих М-антитіл до HВсAg є підтвердженням активної імунної відповіді на персистувальну вірусну інфекцію. У фазу реактивації постійно виявляють анти-HCVc-IgG. При визначенні коефіцієнта анти-HCVc-IgG/IgM виявлено кореляцію цього зниження із загостренням хвороби (за рахунок підвищення вмісту IgM). Анти-HCV NS4 характеризується більшою стабільністю. Рівень HCV-РНК відображає рівень вірусного навантаження. Темпи прогресування хвороби вищі у хворих на хронічний вірусний гепатит С, спричинений HCV генотипу 1.

Для хронічного гепатиту С характерні такі позапечінкові прояви, як гломерулонефрит, криоглобулінемія, поліміозит, синдром Шегрєна, увеїт, тромбоцитопенія. Ці процеси часто асоційовані з терапією інтерфероном. Є дані, що головне значення у їхньому виникненні

належить HCAg-вмісним циркулюючим імунним комплексам. Деякі позапечінкові прояви частіше рееструють у хворих зі схильністю до аутоімунних реакцій.

Хронічний гепатит D перебігає по-різному — від клінічно латентних варіантів до маніфестних форм із прогресуючим перебігом. Основною формою захворювання при HDV/HBV є суперінфекція, що найчастіше спостерігається у хронічних носіїв HBsAg. Цю форму захворювання слід запідозрити, коли в хронічних компенсованих носіїв HBsAg з'являються ознаки астеновегетативного синдрому, диспептичні явища, розлади статевої функції та менструального циклу.

Основною особливістю хронічного гепатиту D є його переважна цирозогенність. Рано з'являються ознаки набряково-асцитичного синдрому, позапечінкові ознаки — судинні зірочки, пальмарна еритема, нігті у формі годинникового скла, лаковані губи. Хворі на HDV-цироз переважно молодого віку — у середньому на 10—15 років молодші від хворих із HBV-інфекцією. Нерідко виявляють ознаки гемора-гічного синдрому, але портальна гіпертензія розвивається пізніше. Під час лабораторного дослідження виявляють диспротеїнемію (гіпоальбумінемію та гіпергаммаглобулінемію), чому відповідає зниження сулемового титру, збільшення ШОЕ. Спостерігається значна гіперферментемія із переважним підвищенням рівня АлАТ.

Імунологічні зміни непостійні та незначні. У крові визначають анти-HDV класів M та G. Характерним є збереження HDV-РНК у різних титрах, HDAg здебільшого відсутній, але може визначатися методом імунофлюоресценції у фазу загострення, що супроводжується вираженим підвищенням рівня АлАТ. Спостерігається пряма залежність між виявленням HDAg та розвитком цирозу печінки. Маркери високої реплікативної активності — HBeAg та анти-HBeIgM або відсутні, або їх виявляють у низьких титрах. HBsAg виявляють у всіх хворих у різних концентраціях. Перебіг захворювання хвилеподібний. Загострення супроводжується короткими періодами гарячки із жовтяницею. У цілому переважно клінічно маніфестним формам захворювання притаманна тяжкість перебігу з високою летальністю. Можливо, саме це спричинює дещо меншу, ніж при хронічному гепатиті B, канцерогенність: більшість хворих гинуть до злякисного переродження гепатоцитів. У хворих на хронічний гепатит D, в яких у біоптатах печінки виявлено HDAg, у ядрах гепатоцитів міститься особлива речовина, здатна стимулювати надлишкову клітинну проліферацію, — c-myc-protooncogen.

Антигенні й антитільні маркери вірусного гепатиту, їх визначення у клінічній картині

За допомогою маркерного аналізу вірусів гепатиту А, В, С, D і E (табл. 36) враховуючи клінічні та епідеміологічні дані, можна вирішити такі проблеми:

1. Встановити етіологію вірусних гепатитів А, В, С, D і E та їхніх асоційованих форм.

Таблиця 36. Клініко-епідеміологічне значення маркерів вірусних гепатитів А, В, С, D і E
(за В.Ф. Зеваковим, А.М. Михайловою, К.Л. Сервецьким, 1998)

| Маркер | Позначення | Клініко-епідеміологічне значення |
|---|--------------|--|
| Антиген вірусу гепатиту А | HVAg | Наявність у фекаліях (в осередку інфекції) є показником небезпечності для оточуючих щодо інфікування. Не є критерієм для встановлення діагнозу |
| Сумарні антитіла до вірусу гепатиту А | анти-HAV | Показник перенесеної в минулому інфекції або інфекції, яка перебігає на сьогодні. Є критерієм для вакцинації (проводять за відсутності анти-HAV) |
| Антитіла класу М до вірусу гепатиту А | анти-HAV-IgM | Маркер гострого вірусного гепатиту А |
| РНК вірусу гепатиту А | RNA-HAV | Маркер наявності вірусу в матеріалі, який досліджується |
| Поверхневий антиген вірусу гепатиту В | HBsAg | Маркер вірусного гепатиту В (гострого або хронічного). Необхідно провести додаткові дослідження на анти-HBc, анти-HBcIgM. Критерій безпечності переливання крові та її препаратів. Контроль у групах ризику. Визначення допомагає встановленню поширеності вірусу гепатиту В під час епідеміологічних досліджень |
| Антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В | Анти-HBs | Визначення стадії розвитку гепатиту В та прогнозу перебігу захворювання, контроль за рівнем специфічної імунної відповіді під час з'ясування доцільності й ефективності вакцинації. Визначення допомагає встановленню поширеності вірусу гепатиту В під час епідеміологічних досліджень |
| Серцевинний антиген вірусу гепатиту В | HBAg | Маркер наявності вірусу гепатиту В у гепатоциті (при гострому або хронічному гепатиті В) |

| Маркер | Позначення | Клініко-епідеміологічне значення |
|---|-------------|---|
| Антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В | Анти-НВс | Маркер гострого або хронічного вірусного гепатиту В (у комбінації з іншими маркерами), носійства вірусного гепатиту В (у комбінації з іншими маркерами). Маркер інфікування вірусом гепатиту В у минулому або нині. Контроль донорської крові або її препаратів. Використовують під час диференціальної діагностики, для визначення поширеності вірусу гепатиту В під час епідеміологічних досліджень |
| Антитіла класу М до серцевинного антигену вірусу гепатиту В | Анти-НВсIgM | Маркер гострого вірусного гепатиту В або загострення хронічної форми захворювання |
| Е-Антиген вірусу гепатиту В (глибоких структур) | НВеAg | Визначення інтенсивності реплікації вірусу гепатиту В та ступеня інфекційної небезпечності хворого. Використовують з метою диференціальної діагностики вірусних гепатитів, контролю за перебігом та прогнозу наслідків захворювання, визначення ймовірності вертикальної передачі інфекції плоду вагітними носіями НВеAg. Маркер активної реплікації вірусу, інфекційності крові хворого. Маркер несприятливого прогнозу вірусного гепатиту В, якщо він визначається через 2 міс від початку захворювання |
| Антитіла до Е-антигену вірусного гепатиту В | Анти-НВе | Визначення стадії захворювання. Диференціальна діагностика вірусних гепатитів. Маркер сприятливого прогнозу хвороби |
| ДНК вірусу гепатиту В | DNA-HBV | Висока інфекційність крові хворого. Активна реплікація вірусу. Диференціальна діагностика носійства вірусу або НВsAg |
| Антитіла до вірусу гепатиту С | HCV | Маркер інфікування вірусом гепатиту С нині або в минулому. Маркер захворювання |
| Антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту С класу М | Анти-НСсIgM | Маркер гострого вірусного гепатиту С |

Закінчення табл. 36

| Маркер | Позначення | Клініко-епідеміологічне значення |
|---------------------------------------|--------------|---|
| РНК вірусу гепатиту С | RNA-HCV | Маркер наявності вірусу в крові після 10-го дня захворювання |
| Антитіла до вірусу гепатиту D | Анти-HDV | Маркер наявності контакту з вірусом гепатиту D тепер або в минулому |
| Антитіла до вірусу гепатиту D класу M | Анти-HDV-IgM | Маркер гострого вірусного гепатиту D |
| РНК вірусу гепатиту D | RNA-HDV | Маркер наявності вірусу в крові |
| Сумарні антитіла до вірусу гепатиту E | Анти-HEV | Маркер інфікування вірусом гепатиту E нині або в минулому. Маркер захворювання |

Слід зазначити, що під час визначення анти-HCV та анти-HEV IgG діагноз вірусних гепатитів С та Е не можна вважати остаточним. Ці дані маркерного аналізу мають значення лише в комплексі з клінічними, біохімічними результатами обстеження хворих та з іншими епіданамнезу.

2. Встановити стадію хвороби.
3. Здійснити контроль за перебігом захворювання та його наслідками.
4. Здійснити епідеміологічний аналіз та прогноз щодо поширення інфекції, інфікованості населення.
5. Встановити показання до вакцинації та контролювати її ефективність.
6. Здійснити диференціальну діагностику гострих і хронічних форм вірусних гепатитів.
7. Визначити критерії безпечності використання донорської крові та її препаратів.
8. Визначити ризик вертикальної передачі інфекції від інфікованої матері до плода.

ЛІКУВАННЯ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Програма комплексної терапії вірусних гепатитів включає два основних напрямки:

- 1) етіотропну терапію, спрямовану на гальмування реплікації вірусних будників;

2) патогенетичну терапію, яка за своєю характеристикою є коригувальною, спрямованою на усунення ушкоджень, спричинених захворюванням.

У клінічній практиці етіотропну терапію проводять лише при вірусних гепатитах з парентеральним шляхом інфікування — В, С і D, які перебігають із загрозою хронізації патологічного процесу.

Програма патогенетичної терапії включає базисну терапію, яка є комплексом заходів, не пов'язаних із застосуванням медикаментів (охоронний режим, догляд за хворим, лікувальне харчування), та медикаментозну терапію. Якщо виникають сумніви щодо доцільності призначення препарату, від нього слід відмовитися. Призначають засоби дезінтоксикаційної терапії, препарати метаболічної дії тощо.

При гострому вірусному гепатиті В із прогресивним перебігом призначають етіотропну терапію. У клінічній практиці, на жаль, не враховується терапевтичний спектр противірусних препаратів, які часто розглядають як полівалентні.

При HBV-інфекції широке визнання отримали препарати інтерферонів. Як відомо, останні класифікують як α -, β - і γ -інтерферони. Під час лікування хворих на вірусний гепатит В найефективнішим є α -інтерферон. Інші фракції — β - й особливо α -інтерферон — справляють переважно імуномодульну й антипроліферативну дію за значно меншої противірусної активності.

Препарати α -інтерферону у свою чергу поділяють на натуральні та рекомбінантні. До натуральних належать: велферон (α -IFN-n1), людський лейкоцитарний інтерферон (ЛЛІ), лейкоінтерферон, ешферон, алферон (α -IFN-n3).

ЛЛІ та ешферон отримують з лейкоцитів донорської крові, велферон — з лімфобластів людини (людський лімфобластоїдний інтерферон α -n1). Останній найпоширеніший завдяки високому ступеню очищення, що зменшує ймовірність побічної дії.

Родина природного інтерферону містить 20 різних субтипів, з яких найпостійнішою є фракція α_2 -інтерферонів, частина яких сягає 70%. α_2 -Інтерферон у свою чергу об'єднує 2a-, 2b- і 2c-субтипи, що відрізняються один від одного за положенням деяких амінокислот. З культури нормальних лейкоцитів головним чином виділяють α -2b-інтерферон. Кількість α -2a-інтерферону становить не більше ніж 10%, α -2c — не більше ніж 0,1% від загальної кількості.

Перевага α -2b-фракції інтерферону — мінімальне утворення антиінтерферонових антитіл, які значною мірою послаблюють терапевтичну дію інтерферону, що є одним з істотних механізмів розвитку резистентності організму людини до цього препарату.

До рекомбінантних інтерферонів, що набули останнім часом значного поширення через обмеженість використання препаратів, отриманих з людської крові, належать: інтрон А — α -2b, реальдірон — α -2b, аферон — α -2a, реаферон — α -2b, інтронату лаферон — α -2b, інферон — α -2a, реальдірон — α -2b, консенсус-IFN (C1FN).

Перевага рекомбінантних інтерферонів — високий ступінь їх очищення, недолік — потенційна ймовірність накопичення несприятливих антитіл, що потребує відповідного контролю. Більш низька імуногенність природних інтерферонів, зокрема велферону, пояснюється відносно меншим накопиченням антитіл до них, тому їх призначають у разі розвитку резистентності до рекомбінантних препаратів. Відповідно до гена, що використовується для отримання α -інтерферону, рекомбінантні препарати містять, як було показано, не всі визначені субтипи, а лише один з них. Препарати α -2b-інтерферону за своєю характеристикою близькі до ендogenous інтерферону, тому вони слабо індують вироблення нейтралізуючих антитіл. Інтрон А та лаферон характеризуються високим ступенем стандартизації, чим забезпечують стабільність дії. Це зумовило широке їх застосування в клінічній практиці.

Під час розроблення такого препарату, як консенсус-IFN, використовували його клонування не на основі натуральних генів, а на основі їхніх синтетичних аналогів. До складу цього препарату входять два основних субтипи α -інтерферону — 2b і 2a. Тому рекомбінантний α -інтерферон, з одного боку, має високу терапевтичну ефективність, з іншого — його призначення не призводить до продукції великої кількості антиінтерферонових антитіл. Крім того, препарат має незначну кількість побічних ефектів. На жаль, в Україні консенсус-IFN ще не ліцензовано.

Егіотропна дія препаратів інтерферону полягає в тому, що, зв'язуючись зі спорідненими рецепторами на поверхні клітини, вони ініціюють появу в ній відповідного ферментного комплексу, який запобігає реплікації вірусів. Крім того, інтерферони здатні імітувати поверхневі властивості нормальних і трансформованих клітин, підвищувати активність макрофагів, цитотоксичних клітин і клітин-кілерів, чим забезпечують імуномодульну функцію.

Крім α -інтерферонів, існують β - й γ -інтерферони. β -Інтерферони можуть бути натуральними (ферон, фрон) та рекомбінантними (β -ферон, авонекс, ребіф). Препарати β -інтерферонів: імукін, мотил-13-IFN та α -інтерферон.

Діють інтерферони в одиницях активності (ОА), тільки консенсус-IFN (C1FN) як синтетичний препарат — у мікрограмах.

При гострому гепатиті В зі встановленим ризиком хронізації препарати інтерферону частіше призначають у дозі 2 000 000–3 000 000 МО на добу внутрішньом'язово або підшкірно, перші 3 доби — щодобово, а далі — через день протягом 4 тиж. Якщо інтерферон призначають у більш пізні терміни, на етапі прогредієнтного перебігу HBV-інфекції, добову дозу збільшують до 5 000 000 МО. Подальше збільшення дози при гострому вірусному гепатиті В із прогредієнтним перебігом не має суттєвих переваг, у цьому разі посилюються побічні ефекти. Переривчасті курси введення інтерферону (через день) сприяють меншому накопиченню антитіл та послабленню побічної дії препарату.

Вітчизняний препарат інтерферону α -2b—лаферон — є аналогом препаратів інтрон А, раферон, реаферон. Розроблений він в Інституті молекулярної біології і генетики НАН та АМН України. Перелічені аналоги, як і більшість генно-інженерних продуктів, отримують за технологією, у якій ампліфікатором цільового гена є плазмідні. Плазмідозалежні технології — високопродуктивні, але мають суттєвий недолік: цільовий продукт, як правило, утворює в клітині водонерозчинні кристалоподібні форми — тільця включень. Процес отримання та очищення інтерферону під час плазмідної технології включає серед інших етапів розчинення тілець включень ренатурацію денатурованих молекул інтерферону і далі — власно очищення. Тому утворюється незначна кількість неправильних мономерних форм інтерферону, що чинять непередбачений вплив на організм.

Метод отримання лаферону ґрунтується на використанні як ампліфікатора цільового гена бактеріофага. Він, уражуючи бактеріальну клітину, розмножується в ній з утворенням великої кількості копій власної ДНК та вбудованого в ній гена інтерферону, синтезує свої білки, у тому числі й інтерферон. На визначеній стадії розвитку бактеріофаг лізує бактеріальну клітину з вивільненням інтерферону в культуральну рідину вже у водорозчинному стані, не утворюючи тілець включень. Денатурація білків з метою їх розчинення та ренатурація інтерферону в цьому разі непотрібні, тому він позбавлений недоліків своїх аналогів.

Призначають лаферон при гострих вірусних гепатитах В і прогредієнтним перебігом щодобово по 1 000 000–3 000 000 МО внутрішньом'язово протягом 10–14 діб. Препарат забезпечує швидку регресію клінічних ознак захворювання, відновлення функції печінки, скорочення тривалості інтоксикаційного, жовтяничного періодів і зменшення частоти затяжних форм.

Такі препарати інтерферону, як інтерферон натуральний лейкоцитарний та рекомбінантний реаферон, випускають у вигляді

супозиторіїв. До ректальних форм рекомбінантного реаферону з метою потенціювання його дії додають як антиоксиданти вітаміни Е та С. Такий комбінований препарат має назву “Віферон”. Використовують переважно у педіатричній практиці, що дає змогу зменшити кількість повторних ін’єкцій.

Якщо у хворих спостерігають сероконверсію НВеAg за відсутності посилення титру анти-НВе, визначається стабільний вміст у сироватці крові анти-НВеIgM, доцільно проводити повторні курси інтерферонотерапії зі збільшенням дози препарату до 5 000 000 МО щодобово й подовженням циклу до 3 міс. У хворих, у яких після лікування інтерфероном характеристика маркерів HBV істотно не змінилася, проведення повторних курсів інтерферонотерапії недоцільне.

Альтернативним підходом до лікування хворих на вірусні гепатити, у тому числі на вірусний гепатит В, є індукція синтезу інтерферонів в організмі хворого за допомогою препаратів — індукторів інтерферону. Така ендогенна інтерферонізація має низку переваг перед введенням екзогенного інтерферону, а саме:

- йдеться про вироблення власного інтерферону, який, на відміну від найпоширеніших рекомбінантних інтерферонів, не має антигенності;
- неможливе передозування інтерферонів, що ймовірніше в разі застосування інтерферонів екзогенного походження;
- відсутні побічні ефекти, на відміну від застосування екзогенних інтерферонів;
- беручи участь в імунних реакціях організму, інтерферони стимулюють неспецифічну цитотоксичність лімфоцитів і, крім того, спричиняють експресію молекул HLA у тих популяціях клітин, які зазвичай не експресують ці антигени. Це може бути причиною поглиблення аутоімунної відповіді організму, а також маскування патентних процесів, що в ньому відбуваються;
- одноразове введення індукторів інтерферону забезпечує відносно тривалу циркуляцію ендогенного інтерферону в терапевтичних концентраціях, тоді як досягнення таких концентрацій у разі застосування екзогенних інтерферонів потребує багаторазового введення великих доз препарату;
- деякі індуктори інтерферону мають унікальну здатність стимулювати синтез інтерферону в певних популяціях клітин, що в деяких випадках ефективніше, ніж поліклональна стимуляція лімфоцитів інтерфероном;
- індуктори інтерферону мають ті самі властивості, що й інтерферон, і перш за все імуномодульні, тобто, чинять не лише етіо-

тропний ефект, спрямований на усунення спричинених захворюванням ушкоджень;

- індуктори інтерферону поєднуються з іншими медикаментозними засобами, у деяких випадках наявний синергічний ефект при їх одночасному використанні.

Щодо побічної дії інтерферонів у разі призначення переважно екзогенних форм, слід вказати на можливість виникнення грипоподібного синдрому (ранні побічні прояви), нудоти, незначне зниження рівнів лейкоцитів (переважно нейтрофілів, рідше — інших гранулоцитів), тромбоцитів, вмісту гемоглобіну. З метою зменшення температурної реакції добову дозу інтерферону поділяють на 2 ін'єкції з інтервалом 12 год. При виражених проявах грипоподібного синдрому доцільно призначати парацетамол, індометацин. У разі нетривалого застосування інтерферонів побічні ефекти, які вимагають припинення лікування, зазвичай не з'являються. Більш виражені побічні ефекти інтерферонів спостерігають при багатомісячних курсах лікування хворих на хронічні вірусні гепатити В, С і D.

Серед індукторів інтерферону слід визначити такі препарати, як циклоферон і аміксин.

Циклоферон — низькомолекулярний індуктор інтерферону, розроблений науково-технологічною фармацевтичною фірмою "Полісан" у Санкт-Петербурзі. Препарат має широкий спектр біологічної активності — противірусну, імуномодульну, проти-запальну тощо.

Основними клітинами — продуцентами інтерферону після введення циклоферону є макрофаги, Т- і В-лімфоцити. Препарат індуктує високі титри інтерферону в органах і тканинах, які містять лімфоїдні елементи (селезінка, печінка, легені), активує стовбурні клітини кісткового мозку, стимулюючи утворення гранулоцитів. Циклоферон активує Т-лімфоцити, ПК-клітини, нормалізує баланс між Т-хелперами і Т-супресорами, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, ефективний щодо деяких вірусів, у тому числі вірусів гепатиту.

Схема лікування циклофероном у хворих з прогресивним перебігом хронічного гепатиту В складається з 10 ін'єкцій 12,5% розчину препарату по 2 мл на 1-шу, 2-гу, 4-ту, 6-ту, 8-му, 10—13—16—19-ту та 21-шу добу лікування. Під час лікування циклофероном хворих із зазначеною патологією ризик формування хронічних форм вірусного гепатиту В знижується втричі, визначається поліпшення перебігу захворювання, позитивна динаміка рівнів АЛТ, показників білірубіну тощо. Персистенція HBsAg визначається протягом місяця лише в п'ятій частині хворих, яким призначено циклоферон, а через 3—6 міс майже не визначають.

Таким чином, клініко-лабораторні дані свідчать про ефективність використання циклоферону для запобігання хронізації патологічного процесу, що дає змогу рекомендувати його при прогресивному перебігу вірусного гепатиту В.

Другий російський препарат — **аміксин** — належить до низькомолекулярних синтетичних сполук класу флоринонів і є першим пероральним індуктором ендogenous інтерферону. Аміксин спричинює утворення в організмі інтерферонів типу α -, β -, γ -, є модулятором імунної системи, стимулює гуморальну імунну відповідь, збільшує продукцію IgM та IgG, відновлюючи співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів, чинить прямий протівірусний ефект.

Як поліклональний стимулятор аміксин посилює синтез інтерферонів у Т-лімфоцитах, ентероцитах кишечника, гепатоцитах і гранулоцитах. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр, чим пояснюється індукція синтезу інтерферону в клітинах головного мозку. Динаміка появи інтерферону після введення аміксину характеризується такою послідовністю: кишечник (через 4—6 год) → кров та печінка (24 год) → інші органи й тканини (48 год).

Найважливіша особливість аміксину — тривала циркуляція терапевтичної концентрації інтерферону (50—100 ОД/мл) після вживання препарату протягом 2 міс.

Корекція системи імунітету інтерфероном зумовлюється стимуляцією стовбурових клітин кісткового мозку, активацією макрофагів, цитотоксичних клітин та ПК-клітин, нормалізацією співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів, дозованим ефектом антитілоутворення.

Така багатоспрямована біологічна активність аміксину зумовлена поданням етіотропних, імуномодулюючих і патогенетичних ефектів, тому препарат показаний для лікування вірусних гепатитів.

Аміксин при гострому вірусному гепатиті з прогресивним перебігом призначають за схемою: по 1 таблетці (0,125 г) 2 рази на добу після їди перші дві доби, далі — по 1 таблетці через кожні 48 год протягом 3 тиж.

Призначення аміксину скорочує тривалість захворювання, прискорює зворотний розвиток проявів цитолітичного та жовтяничного синдромів. Вважають, що протівірусні й імуномодулюючі властивості аміксину сприяють гальмуванню вірусної реплікації, що призводить до зменшення вірусного навантаження на організм хворих та, як наслідок, до редукції клініко-біохімічних проявів гепатиту. Підтверджено зниження частоти затяжної форми вірусного гепатиту В в разі застосування аміксину.

Спостерігають зникнення HBsAg з крові майже в усіх хворих через 6 міс після 20-добового лікування цим препаратом. У більшості

хворих HBeAg наприкінці курсу лікування не виявляють. Те саме стосується ДНК HBV.

На сьогодні запропоновано таблетовану форму циклоферону по 0,15 г.

Слід зазначити, що серед перших препаратів з протівірусним ефектом під час лікування вірусного гепатиту В з прогресивним перебігом використовували **аденін-арабінозид (АРА-А)** та його аналоги, які мають широкий спектр протівірусної активності проти ДНК-вірусів. Встановлено факт зниження рівня ДНК-полімерази HBV.

Пізніше набули поширення такі протівірусні препарати, як **ацикловір** і **рибовірін**, які є синтетичними нуклеозидами. Ацикловір (зовіракс, віролекс) чинить гальмівний вплив на ДНК HBV, особливо в разі парентерального введення у великих дозах (5 мг/кг 3 рази на добу з інтервалами 8 год упродовж 5—10 діб). Ефективність цих препаратів, особливо рибовіріну, була незначною, тому застосування їх досить обмежене.

Історичне значення щодо проведення етіотропної терапії вірусного гепатиту В мають синтетичний аналог АРА-А — **аденін-арабінозид-монофосфат (АРА-АМФ)**, **фоскавір (фоскарнет)**, **ганцикловір**, **фамцикловір (фамвір)**, **ацикловір**, **лобукавір**, **азидотимідин (тимазид)**, **амантадин** та інші. На сьогодні перевагу віддають зазначеним вище препаратам інтерферону.

Є дані щодо ефективності лікування хворих із прогресивним перебігом HBV-інфекції **лейкінфероном** — комплексним препаратом, який містить 10 000 ОД α_2 -інтерферону та комплекс цитокинів, які продукують лейкоцити донорської крові, дають виражений імуномодульовний та потенціюючий ефекти. Лейкінферон застосовують самостійно та в поєднанні з інтерфероном. Призначають лейкінферон внутрішньом'язово в дозі 1000 ОД (2 мл) перші 3 доби щодобово, потім через добу — всього 15 ін'єкцій.

При прогресивному вірусному гепатиті В одночасно з α -інтерферонами рекомендують імуностимулятори (**продигіозан**, **пірогенал**, **вакцину БЦЖ**, **лікопін**, **левамізол**, **натрію нуклеїнат**). Перевагу віддають препаратам групи цитомединів — біохімічним регуляторам екстрагованим з кісткового мозку (мієлопід) та за груднинної залози (**тимозин**, **тимостимулін**, **тимоптин**, **тималін**), або синтетичному аналогу біологічних препаратів за груднинної залози — **тимогену**.

При **хронічному гепатиті В** інтерферонотерапію проводять за умов підтвердження високої реплікативної активності HBV, тобто визначення в крові ДНК-HBV та HBeAg, або в разі їх виявлення в печінкових біоптатах.

Інтерферонотерапія при хронічному вірусному гепатиті В з низькою реплікативною активністю HBV, нормальними показниками АЛАТ проблемна, а при хронічному носійстві HBsAg не ефективна.

Протипоказанням до призначення інтерферону є ознаки аутоімунного гепатиту та будь-які інші аутоімунні прояви, депресивний стан, ішемічні захворювання серця та мозку, ниркова недостатність, цукровий діабет і вагітність.

Слабку відповідь на введення інтерферону спостерігають у хворих з тривалою персистенцією вірусу. Вміст Мх-А-протеїну, який є медіатором інтерферонового ефекту, у клітинах при хронічному гепатиті В низький, зокрема в мікро- і макрофагах, що пояснює резистентність до лікування інтерфероном у таких хворих.

Однак, незважаючи на неоднозначність результатів інтерферонотерапії при хронічній HBV-інфекції, сприятливі наслідки лікування спостерігають у 2—3 рази частіше під час її проведення, ніж в осіб, яким інтерферон не призначали. Отже, при всіх недоліках інтерферону залишається препаратом вибору при хронічному гепатиті В. Інтерферонотерапія запобігає розвиткові цирозу печінки та гепатокарциноми, обмежує процес фіброзування. Умовами успішного лікування таких хворих є суворе дотримання показань та протипоказань щодо призначення цих препаратів, якомога ранній початок лікування, адекватна програма терапії, за необхідності її поєднання з іншими препаратами.

Препарати α -інтерферону призначають внутрішньом'язово або підшкірно в дозі 3 000 000—5 000 000 МО на добу 3 рази на тиждень протягом 6 міс. Це так званий золотий стандарт. Іноді призначають і менші дози — 1 500 000 МО на добу, або більші — 10 000 000 МО на добу 3 рази на тиждень, або 5 000 000 МО на добу щодобово. Збільшення дози не завжди виправдане, а при тривалому лікуванні навіть небезпечне, оскільки гальмує продукцію ендogenous інтерферону, пригнічує антитільну відповідь на вірусний антиген, що посилює персистування інфекційного процесу. При цьому високі дози рекомбінантного інтерферону спричинюють переважно накопичення протиінтерферонових нейтралізуючих антитіл. Для запобігання розвитку резистентності до інтерферонів високі дози цих препаратів рекомендують призначати лише на початку лікування, а потім швидко знижувати.

Індуктори інтерферонів, зокрема циклоферон, також використовують при хронічному вірусному гепатиті В. Призначають 12,5% стерильний розчин циклоферону по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз

на добу на 1-шу, 2-гу, 4-ту, 6-ту, 8-му, 10—13—16—19-ту та 22-гу добу лікування.

У пацієнтів на фоні такого лікування спостерігають позитивну клінічну динаміку; нормалізація усіх показників основних синдромів відбувається швидше, ніж в осіб, які не отримують циклоферон.

З метою підвищення ефективності інтерферонотерапії перед нею рекомендують курс лікування глюкокортикоїдами. При цьому не стільки досягають терапевтичного ефекту, скільки знижують активність інфекційного процесу, який розвивається після їх відміни. У цю другу, “рикошетну”, фазу стимулюються захисні механізми, посилюється вироблення ендogenous інтерферону, імунний лізис інфікованих лейкоцитів, що призводить до підвищення активності сироваткової АлАТ. Глюкокортикоїди особливо показані хворим із хронічним НВсAg-позитивним вірусним гепатитом В, у яких визначають незначне підвищення рівня або нормальні показники вмісту АлАТ. Преднізолон призначають усередину протягом 7—8 тиж: перші 2 тиж — 60 мг, потім 3—4 тиж — по 40 мг, останні 2 тиж — по 20 мг щодобово. Розроблено іншу схему попередньої терапії преднізолоном тривалістю 4 тиж: перші 3 тиж — 30 мг, 4-й тиж-день — 15 мг на добу. Через 2 тиж після відміни стероїдного препарату призначають α -інтерферон у дозі 5 000 000 МО на добу 3 рази на тиждень протягом 3 міс. Однак попереднє лікування глюкокортикоїдами, яке активує інфекційний процес, може зумовити несприят-ливу динаміку перебігу захворювання.

Враховуючи, що НВV-інфекція є слабким індуктором імунної відповіді, у програму комплексної терапії хворих на хронічний гепатит для потенціювання терапевтичного ефекту доцільно включити імуностимулятори.

Оскільки точкою прикладання дії *левамізолу* є Т-лімфоцити, а саме недостатність їхніх функцій та дисбаланс субпопуляцій — одна з головних характеристик імунодефіциту, спричиненого НВV-інфекцією, цей препарат рекомендований для приймання тривалими курсами. Перший місяць левамізол призначають 3 рази на тиждень, далі — 1 раз на тиждень у добовій дозі 150 мг протягом року. У процесі лікування закономірно реєструють підвищення рівня АлАТ, що підтверджує стимуляцію імунного цитолізу інфікованих гепатоцитів для елімінації вірусу. Однак сероконверсію НВсAg і зникнення НВV-ДНК не спостерігають. Крім того, існують дані про подовження інфекційного процесу під впливом левамізолу.

Обґрунтованою є поєднана терапія *інтерфероном та препаратами зазрудинної залози*. Останні, як відомо, стимулюють Т-клітини. Для

і в цьому разі безпосередній вплив на перебіг інфекційного процесу і позитивна клінічна динаміка часто бувають відсутні.

На сучасному етапі визначено імуностимулювальний ефект препарату гліцеризинової кислоти — *гліцеризину (нео-мінофогену)*. Цей ефект полягає в посиленні Т-клітинної активності, стимуляції продукції ендogenousного γ -інтерферону, підвищенні фагоцитарної функції і антитілоутворення. Протягом 1-го місяця препарат призначають по 40 мг 3 рази на тиждень, далі — 2 рази на тиждень протягом року, після чого застосовують інтерферон. Таке лікування підвищує ефективність інтерферонотерапії. Не виключають і прямий гальмівний вплив гліцеризинової кислоти на реплікативну активність HBV.

Імуностимульну дію щодо індукції утворення α - та β -інтерферонів справляє препарат *полідан (поліазенур)* — дwonитковий комплекс поліаденілової та поліуридилової кислот (поліА-поліU). Його призначають внутрішньовенно по 150 мг 2 рази на тиждень протягом 24 тиж після 6-місячного курсу лікування інтерфероном.

На сучасному етапі визначено перспективи застосування препаратів кісткового мозку в терапії хворих на хронічний гепатит В у поєднанні з лікуванням препаратами інтерферону.

Під час лікування хворих на хронічний реплікативний вірусний гепатит В осіб, які зловживають алкоголем, доцільно поєднувати інтерферон не тільки з імуномодуляторами, а й з препаратами мембраностабілізуючої, зокрема ліпотропною, дії. Таке поєднання забезпечує корекцію жирового обміну, сприяє виведенню жиру з печінки. Найефективнішим засобом з ліпотропною дією є *есенціале*, який містить фосфоліпіди, ненасичені жирні кислоти та вітаміни. Препарат стабілізує клітинні мембрани, у тому числі й гепатоцитів. Препарат не ефективний при високій реплікативній активності, але, усуваючи явища жирового гепатозу, підвищує ефективність інтерферонотерапії. Поєднане застосування есенціале та інтерферону ефективне в разі розвитку хронічного гепатиту В у хворих з ожирінням, на цукровий діабет та, як зазначалося, з алкоголізмом (за умови повної відмови від вживання алкоголю), а також у HBV-інфікованих вагітних у II—III триместрах.

Есенціале призначають у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій по 2—4 ампули (в 1 ампулі — 5 мл) щодобово протягом 1—6 тиж або перорально по 2 капсули 3 рази на добу перед їдою протягом такого самого терміну.

До інших методів ад'ювантної терапії слід віднести застосування гепатопротекторів, комплексних вітамінних засобів, препаратів *урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк)* у поєднанні з інтерфероном і в самостійно.

Серед неінтерферонових засобів для лікування хронічної HBV-інфекції використовують противірусні препарати — ацикловір, відарабін, фоскарнет, фамцикловір. Однак через їхню токсичність використання цих засобів обмежене.

Новий синтетичний аномальний нуклеозид **ламівудин** (3-тіацидин, ЗТС) застосовують під час лікування хворих з HBV-інфекцією після імуносупресії внаслідок трансплантації печінки, а також при інфікуванні мутантними штамми, при слабкій реакції на інтерферон та у ВІЛ-інфікованих з клінічними ознаками хронічного гепатиту В. Препарат вибірково гальмує фіброзоутворення. Однак ламівудин може спричинити мутацію HBV. Тому найкраще поєднувати його з інтерферонотерапією та з фамцикловіром. Ламівудин призначають по 100—300 мг на добу протягом 1, 3 та 6 міс.

Існують також альтернативні методи терапії хворих на хронічний гепатит В. До них належить лікування препаратами сизофіраном, пропагерманіумом та специфічними імунними засобами.

Сизофіран — екстракт фільтрату культури *Schizophillum commune* Fries. За хімічною структурою препарат є полісахаридом. Він активує цитотоксичні Т-лімфоцити, ПК-клітини, макрофаги, посилює продукцію γ -інтерферону, сприяє імунному цитолізу інфікованих гепатоцитів та елімінації HBV. Останнє підтверджується підвищенням рівня АЛТ й сероконверсією HBeAg зі швидким підвищенням титру анти-HBe. Призначають сизофіран у дозі 10 мг на добу 1 раз на тиждень протягом 3—6 міс.

Органічна сполука германію — **пропагерманіум** — активізує хелперні та цитотоксичні функції Т-лімфоцитів, посилює утворення ІЛ-1, ІЛ-2, ПК-клітин, сприяє синтезу ендогенного γ -інтерферону. Призначають всередину в дозі 30 мг на добу протягом 3—4 тиж. Імуномодульвна дія у хворих на хронічний гепатит В підтверджується сероконверсією HBeAg. Препарат ефективний при гепатиті В, спричиненому мутантним штамом вірусу.

До методів лікування хронічних гепатитів належать специфічні імунні препарати — **плазмова вакцина й імуноглобулін спрямованої дії** — Ig-HB, які використовують з метою профілактики. Є дані, що в такий спосіб можна усунути імунологічну толерантність до HBV та персистувальну HBs-антигенемію.

Також вводять **Т-лімфоцити, сенсibilізовані до HBV, трансплантують кістковий мозок від імунізованих проти HBV-інфекції донорів**. Різні варіанти HBV-вакцини (зокрема Pre-S2-вакцини) застосовують під час лікування дітей з хронічним гепатитом В, спричиненим мутантним штамом HBV.

Хронічний гепатит В з низькою реплікативною активністю вірусу, тобто носійство HBsAg, толерантний до інтерферонотерапії. Є лані, що призначення інтерферону носіям HBsAg може призвести до активізації патологічних змін у печінці з розвитком клінічно маніфестного гепатиту.

При інтегративних формах хронічного гепатиту В доцільно вжити заходів, спрямованих на стимуляцію репаративних процесів та запобігання реплікативній активності HBV. Призначають гепатопротектори **Лів-52, гепабене, флавоноїди, гепатофальк-планта** тощо.

При **HBV-цирозі печінки** застосування етіотропної противірусної терапії, зокрема інтерферону, проблематичне. Лікувальні заходи спрямовані на компенсацію, запобігання та усунення енцефалопатії, геморагій, портальної гіпертензії, що не відрізняється від схем лікування гепатитів невірусної етіології.

При **гепатоцелюлярній карциномі** виключається можливість застосування противірусних препаратів, тим більше, що HBsAg-позитивна гепатокарцинома є наслідком невисокої реплікативної активності вірусу, а інтеграції HBV з геномом клітини та багаторічної персистенції HBV. Інтерферонотерапія зменшує ризик малігнізації при HBV-інфекції. За умов наявності неоперабельної гепатокарциноми показана трансплантація печінки.

Лікування хворих на вірусний гепатит С також включає методи базисної безмедикаментозної та медикаментозної патогенетичної терапії. Як і при інших сироваткових гепатитах, принципово важливі терміни початку проведення етіотропної терапії і вибір адекватної програми її проведення. Комплексну програму лікування встановлюють з урахуванням фази HCV-інфекції (гостра, латентна, реактивація), а також загального стану хворих. У латентну фазу HCV-інфекції лікувальна тактика обмежується запобіжними заходами.

Вірусний гепатит С, як і В, намагалися лікувати противірусними засобами, та позитивного результату не отримали. Те саме стосується γ- і β-інтерферонів, але, на відміну від HBV-інфекції, ламівудину.

У лікуванні хронічного гепатиту С найефективніші **препарати α-інтерферону**. Завдання інтерферонотерапії при цьому такі самі, як і при HBV-інфекції: гальмування активної реплікації вірусу, припинення інфекційного процесу, досягнення регресії патологічних змін у печінці, запобігання розвитку цирозу печінки та малігнізації.

Як і за наявності HBV-інфекції, критеріями призначення α-інтерферону при вірусному гепатиті С є індикація HCV-РНК та анти-HCV IgM у крові, а також HCV-РНК та HCAg у печінкових біоптатах; підвищення рівня АлАТ у крові втричі. Критеріями успішного лікування HBV-інфекції є стійке зникнення HCV-РНК

та анти-HCV IgM, а також регресія клінічних проявів: зменшення розмірів печінки, ліквідація жовтяниці, припинення загострень, нормалізація показників АЛАТ тощо.

Під час проведення інтерферонотерапії при хронічній HCV-інфекції перевагу віддають препаратам рекомбінантного α_2 -інтерферону (інтрон А, лаферон) та натурального α -інтерферону.

Інтрон А призначають по 3 000 000 МО на добу підшкірно або внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 6 міс.

Слід пам'ятати, що при хронічному гепатиті С, на відміну від гепатиту В, високий вихідний рівень АЛАТ не розглядають як критерій сприятливого терапевтичного прогнозу.

Нормалізацію значень АЛАТ констатують у хворих із хронічною HCV-інфекцією в разі включення в комплексну терапію **циклоферону** за тією самою схемою, що при хронічному гепатиті В. У пацієнтів, які отримують циклоферон, спостерігають позитивний клінічний ефект, який полягає в нормалізації або зменшенні ступеня активності основних клініко-біохімічних синдромів.

Обережно та поступово слід призначати інтерферон хворим, в яких не виключається можливість розвитку аутоімунного гепатиту. За наявності сумнівів щодо такого процесу проводять лікування преднізолоном (30 мг на добу) у поєднанні з азатіоприном протягом 3 міс. Ефективність терапії підтверджує аутоімунний генез гепатиту та повинна розглядатись як протипоказання до інтерферонотерапії, оскільки інтерферон може стимулювати аутоімунні процеси та бути причиною загострень захворювання. Доцільним є призначення глюкокортикоїдів хворим, резистентним до інтерферону, в яких виявляють аутоантитіла.

Встановлено істотні відмінності в реакції на інтерферон у хворих на хронічний гепатит С, спричинений різними генотипами вірусу. Більш сприятливі результати лікування виявляють за наявності генотипів HCV-3, -2a, -2b. Резистентність до інтерферону спостерігається за наявності генотипів HCV-1a, -1b та HCV-4. Критерієм резистентності до інтерферонотерапії є також рівень активності ферменту 2', 5'-олігоаденілатсинтетази: у хворих на хронічний гепатит С, чутливих до інтерферону, він значно вищий за такий у хворих, які до інтерферону резистентні. Негативна відповідь на інтерферон при HCV-інфекції спостерігають за збереження в крові анти-HCV IgM, який фіксують у процесі лікування. Зникнення анти-HCV IgM або зниження їхнього вмісту визначає сприятливий прогноз захворювання.

Під час дослідження біоптатів печінки важливим критерієм терапевтичного прогнозу може бути контроль за вмістом внутрішньопечінкових цитокінів tРНК, які є рецепторами до α -інтерферону. Зв'язуючись з ними, інтерферон надходить у гепатоцити.

Вірусний гепатит D резистентний до противірусних засобів. Особливі труднощі виникають під час лікування HDV/HBV-суперінфекції. У комплексній терапії захворювання призначають циклоферон протягом 3 міс і більше.

Імуномодулівна терапія (тимозин) при HCV-інфекціях не ефективна.

Останнім часом при тяжких формах хронічного гепатиту D із розвитком швидкопрогресуючого цирозу печінки, а також при фульмінантному гепатиті D і B здійснюють **трансплантацію печінки**. Слід зазначити можливість виникнення реінфекції або суперінфекції трансплантаата, джерелом якої можуть бути позапечінкові вогнища HBV-інфекції, перш за все в мононуклеарах крові. Тому рекомендують проводити контрольну ідентифікацію маркерів HBV не лише в сироватці крові, а й у моноцитах. При вірусному гепатиті D реінфекція виникає не так часто, як при HBV-інфекції.

Лікування вірусного гепатиту A зазвичай обмежується методами базисної та дезінтоксикаційної терапії. При тяжкому перебігу проводять інтенсивну терапію, як і при HBV-інфекції.

При середньотяжких формах вірусного гепатиту A доцільно призначати циклоферону 2,5% розчин по 2 мл на 1-шу, 2-гу, 4–6-ту та 8-му добу захворювання. За необхідності введення можна продовжити до місяця.

У хворих, що отримують цей препарат, спостерігають зменшення тривалості періоду ферментації, жовтяничного періоду та нормалізацію показників клітинного імунітету, абсолютного вмісту лімфоцитів у периферійній крові, показників імунологічної реактивності: вмісту С3, рівня білків у сироватці крові тощо.

Призначення циклоферону в разовій дозі 250 мг та курсовій 1,25 г не спричинює ускладнень.

Лікування вірусного гепатиту E з циклічним необтяжливим перебігом включає, як і при вірусному гепатиті A, проведення етіотропної противірусної терапії, зокрема призначення інтерферону.

При тяжкому перебігу захворювання у вагітних розробляють комплексну програму інтенсивної терапії. При цьому важливого значення набувають заходи, спрямовані на корекцію геморагічного синдрому.

ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Пріоритет активної імунізації населення має вірусний гепатит B. Це пов'язано зі значним поширенням захворювання,

переважанням субклінічних варіантів, множинними шляхами передачі цієї інфекції.

Досвід активної імунізації проти HBV-інфекції нараховує вже майже 30 років. У 1971 р. було показано, що переварена сироватка носіїв HBV із високим вмістом HBsAg є високоімуногенною та не призводить до HBV-інфікування. У першу чергу імунізації підлягають діти, народжені від HBV-інфікованих матерів. На сьогодні розроблено 2 типи ліцензованих генно-інженерних вакцин проти вірусного гепатиту В: плазмову та генно-інженерну.

Плазмова вакцина — високоочищений HBsAg, отриманий з крові хронічних носіїв з високим його вмістом. Під час уведення цієї вакцини в щеплених накопичуються анти-HBs замість анти-HBc, як у хворих із HBV-інфекцією. Пороговий протективний рівень анти-HBs становить 10 МО/л. Це забезпечується тим, що плазмову вакцину вводять тричі (перше введення — через 1 та 6 міс). Критерієм високої захищеності є накопичення анти-HBs у титрі 50 МО/л і вище. Ревакцинацію проводять через 5 років. Вакцину вводять у дельтоподібний м'яз плеча.

Недолік плазмових вакцин — їх висока вартість. Сучасні вакцини — “Heptavax B” (США) та “Hеvac B” (Франція) — не спричинюють HBV-інфекції. Побічна дія обмежується слабкістю та незначною температурною реакцією.

Імунна активність вакцини знижується в разі тривалого її зберігання у морозильній камері. Але навіть за оптимальних умов проведення вакцинації залишається невелика частина щеплених, в яких не вдається досягти захисного титру анти-HBs. Таким особам дозу вакцини потрібно збільшити вдвічі чи втричі або ввести ще одну додаткову дозу через 6 міс. У них визначається низька імунна відповідь, підвищення якої можна досягти попередньою вітамінізацією їжі та призначенням вітаміну Е.

З іншого боку, низька ефективність імунізації може зумовлюватися не слабкою імунною відповіддю, а інфікуванням мутантним штамом HBV.

Генно-інженерні рекомбінантні вакцини (rHBsAg vaccine) впроваджені з 1987 р. Їхньою перевагою є повна відсутність людської плазми, що виключає необхідність проведення інактивації та контролю безпечності. Це й визначає високу вартість плазмових вакцин. Між тим, генно-інженерні вакцини за своєю імуногенною активністю не поступаються плазмовим, активно стимулюючи Т-клітинну реакцію.

Отримують генно-інженерну вакцину на дріжджових клітинах, що експресують HBsAg. Схема введення дріжджових генно-інженерних

вакцин така сама, як плазмових. Найпоширенішими є вакцини "Engerix B" (Бельгія), "Recombivax B", "HB-vax II" (США), "Комбітех ПД" (Росія). Крім зазначеної вище, існує схема прискореної імунізації — дозу вводять тричі (перше введення, далі — на 7-му та 21-шу добу). Особам віком понад 40 років вакцинацію проводять за програмою, яка полягає у введенні двох високих доз вакцини (20—40 мкг HBsAg) з інтервалом 6 міс. Наявність у вакцинованих HCV-інфекції зменшує ефективність щеплення. Уведення генно-інженерних вакцин може супроводжуватись алергічними реакціями, які приписують домішкам дріжджових білків.

На сьогодні досліджують інші шляхи отримання вакцини проти вірусного гепатиту В. До таких належить розроблення рекомбінантної векторної вакцини на ґрунті рекомбінантних штамів вірусу вакцини проти віспи, у які включають S-ген HBV. Таким шляхом може бути створена "жива вакцина" проти вірусного гепатиту В із нашкірною імунізацією. Інші перспективні шляхи отримання високоімуногенних вакцин проти HBV-інфекції — додавання до HBsAg інших антигенів HBV-pre-S2, pre-S1, HBcAg. Вважають, що S-Pre-S1-Pre-S2-вакциною будуть щеплювати осіб, резистентних до стандартної S-вакцини.

Крім описаної вище активної імунізації існує також пасивна імунізація проти вірусного гепатиту В. Остання полягає у введенні не HBsAg, а антитіл до нього — анти-HBs, для чого використовують гіперімуноглобулін В (IgHB). Отримують його з плазми осіб, що перенесли вірусний гепатит В. Плазма повинна містити анти-HBs у високих титрах (1:100 000 та вище) за повної відсутності HBsAg. IgHB вводять внутрішньом'язово дорослим у дозі 3—5 мл (0,06 мл/кг), новонародженим — 0,5 мл. Застосовують таке введення з профілактичною метою при високій імовірності інфікування. Тривалість імунної дії менша, ніж вакцини. IgHB використовують у поєднанні з вакциною (активно-пасивна імунізація). При цьому вакцину й імуноглобулін слід вводити в різні ділянки тіла.

Проблему створення вакцини проти вірусного гепатиту С до сьогодні не вирішено. Це пов'язано, з одного боку, із генетичною гетерогенністю HCV, з іншого — з необхідністю отримання вірус-нейтралізуючих антитіл-реконвалесцентів після гострого гепатиту С, які відрізняються від тих, що циркулюють у крові хворих із хронічною HCV-інфекцією. Ведуться дослідження щодо створення вакцини проти вірусного гепатиту С на основі конструювання рекомбінантного пептиду, який би індукував антитіла до найконсервативнішого штирцевого антигену, а також до білків зовнішньої оболонки HCV-E1 та E2. Вважають, що всім HCV-інфікованим доцільно вводити

вакцини проти вірусних гепатитів В та А, бо приєднання інших вірусів сприяє прогресуванню HCV-інфекції.

Інфікування вірусним гепатитом D відбувається за наявності HBsAg. Вакцинація проти HBV-інфекції захищає і від HDV-інфікування. Анти-HDV, на відміну від анти-HBs, віруснейтралізуючих властивостей не мають, але деяка захисна дія антитіл до HDAg допустима. Це лежить в основі розроблення вакцини проти вірусного гепатиту D.

Підвищення несприйнятливості населення до вірусного гепатиту А досягають шляхом активної і пасивної імунізації.

Активна імунізація здійснюється з 80-х років ХХ ст. Існують такі різновиди вакцин проти вірусного гепатиту А: *жива цільновіріонна вакцина*, атенуйовані штами HAV, перещеплювані в культурах клітин, чутливих до гепатиту А мавп; *вбита інактивована культуральна вакцина*. Найпопулярнішими як більш безпечні є інактивовані вакцини, такі як Navrix (фірми Smithkline Beecham) та Vaqta (Merk&Co). Їх одержують шляхом лізису культури диплоїдних клітин людини, в яких підтримується ріст HAV, та способом подальшого очищення методом ультрафільтрації й інактивації розчином формальдегіду.

Для виготовлення вакцин використовують найімуногенніші штами HAV. Вакцину вводять внутрішньом'язово або підшкірно в дозі 25 ОД/мл. Захисний імунітет розвивається через 1 міс і утримується протягом року. Додаткове введення вакцини через 6 міс та 12 міс подовжує імунітет до 10 років.

Фірмою Smithkline Beecham розроблено комбіновану HAV/HBV-вакцину, яку вводять тричі (0, 1, 6 міс). Через 7 міс анти-HAV виявляються у 10% щеплених осіб, а анти-HBs — у 98%.

Пасивна імунізація (імунопрофілактика) HAV-інфекції полягає у введенні нормального імуноглобуліну людини, який містить антитіла до HAV, а також до інших поширених інфекцій — кору, краснухи, грипу тощо. Цей імуноглобулін призначають і з метою профілактики зазначених інфекцій. При вірусних гепатитах В, С, D, Е нормальний імуноглобулін профілактичної дії не справляє.

Нормальний імуноглобулін отримують з так званої утильної (плацентарної) або донорської крові. Для імунопрофілактики надійними є серії імуноглобуліну з титром анти-HAV 1:10 000.

Ліцензованої вакцини проти гепатиту Е поки що не існує. Перспективи її створення пов'язують з тим, що, з одного боку, у реконвалесцентів виробляються віруснейтралізуючі антитіла, а з іншого — з малою варіабельністю геному HEV. Проведення масової імунізації населення в небезпечних регіонах з епідемічним поширенням HEV-інфекції, а також осіб, що їдуть у ці регіони,

повинно сприяти різкому зниженню рівня захворюваності на вірусний гепатит Е.

Інші шляхи профілактики вірусних гепатитів. Шляхи профілактики вірусних гепатитів включають, крім підвищення несприйнятливості населення, широкий комплекс заходів, спрямованих на нейтралізацію джерела інфекції та переривання шляхів її передачі. Ці заходи мають свої відмінності відносно різних форм вірусних гепатитів.

Вірусний гепатит В. Нейтралізація джерел інфекції полягає у якнайраннішій діагностиці, госпіталізації та лікуванні хворих на гострий вірусний гепатит В, що забезпечує їхню ізоляцію і санітацію. Важливе значення має роздільне розміщення хворих на вірусний гепатит різної етіології. При гострому гепатиті В критерієм інфекційності є визначення HBsAg. Найбільше епідеміологічне значення мають хронічні носії HBsAg, що слід враховувати у стаціонарах, поліклініках, центрах санепіднагляду тощо. Переривання шляхів передачі HBV-інфекції полягає у вжитті таких заходів:

- запобігання шприцевому гепатиту;
- запобігання післятрансфузійному гепатиту;
- запобігання інфікуванню гепатитом у відділеннях підвищеного ризику (гемодіалізу; пологові будинки; для лікування ВІЛ-інфікованих тощо);
- запобігання професійному інфікуванню;
- переривання природних шляхів передачі.

Запобігання шприцевому гепатиту потребує використання одноразових шприців, інфузійних систем. Незважаючи на це, не зменшується значення регламентованої системи передстерилізаційного оброблення і стерилізації медичного інструментарію. Актуальною є боротьба з наркоманією та її наслідками. У деяких країнах Європи реалізовано метадонову програму: наркоманам видають пероральний наркотик метадон. Регламентований обмін одноразових шприців: використані наркоманами замінюються на чисті. Шляхом запобігання поширенню гепатиту є обмеження медичних парентеральних маніпуляцій, призначення їх суворо за показаннями та протягом мінімально необхідних термінів.

Для профілактики післятрансфузійного гепатиту необхідно суворо добирати донорів. До донорства не допускають осіб, які страждають на хронічний гепатит невстановленої етіології або тис, які перенесли гепатит у минулому (незалежно від давності), осіб, які перебувають у контакті з хворими на гепатит протягом 6 міс, або осіб, яким протягом останніх 2 років здійснювали переливання крові або її препаратів; осіб, хворих на наркоманію або алкоголізм.

Відповідно до інструктивних вказівок, лабораторні дослідження крові донорів повинні включати індикацію HBsAg, визначення активності сироваткової АлАТ та вмісту білірубіну. Осіб з HBs-антигенемією, підвищенням активності АлАТ та білірубінемією від донорства звільняють.

Враховуючи, що HBsAg частіше виявляють в осіб з групою крові АВ (IV) Rh+, вони підлягають особливо ретельному обстеженню.

Наведені критерії добору поширюються на донорів органів та сперми.

Прийнята система пастеризації плазми (60 °С, 10 хв) не гарантує повної інактивації вірусу. Однак ризик інфікування вірусним гепатитом В при переливанні плазми та її препаратів, порівняно із переливанням еритроцитної маси, є незначним. Для нейтралізації HBV під час переливання еритроцитної маси необхідне спеціальне відмивання еритроцитів після їх розморожування. Найбільший ризик виникає в разі переливання термолабільних дериватів крові — концентратів VIII та IX факторів, антитромбіну III тощо. Здійснюється пошук режиму їхньої ефективної термоінактивації.

Відсутність HBsAg у крові не гарантує відсутності загрози розвитку вірусного гепатиту. Доведено можливість інфікування гепатитом під час переливання крові, яка містить анти-HBc. Такі особи можуть бути прихованими носіями HBV. Диференційованим критерієм оцінки безпечності крові є негативні результати HBV-ДНК за даними ПЛР.

Обмеження можливого інфікування гепатитом В досягається також завдяки дотриманню правила один донор — один реципієнт та неможливості переливання крові з однієї ампули різним реципієнтам.

Запобігання ризику інфікування гепатитом у стаціонарах, де для лікування хворих використовують апарати з екстракорпоральною циркуляцією крові (штучна нирка, апарати штучного кровообігу тощо), полягає у вжитті таких заходів:

- ретельне очищення від крові та промивання гемодіалізаторів безпосередньо після кожного сеансу;
- закріплення кожного апарата за певною групою хворих;
- застосування лише пластикових трубок одноразового використання;
- зміна постільної білизни після кожного сеансу;
- ретельне прибирання приміщень;
- можливе зменшення кількості процедур.

У ниркових центрах індикацію HBsAg проводять щомісячно. У разі виявлення HBsAg або інших маркерів HBV хворому виділяють окремий гемодіалізатор.

Заходи щодо зменшення ризику професійного HBV-інфікування:

- проведення всіх маніпуляцій, пов'язаних із контактом з кров'ю, у гумових рукавичках;
- закриття лейкопластиром або напальчиком будь-яких ушкоджень на руках;
- використання масок при будь-якій загрозі розбризкування крові;
- при перемішуванні крові в пробірці або в капілярі останні переносяться лише в закритому стані.

Переривання природних шляхів передачі інфекції є найскладнішим напрямком профілактики HBV-інфекції. Сюди належать заходи щодо активної роботи в сімейних осередках, школах, молодіжних колективах, військових частинах. Важливого значення набуває санітарно-просвітня робота, істотна роль належить статевому вихованню підлітків та молодшої частини дорослого населення.

Вірусні гепатити С і D із парентеральним механізмом інфікування та множинними шляхами передачі мають таку саму програму профілактики, як і вірусний гепатит B.

Вірусний гепатит A. Нейтралізація джерел інфекції полягає в ранній діагностиці захворювання та ізоляції хворих. Спостереження в епідемічних осередках продовжують 35 днів, починаючи з дня виявлення останнього хворого (у разі виявлення нових хворих відрахування починається знову).

Переривання шляхів інфікування полягає в здійсненні комплексу санітарно-гігієнічних заходів, які забезпечують неможливість реалізації фекально-орального механізму передачі: поліпшення комунального господарства населених пунктів, контроль за громадським харчуванням та системою водопостачання, пропаганда правил особистої гігієни тощо. Особливу увагу слід приділяти дитячим установам. Важливе значення має проведення у гепатитних відділеннях інфекційних лікарень, дитячих і сімейних епідемічних осередках поточної та заключної дезінфекції відповідно до правил.

Вірусний гепатит E. Основне профілактичне значення мають санітарні заходи, які виключають можливість фекального забруднення річок та інших джерел водопостачання, забезпечення контролю знезараження води. Важлива роль у гіперендемічних регіонах належить санітарно-просвітній роботі, впровадженню правил особистої гігієни.

ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Цироз печінки — це хронічне прогресуюче захворювання, яке характеризується різним ступенем вираженості ознак

функціональної недостатності печінки, розвитком портальної гіпертензії.

Уперше термін “цироз печінки” було запропоновано R.Т.Н. Заєнпес у 1819 р. Найважливішою ознакою цирозу є патологічна перебудова часточкової архітекτονіки. Для правильного розуміння цього процесу важливо підкреслити його дифузність, тобто залучення усієї тканини печінки. На відміну від хронічного гепатиту, цироз печінки характеризується дифузним запальним процесом з високою фібропластичною активністю та фіброзуванням. Поширений фіброз призводить до перебудови часточкової архітекτονіки з утворенням множинних псевдочасточок та внутрішньопечінкових анастомозів. Відбувається вузликова трансформація паренхіми печінки з розвитком печінкової недостатності. Вузли циротичної печінки не мають нормальної часточкової структури й оточені фіброзною тканиною. Іноді їх визначають як регенераторні, однак відновлення нормальної тканини печінки в них не відбувається. Деякі з них містять портальні тракти та виносні вени, які неправильно розташовані відносно одне одного. Вважається, що в розвитку циротичних вузлів беруть участь кілька механізмів: регенерація тканини печінки після некрозу, розділення часточок у результаті фіброзу та зміна часточкової структури через судинну перебудову.

Класифікація цирозів і досі є предметом дискусії між різними вченими. Це пов'язано із частою невідповідністю між етіологічними та патологоанатомічними типами цирозів. Один і той самий морфологічний тип цирозу може спричинюватися різними факторами, а одна й та сама причина може призводити до різних морфологічних змін. Міжнародною організацією з питань вивчення хвороб печінки запропоновано просту морфологічну класифікацію цирозів, засновану на мінімумі критеріїв. Згідно з цією класифікацією усі цирози печінки поділяють на дрібновузлові та великовузлові форми (1978).

Дрібновузлові, або мікронодулярні форми характеризуються наявністю в печінці вузлів однакового розміру — діаметром до 3 мм. У попередніх класифікаціях ця форма визначалася як портальний цироз.

Великовузлові, або макронодулярні форми характеризуються наявністю вузлів різних розмірів, але більше ніж 3 мм у діаметрі. У попередніх класифікаціях ця форма позначалася як післянекротичний цироз.

Змішані форми, велико- та дрібновузлові, або макро- та мікронодулярні характеризуються одночасною наявністю великих і дрібних вузлів, кількість яких приблизно однакова.

Різні за етіологією цирози характеризуються розвитком тих чи інших морфологічних змін у печінці. Тому наведена класифікація має певну клінічну значущість та відкриває можливості для вивчення епідеміології захворювання згідно з його походженням.

Етіологія. За етіологічними чинниками цирози можна розділити на 3 групи:

- 1) цирози зі встановленими етіологічними чинниками;
- 2) цирози зі спірними етіологічними чинниками;
- 3) цирози невідомої етіології (так званий ідіопатичний криптогенний цироз).

До можливих причин розвитку цирозу печінки належать:

1. Вірусні гепатити В, С, D.
2. Алкогольні ураження печінки.
3. Метаболічні ураження печінки (гемохроматоз, хвороба Вільсона—Коновалова — гепатолентикулярна дегенерація, зумовлена спадковим порушенням біосинтезу церулоплазміну та транспорту міді, недостатність α_1 -антитрипсину, галактоземія, тирозинемія тощо).
4. Медикаментозні ураження печінки (метотрексат, аміодарон тощо).
5. Захворювання жовчовивідної системи.
6. Недостатність кровообігу за правошлуночковим типом — розширок застійної печінки.
7. Незбалансоване білкове харчування.
8. Захворювання, які перебігають із тривалим холестазом та венооклюзійними змінами (наприклад, хвороба Бадда—Кіарі — первинний облітеруючий ендofлєбіт печінкових вен з їхнім тромбозом та подальшою оклюзією).
9. Аутоімунний гепатит.

Особливу форму цирозу печінки становить біліарний цироз, який розвивається у зв'язку із тривалим ураженням жовчовивідних шляхів. Розрізняють первинний та вторинний біліарний цироз печінки.

Первинний біліарний цироз — самостійна нозологічна одиниця, для якої сам термін “цироз” є досить умовним, оскільки зміни в печінці циротичного характеру формуються лише на пізніх стадіях захворювання. Патологічний процес тривалий час перебігає як тропічний холестатичний гепатит із деструктивним асептичним колангітом при збереженій часточковій архітектоніці.

Вторинний біліарний цироз є кінцевою стадією багатьох захворювань печінки та жовчовивідних шляхів різної етіології, які перебігають із тривалим холестазом (внутрішньо- або позапечінковим).

Зазначені градації наведено згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я (ВООЗ, Женева, 1998).

Клінічна картина цирозу печінки включає ознаки астеноцетотичного синдрому, диспептичні явища, відчуття важкості та біль у животі, переважно в правій підребровій та надчеревній ділянках, позапечінковий симптомокомплекс — зниження лібідо, імпотенцію, порушення менструального циклу, гінекомастію, суглобовий біль. Досвідчений клініцист може розпізнати хворобу за зовнішніми проявами: рідке волосся, лаковані губи, судинні зірочки, суха шкіра із землистим відтінком, гінекомастія, фігура павука — великий живіт при худих кінцівках, оволосяння за жіночим типом, симптом барабанних паличок, нігті у вигляді годинникового скла, печінковий долоні, контрактура Дюпюїтрена, геморагії, атрофія яєчок тощо.

Виділяють стадії компенсації, субкомпенсації та декомпенсації. Циротичний симптомокомплекс найчастіше виражений на стадії декомпенсації.

Важливим показником цирозу печінки є висока інтенсивність мезенхімально-запального синдрому. Для активної фази характерні температурна реакція, гіпергаммаглобулінемія, підвищення тимолової проби, збільшення ШОЕ, зниження сулемового титру, підвищення вмісту імуноглобулінів усіх класів — G, M, A, високий рівень трансаміназ, сенсibilізація T-лімфоцитів до ліпопротеїдів печінки людини, що підтверджує участь аутоімунних процесів у розвитку захворювання.

Для розвитку цирозу, спричиненого HBV-інфекцією, характерним є наближення клінічних проявів реплікативного гепатиту В й активної фази цирозу печінки. Але це не свідчить про їхню ідентичність, вони можуть поєднуватися між собою. Це стало причиною виділення цирозу печінки з активним гепатитом або хронічного активного гепатиту у фазі цирозу печінки. Така форма, що перебігає з високою реплікативною активністю вірусу (HBeAg, HBV-ДНК), отримала назву "HBV-хронічний активний гепатит-цироз". При цьому цироз печінки при хронічному гепатиті В частіше індукується мутантними штамми, позбавленими здатності до синтезу HBeAg, тому відсутність останнього ще не виключає високої реплікативної активності HBV.

При HCV-інфекції розвиток цирозу печінки частіше зустрічається при посттрансфузійному інфікуванні, що пов'язано з високою інфікуючою дозою збудника. Встановлено переважну частоту розвитку цирозу при HCV-інфекції, спричиненій HCV-1b. Важливим фактором є супутні захворювання, особливо алкоголізм. Деяке

значення у прогнозуванні розвитку цирозу печінки при HCV-інфекції має визначення рівня α -фетопротейну в сироватці крові та фактора росту, який трансактивується (ТФР- α) у біоптатах печінки. HCV-цироз перебігає повільно. Для встановлення етіологічного діагнозу необхідно визначити специфічні маркери CV (HCV-РНК, анти-HCV).

При HDV/HBV-мікст-інфекції виявлено пряму кореляцію між наявністю HDAg та формуванням цирозу печінки.

Первинний біліарний цироз — це захворювання печінки із вираженими імунними порушеннями. Воно характеризується певною системністю із залученням до патологічного процесу багатьох залоз. Увага при цьому звичайно фокусується на печінці, через те що одним із симптомів цього захворювання є жовтяниця внаслідок застою жовчі та шкірний свербіж, а головний напрямок розвитку хвороби — прогресуючий цироз. Хворіють жінки середнього віку, у 5% випадків ця хвороба зустрічається серед їхніх родичів.

Найважливіші імунологічні ознаки захворювання:

1. Часте поєднання з аутоімунними синдромами.
2. Підвищення титру антимітохондріальних антитіл.
3. Наявність зміненого сироваткового IgM.

Етіологія захворювання невідома, хоча симптоми, що нагадують первинний біліарний цироз, іноді розвиваються в разі вживання таких ліків, як хлорпромазин та стероїдні контрацептиви. Токсичного та інфекційного агентів не виявлено. Поширеність захворювання — 13–24 випадки на 100 000 осіб. Підвищення частоти захворювання в будь-якій расовій чи етнічній групі не спостерігають. Незважаючи на встановлений родинний характер захворювання, він не є обов'язковим. Не встановлено також зв'язку із HLA-системою.

Морфологія захворювання характеризується такими ознаками:

1. Накопичення лімфоїдних клітин у перипортальних полях, частково із формуванням зародкових центрів. Кількість плазматичних клітин порівняно з хронічним активним гепатитом значно менша.
2. Перихолангіолярний та перидуктулярний фіброз.
3. Некрози й атипова регенерація жовчних проток.
4. Прогресуюче великоузлове циротичне переродження печінки.
5. Наявність гранульоми, подібної до саркоїдозу (рідко).

На ранніх стадіях захворювання спостерігають зміни епітелію жовчовивідних шляхів та мононуклеарну інфільтрацію у перипортальних полях. Потім виявляють прогресуючу проліферацію сполучної тканини з новоутвореннями в жовчовивідних шляхах. На термінальній стадії відбувається циротичне переродження структури печінки.

Гістологічні зміни відбуваються в чотири етапи, хоча вони можуть співпадати за тривалістю. У біоптаті одного пацієнта може бути виявлено більше як одну стадію патологічних змін. Найранніші зміни (I етап) є найспецифічнішими та складаються з локальних ділянок лімфоцитарної інфільтрації позапечінкових жовчних проток і некрозу біліарних епітеліальних клітин. На другому етапі (II стадія) виявляють проліферацію клітин жовчних проток, виражену інфільтрацію портальних ділянок лімфоїдними клітинами й ознаки початкового портального фіброзу. Третій етап (III стадія) характеризується регресуванням запальних змін, зменшенням кількості жовчних проток у портальних тріадах та посиленням портального фіброзу. На IV стадії виражений фіброз переходить у портальний цироз, визначають значне підвищення вмісту міді у тканині печінки. Таким чином, патологічний процес характеризується повільним розвитком, появою ділянок деструкції жовчних проток у поєднанні із запальним процесом, фіброзом та цирозом. Гепатоцелюлярний некроз не є провідною ознакою. Імунофлюоресцентний аналіз свідчить про переважання IgM у портальних тріадах та накопичення IgM. У портальних тріадах домінують CD4⁺-T-лімфоцити, однак у ушкодженні епітелію, можливо, беруть участь CD8⁺-лімфоцити. У холангіоцитах підвищена експресія HLA-DR3-антигену, що асоційовано з аутоімунними процесами.

Патогенез первинного біліарного цирозу печінки невідомий, але поєднання з аутоімунними синдромами дозволяє припустити його аутоімунне походження. У пацієнтів часто виявляють циркулюючі імунні комплекси в крові, порушення в системі комплементу та майже завжди — антимітохондріальні антитіла.

Антимітохондріальні антитіла (АМА) виявляють методом імунофлюоресценції, як антиген використовують клітини з великою кількістю мітохондрій. АМА при первинному біліарному цирозі визначають у 80—100% випадків. Вони належать до IgM, їхній титр не корелює зі ступенем клінічних проявів та, на відміну від інших захворювань, є стабільним тривалий час. Якщо титр АМА перевищує 1 : 256, виникає підозра на первинний біліарний цироз. Іноді АМА виявляють при позапечінкових порушеннях прохідності жовчовивідних шляхів, якщо їхній титр підвищений протягом кількох місяців — при ревматоїдному артриті, транзиторно — при медикаментозній жовтяниці. За відсутності АМА ймовірність діагнозу первинного біліарного цирозу незначна. Відрізняють чотири типи АМА: 1) M₂-антитіла, які реагують з компонентом піруватдегідрогенази, що міститься на внутрішній мітохондріальній мембрані. Ці антитіла переважно взаємодіють з клітинами дистальних каналів

нирок; 2) M_1 -антитіла, які реагують з кардіоліпіном; 3) M_3 -антитіла, наявні при несправжньому вовчаку, спрямовані проти антигену, не пов'язаного із мембранами; 4) M_4 -антитіла до антигену, що є гіпотетичним, до сьогодні не виявленим, специфічні для первинного біліарного цирозу.

При первинному біліарному цирозі виявляють інші антитіла:

- а) антинуклеарні фактори (АНФ) — у 12—30% випадків;
- б) антитіла до гладеньких м'язів — у 19—50% випадків;
- в) антитіла до клітин шитоподібної залози — у 3—28% випадків;
- г) антитіла до епітелію жовчовивідних шляхів — у 75% випадків.

LE-клітини при первинному біліарному цирозі печінки зазвичай не визначають.

Ідентифікація вищезазначених антитіл не дозволяє відрізнити первинний біліарний цироз від вторинного. Антитіла до специфічного антигену тканини печінки виявити не вдалося. Активність комплементу при первинному біліарному цирозі печінки є нормальною або дещо підвищеною.

Концентрація циркулюючих імунних комплексів при первинному біліарному цирозі, як зазначалося, значно збільшена, їхня молекулярна маса більша, ніж при інших захворюваннях печінки. Антигени, що входять до складу імунних комплексів, не ідентифіковані.

Є дані, які свідчать про індукцію бластної трансформації лімфоцитів при їх стимуляції аутологічними екстрактами печінки та жовчю. Спостерігається також позитивний тест гальмування міграції лейкоцитів із застосуванням екстрактів печінки плода та дорослих осіб.

Клінічна картина первинного біліарного цирозу печінки характеризується повільним, а більше ніж у 50% випадків — безсимптомним перебігом. Типовими ознаками в цей період є свербіж, підвищена стомлюваність, посилення шкірної пігментації, артралгії, сухість кон'юнктиви та слизової оболонки порожнини рота. Жовтяниця та шлунково-кишкові кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу спостерігають рідко. Типовими ознаками в разі прогресування хвороби є гепато- та спленомегалія, шкірна гіперпігментація, лушпиння, ксантоми, телеангіектазії та на пізніх стадіях — виражена жовтяниця, петехії, пурпура й ознаки печінкової декомпенсації. Можуть спостерігатися прояви інших аутоімунних захворювань (синдром Шегрена — комбінація холестазу, сухості кон'юнктиви та слизової оболонки ротової порожнини, системний червоний вовчак, склеродермія, ревматоїдний артрит тощо). У деяких хворих наявна картина хронічного активного гепатиту з високим рівнем трансаміназів та лужної фосфатази.

Діагностика. Лабораторні дані при первинному біліарному цирозі печінки: підвищення рівня лужної фосфатази та γ -глутамілтранс-пептидази. Вміст загального білірубіну нормальний на початку захворювання, але із розвитком хвороби прогресивно збільшується. Типовою є гіперхолестеринемія. У пізні терміни хвороби виявляють неспецифічні показники печінкової недостатності. Холангіографія на початку хвороби в нормі, на пізніх стадіях виявляють деформацію жовчовивідних шляхів унаслідок захворювання.

Імунодіагностика первинного біліарного цирозу печінки полягає у визначенні видонеспецифічних та органонеспецифічних антитіл до компонентів внутрішньої мембрани мітохондрій у високому титрі. Ці антитіла визначають і при інших аутоімунних захворюваннях, але в низькому титрі в 10% хворих з первинним біліарним цирозом вони відсутні. Визначають і інші аутоантитіла, але вони не мають діагностичного значення. Неінформативні такі імунологічні показники, як циркулюючі імунні комплекси, порушення функціонування системи комплементу та лімфоцитів.

Первинний біліарний цироз печінки слід диференціювати від хронічного холестазу, який спричинює хлорпромазин чи інші медикаменти. Він не супроводжується прогресуючим руйнуванням жовчовивідних шляхів та зникає після відміни препарату. Печінковий саркоїдоз може маскуватися первинним біліарним цирозом, але АМА в цьому разі відсутні. У пацієнтів з первинним біліарним цирозом виникає реакція “трансплантат проти хазяїна”, але базальна мембрана жовчних проток залишається інтактною. Відторгнення печінкового алогрансплантата іноді супроводжується негнійним деструктивним холангітом.

Перебіг первинного біліарного цирозу характеризується зазвичай прогресивністю з метаболічним ураженням кісток, що призводить до хронічної печінкової недостатності. Тривалість життя з моменту встановлення діагнозу різна. У пацієнтів із безсимптомним перебігом може бути нормальна тривалість життя, а при клінічно виражених формах у середньому вона становить 12 років. Слід зазначити, що пацієнти з пізніми стадіями хвороби є кандидатами на трансплантацію печінки. У разі вдалої трансплантації прогноз сприятливий.

Лікування первинного біліарного цирозу печінки включає медикаментозну симптоматичну терапію із призначенням аніонобмінних смол (для зменшення свербежу) та жиророзчинних вітамінів для корекції харчування. Кортикостероїди протипоказані через імовірність метаболічних уражень кісток, що ускладнює перебіг захворювання. Єдиним лікувальним заходом у хворих із кінцевою стадією захворювання є трансплантація печінки.

ПЕРВИННИЙ СКЛЕРОЗИВНИЙ ХОЛАНГІТ

Первинний склерозивний холангіт — захворювання нез'ясованої етіології, яке характеризується запаленням та фіброзом як внутрішньопечінкових, так і позапечінкових жовчних проток.

Клінічно хвороба проявляється найчастіше в молодих осіб, рідше її діагностують у дітей та осіб середнього віку, часто вона супроводжується хронічним запаленням кишечника (зазвичай із виразковим колітом). Захворювання може прогресувати з розвитком біліарного цирозу, холангіокарцином.

Клінічна картина характеризується наявністю симптомів, подібних до таких при будь-яких хронічних печінкових хворобах, що перебігають із холестазом. Можуть виникати гарячка та біль у животі, що спричинюються приєднанням гострого бактеріального холангіту. Прояви запального процесу в кишечнику можуть бути вираженими, слабкими або зовсім відсутніми. Позапечінкові прояви нетипові. Лабораторні показники — як при біліарному цирозі. На відміну від останнього, АМА в крові не виявляються.

Діагностиці первинного склерозивного холангіту сприяє холангіографія, за допомогою якої виявляють звивистість, ділянки розширення та звуження як позапечінкових, так і внутрішньопечінкових жовчних проток.

Дані біопсії печінки діагностичного значення не мають: визначають наявність фіброзно-облітеруючих змін.

Захворювання слід відокремлювати від вторинних порушень відтоку жовчі за наявності конкрементів або новоутворень.

Лікування хворих на первинний склерозивний холангіт симптоматичне. Найчастіше призначають антибіотики. Протизапальні засоби неефективні. За наявності ділянок вираженої обструкції печінкових жовчних проток проводять паліативне хірургічне лікування. Пацієнтам на пізніх стадіях захворювання, які не мали попередніх хірургічних втручань, рекомендують трансплантацію печінки.

АЛКОГОЛЬНА ГЕПАТОПАТІЯ

У цю групу захворювань об'єднано низку різних за клінікою та патоморфологією захворювань зі спільною етіологією — пригальне вживання спиртних напоїв.

Надлишкове надходження етилового спирту спричинює максимальне навантаження метаболічних шляхів його деградації в печінці — систему алкогольдегідрогенази, мікросомну етанолоксидивну систему

та систему каталази, що перетворює орган на основну мішень дії отрути.

Ушкодження печінки зумовлено перш за все прямою гепатотоксичною дією алкоголю та його метаболітів, але існує думка, що алкоголь, ще є й пусковим механізмом імунологічно зумовлених реакцій гіперчутливості.

Зокрема алкоголь порушує функції мононуклеарів печінки (клітин Купфера). На пізніх стадіях імунологічні механізми ураження печінки виступають на перший план, а токсична дія алкоголю відступає на другий.

Вирізняють шість форм, або стадій, клініко-морфологічних ознак алкогольного ураження печінки: гепатомегалія, жирова дистрофія, гепатит, фіброз, цироз та рак печінки.

З клінічної точки зору найбільший інтерес становить алкогольний жировий гепатоз, алкогольний гепатит і цироз печінки.

Жировий гепатоз (стеатоз печінки, жирова дистрофія, жирова інфільтрація печінки) — добре окреслена морфологічно та клінічно форма захворювання, що характеризується накопиченням жиру в печінці.

Гострий алкогольний гепатит — клініко-морфологічний варіант алкогольного ураження печінки, унікальна токсико-запальна реакція печінки у відповідь на ушкодження етанолом.

Хронічними формами алкогольного гепатиту в осіб, які перенесли гострий алкогольний гепатит, є хронічний персистувальний алкогольний гепатит та хронічний активний алкогольний гепатит.

Хронічний персистувальний алкогольний гепатит визначають в осіб, які не відмовилися від вживання алкоголю та в яких не відбувається еволюції в цироз печінки.

Хронічний активний алкогольний гепатит прогресує в цироз печінки навіть за умов повної абстиненції.

Алкогольний цироз печінки найчастіше розвивається через повторні атаки гострого алкогольного гепатиту або, обминаючи стадію гострого алкогольного гепатиту, на фоні систематичного зловживання алкоголем протягом багатьох років.

Гепатоцелюлярний рак — кінцевий етап прогресування алкогольної гепатопатії. У хворих на алкогольний цироз він розвивається в 10,7—11,5 % випадків.

Участь імунологічних механізмів у патогенезі алкогольних захворювань печінки підтверджується можливістю трансформації алкогольного гепатиту в алкогольний цироз печінки за умов повної абстиненції та повноцінного харчування. Про участь

імунологічних механізмів при зазначеній патології свідчить такий факт, як трансформація алкогольних захворювань печінки в хронічний активний гепатит.

Непрямим доказом участі імунологічних механізмів у патогенезі алкогольних захворювань печінки є ефективність кортикостероїдної терапії, зокрема при гострому алкогольному гепатиті.

Однією з характерних гістологічних ознак гострого алкогольного гепатиту є інфільтрація печінкової тканини полінуклеарними лейкоцитами (нейтрофілами) як реакція на алкогольний гіалін або у відповідь на пряме ушкодження алкоголем печінкових клітин. У хворих на гострий алкогольний гепатит лімфоцити, які стимулюються алкогольним гіаліном, секретують хемотаксичний гранулоцитарний фактор, що стимулює інфільтрацію гранулоцитами.

Однак у таких хворих клітинна інфільтрація може зумовлюватися не тільки полінуклеарними лейкоцитами, а й лімфоцитами. При гострому алкогольному гепатиті часто зустрічається мононуклеарна інфільтрація.

Як і за умов хронічного активного гепатиту, абсолютний вміст Т-клітин у периферійній крові зменшується, а в тканині печінки при алкогольних її ураженнях — збільшується.

Алкогольний гіалін має антигенні властивості, але через неможливість отримання очищених його фракцій не встановлено, чи сам він є антигеном, чи його складники (клітинні мембрани, ядерні частинки тощо). Імунологічні реакції до алкогольного гіаліну опосередковані гуморальними та клітинними механізмами.

У хворих на алкогольний цироз підвищується вміст циркулюючих антитіл (переважно IgA) до гіаліну. Алкогольний гіалін пригнічує міграцію лейкоцитів периферійної крові, активує бластну трансформацію лімфоцитів. Порушення гуморального імунітету при алкогольних ураженнях печінки виражені досить яскраво. Підвищений рівень IgA в сироватці крові, зумовлений впливом алкоголю на клітини імунної системи травного тракту, у хворих на алкоголізм з неушкодженою печінкою при подовженні абстиненції в даній ситуації знижується. У сироватці крові хворих на алкогольний цироз визначають підвищення рівня імуноглобулінів з переважним підвищенням вмісту не тільки IgA, а й IgG. Рівень IgM підвищується рідко. Причини гіперімуноглобулінемії пов'язують із впливом хронічної інфекції (бактеріальної та вірусної), харчових і тканинних антигенів. Алкоголь сприяє надходженню антигенів до лімфоїдних клітин тонкої кишки, які виробляють IgA. У таких хворих визначають недостатність регуляторної активності Т-лімфоцитів та поліклональну активацію В-клітин незалежно від регуляції Т-клітинами.

При алкогольному ураженні печінки визначають різні аутоантитіла, і перш за все — до алкогольного гіаліну: ті, що реагують виключно з алкогольним гіаліном і лейкоцитами, та ті, що реагують з алкогольним гіаліном та плазматичними ядерними мембранами. В алкогольному гіаліні визначено відповідні антигенні детермінанти.

Крім того, у хворих на гострий алкогольний гепатит з'являються антитіла до жовчного протеїну, ДНК та до антигенів мембран цитоплазми, до гладеньких м'язів. Останні належать до IgG (рідше — IgM), не мають видової та органної специфічності. Антимітохондріальні антитіла в таких хворих виявляють рідко. У 75% хворих визначають антитіла до нативної ДНК, що свідчить про фізіологічну реакцію на її вивільнення.

Є дані щодо ролі імунних комплексів у розвитку алкогольного гепатиту та активного цирозу печінки. У сироватці крові виявлено циркулюючі імунні комплекси, які містять IgA та C1q, або IgG та IgA. Але при алкогольній жировій інфільтрації печінки та неактивному цирозі зазначені імунні комплекси відсутні. Підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів частіше поєднується зі збільшенням кількості IgA. Їхнє відкладання відбувається в синусоїдах печінки між вистильними клітинами.

Порушення клітинного імунітету при хронічному алкоголізмі мають важливе значення, функції лімфоцитів змінюються під час повторного контакту з антигеном. Це проявляється або тим, що самі лімфоцити безпосередньо ушкоджують клітини, або тим, що вони виробляють біологічно активні речовини, які впливають на прилеглі клітини.

У хворих з алкогольним ураженням печінки знижується реакція на внутрішньошкірне введення різних антигенів та пригнічується шкірна чутливість до динітрохлорбензолу.

У хворих на гострий алкогольний гепатит шкірні тести поступово нормалізуються за клінічного та гістологічного поліпшення.

Однак при тяжких алкогольних ураженнях печінки пригнічення реактивності шкіри може розвинути й через глибокі метаболічні порушення.

Визначено сенсibilізацію лімфоцитів до ліпопротеїду печінки та до алкоголю в реакції бластної трансформації у хворих на алкогольний гепатит та цироз печінки. Вважають, що сенсibilізовані зазначеними речовинами лімфоцити виділяють лімфокіни, які активують макрофаги, що набувають цитотоксичних властивостей. При цьому печінково-специфічний ліпопротеїд є основним антигеном, що запускає імунологічні реакції, включення яких у патогенез відбувається на стадії гепатиту. Визначають гальмування РБТЛ

стимульованої ФГА, у цих самих хворих. Слід зазначити, що як стимуляція, так і гальмування РБТЛ при гепатопатіях виражена помірно, хоча спостерігається в багатьох хворих. При гострому алкогольному гепатиті інтенсивність стимуляції РБТЛ корелює з кількістю алкогольного гіаліну. Таким чином, алкогольний гіалін відповідає за сенсibilізацію лімфоцитів. У цьому разі, на відміну від алкогольного гепатозу та неактивного алкогольного цирозу печінки, РБТЛ також стимулюється алкоголем та ацетальдегідом. Кількість циркулюючих лімфоцитів зменшена. Знижується вміст Т-лімфоцитів, кількість В-лімфоцитів залишається незмінною. У печінкових біоптатах хворих на гострий алкогольний гепатит кількість Т-клітин збільшена. Вважають, що такі клітини активновані, попередньо сенсibilізовані. Крім того, у біоптатах виявляють нульові лімфоцити, здатні здійснювати антитілозалежний лізис клітин-мішеней за відсутності комплементу. Нульові лімфоцити виявляють у хворих із будь-якими формами алкогольного ураження печінки.

Гальмування РБТЛ, стимульованої фітогемаглютиніном (ФГА), спостерігається як при гострому алкогольному гепатиті, так і при цирозі печінки. Гальмування мітогенної реакції спричинюється як самими лімфоцитами, так і циркулюючими факторами. Останнє підтверджується тим, що ізольовані лімфоцити хворих на алкогольний цироз печінки в РБТЛ дають ослаблену мітогенну реакцію, у той час як мітогенний ефект лімфоцитів здорових осіб у сироватці крові хворих на алкогольний цироз значно пригнічений.

Про переважну сенсibilізацію лімфоцитів *in vivo* до власної печінки чи її компонентів свідчить стимуляція аутологічним гомогенатом печінки РБТЛ, яка спостерігається у хворих на гострий алкогольний гепатит та відсутня в здорових осіб, а також у хворих із алкогольним неактивним цирозом печінки та жировим гепатозом.

Гомологічний печінковий антиген стимулює РБТЛ у хворих на гострий алкогольний гепатит та цироз печінки.

Методом електронної мікроскопії виявлено інфільтрацію лімфоцитами печінки при гострому алкогольному гепатиті. Вважається, що Т-лімфоцити сенсibilізовані до печінкового антигену.

Як зазначалося, кількість В-лімфоцитів при алкогольних гепатопатіях не змінюється, однак підвищується функціональна активність цих клітин, про що свідчить посилення продукції IgA та IgG у хворих на алкогольний гепатит і цироз печінки.

Лабораторні зміни, що підтверджують участь клітинного імунітету в патогенезі алкогольних гепатопатій, можуть бути критерієм

активності процесу. До таких показників, крім зазначених вище, належить реакція гальмування інтенсивності РБТЛ у відповідь на додавання ацетальдегіду, яку спостерігають лише у хворих на гострий алкогольний гепатит і не визначають в осіб з алкогольним жировим гепатозом та алкогольним цирозом печінки. Це пов'язують із вивільненням під впливом ацетальдегіду факторів, що інгібують лейкоцити, синтез яких корелює із гістологічно виявленою кількістю алкогольного гіаліну.

При активних формах алкогольних уражень виявляють лімфокіни і монокіни: у разі додавання очищеного алкогольного гіаліну до культури лімфоцитів у хворих на гострий алкогольний гепатит спостерігають утворення медіаторів цитотоксичного, бластогенного та фіброгенного впливу, що гальмують міграцію лейкоцитів, фактори переносу, хемотаксичного фактора. Додавання до культури лімфоцитів екстрактів з печінки, алкоголю або ацетальдегіду спричинюють ті самі ефекти, але вони менше виражені. Утворення лімфокінів підтверджує сенсibiliзацію лімфоцитів до них *in vivo*. Існує думка, що ацетальдегід деполімеризує білки печінки з розвитком сенсibiliзації до них.

Важливе значення має антитілозалежний клітинний імунітет, пов'язаний із функціональною активністю К-клітин. Є дані щодо участі К-клітин та системи комплементу в ураженні гепатоцитів при алкогольних гепатопатіях.

Виділяють такі етапи включення імунологічних механізмів у патогенезі алкогольних уражень печінки:

1. Впливаючи на гепатоцити, алкоголь спричинює ушкодження алкогольного гіаліну, вихід змінених органел з гепатоцитів, що призводить до сенсibiliзації Т-лімфоцитів. При повторному контакті з антигеном сенсibiliзовані лімфоцити спричинюють пряму цитотоксичну дію на клітину або сприяють вивільненню біологічно активних факторів — лімфокінів, що беруть участь в імунологічних реакціях.

2. Частина Т-клітин впливає на В-лімфоцити, що зумовлює синтез останніми антитіл до алкогольного гіаліну, змінених білків та ліпопротеїну печінки, які входять до складу мембран гепатоцитів. Антитіла з'єднуються з антигенами на поверхні гепатоцитів, і далі у діє вступають К-клітини, що містять на своїй мембрані рецептори до Fc-фрагмента імуноглобулінів. Вони лізують гепатоцити, вкриті антитілами.

3. У крові накопичуються імунні комплекси, які складаються з алкогольного гіаліну й антитіл до нього. Імунокомплексні механізми теж беруть участь у розвитку алкогольних гепатопатій.

Нині доведено роль спадкових механізмів у розвитку алкогольних уражень печінки. Відомо, що в 50% хворих на алкоголізм, незважаючи на тривалий алкогольний анамнез, алкогольний цироз печінки не розвивається взагалі. Крім того, алкогольний гепатит перебігає роками без прогресування в цироз печінки, а може прогресувати дуже швидко, незважаючи на відмову від алкоголю. Доведено особливу схильність до розвитку алкогольного цирозу печінки в жінок — носіїв HLA-B8. В осіб, що страждають на алкогольний гепатит, теж частіше виявляють HLA-B8.

Між тим, спостерігають відмінності в частоті розвитку алкогольних гепатопатій залежно від національності, етнічних груп, географічних зон тощо. Так, у країнах Скандинавії алкогольний цироз печінки частіше розвивається в осіб з HLA-BW40, у Чілі — з HLA-B5 та HLA-B13, в Японії — HLA-CW3, в Австралії — HLA-DR2 та HLA-DR3.

Зазначене різномаяття пов'язане з особливостями системи HLA в осіб, що належать до різних національностей та етнічних груп і мешкають у різних регіонах земної кулі.

З'ясовано роль і генетичні особливості ферментів, які беруть участь у метаболізмі етанолу в різних індивідуумів. Зокрема під генетичним контролем перебуває ізоферментний спектр алкоголь-дегідрогенази (АДГ), різний у представників різних рас та окремих індивідуумів. АДГ, як відомо, каталізує реакцію окиснення етанолу в ацетальдегід. Численними дослідженнями доведено, що ізоферменти АДГ з високою активністю (атипова АДГ) переважно зустрічаються в представників монголоїдної раси, спричинюючи високу їх чутливість до дії етанолу в зв'язку зі швидким накопиченням ацетальдегіду. Останній спричинює надмірний викид катехоламінів, інгібує гладенькі м'язи, що призводить до периферійної вазодилатації, справляючи прями́й гепатотоксичний вплив.

Під генетичним контролем також перебуває активність альдегід-дегідрогенази (АлДГ), що каталізує окиснення ацетальдегіду, який утворюється в першій фазі метаболізму етанолу, в ацетат (оцтову кислоту), що далі перетворюється на ацетил-коензим А. Останній майже весь окиснюється в циклі Кребса до вуглекислого газу та води.

У представників монголоїдної раси поряд із високою активністю АлДГ визначається низька активність АлДГ. У європеоїдів, навпаки, низька активність АлДГ поєднується з високою активністю АлДГ. Особливості ферментної активності визначають різну чутливість до алкоголю в різних етнічних групах.

Підвищена чутливість особливо чітко спостерігається при першому контакті з алкоголем, що супроводжується високим рівнем ацетальдегіду в крові та пов'язується із вираженими вегетосудинними реакціями. Такі самі реакції спричинює антабус, що застосовують для лікування хронічного алкоголізму. Він є інгібітором АлДГ. Яскрава реакція на перше приймання алкоголю (жар, тремтіння, серцебиття, пітливість) може спричинити почуття огиди до нього. Цим і пояснюється низький відсоток хворих на алкоголізм серед осіб монголоїдної раси порівняно з європеїдами. Але подолання первинної реакції в монголоїдів швидко призводить до розвитку алкоголізму.

Встановлено також, що ацетальдегід є одним з інгредієнтів тютюнового диму. Тютюнопаління посилює токсичний вплив на печінку. Таким чином, алкоголь може безпосередньо токсично впливати на печінку, спричинюючи всю гаму її ураження до розвитку цирозу печінки, незважаючи на повноцінне харчування і адекватне засвоєння їжі та за відсутності аліментарних трофічних розладів.

Морфологія. Патогномонічних морфологічних ознак алкогольних уражень печінки немає. Однак існує низка змін, характерних для гепатопатій, спричинених етанолом. До них належать:

1. Розростання гладенької ендоплазматичної сітки (ЕПС) та зміни гранулярної ЕПС, що полягають у відокремлюванні рибосом від трубчастих утворень, розширенні останніх та утворенні пухирців.

2. Ураження мітохондрій: зміна їхніх розмірів, форми, щільності матриксу, наявність деформації крист і кристалічних включень у матриксі.

3. Збільшення кількості пероксисом, що містять каталазу, наявність ліполізосом (лізосом, які містять жир).

4. Наявність надлишку ДНК і ядерної РНК, особливо в тих клітинах, що містять алкогольний гіалін.

Різноманіття морфологічних змін гепатоцитів (адаптивних, дегенеративних, регенеративних) більшою мірою пояснює поліморфізм ушкоджень печінки, властивий алкогольним ураженням.

Жир відкладається в печінці у вигляді крапель, ліпосом або вакуолей, утворених з ЕПС, жирових "кіст", які утворюються після злиття кількох клітин та оточені, як правило, запальним валом (жирова гранульома).

Холестаз завжди асоційований зі змінами органел гепатоцитів – зникненням мікроворсинок клітин розширених жовчних каналів, збільшенням везикул пластинчастого комплексу (апарату Гольджі), розростанням гладенької ЕПС.

Ушкодження гепатоцитів пояснює розвиток внутрішньочасточкового та портального запалення. Запальними клітинами при алкогольних ураженнях печінки можуть бути як нейтрофільні гранулоцити, так і лімфоцити.

Надлишок колагенових волокон спричинює фіброз.

Згідно із сучасними уявленнями, еволюція алкогольних уражень печінки є ланцюгом послідовних форм ураження:

1. Алкогольна гепатомегалія.
2. Жировий гепатоз.
3. Алкогольний гепатит.
4. Фіброз печінки:
 - а) мікронодулярний;
 - б) макронодулярний.
5. Гепатоцелюлярна карцинома.

При алкогольній гепатомегалії морфологічне дослідження за допомогою світлової мікроскопії не виявляє патологічних змін, тоді як електронно-мікроскопічне дослідження дає змогу побачити зміни розмірів і форми мітохондрій, а також гіпертрофію ЕПС.

Для жирового гепатозу характерні дифузне ожиріння гепатоцитів, відкладання жиру, найвираженіше у центральних відділах печінкових часточок.

Гістологічні ознаки алкогольного гепатиту дуже різноманітні: ушкодження гепатоцитів (балонна білкова дистрофія, некроз), наявність алкогольного гіаліну (тілець Меллорі), запальна інфільтрація, фіброз, ожиріння гепатоцитів, іноді — ознаки холестазу. Надлишкове фіброзоутворення довкола печінкових вен — перивенулярний склероз — свідчить про ризик переходу початкових форм уражень печінки в цироз.

Мікронодулярний цироз характеризується розвитком фіброзних септ, що поєднують центральні відділи часточок з портальними трактами. Прогресування патологічного процесу характеризується прогресуючим фіброзоутворенням, при цьому вузли різняться за розмірами і формою.

Макронодулярний цироз — заключна стадія циротичного ураження печінки, яка характеризується наявністю септ різних розмірів, значних ділянок колапсу печінкової тканини. На цій стадії вже не має значення, продовжує хворий зловживати алкоголем, чи відмовився від нього, бо процес прогресує самостійно. При цьому цироз втрачає будь-які характерні особливості та не відрізняється від цирозу іншої етіології.

Клінічна картина. Алкогольна гепатомегалія перебігає безсимптомно. Жировий гепатоз теж може перебігати безсимптомно, але іноді

виявляють прояви астеновегетативного синдрому та незначний біль у правому підребер'ї. Основний симптом — гепатомегалія. Селезінка не збільшується. Показники функціональних проб печінки звичайно нормальні, у деяких випадках — незначне збільшення активності трансаміназ у сироватці крові, активність γ -глутамілтранспептидази теж дещо підвищена. Іноді виявляють гіперліпідемію.

Особлива форма ожиріння печінки — так зване масивне ожиріння (huge fatty liver). Маса органа досягає 3—5 кг. Захворювання перебігає з ознаками печінковоклітинної недостатності та холестазу, можливі розвиток печінкової коми та смерть хворого.

Однією з форм ожиріння печінки є синдром Lieve, за якого на тлі жирового гепатозу визначається виражена гіперліпідемія й ознаки гемолітичної анемії. Перебігає як гострий алкогольний гепатит.

Алкогольний гепатит поділяють на гострий і хронічний, хоча у сучасній літературі така градація відсутня.

Гострий алкогольний гепатит (ГАГ) має дуже яскравий перебіг. Спостерігаються підвищення температури тіла, біль у правому підребер'ї, диспептичні явища, жовтяниця, часто з холестазом. Є ознаки портальної гіпертензії, печінковоклітинної недостатності. Перебіг захворювання подібний до такого при гострому вірусному гепатиті В, але відсутній продромальний період. В усіх випадках ГАГ виявляється гепатомегалія, консистенція печінки може бути як м'якою, так і щільною, спостерігається болючість під час її пальпації. Можливі спленомегалія та симптоми портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу), поява периферійних набряків. Лабораторно — лейкоцитоз зі зсувом нейтрофільної формули вліво, анемія (завжди спостерігається гемолітичний компонент). Мають місце гіпербілірубінемія, незначна гіперферментемія, гіперліпідемія та гіперхолестеринемія. Хронічний алкогольний гепатит перебігає звичайно безсимптомно, виявляється лише помірна гепатомегалія. Показники печінкових проб не змінені.

Частота цирозу печінки серед алкогольних уражень становить 3%. При такій етіології цирозу переважають ознаки портальної гіпертензії. Схильність до спонтанної ремісії виражена більше.

Гепатоцелюлярна карцинома формується в 5—15% хворих на алкогольний цироз печінки (головним чином макрондулярний).

Діагноз алкогольних уражень печінки базується на "алкогольному анамнезі", наявності позапечінкових ознак зловживання алкоголем (поліневрити, кардіопатія, енцефалопатія тощо), органічних змінах. Мають значення дані прижиттєвого морфологічного дослідження тканини печінки, сонографії, лапароскопії.

Прогноз алкогольного ураження печінки залежить від стадії патологічного процесу. Він поступово прогресує в разі продовження вживання алкоголем. Відмова від алкоголю значно покращує самопочуття, можливий зворотний розвиток захворювання (за винятком найтяжчих кінцевих форм цирозу печінки та гепатокарциноми).

Смерть настає при фульмінантному перебігу ГАГ, масивному жировому гепатозі, цирозі печінки та гепатоцелюлярній карциномі. Основні причини смерті — печінкова недостатність, ускладнення портальної гіпертензії, інτερкурентні інфекції.

Лікування всіх форм алкогольних гепатопатій потребує абсолютного утримання від вживання алкоголю.

При алкогольній гепатомегалії має значення раціональне харчування з достатнім вмістом білка, вітамінотерапія (головним чином групи В).

При жировому гепатозі доцільно зменшити загальну енергетичну цінність раціону. Ефективним препаратом є есенціале внутрішньовенно по 10—20 мл у 250—500 мл 5% розчину глюкози крапельно 2—3 рази на добу або per os по 2 капсули 2—3 рази на добу під час їли. Курс лікування — 2—3 міс. Лікування гепатопротекторами, десинтоксикаційна терапія та діуретичні засоби доцільні при ГАГ.

Лікування цирозу печінки алкогольного генезу не відрізняється від такого при інших цирозах.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Ушкодження печінки можуть спричинюватися лікарськими засобами. Деякі з них справляють пряму гепатотоксичну дію, вплив інших зумовлений реакціями гіперчутливості. В останньому випадку уразлива дія медикаментів проявляється з часом та не залежить від дози.

Медикамент або його метаболіт може взаємодіяти з компонентами клітинних мембран печінки або руйнувати “свій” антиген. У будь-якому разі йдеться про появу нового антигену, який сприймається як “чужий”.

Запальні явища зазвичай зникають після відміни препарату, але зрідка виникає хронічний активний гепатит, який не відрізняється за клінічними та імунологічними ознаками від аутоімунного хронічного активного гепатиту. Ураження печінки можуть спричинювати туберкулозостатичні, психофармакологічні препарати, інгібітори моноаміноксилази, антибіотики, сульфаніламідні препарати, засоби цитостатичної та імуносупресивної дії, стероїдні анаболічні препарати й

естрогени, засоби, які знижують вміст глюкози в крові, наркотичні засоби, парацетамол, цинкофен тощо.

Найчастішою причиною медикаментозних уражень печінки є застосування **туберкулостатичних препаратів**. Такі препарати, як ізоніазид, ПАСК та їхні похідні (препарати I ряду), спричинюють печінкові ушкодження рідше за резервні антибактеріальні засоби — пірозинамід, етіонамід, етоксид, етамбутол тощо (препарати II ряду).

Препарати I ряду зазвичай спричинюють патологічний стан, подібний до гострого гепатиту В з альтеративними змінами в гепатоцитах, запальною інфільтрацією всередині печінкових часточок та портальних трактів. Характерні активація і проліферація зірчастих ендотеліоцитів. У деяких хворих спостерігається ураження жовчних проток — катаральний холангіт, іноді — обтурувальний холангіт і проліферацією жовчних проток у портальних полях. Зрідка виявляють “ожиріння” гепатоцитів.

Клінічні прояви можуть виникати вже в перший тиждень застосування препарату, але зазвичай вони з’являються пізніше — від 2—3-го тижня до 3—6-го місяця тощо. Жовтяниці передують переджовтяничний період, що триває 1—5 тиж, протягом якого спостерігається загальна слабкість, нудота, іноді — гарячка, артралгія, шкірний висип. Виражені алергійні прояви, такі як шкірний висип, гарячка, свербіж шкіри, артралгії, лімфаденопатія, еозинofilія, найхарактерніші для уражень печінки, спричинених ПАСК. У період розгорнутої клінічної симптоматики спостерігають гепатомегалію, жовтяницю. Під час біохімічного дослідження сироватки крові виявляють гіпербілірубінемію, гіпераміноотрансфераземію, підвищення рівня лужної фосфатази, зниження вмісту факторів згортання крові, зміни показників колоїдних проб тощо.

При ураженні печінки туберкулостатичними засобами II ряду спостерігають клінічні ознаки, подібні до таких при вірусному гепатиті В, але найчастіше без переджовтяничного періоду.

Припинення специфічного лікування сприяє згасанню гепатиту та одужанню. Масивний некроз печінки та гепатоцелюлярна недостатність виникають лише в 10% випадків. Одним з наслідків гострого гепатиту, спричиненого туберкулостатичними засобами, є формування хронічного гепатиту та цирозу печінки.

Серед психофармакологічних препаратів до ураження печінки найчастіше призводять похідні фенотіазину, у першу чергу аміназин, ніаламід (антидепресант). Спостерігають зміну структури печінки, як при холестатичному гепатозі. При цьому виявляють накопичення

компонентів жовчі в цитоплазмі гепатоцитів (внутрішньоклітинний холестаза), а в пізні терміни жовтяниці — змішаний холестаза. Застій жовчі спричинює альтерацію гепатоцитів, вторинний розвиток мезенхімально-клітинної реакції з утворенням інфільтратів усередині печінкових часточок і в портальних полях. Серед інфільтруючих клітинних елементів часто визначають еозинофіли. У третини хворих виявляють катаральний або обтурувальний холангіт, рідше (у 25% випадків) — проліферацію жовчних проток, рідко — перихолангіт.

Клінічні прояви гострого аміназинового гепатиту з'являються на 2—4-му тижні після першого приймання препарату. Іноді спостерігається переджовтяничний період (4—5 днів), коли з'являються загальні симптоми алергізації (артралгії, шкірний висип, гарячка, лейкопенія, еозінофілія). Шкірний свербіж, як правило, виникає в разі появи жовтяниці, іноді раніше. Гепатомегалія зазвичай не шражена.

У жовтяничний період на перше місце виступає холестатичний синдром: шкірний свербіж, підвищення вмісту жирних кислот, β -ліпопротеїдів, холестерину, активності лужної фосфатази в сироватці крові. У цей період може спостерігатися субфебрилітет, прискорення ШОЕ, еозінофілія. Зазвичай жовтяниця триває кілька тижнів, але описані випадки тривалого перебігу аміназинового гепатиту (від кількох місяців до кількох років), при яких розвиваються проноси, гіпокоагулопатія, остеопороз. Найчастіше захворювання завершується олуванням, однак можлива еволюція аміназинового гепатиту в біліарний цироз печінки.

Інгібітори моноаміноксидази теж можуть спричинювати ураження печінки, морфологічно та клінічно подібні до такого при вірусному гепатиті В. Описано випадки фульмінантного перебігу таких гепатитів.

Захворювання починається зазвичай через 1 міс після початку застосування препарату, але іноді — через 1—4 тиж після його відміни.

Переджовтяничний період нетривалий і проявляється головним чином диспепсією, підвищення температури тіла не характерне. Жовтяниця виникає через 3—11 днів після початку захворювання та досягає максимуму до 2—4 тиж. Печінка збільшена та болюча при час пальпації, іноді буває спленомегалія. У разі прогресування патологічного процесу можливий розвиток асцити, поява шлунково-кишкової кровотечі. Летальність — 10—20%, смерть настає за певності явищ печінкової коми.

Гострий процес часто переходить у хронічне ураження печінки.

Антибіотики теж можуть бути причиною медикаментозного ураження печінки.

Еритроміцин у деяких випадках може спричинювати холестатичний гепатит. Морфологічні зміни полягають у появі ознак змішаного холестази (внутрішньоклітинного та внутрішньоканальцевого), інфільтрації портальних полів мононуклеарними клітинами з еозинофілами при мінімальному ушкодженні гепатоцитів. Жовтяниця частіше з'являється на 2-гу—21-шу добу лікування. Зазвичай їй передують анорексія, нудота, біль у животі. Печінка дещо збільшена, м'якої консистенції. Біохімічні зміни включають гіпербілірубінемію, підвищення активності лужної фосфатази (значне), помірну гіпераміноотрансфераземію. Часто спостерігають еозинофілію. Прогноз сприятливий: одужання настає зазвичай через 2—5 тиж (рідко — через 3 міс).

Препарати тетрациклінового ряду можуть зумовлювати транзиторне ожиріння печінки, яке спонтанно ліквідується після відміни антибіотика. Клінічні прояви та виражені зміни показників функціональних проб печінки відсутні. Тяжке ураження печінки може розвинути у вагітних при застосуванні препаратів тетрацикліну у великих дозах.

Рідко ураження печінки спричинюються левоміцетином, пеніциліном та його напівсинтетичними похідними.

Сульфаніламідні препарати уражують печінку у 0,6% випадків. Морфологічно при цьому виявляють дифузну запальну реакцію (іноді з утворенням гранульом), вогнищеві некрози гепатоцитів.

Клінічні симптоми частіше з'являються в перші тижні лікування у деяких випадках — на 6-му тижні й навіть пізніше. Початок гострий: гарячка, анорексія, нудота, блювання, іноді — шкірний висип. Жовтяниця з'являється через 3—6 діб (іноді пізніше — через 2 тиж). Печінка збільшується, стає чутливою під час пальпації. Під час біохімічного дослідження сироватки крові визначають гіпербілірубінемію, підвищення активності аміноотрансфераз, лужної фосфатази тощо. Смерть настає за наявності явищ печінкової коми, летальність досягає 10%. При сприятливому завершенні захворювання одужання настає повільно — кілька тижнів або місяців. Наслідком ураження може бути формування хронічного гепатиту або цирозу печінки.

Деякі препарати з цитотоксичною й імуносупресивною дією можуть бути причиною ураження печінки з відносно характерними для кожного з них ознаками ушкодження.

Найсильнішу гепатотропну дію справляє 6-меркаптопурин. Ураження печінки зустрічаються в 6—40% хворих, під час лікуван-

ня яких застосовують цей засіб. Морфологічно виявляють ділянки некрозу паренхіми, виражену інфільтрацію нейтрофілами, лімфоцитами, ознаки холестазу. Клінічні симптоми з'являються між 1-м та 2-м місяцем від початку лікування. Виявляють жовтяницю, збільшення й болючість печінки, ураження слизової оболонки рота, лейкопенію, у сироватці крові — гіпербілірубінемію, підвищення рівнів амінотрансфераз та лужної фосфатази. Частіше відміна препарату сприяє швидкому одужанню, рідше — настає смерть при явищах печінкової коми.

Метотрексат під час застосування може спричинити функціональні відхилення (зниження кліренсу бромсульфалеїну), гіперферментемію, морфологічні зміни в печінці (ожиріння та білкову дистрофію гепатоцитів, фіброз). Іноді ці зміни з'являються вже в перші дні вживання препарату, у разі його відміни мають зворотний характер. У разі тривалого лікування метотрексатом ураження печінки прогресує, що в деяких випадках призводить до формування цирозу печінки. Застосування азатіоприну рідко зумовлює холестатичний гепатит.

Анаболічні стероїди можуть спричинювати функціональні печінкові порушення (зниження кліренсу бромсульфалеїну) з високою вагомністю, однак клінічні ознаки ушкодження органа виникають нечасто. Морфологічні ознаки таких ушкоджень — змішаний (внутрішньоклітинний та внутрішньоканальцевий) холестаз, дегенерація окремих гепатоцитів та майже повна відсутність запальної реакції. Клінічні прояви можуть з'являтися лише через місяць від початку терапії. Найважливіша ознака — жовтяниця, якій випадково передують астеноневротичний та диспептичний синдроми. Встановлюють збільшення печінки в розмірах, шкірний свербіж. Під час біохімічного дослідження визначають гіпербілірубінемію, підвищення рівня трансаміназ при майже нормальному значенні рівня лужної фосфатази. Прогноз здебільшого сприятливий, дуже рідко спостерігається розвиток біліарного цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми.

Ураження печінки може бути пов'язане із застосуванням естрогенів, тим більше, що їх використовують, зокрема, як пероральні контрацептиви, досить тривало та в значних дозах. Морфологічно ці препарати спричинюють розвиток централобулярних некрозів, ознаки холестазу при дуже слабкій запальній інфільтрації. Клінічні ознаки, які розвиваються через 2 тиж — кілька місяців після початку застосування препарату головним чином визначають як диспептичний синдром. Іноді приєднуються жовтяниця та шкірний свербіж. Після відміни препаратів патологічний процес згасає протягом кількох

тижнів. Описано випадки розвитку пухлин, тромбозу ворітної вени та синдрому Бадда—Кіарі — вторинного порушення відтікання крові від печінки в жінок, що вживали ці препарати.

Серед засобів, які знижують вміст глюкози в крові, ураження печінки спричинюють сульфаніламідні препарати (бутамід тощо). Зазвичай розвивається гепатит, що перебігає з ознаками холестазу. Крім цього, морфологічно виявляють вогнищеві некрози гепатоцитів, у деяких випадках — портальну інфільтрацію. Клінічні симптоми ураження печінки з'являються в різні терміни від початку терапії — від 1 міс до 2 років.

Виникають жовтяниця, гепатомегалія, шкірний свербіж, які часто поєднуються з ураженнями інших органів і систем організму — шкіри, міокарда, кісткового мозку (тромбоцитопенія, агранулоцитоз тощо). Під час біохімічного дослідження сироватки крові виявляють гіпербілірубінемію, підвищення активності лужної фосфатази, гіперхолестеринемію та підвищення рівнів амінотрансфераз, зміни показників колоїдних проб.

Прогноз захворювання залежить від ступеня вираженості цитолітичного синдрому. Якщо домінує холестатичний синдром, відміна препарату здебільшого сприяє швидкому одужанню. Наявність цитолітичного синдрому не виключає смертельного наслідку при явищах печінкової коми.

Серед наркотичних засобів ураження печінки спричинює фторотан, летальність — 40 % на 35 000 наркозів. Морфологічно при фторотановому ураженні печінки визначають масивний некроз її паренхіми, інфільтрацію портальних полів. Клінічно на 2-гу—5-ту добу після наркозу з'являються жовтяниця, анорексія, нудота, блювання, сильний біль у животі. Жовтяниці зазвичай передують гарячка, озноб, шкірний висип, артралгія. У периферійній крові — лейкоцитоз, еозинофілія. У разі прогресування захворювання можуть з'явитися блювання “кавовою гущею”, асцит, набряки, симптоми ниркової недостатності, сонливість, ознаки печінкової коми.

Парацетамол (ацетамінофен) у терапевтичних дозах, як правило, не спричинює ураження печінки. Призначення підвищених доз в окремих випадках призводить до розвитку масивного некрозу паренхіми печінки, що клінічно перебігає як фульмінантний гепатит. Летальність становить 6—25 %. Застосування цинкофену спричинює ураження печінки менше ніж в 1 % випадків. Морфологічним субстратом захворювання є масивний некроз паренхіми органа. Клінічні симптоми з'являються через кілька днів — кілька років, але найчастіше — через 2—5 міс після початку лікування.

Спостерігають гострий початок захворювання у вигляді анорексії, нудоти, блювання, шкірного свербіжу. Рідко — шкірний висип, гарячка. Перебіг гепатиту часто фульмінантний, у 25% випадків смерть настає від печінкової коми у найближчі 2 тиж або майже з гією самою частотою (20%) — через 2—6 тиж. У 5—10% випадків спостерігається поступовий розвиток портальної гіпертензії, хворі гинуть через 5—6 міс при явищах печінкової недостатності та крововтечі з варикозно розширених вен стравоходу.

Діагностика медикаментозних уражень печінки базується на даних анамнезу (застосування ліків), клінічних проявах захворювання.

Алергійний (імунний) механізм печінкових уражень може бути доведений шляхом констатації сенсибілізації імунокомпетентних клітин до медикаменту, який розглядають як етіологічний агент. В окремих випадках визначають концентрацію препаратів або їхніх дериватів у біологічних рідинах.

Диференціальну діагностику проводять перш за все з вірусними гепатитами (визначення їхніх маркерів) та з холестазами іншого походження, перш за все підпечінковими (рентгенологічні, сонографічні та інші інструментальні методи дослідження).

Лікування медикаментозних уражень печінки полягає у відміні препарату, який його спричинив, та у видаленні самого препарату і його дериватів з організму — застосування ентеросорбентів, за необхідності — детоксикаційної терапії, гемодіалізу, гемо- та лімфосорбції. Призначають патогенетичну та симптоматичну терапію. Лікування власне печінкових уражень проводять за загальними принципами терапії відповідних клініко-морфологічних синдромів.

ПЕРВИННІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

До основних первинних злоякісних пухлин печінки епітеліального походження належать гепатоцелюлярна карцинома, холангіокарцинома та гепатобластома. З мезенхімальних пухлин найбільше значення має злоякісна гемангіоендотеліома.

Найпоширенішою з первинних злоякісних новоутворень печінки є гепатоцелюлярна карцинома (гепатокарцинома). Хоча її етіологію точно не встановлено, все ж таки найважливішим фактором, що сприяє її виникненню, є цироз печінки. Рак при цьому розвивається за такою схемою: некроз гепатоцитів — регенераторна гіперплазія шкідливих — дисплазія й анаплазія вузлів регенерації — формування раку.

Важливу роль у розвитку гепатокарциноми відіграють збудники гепатитів В і С. Доказом значення HBV-інфекції в появі цього захворювання є збіг показників поширення гепатокарциноми та носійства HBsAg, дуже висока частота виявлення HBsAg, анти-HBc та анти-HBe, що додатково підтверджує персистувальну HBV-інфекцію в хворих із гепатокарциномою.

Тривале багаторічне персистування HBV у гепатоцитах призводить до малігнізації унаслідок:

1) імунологічної толерантності до вірусу й інтеграції HBV-ДНК з геномом клітини, що внаслідок цього неможливе його елімінацію з інфікованих гепатоцитів;

2) багаторічної персистенції: вірусна ДНК, не справляючи прямої онкогенної дії, активує клітинні онкогени. З одного боку, це посилює проліферацію клітини, з іншого — стимулює апоптоз.

Переважаючий розвиток гепатокарциноми спостерігають у хронічних носіїв HBsAg, інфікованих у грудному віці. Безпосередній механізм вірусіндукованого гепатоканцерогенезу ще не до кінця з'ясований, але існує концепція, згідно з якою інтегрована з геномом гепатоцита HBV-ДНК з роками набуває властивостей біологічного мутанта та спричинює мутацію гена, що стримує пухлинний ріст. Також існує думка, що при формуванні HBV-гепатокарциноми акселератором мутації білка p53 є трансактивація HBV X-гена. Доведено, що HBxAg посилює процеси апоптозу печінкових клітин. У HBsAg-позитивних хворих з ознаками розвитку гепатокарциноми встановлено вибіркочастоту анти-HBsAg.

Велике значення в розвитку гепатокарциноми при хронічному інтегративному вірусному гепатиті мають так звані кокарциногени, до яких належить алкоголь, наркотики, афлотоксин, пероральні контрацептиви, андрогени, імунодепресанти, цитостатики тощо. Деяку роль відіграють посилена радіація, повторні травми печінки, тютюнопаління, незбалансоване білкове харчування з дефіцитом тваринного білка, імуногенетична схильність. Хворіють переважно чоловіки. Найобтяжливішим фактором є поєднання хронічного алкоголізму з HBV-інфекцією. Дія алкоголю, як і незбалансованого білкового харчування з дефіцитом тваринного білка, імунологічно опосередкована. Гальмування імунної відповіді, яке формується за таких обставин, сприяє розвитку толерантності організму як до HBV-інфекції, так і до інших несприятливих факторів.

Важливим етіологічним фактором розвитку гепатокарциноми є HCV-інфекція, спричинена РНК-вмісним вірусом. Він не вбудовується в геном гепатоцита, не активує специфічні проонкогени та не зумовлює інактивацію генів, що інгібують ріст пухлини, не

містить зворотної транскриптази. Однак саме інтеграція вірусу гепатиту С є ключовою ланкою канцерогенезу при HBV-інфекції, яка ініціює дисплазію й наступне переродження печінкових клітин. HCV не містить X-гена й ТФР- α , що також відіграє важливу роль у процесах малігнізації при HBV-інфекції. Локалізується HCV тільки в цитоплазмі (у ядрі його немає). Його присутність не супроводжується накопиченням α -фетопротеїну. Спираючися на ці дані, дійшли висновку, що HCV відіграє роль кокарциногена. Асоційована HBV/HCV-інфекція частіше призводить до розвитку гепатокарциноми (у 27% випадків, на відміну від “чистої” HBV — у 15% випадків).

Сама по собі HCV-інфекція також зумовлює формування цього захворювання. Основне значення в цьому разі має переважна цирозогенність HCV та давність захворювання. Цей факт підтверджується більшою маніфестністю проявів цирозу при гепатиті С порівняно з гепатитом В. У хворих на хронічний вірусний гепатит С гепатокарцинома може виникнути ще до розвитку цирозу печінки. У них переважно діагностують HCV-1b. При цьому переважне значення має не стільки генотип HCV, скільки утворення мутацій у коровому антигені (HbcAg). Найбільшого значення набуває мутант HCV генотипу 2.

У канцерогенезі велику роль відіграє реплікативна активність вірусу, яка є тривалою при HCV-інфекції, а при HBV-інфекції припиняється задовго до малігнізації.

В онкогенезі HCV-індукованої гепатокарциноми має значення (як і при HBV-інфекції) прискорений апоптоз гепатоцитів, якому сприяє вживання алкоголю.

Клінічні прояви гепатокарциноми поліморфні. Найхарактерніші скарги — відчуття важкості, стискання та біль у правому підребер'ї або в надчеревній ділянці у поєднанні з диспептичними явищами та схудненням. Основна об'єктивна ознака — гепатомегалія: маса печінки може збільшитись у 10 разів. Консистенція її кам'яниста, поверхня гладенька й малочутлива. При вузловатій формі визначають потючу під час пальпації, горбисту та деформовану печінку. Іноді аускультативно виявляють судинний шум. Температура тіла підвищується у третини хворих, температурна крива може мати гектичний характер або бути постійною. Пізніми ознаками є коніяниця, спленомегалія й асцит, розширення вен передньої черевної стінки. Іноді гепатокарцинома перебігає безсимптомно і виявляється лише за наявності метастазів в інші внутрішні органи. Можливі спонтанні напади гіпоглікемії неясного генезу.

Лабораторні ознаки: збільшення ШОЕ, лейкоцитоз, анемія, гіперглобулінемія. Істотні зміни функціональних печінкових проб відсутні. Частіше виявляють підвищення активності сироваткових ферментів — лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази, лейциноамінопептидази та лактатдегідрогенази при незначній гіпербілірубінемії та зниженні активності холінестерази. Ці зміни маскуються ознаками цирозу печінки.

Особливе діагностичне значення має специфічний імунологічний тест — дослідження α -фетопротеїну. Цей білок утворюється в ембріональний період і в нормі синтезується в сироватці крові плода, рідше — у новонароджених. Минущі підвищення рівня α -фетопротеїну визначають у разі активної регенерації гепатоцитів при гострих вірусних гепатитах, масивних печінкових некрозах, хронічному аутоімунному гепатиті. Дуже незначну кількість α -фетопротеїну (4—10 мкг/л) можна виявити методами імунодифузії, імуноелектрофорезу та радіоімунними методами і в здорових людей.

При активній регенерації його кількість може збільшитися до 70 мкг/л, а у вагітних — до 500 мкг/л. При гепатокарциномі рівень α -фетопротеїну досягає 2000 мкг/л, іноді — 10 000 мкг/л.

Інший онкофетальний антиген — карциноембріональний — у підвищеній кількості виявляють при пухлинах підшлункової залози, товстої кишки і печінки. Одночасне визначення вмісту α -фетопротеїну і карциноембріонального антигену дуже важливе для з'ясування природи раку печінки: переважний вміст першого свідчить про первинну гепатому, другого — про наявність метастазів у печінку зляканої пухлини іншого органа.

Клінічні прояви і критерії діагностики гепатокарциноми, індукованої НСV, характеризуються переважним формуванням множинних вогнищ ураження дуже дрібних розмірів, що зумовлює труднощі їх розпізнавання. Особливо важливим у таких випадках є динамічний контроль із застосуванням інструментальних методів дослідження: ультрасонографії, комп'ютерної томографії, ядерно-магнітного резонансу. Мають значення селективна артеріографія, портографія, венографія, лапароскопія, лапаротомія. Морфологічно гепатоцелюлярний рак характеризується появою клітин, подібних до великих гепатоцитів, а трабекулярна будова строми імітує печінковий мезенхіму. Строма добре кровопостачається, наявні ознаки цирозу. Єдиний радикальний метод лікування — резекція печінки з подальшою хіміотерапією.

Холангіокарцинома — пухлина печінки невідомої етіології. Частіше локалізується в правій частці печінки. Розрізняють масивну, вузлувату та дифузну кістоподібну форми пухлини. Гістологічно

пухлина складається з атипових трубчастих залоз (аденокарцинома), які виявляють серед значних розростань строми.

Клініко-біохімічна характеристика не відрізняється від такої при гепатоцелюлярній карциномі.

Хворіють переважно дорослі, як чоловіки, так і жінки.

Лікування оперативне.

Гепатобластома (ембріональна гепатома, епітеліальна гепатобластома) — найпоширеніший вид злоякісного новоутворення в дітей. Має природжений характер. Етіологія невідома.

Пухлина зазвичай поодинокі, локалізується в правій частці печінки, мікроскопічно представлена незрілими епітеліальними клітинами печінки.

Основні клінічні прояви — збільшення розмірів живота (гепатомегалія), схуднення, загальна слабкість, анорексія, диспептичні явища, нрчка, спленомегалія, асцит, іноді — остеопороз, передчасне статеве дозрівання.

Головна діагностична ознака — значне підвищення вмісту α -фетопротеїну в крові. Показники функціональних проб печінки тривалий час залишаються в межах норми. Діагностику доповнюють інструментальними методами (сканування, ехографія, ангіографія тощо).

Єдиний ефективний метод лікування — резекція печінки. У деяких хворих можливе повне одужання.

РОЗДІЛ 23. ЗАХВОРЮВАННЯ ТРАВНОГО КАНАЛУ ТА ІМУНІТЕТ

Травна система — зона напруженої імунологічної активності. Як і на інші суміжні поверхні організму, на неї впливають екзогенні антигени.

Травний канал має велику площу для взаємодії з антигенами зовнішнього середовища (екзогенними антигенами). Він містить власну автономну систему місцевого імунітету, що формується клітинними і гуморальними імунологічними механізмами. Остання є складовою єдиної імунної системи слизових оболонок організму. У результаті зазначеної взаємодії можуть розвиватися:

1) сенсibiлізація з переважним синтезом IgA та залученням інших клітин імуноглобулінів;

2) пероральна толерантність, спричинена перш за все активізацією ентероцитів;

3) продукція IgA в поєднанні із загальною толерантністю, що підтверджується експериментально.

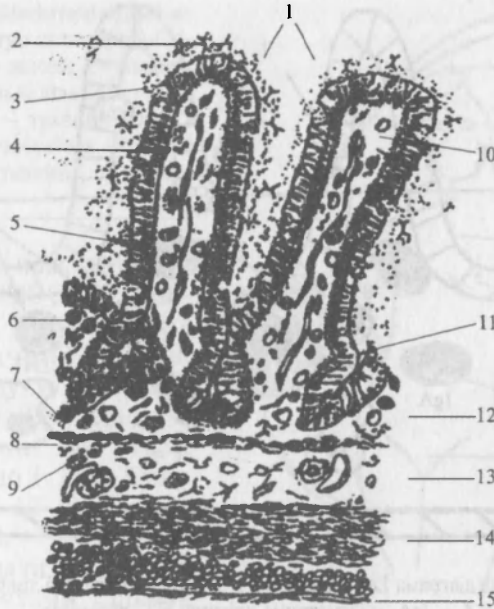
Клінічно сенсibilізація, про яку йдеться в цьому разі, може призвести до розвитку алергійних реакцій у широкому значенні цього поняття. Імунну відповідь зумовлюють продукти, медикаменти, інші речовини, які надходять в організм з їжею, а також фізіологічні і патогенна мікрофлора кишечника. При цьому зміни можуть розвиватись як у самому травному тракті, так і в інших органах і тканинах організму.

Травна система — важливий орган імунітету. Вона бере участь у розвитку захисних реакцій проти патогенних мікроорганізмів та багатьох неорганічних речовин. Наприклад, кисле середовище шлунка є бар'єром для багатьох мікроорганізмів та пригнічує їх надлишковий ріст. У просвіті кишечника міститься складний комплекс безпечної та необхідної бактеріальної флори, потенціальних патогенів та складних макромолекул, здатних спричинити імунну відповідь. У кишечнику відбуваються реакції клітинного типу, а також синтез імуноглобулінів, головним чином IgA. Тим самим знижується імунна відповідь щодо необхідної нормальної мікрофлори й харчових антигенів і посилюється захисна відповідь на патоген.

Імунна відповідь слизової оболонки зумовлена лімфоїдною тканиною кишечника, представленою скупченнями розміщеними під епітелієм слизової оболонки тонкої кишки (пейєрові пляшки), у товщі слизової оболонки (мал. 33), а також у середині шару пухкої сполучної тканини, на якій розташований епітелій (власна пластинка, або lamina propria; мал. 34). Основною ареною взаємодії між антигенами і лімфоцитами в просвіті кишечника є пейєрові пляшки. До лімфоїдних утворень травної системи також належать піднебінні і глоткові мигдалики та лімфоїдна тканина червоподібного відростка. Певну роль в імунологічній діяльності кишечника відіграють також лаброцити, нейтрофіли й еозинофіли слизової оболонки та підслизового прошарку.

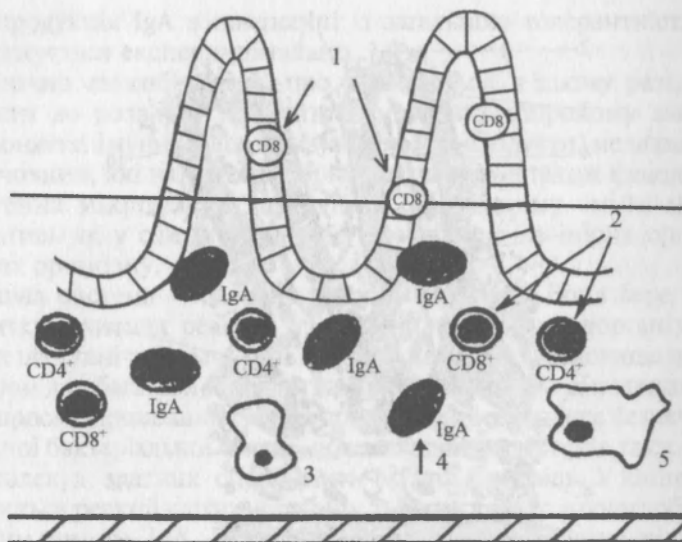
Завдяки зазначеним утворенням, імунокомпетентні клітини, сенсibilізовані до антигену в будь-якому місці слизової оболонки, заселяють анатомічно віддалені від нього ділянки (мал. див. 35).

Пейєрові пляшки — субепітеліальні утворення, які нагадують вторинні фолікули лімфовузлів (мал. 36). У напрямку від пляшки просвіту кишок розміщене склепіння без ворсинок і крипт, що містить незначну кількість бокалоподібних клітин. Саме тут виявляють специфічні М-клітини. Ці клітини мають зморшкувату поверхню, позбавлені лізосом. М-Клітини є коридором для проникнення антигенів з просвіту кишечника в зону пляшки, де містяться



Мал. 33. Гістологічна будова стінки тонкої кишки: 1 — слиз; 2 — димери IgA; 3 — поклатоподібна клітина; 4 — епітелій; 5 — інтраепітеліальний лімфоцит; 6 — плазмоцит; 7 — лаброцит слизової оболонки; 8 — м'язова бляшка; 9 — лаброцит підслизового прошарку; 10 — ворсинка; 11 — кишкова залоза; 12 — слизова оболонка; 13 — підслизовий прошарок; 14 — м'язовий шар; 15 — серозна оболонка

I і В-клітини. Т-Лімфоцити-хелпери індукують перетворення недозрілих В-лімфоцитів з продуцентів IgM на продуценти IgA. Рухливість лімфоцитів забезпечується наявністю на їхній поверхні рецепторів, здатних до адгезії до ендотеліальних клітин і компонентів міжклітинного простору. Пейерові бляшки оточені еферентними лімфатичними судинами, що з'єднують їх з брижовими лімфовузлами. Через грудну протоку лімфоцити надходять в асоційовані зі слизовими оболонками лімфатичні тканини, за іншими даними — у кров і далі з невідомих причин повертаються під епітелій. Після поширення В-лімфоцити дозрівають до плазматичних клітин, які секретують IgA, головним чином мономерний, що потім утворює димер за допомогою невеликого пептиду, який теж виробляється плазматичними клітинами. Клітини епітелію кишок секретують спеціальний SC-компонент, який відіграє роль рецептора для IgA, завдяки чому молекули останнього потрапляють у просвіт кишечника (мал. 37). У цьому просвіті IgA нейтралізує віруси, бактерії і токсини,



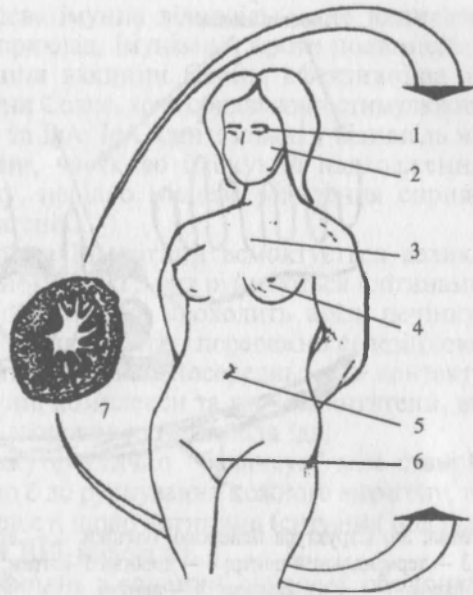
Мал. 34. Схематична діаграма Lamina propria: 1 — інтраепітеліальні лімфоцити; 2 — Т-клітини; 3 — макрофаг; 4 — IgA- плазматична клітина; 5 — лаброцит

запобігає прикріпленню патогенних мікроорганізмів до кишкового епітелію та розвитку системної імунної відповіді. Секреторний IgA разом з неспецифічними факторами — лізоцимом, лактоферином, комплементом тощо — виконує захисну функцію.

Шлях міграції Т-лімфоцитів подібний до описаного вище. При цьому Т-лімфоцити з кишкових лімфатичних вузлів мігрують в епітелій та у власну пластинку.

Внутрішньоепітеліальні лімфоцити фенотипово і функціонально відрізняються від лімфоцитів периферійної крові. На відміну від останніх, вони експресують лімфоцитарний антиген слизової оболонки типу 1, не утворюючи гомогенної популяції, а 10% з них не експресують CD3-антиген, тобто не є власне Т-лімфоцитами. Більшість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів (80—90%) експресують CD8-антиген, лише деякі з них — CD4⁺. Окремі клітини мають маркер ПК-клітин, деякі з них нагадують останні. Вважають (на експериментальних даних), що внутрішньоепітеліальні лімфоцити володіють цитотоксичною та кілерною активністю, спрямовані на боротьбу з ентеровірусною інфекцією, але ці факти ще потребують доказів. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити становлять у середньому 1/3 лімфоцитів, розташованих позалімфатично. Вони містять ніжні гранули, значення яких не з'ясовано. В-лімфоцити повністю відсутні.

Мал. 35. Зв'язок лімфатичної тканини травного тракту з іншими органами. 1 — слизова залоза; 2 — слинні залози; 3 — дихальні шляхи; 4 — молочні залози; 5 — травний тракт і печінка; 6 — сечостатева система; 7 — лімфатична тканина, зв'язана з травним трактом



У власній пластинці вивчають 60—70% CD4⁺, велику кількість В-лімфоцитів та плазматичних клітин. Останні продукують імуноглобуліни різних класів у співвідношенні IgG: IgM: IgA, відповідно 1:3:20. Співвідношення В- і Т-лімфоцитів становить 1:4.

Слід зазначити, що IgA кількома шляхами гальмує вивільнення й цитотоксичні реакції, спричинені IgG-антитілами. IgA — антагоністи запального ефекту IgE-антитіл. Секреторний IgA запобігає проникненню харчових антигенів крізь слизову оболонку, а IgE фіксує їх на лаброцитах. Вивільнення гістаміну з цих клітин уповільнене, тому запальна реакція не розвивається. Спеціальною функцією лаброцитів є також захист від паразитів.

Як зазначалося, вплив антигену в окремих випадках може призвести до розвитку толерантності, тобто зникнення системної імунної реакції на нього. Деякі типи пероральної імунізації включають не лише системну реакцію з появою антитіл, але й зниження контактної чутливості. Серед можливих пояснень такого феномену визначають циркуляцію комплексів антиген—антитіло, поглинання антигену печінкою, циркуляцію сироваткових депресивних факторів, активацію клітин-супресорів у лімфоїдній тканині кишечника (мал. 38). Активна секреторна реакція травної системи одночасно із розвитком системної толерантності може бути механізмом, який гальмує абсорбцію алергенів та аутоалергенів. При цьому системну толерантність розглядають як захисний механізм у разі гіперчутливості та аутоімунних захворювань, що запобігає розвитку реакції на антигени, які опинилися поза імунною відповіддю. Це підтверджується тим, що сенсibilізація при atopії формується в перші роки життя, коли гуморальна ланка імунної системи ще незріла, а



Мал. 36. Структура пейерової бляшки: 1 — війки; 2 — фолікул (ділянка В-клітин), 3 — термінальний центр; 4 — ділянка Т-клітин; 5 — М-клітини; 6 — підслизовий прошарок; 7 — м'язові шари; 8 — вена

контакт алергенів з лімфоїдною тканиною здійснюється легше, ніж у дорослих. Крім того, в осіб з дефіцитом IgA спостерігають високу частоту алергійних та аутоімунних захворювань.

Система місцевого імунітету травної системи починає формуватися ще на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку плода та триває після народження. Тому дитина народжується з незрілою системою синтезу секреторного IgA. Велике значення в цей період життя має вигодовування грудним молоком. За деякими даними, за перші 24 год життя дитина отримує 11 г IgA, а з 3-го по 5-й день — по 3 г на добу. До складу імуноглобулінів материнського молока входять антитіла до різних патогенів. У ньому крім секреторного IgA міститься багато інших секреторних компонентів (імуноглобуліни інших класів, інтерферон, лактоферин), а також клітинні елементи (Т- і В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли тощо).

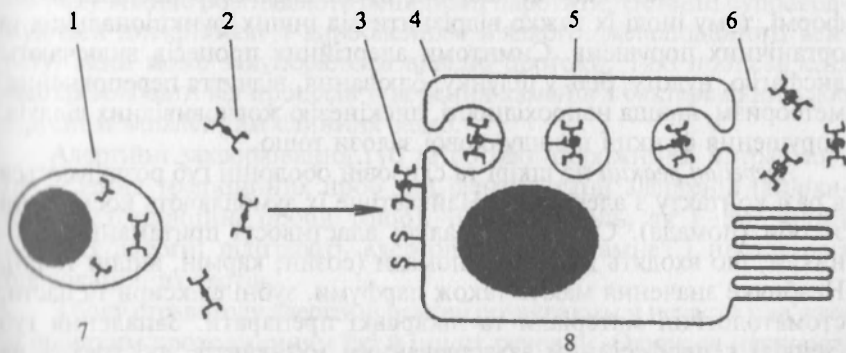
Питання щодо впливу факторів грудного молока на дозрівання системи місцевого імунітету залишається відкритим. Недостатньо вивчено і ще не доведено сприятливу роль природного вигодовування у формуванні нормальної мікрофлори кишечника, зменшенні частоти бактеріальних і вірусних гастроентеритів, а також у запобіганні алергійним реакціям. На такому тлі особливості взаємодії організму новонародженого з антигенами можуть бути вирішальними у формуванні його імунного статусу в майбутньому.

Слід зазначити, що місцева імунна відповідь може виникати незалежно від системної. Наприклад, імунізація проти поліомієліту шляхом перорального введення вакцини Себіна ефективніша за парентеральне введення вакцини Солке, хоча обидві вони стимулюють утворення антитіл класів IgG та IgA. IgA, синтезовані у відповідь на пероральне введення вакцини, частково блокують надходження вірусу в кров. З іншого боку, нерідко місцеве запалення сприяє проникненню всередину антигенів.

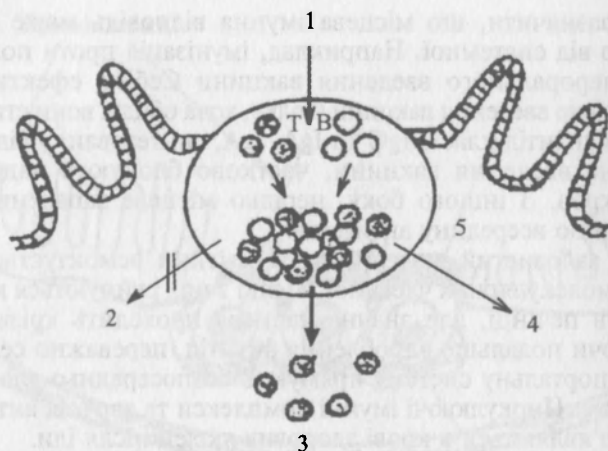
Крізь залозистий епітелій та М-клітини всмоктується велика кількість молекулярних частинок. Деякі з них руйнуються клітинами Купфера в печінці, але значна частина проходить крізь печінку, стимулюючи подальше вироблення антитіл, переважно селезінкою, які через порталну систему прямують безпосередньо для контакту з антигеном. Циркуючі імунні комплекси та харчові антигени, як правило, з'являються в крові здорових людей після їди.

Імунна система кишечника фактично "балансує" між станом гіперчутливості, що призводить б до руйнування кожного антигену, та станом недостатньої толерантності щодо антигенів (ситуація подібна до тієї, яку спостерігають при ВІЛ-інфекції).

Слід зазначити, що лімфоїдні з'єднання слизової оболонки травної системи та інших органів (bronхів, молочних і слинних залоз, каналу шийки матки тощо) дуже схожі між собою, і лімфобласти можуть змінювати органну приналежність. Таким чином, створюється уявлення про імунну систему слизових оболонок. Вважають, що, захищаючи слизову оболонку одного органа, можна шляхом імунізації очистити слизові оболонки інших органів.



Мал. 37. Модель утворення IgA в плазмоцидах і транспорту димерів IgA крізь клітину кишкового епітелію: 1 — синтез і полімеризація IgA; 2 — виділення димерів IgA; 3 — зв'язування димерів з рецепторами полі-IgC; 4 — ендоцитоз; 5 — трансцитоз; 6 — екзоцитоз — вивільнення sIgA; 7 — плазмоцид; 8 — епітеліальна клітина



Мал. 38. Потенційні механізми пероральної толерантності: 1 — антиген; 2 — клональна делеція; 3 — клональна інгібіція; 4 — супресор; 5 — пейєрова бляшка

Існує низка захворювань унаслідок спотворення імунної відповіді слизової оболонки травної системи на нешкідливі екзоантигени або аутоантигени. Це призводить до пограничних станів або захворювань (наприклад гепатит), за яких імунна відповідь на патологічний агент є основним компонентом розвитку хвороби.

АЛЕРГІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТРАВНОГО КАНАЛУ

Зазвичай ці хвороби проявляються в неспецифічній формі, тому іноді їх важко відрізнити від інших функціональних та органічних порушень. Симптоми алергійних процесів включають дисфагію, нудоту, біль у шлунку, блювання, відчуття переповнення, метеоризм, явища непрохідності, дискінезію жовчовивідних шляхів, порушення функції підшлункової залози тощо.

Алергійні реакції на шкірі та слизовій оболонці губ розвиваються в разі контакту з алергеном. Найчастіше їх зумовлюють косметичні засоби (помада). Сенсibiliзуювальні властивості притаманні барвникам, що входять до складу помади (еозин, кармін, анілін тощо). Неабияке значення мають також парфуми, зубні еліксири та пастки, стоматологічні матеріали та лікарські препарати. Запалення губ (хейліт) є професійним захворюванням музикантів, які грають на дерев'яних музичних інструментах. Незначну роль у виникненні хейліту відіграють продукти харчування та фотоалергійних реакцій.

Контакт з алергеном може призводити до стоматиту (запалення ротової порожнини) дифузної й афтозної форм. Дифузної форми

проявляється почервонінням, утворенням пухирців і вузликів, дефектами покривного епітелію, кровотечею. Якщо алерген міститься в слині, уражується майже вся ротова порожнина. Якщо контакт з алергеном обмежений (зубні протези), то розвивається місцева реакція. Пацієнти скаржаться на відчуття жару в роті, порушення смаку, рясне виділення слини.

Локалізація місцевої алергійної реакції в ділянці глотки клінічно супроводжується задишкою й рефлексорним блюванням, спричиненими численними алергенами, джерелом яких можуть бути кувальні гумки, тютюн, цукерки, медикаменти, зубні еліксири та пасти, прянощі. Найбільше уваги приділяють зуболікарським матеріалам, зокрема пластмасам, що використовують для протезування. Вони зумовлюють ураження всієї поверхні слизової оболонки, що контактує з антигеном. Це утруднює диференціальну діагностику з інфекційними ураженнями. Слід зазначити, що деякі метали, які використовують у зуболікарській справі, спричинюють як місцеві, так і поширені ураження (шкірні екземи).

При афтозному стоматиті виявляють болючі виразки на слизовій оболонці рота. Етіологія захворювання невідома, але є непрямі докази залучення до патогенезу хвороби алергійного компонента: сувора дієта, призначена за іншими показаннями, сприяла розвитку позитивної динаміки.

М'яка тканина губ та рота, особливо м'яке піднебіння з язичком та язик, тканина повік досить часто є зонами розвитку набряку Квінке. Якщо до процесу залучаються глотка і гортань, виникає потреба вжиття негайних медичних заходів. Частково як еквівалент набряку Квінке розглядають рецидивні паротити. Останні супроводжуються дискринією з виробленням в'язкого, желеподібного секрету, який може закупорювати вивідні протоки. Такі процеси слід швидко лікувати від процесів утворення каменів з бактеріальним або вірусним запаленням слинних залоз.

Алергійні захворювання губ та ротової порожнини потребують проведення традиційних проб для ідентифікації алергенів (аплікаційні, елімінаційні проби тощо). Важливу роль, як і при інших проявах алергії, відіграють алергологічний анамнез і постановка провокаційних тестів.

З боку стравоходу алергійні реакції розвиваються нечасто у зв'язку з швидким проходженням їжі й інших речовин. Однак за наявності диспертикула або кардіоспазму такі реакції стають можливими. Частіше вони виникають після вживання яєць, птишиного м'яса, полуниці, лікарських препаратів. Алергійна реакція супроводжується явищами дисфагії. Хворі скаржаться на за груднинний біль, порушення

ковтання. Рентгенологічно виявляють дискінезію, але вона може спричинюватися контактом із рентгеноконтрастною речовиною.

Частота алергійних реакцій у шлунку залежить від поширеності антигену. Якщо контакт алергену зі стінкою шлунка відбувається рідко, виникає гострий, рецидивний гастрит. Частий або постійний контакт спричинює хронічні прогресуючі гастропатії.

Гострі форми алергійних реакцій з боку шлунка зумовлені диспепсія та гіперкінезом, спричиненим дією відповідного алергену. За кілька хвилин і не пізніше ніж через 1—2 год у хворих з'являються відчуття стиснення в шлунку, нудота, відрижка, блювання, коликоподібний біль у верхній ділянці живота. Якщо до патологічного процесу залучається кишечник, з'являються дифузний спастичний біль у животі, метеоризм, проноси, буркотіння в животі. До місцевих проявів приєднуються іноді кропив'янка, набряк Квінке та бронхіальна астма. Діагностика базується на проведенні провокаційних проб, які порушують шлункову секрецію, спричинюють короткочасну гіперемію та набряк слизової оболонки шлунка, що виявляють ендоскопічно, зміну рельєфу, тонуусу й моторики шлунка, які підтверджуються рентгеноскопично.

Гістологічно виявляють поверхневий гастрит, у деяких випадках у поєднанні з набряком та еозинофільною інфільтрацією. Хронічні алергійні реакції з боку шлунка розвиваються за наявності алергену на продукти, які регулярно вживаються в їжу (молоко, яйця, вироби з борошна тощо). Ці реакції важко відрізнити від інших хронічних захворювань шлунка. Виникає відчуття переповнення шлунка, нудота, іноді — блювання, відсутність апетиту, біль різної інтенсивності, метеоризм, буркотіння в животі, закрепи або проноси. Пацієнти пов'язують ці явища найчастіше із вживанням їжі, але не завжди з конкретним продуктом. Усі ці прояви, як і почуття огиди до деяких страв (яка зовсім не обов'язково спричинює алергійну реакцію) та непереносимість деяких продуктів, зустрічаються і при неалергійних гастритах. Про алергійний генез свідчить поєднання з іншими проявами алергії. Параклінічні дані (дослідження шлункового соку, ендоскопічна картина слизової оболонки шлунка, рентгенологічна картина тощо) також подібні до таких при гастритах неалергійного генезу. Під час біопсії виявляють виражену еозинофілію. Діагноз підтверджується за допомогою детального алергологічного дослідження, яке включає ретельний анамнез, елімінаційні проби. Результати провокаційних проб у таких ситуаціях досить складні для інтерпретації.

Особливі форми алергійних реакцій — гіпертрофічний гастрит та виразки шлунка.

Гіпертрофічний гастрит (гігантський гіпертрофічний гастрит) характеризується гіпертрофічними змінами в ділянці воротаря з розвитком стенозу. Етіологія захворювання невідома. У деяких хворих визначалась еозинофільна інфільтрація стінок шлунка, що наводило на думку про патогенетичну роль алергійних механізмів. Проти цього свідчать значні та поширені морфологічні зміни в слизовій оболонці органа, які для атопічних процесів не характерні. Аутоімунне походження зазначеної патології не доведено.

У розвитку виразкових уражень значну роль відіграє алергія до молока, що доведено експериментально: виразка індукується шляхом ін'єкції алергену в слизову оболонку піддослідної тварини.

Клінічно описано випадки розвитку гострих виразок після вживання молока або таблетованої форми пеніциліну — фенокси-метилпеніциліну. За таких обставин, незважаючи на резистентність до традиційних методів лікування, швидкого ефекту можна досягнути шляхом вилучення антигену. Спостерігають також позаорганні алергійні прояви.

Діагностика описаних станів включає: 1) провокаційні проби з обов'язковим рентгенологічним контролем; 2) дослідження шлункової секреції після введення алергену.

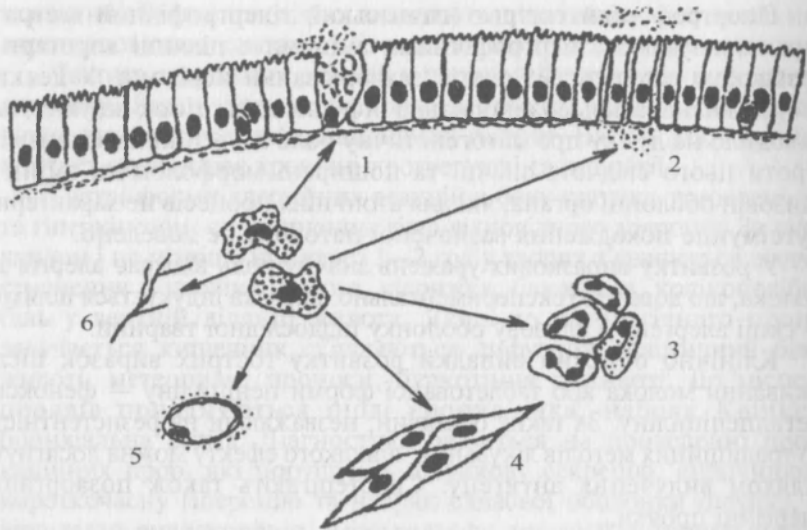
З боку дванадцятипалої кишки алергійні реакції майже не спостерігаються у зв'язку з короткочасною антигенною стимуляцією, що пов'язано зі швидким проходженням їжі.

Слід зазначити, що алергійні реакції зазвичай не обмежуються однією ділянкою травної системи, а одночасно уражують шлунок та кишечник, або послідовно — шлунок → тонку кишку → товсту кишку. Клінічно виділяють гастроентерит та ентероколіт.

Через значну васкуляризацію, значну площу внутрішньої поверхні, схильність до резорбції тонка кишка більше, ніж інші відділи, схильна до алергійних реакцій. На підставі клініко-патогенетичних особливостей виділяють гострі та хронічні алергійні реакції.

Гострі алергійні реакції виникають через 30—60 хв після введення алергену. Спочатку спостерігають шлункові розлади, проноси (рідко — закреп), колікоподібний біль. Під час копрологічного дослідження визначають еозинофіли. У діагностиці мають значення елімінаційні та провокаційні проби.

Може розвинути ентеральний набряк Квінке, що проявляється колікоподібним болем унаслідок посилення перистальтики. Це спричинюється впливом медіаторів алергійної реакції на гладенькі м'язи кишок та утрудненням проходження його вмісту (мал. 39). Іноді формується алергійний некроз стінки кишок, особливо при реакції



Мал. 39. Дія медіаторів, які вивільнюються з лейкоцитів, на м'язи: 1 — стимуляція виділення слизу; 2 — підвищення проникності епітелію; 3 — залучення нейтрофілів та еозинофілів; 4 — спазм гладеньких м'язів; 5 — підвищення проникності капілярів; 6 — подразнення нервових закінчень

на фенацетин та деякі сорти риби. Рідше розвиваються віддалені реакції як наслідок резорбції антигену.

У діагностиці мають значення алергологічний анамнез (інші прояви алергії), позаорганні алергійні реакції. Прояви ураження травної системи можуть бути частиною клініки анафілактичного шоку.

Хронічні захворювання тонкої кишки перш за все пов'язані з алергією до основних продуктів, частково — із сенсibiliзацією аутоантигенами.

Хронічний ентерит перебігає з нехарактерною для нього симптоматикою. Найчастіші скарги хворих — відчуття переповнення, відрижка, проноси або закрепи, іноді — картина спру. Довести алергічне походження захворювання можна шляхом проведення алергологічної діагностики та призначення елімінаційної дієти. Найчастіше екзогенними алергенами є молоко, яйця та вироби з борошна.

Виявлення антигену проводять за такою методикою. Підозрюваний антиген повністю виключають з раціону не менше ніж на тиждень. Перед експозицією через зонд вводять 50 мл рентгено-контрастної речовини для оцінки рельєфу тонкої кишки. Далі у дванадцятипалу кишку вводять антиген, а через 10 хв — рентгеноконтрастну речовину. Не можна одночасно вводити контрастну речовину й антиген

через можливість адсорбції останнього на контрасті з розвитком неконтрольованого ефекту. Реакцію вважають позитивною, якщо спостерігають зміни рельєфу слизової оболонки у вигляді грубих поперечних складок, відсутність координації тонусу та моторики кишки. Відбувається скорочення часу проходження хімусу до 30 хв та менше. Основне значення має виявлення нативного або практично не зміненого в процесі травлення антигену.

ХРОНІЧНИЙ АТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ ТА ВІТАМІН В₁₂-ДЕФІЦІТНА АНЕМІЯ (АНЕМІЯ АДДІСОНА—БІРМЕРА)

Хронічний атрофічний гастрит — це захворювання, в основі якого лежить атрофія шлункових залоз і втрата частини секреторних клітин.

Як відомо, слизова оболонка шлунка містить різні типи клітин: обкладкові, які продукують соляну кислоту, основні, що продукують пепсиноген, а також епітеліальні, слизові й ендокринні.

Виділяють, беручи за основу етіологічні та патогенетичні фактори, два типи хронічного атрофічного гастриту:

- гастрит типу А, зумовлений імунними порушеннями;
- гастрит типу В, зумовлений інфекцією *Helicobacter pylori*.

Гастрит типу А є аутоімунним захворюванням, його пов'язують з іншими органоспецифічними аутоімунними процесами. У цьому разі можлива спадкова схильність.

Гастрит типу В пов'язують з ураженням епітелію шлунка *Helicobacter pylori*. Збудник опсонізує секреторний IgA та сироваткові імуноглобуліни, діє як руйнівник бар'єру. Імуноферментні методи доводять наявність антитіл до *Helicobacter pylori* у хворих із зазначеною патологією, що полегшує діагностику захворювання.

Вітамін В₁₂-дефіцитна анемія — аутоімунне захворювання органоспецифічного типу, яке характеризується порушенням кровотворення через недостатність ціанокобаламіну. Провідний патогенетичний механізм цієї анемії — порушення синтезу нуклеїнових кислот, спричинене дефіцитом вітаміну В₁₂. Останній, як і фолієва кислота, є облігатним фактором кровотворення, особливо еритропоезу.

Уперше захворювання було описано в 1855 р. Аддісоном, а пізніше, у 1868 р., — Бірмером, який назвав його перніціозною (злякисною) анемією. На сьогодні у зв'язку з можливістю терапії ціанокобаламіном захворювання втратило свою фатальність і злякисність.

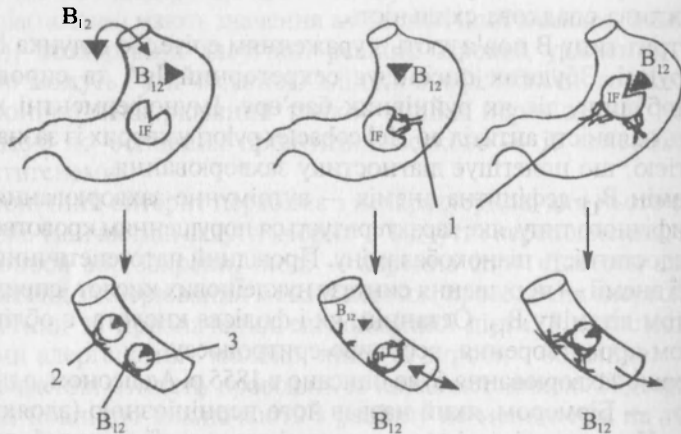
Аутоантигенами при анемії Аддісона—Бірмера є внутрішній фактор Касла та компоненти клітин слизової оболонки шлунка.

Внутрішній фактор Касла — термолабільний мукопротеїд з молекулярною масою приблизно 60 kD. Він продукується обкладковими клітинами слизової оболонки шлунка. Всмоктування ціанокобаламіну зумовлене зв'язуванням внутрішнього фактора з вітаміном у шлунку, а також на рецепторах слизової оболонки нижнього відділу тонкої кишки. Зазвичай кількість фактора Касла, що виробляється, значно перебільшує необхідну для всмоктування антитіл.

До внутрішнього фактора утворюється два типи антитіл. Антитіла I типу не взаємодіють з комплексом внутрішній фактор—ціанокобаламін. Унаслідок контакту антитіл виключно з внутрішнім фактором блокується здатність до зв'язування ціанокобаламіну. Ці антитіла відповідальні за порушення засвоєння вітаміну. Серед цих антитіл існують і такі, що реагують з факторами, відповідальними за зв'язування вітаміну на рецепторах тонкої кишки (мал. 40).

Антитіла II типу виявляють лише за допомогою комплексу внутрішній фактор—ціанокобаламін, при цьому ділянка зв'язування для внутрішнього фактора не є ідентичною такої для ціанокобаламіну.

Антитіла до внутрішнього фактора Касла належать до IgG, вони проникають крізь гемоплацентарний бар'єр. Антитіла шлункового секрету належать до IgA. Антитіла I типу (блокувальні) виявляються у 60—74% хворих на вітамін B₁₂-дефіцитну анемію, II типу — у 30—48%. Звичайно в сироватці містяться антитіла обох типів або тільки I типу. Наявність у сироватці виключно антитіл II типу спостерігають дуже



Мал. 40. Типи антитіл до внутрішнього фактора Касла та їх вплив на всмоктування ціанокобаламіну:

1 — антитіло; 2 — рецептор клубової кишки; 3 — комплекс ціанокобаламін— фактор Касла, IF — внутрішній фактор Касла

рідко, що свідчить про більш виражену імуногенність ціанокобаліну при ураженні високого рівня його зв'язування.

Крім зазначених аутоантитіл існують також аутоантитіла до антигенів слизової оболонки шлунка. Майже в 90% випадків виявляють антитіла до антигенів клітинної мембрани на живих ізольованих обкладкових клітинах. Вони в разі активації комплементу діють цитотоксично на обкладкові клітини, що доведено в експериментах на собаках. Серед гетерогенної популяції антитіл виявляють антитіла до гастринових рецепторів, особливо часто — при злоякісних новоутвореннях, про що слід пам'ятати лікарю при спостереженні за хворими на вітамін B_{12} -дефіцитну анемію. Зазначені антитіла належать до IgG.

Антитіла до обкладкових клітин шлунка часто визначають при ідіопатичних формах атрофічного гастриту, тобто тоді, коли захворювання перебігає без ознак вітамін B_{12} -дефіцитної анемії.

Антитіла до пепсинпродукувальних клітин ще не виявлено, незважаючи на те що при хронічному гастриті ці клітини зазнають значних змін.

Крім того, у хворих на вітамін B_{12} -дефіцитну анемію спостерігають інші прояви аутоімунної патології: у сироватці крові — антитіла до антигенів щитоподібної та підшлункової залоз, кіркової речовини надниркових залоз, холодові антилімфоцитарні антитіла. Взагалі хронічний гастрит та захворювання щитоподібної залози тісно взаємопов'язані. Підвищений вміст у крові аутоантитіл до антигенів слизової оболонки шлунка супроводжує й інші ендокринопатії.

Імунопатогенез хронічного атрофічного гастриту та вітамін B_{12} -дефіцитної анемії полягає у взаємодії таких факторів:

- вплив антитіл до внутрішнього фактора Касла на розвиток вітамін B_{12} -дефіцитної анемії;
- вплив аутоантитіл до антигенів слизової оболонки шлунка або інших імунних механізмів на розвиток хронічного гастриту.

Патогенетичне значення мають антитіла, наявні в шлунковому секреті; вплив циркулюючих антитіл у сироватці крові не доведено. Вироблення антитіл до внутрішнього фактора Касла може здійснюватись і у верхній ділянці тонкої кишки, де в нормі відбувається резорбція ціанокобаламіну. Ці антитіла визначають у щітковій облямівці епітеліальних клітин у нижньому відділі клубової кишки.

У шлунковому соку внутрішній фактор Касла міститься в надлишку, тому зв'язування його з антитілами не завжди провокує клінічні прояви. Останні спостерігають лише тоді, коли титр антитіл відповідним чином підвищується або коли внаслідок прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка знижується продукція внутрішнього

фактора. Латентний період між появою антитіл та симптомів вітамін В₁₂-дефіцитної анемії досить тривалий.

Слід зазначити, що патологічні зміни в обкладкових клітинах, які виникають у разі їх хімічного, фізичного та механічного ушкодження, не спричиняють вироблення антитіл до них, що спростовує припущення про вторинну реакцію, яка формується на ґрунті патологічних змін у цьому органі. Вважають, що більше значення мають реакції клітинного типу.

Важливу роль у розвитку гастриту і вітамін В₁₂-дефіцитної анемії відіграють генетичні фактори. Імунні фактори, що призводять до захворювання, визначають у родичів хворих. Особливо часто аутоімунний гастрит діагностують у носіїв HLA-A3 та -B7.

Таким чином, результати імунологічних досліджень свідчать, що атрофічний гастрит і вітамін В₁₂-дефіцитна анемія тісно пов'язані між собою. Форми гастриту, які характеризуються виробленням імунних факторів, становлять 20—25% усіх гастритів. Вони розвиваються тоді, коли екзогенні фактори впливають на організм, здатний до імунної відповіді.

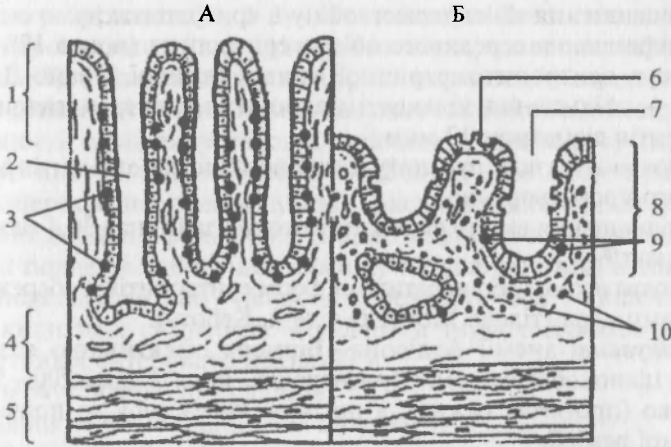
Морфологічні зміни при цьому патологічному стані демонструють картину атрофічного гастриту з активним заміщенням секретуючих клітин менш диференційованими або такими, що виробляють слизу (кишкова метаплазія).

У слизовій оболонці виявляють інфільтрати, утворені лімфоцитами та плазматичними клітинами, меншою мірою — гранулоцитами (мал. 41). На кінцевій стадії розвивається атрофія слизової оболонки шлунка, головні й обкладкові клітини майже відсутні. При прогресуючому перебігу спочатку зменшується продукція соляної кислоти, далі — пепсину і наприкінці — внутрішнього фактора Касла. Визначається кореляція між гістологічними змінами та функціональним станом шлунка.

Клінічну картину хронічного атрофічного гастриту і вітамін В₁₂-дефіцитної анемії формують симптомокомплекси, зумовлені:

- мегалобластною анемією;
- ахлоргідрією, резистентною до дії гістаміну;
- неврологічними розладами у вигляді фунікулярного мієлозу.

Спостерігають виражену стомлюваність, задишку, парестезії, глосит, диспептичні явища. Неврологічні розлади виникають відносно рідко, але є серйозним ускладненням захворювання, та, на відміну від проявів анемічного та диспептичного синдромів, зазвичай не набувають зворотного розвитку. Їх пов'язують із залученням до патологічного процесу задніх та бічних спинномозкових стовбурів.



Мал. 41. Схема будови слизової оболонки шлунка в нормі (А) і при атрофічному гастриті (Б): 1 — висілка секреторним епітелієм; 2 — шлункова залоза; 3 — секреторні клітини (головні та обкладкові); 4 — підслизовий прошарок; 5 — м'язовий шар; 6 — атрофовані клітини; 7 — зменшення розміру та кількості залоз; 8 — стоншення слизової оболонки; 9 — зменшення кількості секреторних клітин; 10 — запальний інфільтрат

Проявляються вони у вигляді сухотки спинного мозку. Механізми їх появи, а також порушення чутливості, що спричинюється дефіцитом вітаміну B_{12} , пов'язують із недостатністю за цих умов коферменту дезоксиаденозилкобаламіну, що призводить до спотворення обміну жирних кислот і накопичення нейротоксичних метилмалонової та пропіонової кислот.

Захворювання починається повільно, частіше з проявів мегалобластної анемії через дефіцит ціанокобаламіну. Дуже важливо розпізнати та вилікувати хворобу до розвитку неврологічної симптоматики для запобігання незворотним неврологічним розладам.

Діагностичне значення має виявлення аутоантител за допомогою імунологічних методів, а саме:

- імунофлюоресцентного тесту на фіксованих препаратах слизової оболонки шлунка;
 - реакції пасивної гемаглютинації, нейтралізації ціанокобаламіну;
 - блокуючої проби ціанокобаламіном;
 - зв'язування з комплексом внутрішній фактор—ціанокобаламін.
- Під час вивчення картини крові при анемії Аддісона—Бірмера спостерігають:

- 1) зниження вмісту еритроцитів (до $3 \cdot 10^{12}$ в 1 л);
- 2) підвищення кольорового показника (понад 1,1);

- 3) підвищення вмісту гемоглобіну в еритроцитах;
- 4) підвищення середнього об'єму еритроцита (понад 120 мкм³);
- 5) зсув еритроцитометричної кривої (кривої Прайс-Джонса) вправо — збільшення кількості макроцитів, поява мегалоцитів — еритроцитів діаметром 12 мкм;
- 6) поява в мазках пунктату кісткового мозку елементів мегало-бластного кровотворення;

7) підвищення вмісту сироваткового заліза (понад 30,4 мкмоль/л, або 170 мкг%);

8) поява в крові дегенеративних форм еритроцитів зі збереженими залишками ядра (тілець Жоллі та тілець Кебота).

У лікуванні анемії Аддісона—Бірмера ефективною є замісна терапія ціанокобаламіном. Призначають його в дозі 200—500 мкг щодобово (протягом тижня), а потім — через добу до появи гематологічної ремісії.

Преднізолон (20—30 мг на добу) призначають після встановлення аутоімунного походження захворювання.

ЗАХВОРЮВАННЯ КИШОК

Хвороби кишок спричинені змінами імунної відповіді слизової оболонки на безпечні екзоантигени або аутоантигени, що призводить до появи пограничних станів або до захворювання.

Слід враховувати, що в просвіті кишок міститься складний комплекс безпечної (і необхідної) бактеріальної флори і потенційно патогенів і велика кількість складних макромолекул, здатних спричинити імунну відповідь.

ГЛЮТЕНЧУТЛИВА ЕНТЕРОПАТІЯ (ЦЕЛІАКІЯ, ІДІОПАТИЧНА СПРУ)

Це хронічне порушення процесу резорбції в тонкій кишці. Його слід відрізнити від симптоматичної спру, яка виникає після резекції кишки, ентероанастомозів, на тлі хронічних запальних захворювань кишечника, пухлин, склеродермії, амлілоїдозу, харчової алергії тощо, а також від тропічної спру. Частота захворювання коливається від 1:970 до 1:360.

Етіологія. Захворювання зумовлене гіперчутливістю до білка, що накопичується в хлібних злаках — глютену, який є спирторозчинним білком пшениці, міститься в ячмені та житі.

Глютени — це білки борошна, що утворюють 4 гетерогенні групи: гліadini, глютеніни, альбуміни і глобуліни. За електрофоретичною

рухливістю розрізняють α -, β -, γ - та ω -гліadini. Вони складаються з поліпептидного ланцюга з внутрішньомолекулярними дисульфідними містками. Організм людини найгірше переносить гліadini, які містяться в пшениці та житі. Привертає увагу спільність амінокислотної послідовності α -гліадину та одного з білків аденовірусу типу 12. Цей вірус постійно перебуває в кишечнику, що може зумовити розвиток перехресної сенсibiliзації. Токсична дія гліадинів полягає в створенні дефіциту ферменту в системі пептидаз тонкої кишки. На цьому тлі повне розщеплення гліадину не відбувається, а токсичні поліго- і поліпептиди, що утворилися, резорбуються в кишечнику з появою кишкових симптомів. Головними імунологічними рисами глютенчутливої ентеропатії (целиакії) є:

- а) гіперчутливість до гліадинів;
- б) наявність антигліадинових антитіл;
- в) інфільтрація власної пластинки лімфоцитами і плазматичними клітинами в поєднанні з атрофією ворсинок;
- г) існування вираженої HLA-асоціації;
- д) наявність асоціації з герпетиформними дерматитами.

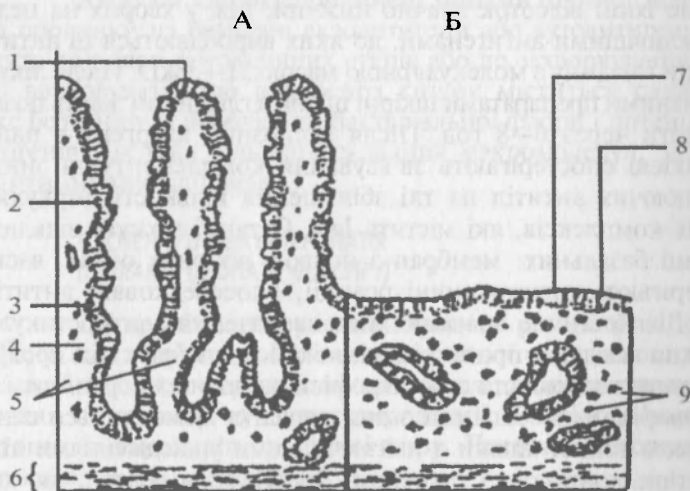
Антитіла до глютену було вперше описано Berger у 1958 р. Такі антитіла виявляють у хворих на виразковий коліт і навіть у здорових осіб, але їхній відсоток значно нижчий, ніж у хворих на целиакію. Найважливішими антигенами, до яких виробляються ці антитіла, є шпінени гліадину з молекулярною масою 31—38kD. Після лікування ферментними препаратами шкірні проби з гліадином дають позитивні результати через 6—8 год. Після експозиції алергену в пацієнтів з целиакією спостерігають зв'язування комплекменту та зниження циркулюючих антитіл на тлі збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів, які містять IgA. Останні можуть відкладатись у зв'язці базальних мембран з появою шкірних ознак, васкуліту. Спостерігають цитотоксичні реакції, опосередковані антитілами, C198¹. Діагностичне значення має визначення антиретиккулярних антитіл, що свідчить про аутоімунізацію. Існує зв'язок між продукцією IgA та характерною для спру атрофією кишкових ворсинок.

Патофізіологія. Запальні зміни спочатку обмежуються слизовою оболонкою тонкої кишки з найзначнішими ушкодженнями ділянки, що частіше контактує з глютенном. Дослідження довели, що хвороба починається із субепітеліального набряку та стовщення базальної мембрани з інфільтрацією клітинами запалення. На початку захворювання вони представлені поліморфноядерними лейкоцитами, надалі змінюються на лімфоцити та плазматичні клітини. Підвищується вміст IgA-плазматичних клітин, які переважають і надалі, коли спостерігається

непропорційне збільшення кількості IgG-плазматичних клітин. Кількість IgE-плазматичних клітин незначна.

Запальні зміни супроводжуються скороченням та врешті-решт стовщенням кишкових ворсинок із подовженням крипт (свідчить про значне руйнування епітеліальних клітин; мал. 42). За наявності герпетиформного дерматиту спостерігають подібні, але менш значні ушкодження кишечника. Шкірні прояви полягають у субепідермальному накопиченні запальних клітин біля ділянок скупчення рідини. Їхньою характерною ознакою є наявність гранулярних відкладень IgA і комплекменту як у пошкодженій, так і в здоровій шкірі.

Імунопатогенез. Глютенчутлива ентеропатія, найімовірніше, виникає через специфічну імунологічну гіперреактивність щодо пептидів — дериватів визначених хлібних злаків з активацією лімфоцитів слизової оболонки. На користь зазначеної гіпотези свідчить той факт, що в пацієнтів розвивається гуморальна імунна відповідь на гліадин, який якісно та кількісно відрізняється від тих, що виявляються при інших захворюваннях травної системи. Спостерігають гліадинспецифічну Т-опосередковану відповідь, яку не визначають за інших умов. Подальші докази імунного генезу захворювання були отримані шляхом дослідження органних структур. Останні дослідження



Мал. 42. Схема будови нормальної слизової оболонки порожньої кишки (А) та її патологічні зміни при целиакії (Б): 1 — подовжені ворсинки; 2 — бокалоподібні клітини; 3 — інтраепітеліальні лімфоцити; 4 — Lamina propria; 5 — розсіяні IgA лімфоцити; 6 — м'язовий шар; 7 — атрофія ворсинок, сплюснення епітелію; 8 — збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів; 9 — запальний інфільтрат

довели, що токсичність самого гліадину не надто значна. Для реалізації імунологічних порушень необхідна участь ендогенних ефекторних механізмів. Крім того, спостерігають виражену HLA-асоціацію: 80—90% пацієнтів із целиакією як із герпесоподібними дерматитами, так і без них, мають HLA-DQ-антигени, що кодуються DQA1*0501 і DQB1*0201 в *cis* або *trans*. Більшість пацієнтів мають DQA1*031 та DQB1*0302. Отже, зазначені гени імунної відповіді необхідні для незвичайної імунної відповіді на гліадин, що й зумовлює виникнення захворювання. Але зазначений HLA-фенотип може спостерігатись і в осіб, які не страждають на целиакію.

Клінічна картина. Провідними ознаками глютенчутливої ентеропатії (целиакії) є шлунково-кишкові розлади та мальабсорбція. За наявності герпетиформного дерматиту домінує шкірний везикулярний висип, кишкові симптоми дуже різноманітні: втрата маси тіла, діарея, ознаки розладів травлення, порушення росту в дітей. Везикулярний шкірний висип за наявності герпетиформного дерматиту локалізований найчастіше на згинальній та розгинальній поверхнях кінцівок. Найхарактернішим симптомом глютенчутливої ентеропатії є синдром мальабсорбції: підвищення вмісту жиру у випорожненнях, порушення абсорбції D-ксилози, авітаміноз, анемія, у тяжких випадках — остеомалія та порушення згортання крові через дефіцит вітаміну K. Рентгеноконтрастне дослідження кишечнику в активний період захворювання вказує на розширення та стовщення проксимального відділу тонкої кишки. Тому біопсія слизової оболонки кишок є найважливішим діагностичним тестом, особливо в поєднанні з глютенною провокацією.

Імунологічна діагностика. Діагноз глютенчутливої ентеропатії встановлюють за наявності атрофії ворсинок у біоптаті тонкої кишки, яка зникає в разі вилучення глютену з раціону й виникає знову за умов глютенною провокації. Антигліадинові антитіла присутні в постри фази, однак їхня наявність не є достатньо специфічною, якщо вони не містяться у високих титрах та не належать до IgA.

Диференціальну діагностику проводять з кишковими захворюваннями, що спричинюють синдром мальабсорбції. Виявлення атрофії ворсинок та запалення дає змогу обмежити перелік імовірних патозів до глютенчутливої ентеропатії, трофічної спру, гіпогаммаглобулінемії, деяких форм кишкової лімфоми. Від неглютенною (целиакиною) харчової гіперчутливості целиакія відрізняється відсутністю еозино-IgE-плазматичних клітин та еозинофільної інфільтрації ворсинок слизової оболонки тонкої кишки, більшою вираженістю позакишкових алергійних проявів.

Лікування глютенчутливої ентеропатії (целіакії) полягає у виключенні глютенвмісних продуктів з раціону протягом усього життя. Таку терапію призначають навіть пацієнтам з легкою формою хвороби, оскільки найголовнішим ускладненням цієї патології є розвиток лімфоми та карциноми тонкої кишки. Зниження інтенсивності хронічного запалення через вилучення з раціону глютену зменшує ризик розвитку цих ускладнень. Доцільним є застосування харчових добавок, які компенсують відсутність у раціоні глютенвмісних продуктів. При тяжкому перебігу захворювання, особливо з вираженою атрофією ворсинок та виразками слизової оболонки тонкої кишки, призначають кортикостероїди. У разі шкірних уражень певну ефективність має протизапальний препарат дансон (діамінодифенілсульфон).

НЕГЛЮТЕНОВА (НЕГЛІАДИНОВА) ХАРЧОВА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ

Неглютенова (негліадинова) харчова гіперчутливість визначається підвищенням чутливості до продуктів, які не містять глютену. Цей стан включає IgE-опосередковану харчову алергію, за якої уражується травна система та яка найчастіше поєднується з позакишковими алергійними проявами. Таким чином, головними імунологічними ознаками захворювання є:

- наявність IgE-опосередкованої (глютенчутливоподібної) гіперчутливості до речовин неглютенового походження;
- ураження слизової оболонки тонкої кишки у вигляді еозинофільної інфільтрації або атрофії ворсинок.

Етіологія і патогенез. В основі хвороби — вживання продуктів неглютенового походження, до яких розвивається гіперчутливість. Продукт у цьому разі може стимулювати збільшення кількості внутрішньослизових IgE-плазматичних клітин та дегрануляцію лаброцитів, що призводить до тяжкої ентеропатії з втратою білка. Іноді в періодів (частіше в дітей) розвиток ентеропатії відбувається через дні або тижні після впливу провокуючої речовини, якими найчастіше бувають коров'яче молоко, соя, яйця, рідше — білки пшениці. Таким явищам найчастіше передує шлунково-кишкова інфекція. Вони з'являються через незрілість імунної системи слизової оболонки та неможливість розвитку імунологічної толерантності до харчових антигенів. Такий стан сам собою зникає після 3 років життя. Іноді підґрунтям неглютенової харчової гіперчутливості є запалення, що провокується неадекватною імунною відповіддю. В інших випадках воно може бути результатом аутоімунних процесів.

Аутоімунну ентеропатію найчастіше пов'язують із непереносимістю коров'ячого молока, вона характеризується діареєю та атрофією ворсинок кишок. Захворювання починається з першого року життя. У дітей виявляють активовані Т-клітини або циркулюючі антитіла до епітеліальних клітин кишок. Можлива родинна схильність до зазначеного аутоімунного захворювання.

Лікування полягає у вилученні з раціону подразливих продуктів. За наявності аутоімунних проявів призначають кортикостероїдну терапію.

ХВОРОБА КРОНА

Хвороба Крона (регіональний ентерит, гранулематозний коліт або коліт) — захворювання, що характеризується трансмуральним запаленням стінки будь-якого відділу кишечника. Патологічний процес супроводжується утворенням гранулематозних фістул. Частота виникнення захворювання коливається в межах 10—70 випадків на 100 000, частіше зустрічається в індустріально розвинених країнах. Переважно хворіють жінки. Захворювання може з'являтися в будь-якому віці, але переважно між 15 та 30 роками.

Головними імунологічними ознаками хвороби Крона є:

- наявність трансмурального гранулематозного запалення стінки кишки;
- формування позакишкових запальних уражень шкіри, очей, суглобів, печінки.

Етіологія хвороби Крона невідома. Існує кілька теорій її походження.

1. Вірусна теорія, підґрунтям якої є:

- наявність лімфоцитотоксичних антитіл у сироватці крові хворих;
- визначення цитотоксичного ефекту після інокуляції культури тканин хворих із зазначеною патологією;
- виявлення запальної відповіді в подушечках лап та стінці кишечника миші після ін'єкції екстракту тканини хворого, що свідчить про наявність збудника малих розмірів (РНК-вірус або бактерія з дефектом оболонки, атипична мікобактерія тощо). Припускають, що причиною хвороби Крона може бути інфікування *Mycobacterium paratuberculosis*, однак більшість даних свідчить про те, що цей мікроорганізм є коменсалом, який не має етіологічного значення. Те саме стосується збудників дитячих інфекцій. У сприятливому організмі вони можуть стимулювати імунні механізми з розвитком цитотоксичного ефекту;

• наявність аномалії функціональної активності Т-клітин, зменшення відносного вмісту CD8⁺-клітин у кишковій стінці.

2. Спадкова теорія, яка базується на виявленні взаємозв'язку між HLA-B12, -B27 та хворобою Крона. Деякі генетичні маркери імуноглобулінів (Gm-алотипи) також частіше зустрічаються в осіб з хворобою Крона.

3. Аутоімунна теорія, що базується на порівняно частому поєднанні хвороби Крона з такими захворюваннями алергічного походження, як кропив'янка, бронхіальна астма, гломерулонефрит тощо. Має значення також ефективність імуносупресивної терапії кортикостероїдами. Хвороба Крона має спільні ознаки з дифузними захворюваннями сполучної тканини. Аутоагресія пов'язана з появою антитіл внаслідок бактеріального, вірусного чи будь-якого іншого ушкодження компонентів слизової оболонки кишечника з подальшим зниженням супресорної активності імунної системи.

Морфологія. При хворобі Крона може уражатися будь-яка частина травного тракту — від ротової порожнини до відхідника. Найтипівішим є ураження одного з відділів кишечника — тонкої кишки, клубово-ободовокишкової або ободово-прямокишкової ділянки. Патологічні зміни при хворобі Крона характеризуються:

а) трансмуральним запаленням кишкової стінки;

б) утворенням виразок, стриктур, фістул. Гістопатологічно виявляють переривчасті гранулематозні запальні зміни (справжні гранульоми визначають у 60 оперативно видалених ділянках), абсцеси крипт, тріщини, афтозні виразки. Запальна інфільтрація змішана, складається з лімфоцитів (як Т-, так і В-клітин), плазматичних клітин, макрофагів та нейтрофілів. Спостерігається диспропорційне підвищення рівнів IgM- та IgG-секретуючих клітин порівняно з IgA-секретуючими клітинами, однак кількість останніх також збільшена, підвищення вмісту Т-клітин (але зберігається нормальне співвідношення між CD4⁺- та CD8⁺-клітинами). Гістологічні зміни при хворобі Крона мають певну аналогію з такими при саркоїдозі.

У гостру фазу захворювання всі шари ураженої ділянки кишки набряклі та ущільнені. Запалення поширюється на серозну оболонку та брижу, спостерігається збільшення брижових лімфовузлів. Пізніше формуються фіброзні зміни, частково з утворенням стриктур.

Імунопатогенез хвороби Крона полягає в поєднанні двох факторів:

а) збільшенні надходження до організму антигенів;

б) зниженні здатності до адекватної імунної відповіді. В основі неадекватної імунної відповіді — порушення регуляції Т-клітин

слизової оболонки травної системи. На користь зазначеної теорії імунопатогенезу хвороби Крона свідчать такі факти:

1) запальні ураження при хворобі Крона починаються як фолікулярні скупчення лімфоцитів, що нагадує нормальну імунну відповідь;

2) хвороба маніфестує на провокацію пероральними антигенами;

3) визначено деякі імунорегуляторні дефекти, а також наявність $CD8^+$ та спотворення секреції лімфокінів у слизовій оболонці кишечника.

Зазначені дані не можна вважати остаточними. Необхідна додаткова дослідницька робота для встановлення імунологічного походження хвороби.

Клінічну картину хвороби Крона формує низка типових симптомів: біль у шлунку, анорексія, втрата маси тіла, гарячка, діарея, періанальний дискомфорт, позакишкові симптоми з ураженням шкіри, очей і суглобів. Прояви хвороби можуть бути різними залежно від того, який відділ травної системи більше уражений. Позакишкові прояви нетипові: артрити, вузловата еритема, гангренозна піодермія, дифузний стоматит, увеїти, анемія, ураження нирок і сечовивідних шляхів (сечокам'яна хвороба), склерозивний холангіт, амілоїдоз.

Типові лабораторні зміни включають анемію, спричинену дефіцитом заліза, вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти, хронічним перебігом захворювання, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення ШОЕ, гіпоальбумінемію, порушення електролітного балансу (через тяжку діарею), наявність прихованої крові в калі.

Рентгенологічне дослідження кишечника дає змогу виділити три типи:

1) дистальну — зі стриктурою, нечітким рельєфом слизової оболонки та жорсткими контурами, нерідко з голкоподібними фістулами;

2) середню — з дугоподібною петлею через ділянку зморщування біля краю брижі;

3) проксимальну — з нечітким рельєфом. Можливе утворення фістул і стенозів кишок. Хронічне запалення супроводжується характерною морфологічною картиною бруківки. Якщо уражені ділянки доступні для ендоскопічного дослідження, можна оцінити ефективність хвороби та провести біопсію для патологоанатомічного підтвердження хвороби та виключення карциноми товстої кишки.

Імунологічні дослідження полягають у виявленні порушень у системі імунітету, але жодне з них не специфічне. Лімфоцити периферійної крові цитотоксично впливають на культуру епітеліальних клітин

товстої кишки. Реакція гальмування міграції лімфоцитів (РГМЛ), навпаки, при регіональному ентериті найчастіше негативна. Шкірні проби з екстрактами уражених тканин також не дають позитивних результатів. У разі стимуляції лімфоцитів *in vitro* різними фракціями вмісту тонкої кишки хворих та здорових осіб більше ніж у 25% випадків виявляють посилену трансформацію клітин у хворих, однак антиген до сьогодні не було ідентифіковано. У 30—60 хворих вдалося виявити циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), однак антиген, який брав участь у реакції, виділено не було. Наявність ЦІК пов'язують, як правило, з позакишковими проявами. Цей факт пояснює підвищену активність комплекменту, хоча є дані щодо його неспецифічної активації, можливо, через участь у реакції ендотоксинів.

Діагноз хвороби Крона встановлюють з урахуванням клінічних даних, результатів біопсії стінки кишки, культурального дослідження випорожнень.

Диференціальну діагностику проводять з апендицитом, дивертикулітом, кишковими новоутвореннями, кишковими інфекціями, спричиненими *M. tuberculosis*, *Chlamidia*, *Yersinia enterocolitica*, *Campilobacter jejuni*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Salmonella*, *Shigella*, вірусами герпесу і цитомегаловірусом. Диференціація базується на зазначених вище ознаках та даних обстеження хворого.

Лікування. На початку захворювання проводять консервативну терапію, рекомендують спеціальну дієту з виключенням імовірних алергенів. Це дуже важливо, якщо передбачається роль харчової алергії. З медикаментозних протизапальних засобів використовують сульфасалазин та більш новий — 5-аміносаліцилову кислоту (5-ASA). Ці препарати ефективні під час лікування хвороби Крона середньої тяжкості з ураженням ободової кишки і часто використовуються з метою підтримки ремісії. Метронідазол та ципрофлоксацин подібні за ефективністю до сульфасалазину та особливо ефективні при ураженні періанальних ділянок. При тяжкому перебігу хвороби застосовують кортикостероїди. Роль останніх у запобіганні прогресії субклінічних форм хвороби Крона не доведено.

Хірургічне втручання проводять за наявності серйозних ускладнень, до яких належать кишкова непрохідність, абсцес, фістула, кровотеча або мегаколон. Приблизно 2/3 пацієнтів потребують хірургічного лікування у певні періоди життя в разі неефективності кортикостероїдів. Слід розуміти, що хвороба не виліковується хірургічним шляхом та приблизно в 90% випадків спостерігається рецидив. За неефективності кортикостероїдів або в разі протипоказань до операції призначають імуносупресанти. Тривала імуносупресивна терапія у 30—60% випадків дає позитивні результати.

Перебіг і прогноз. Перебіг хвороби Крона зазвичай характеризується чергуванням періодів активності та затухання патологічного процесу. Але слабо виражені симптоми визначають і в період так званої неактивності, тому хвороба має високу соціальну й економічну навантаженість. Смертність при хворобі Крона майже вдвічі вища, ніж у віковій популяції. Здебільшого смерть настає на початку захворювання і лише в незначній кількості випадків — при тривалому його перебігу.

ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ

Виразковий коліт (неспецифічний виразковий коліт, діопатичний виразковий коліт) — захворювання, яке характеризується хронічним запальним процесом із локалізацією в травній системі. Перебігу захворювання властива зміна періодів ремісій і рецидивів. На відміну від хвороби Крона, при якій уражується будь-який відділ травної системи, при виразковому коліті уражується слизова оболонка товстої кишки. Як і хвороба Крона, виразковий коліт поширений у промислово розвинених регіонах, хоча виявляють його всюди. Частота захворювання коливається від 37 до 80 випадків на 100 000 з невеликою перевагою серед жінок. Частіше зустрічається серед євреїв ліккеназі. Спостерігають два піки підвищення ризику захворювання протягом життя — в 30 і 50 років. Головними імунологічними ознаками виразкового коліту є:

1. Хронічне запалення епітеліального шару слизової оболонки товстої кишки.
2. Наявність антитіл до епітелію товстої кишки.
3. Наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл у частини пацієнтів.
4. Наявність позакишкових проявів у вигляді ураження суглобів, шкіри, печінки й очей.

Етіологія, як і при хворобі Крона, остаточно не з'ясована. Теорія виникнення виразкового коліту подібна до теорії появи хвороби Крона. Спостерігають виражену сімейну схильність до захворювання. Ризик появи його в найближчих родичів майже в 10 разів вищий за середній ризик захворювання. Конкордантність серед монозиготних близнюків нижча, ніж при хворобі Крона. Істотної кореляції зі HLA-типом не виявлено.

Морфологія. Виразковий коліт, на відміну від хвороби Крона, обмежений переважно товстою кишкою. Запальний процес перебігає в поверхневому шарі слизової оболонки без утворення гранульом і тривалим. Найчастіше уражується дистальна частина ободової

кишки та прямокишково-сигмоподібна ділянка, але в більш тяжких випадках ураження може поширюватись у проксимальному напрямку із залученням ободової кишки повністю. Макроскопічно виявляють набряк, збільшення рихлості слизової оболонки, звирозкування. Якщо при хворобі Крона гістологічно визначають інфільтрацію лімфоцитами, плазматичними клітинами й еозинофілами, спостерігають утворення гранульом, то при виразковому коліті формується інфільтрація нейтрофілами, плазматичними клітинами й еозинофілами з подальшим утворенням виразок та абсцесів. Найхарактерніша риса — абсцеси крипт, які складаються зі зкупчення поліморфноядерних клітин, прикріплених до крипт, некротично зміненого епітелію та прилеглих запальних клітин. Через деякий час може спостерігатися дисплазія епітеліальних клітин із наступним розвитком карциноми ободової кишки.

Імунопатогенез. Асоційованість з іншими аутоімунними захворюваннями, наприклад зі склерозивним холангітом, визначення аутоантитіл, сприятливий вплив імуносупресивних засобів опосередковано свідчать про імунологічні механізми появи виразкового коліту. Аутоантитіла, які виявляють у пацієнтів із виразковим колітом, реагують з муцинасоційованими антигенами або з антигенами епітеліальних клітин ободової кишки. Ці антитіла в деяких випадках перехресно реагують з антигенами бактеріальної стінки та визначаються в родичів хворих. Лімфоцити пацієнтів з виразковим колітом мають певну цитотоксичність щодо епітеліальних клітин ободової кишки. Вважають це можливим завдяки “озброєнню” Fc-рецептори цитотоксичних клітин антитілами до епітеліальних клітин. Ці дослідження підтверджують, що первинні імунологічні механізми, які запускають аутоімунний компонент, є основою захворювання.

При виразковому коліті, як і при хворобі Крона, спостерігають інтенсивну експресію антигенів HLA класу II на поверхні епітеліальних клітин, ендотелії лімфатичних і кровоносних судин. Т-Лімфоцити та макрофаги, інфільтруючі підслизовий прошарок, активно експресують CD25, який є рецептором ІЛ-2, що, однак, може спостерігатися при будь-якому запальному процесі. Епітелій слизової оболонки товстої кишки може бути джерелом антигенів.

Клінічна картина. Клінічні прояви виразкового коліту різноманітні. Початок захворювання може бути раптовим або поступовим. Симптоми — діарея, тенезми, ректальні кровотечі, що повторюються. У легких випадках мають місце нехарактерний біль у животі та збільшення частоти дефекації. Дуже небезпечною є блискавична, фульмінантна, форма захворювання. У цьому разі спостерігають діарею з частотою дефекації більше ніж 20 разів на добу, інтоксикацію,

дегідратацію, гарячку. Протягом кількох днів можлива смерть унаслідок порушення кровообігу. Небезпечним є також розвиток паралітичної кишкової непрохідності. Здебільшого захворювання має хронічний рецидивний перебіг, прогноз якого важко передбачити. Рецидиви пов'язані зі стресами, фізичним перевантаженням, інфекціями, порушенням харчування, прийманням антибіотиків, хірургічним втручанням тощо. Можливі більше або менше тривалі періоди відсутності будь-яких скарг, але під час збирання анамнезу та огляду хворого деякі симптоми виявити вдається.

Виразковий коліт може супроводжуватися стеатореєю, що свідчить про ураження тонкої кишки, гастритом, езофагітом, стоматитом. Серед позакишкових проявів добре відомі ірит, іридоцикліт, гангренозна піодермія, артрити великих суглобів, спондиліт, амілоїдоз, тромбози, неврити, перихолангіт і цироз печінки, що розглядають як симптоми генералізованих імунних процесів.

Виразковий коліт може поєднуватися з гіпогаммаглобулінемією, тимомами, алімфоплазією за груднинної залози, імунною гемолітичною анемією, СЧВ, *Myasthenia gravis*, тиреоїдитом Хашімото. Ці факти підтверджують зв'язок виразкового коліту з аутоімунними захворюваннями, однак до сьогодні не з'ясовано, чи не були названі асоціації випадковими.

Типові лабораторні порушення: анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз, збільшення ШОЕ, електролітні порушення (за наявності тяжкої діареї). У калі виявляють слиз і кров, його консистенція нестабільна.

Концентрація білків у сироватці крові звичайно знижена, а вміст α_1 - та γ -глобулінів дещо перебільшує норму. Рівень імуноглобулінів підвищений, особливо IgA, при тривалому перебігу процесу. Концентрація комплементу в сироватці нормальна або дещо підвищена.

Слід зазначити, що специфічних для виразкового коліту імунологічних тестів не існує. Антитіла до епітеліальних клітин ободової кишки хоча й було виявлено в дослідницьких лабораторіях, з діагностичною метою не використовуються. У частини хворих виявляють антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), однак їх наявність не корелює з активністю хвороби та не є специфічною для виразкового коліту. Мають значення дані рентгенологічного й ендоскопічного методів дослідження. Іригоскопія дає змогу виявити виразкування та у більш тяжких випадках псевдополіпоз кишки. Сподівана кишка може бути вкороченою, звуженою, трубчастою.

Колоноскопію використовують для прямої оцінки ступеня та поширення запалення, для проведення біопсії та виключення дисплазії і карциноми.

Диференціальну діагностику проводять з тими самими патологічними станами, що й при хворобі Крона. Крім того, слід відокремлювати коліт від ішемічних уражень товстої кишки, радіаційного коліту. Іноді доводиться диференціювати хворобу Крона з ураженням ободової кишки при виразковому коліті. Їх розмежування звичайно базується на тому, що хвороба Крона, на відміну від виразкового коліту, є переривчастим ураженням та асоціюється з гранулематозним запаленням.

Лікування. Пацієнтам із виразковим колітом призначають дієту з включенням легкої для засвоєння повноцінної їжі з урахуванням розвитку харчової алергії. Медикаментозна терапія полягає в призначенні седативних і спазмолітичних засобів, сульфаніламідних препаратів, антибіотиків, саліцилатвмісних препаратів. Сульфасалазин, незважаючи на спорідненість до сульфаніламідних препаратів, дає не тільки бактеріостатичний, але й імуносупресивний ефект, а також позитивно впливає на обмін речовин у сполучній тканині. Сульфасалазин використовують також з метою підтримки ремісії.

У тяжких випадках призначають кортикостероїди, які справляють антиалергійну та протизапальну дію. Ці препарати показані також за наявності позакишкових проявів. Кортикостероїди можуть збільшувати ризик перфорації.

В усіх випадках хворим слід проводити психотерапію, яка може відігравати як допоміжну, так і провідну роль.

Деяку ефективність при виразковому коліті мають цитостатичні препарати (6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин). Їх сприятливий вплив не завжди пов'язаний з імуносупресивною дією. Враховуючи, що виразковий коліт може призводити до злякисних новоутворень, зловживати імуносупресивними методами лікування недоцільно через гальмування захисної функції імунної системи.

У деяких пацієнтів з обмеженим ураженням дистальних відділів товстої кишки ефективно місцеве призначення саліцилатів та кортикостероїдів. Іноді показана симптоматична терапія препаратами заліза, антидіарейними засобами, кровозамінниками.

Пацієнтам з тяжким перебігом виразкового коліту за неефективності консервативної терапії або з мегаколоном виконують колектомію. На відміну від хвороби Крона, хірургічне лікування може повністю позбавити від захворювання.

Прогноз при правильному лікуванні загалом сприятливий. У віці понад 20 років частота карциноми ободової кишки значно збільшується, у зв'язку з чим хворі повинні періодично проходити

профілактичне обстеження з обов'язковою колоноскопією. Профілактична колонектомія при кишковій дисплазії є дискусійною.

КИШКОВА ЛІПОДИСТРОФІЯ

Кишкова ліподистрофія (хвороба Уіппла) — рідкісне інфекційне захворювання, спричинене бактерією *Tracheyma whipplei*, яку поки що не виділено в культурі. Хворіють переважно чоловіки середнього віку.

Головними імунологічними рисами захворювання є масивна інфільтрація власної пластинки макрофагами, наявність Т-клітинних порушень.

Морфологія. Макроскопічно виявляють стовщення стінок тонкої кишки. Спостерігають збільшення лімфатичних вузлів не лише в кишечнику, а й на периферії. Гістологічно виявляють бактерії, на фоні великої кількості макрофагів, що містять оболонки бактеріальних клітин.

Імунопатогенез не до кінця з'ясований, що пов'язують з неможливістю визначення імунної відповіді на окремі бактеріальні антигени через відсутність бактеріальної культури збудника. Патогенез захворювання пов'язують з дефектом функції макрофагів. Вважають, що порушення Т-клітинної ланки імунної системи, які мають місце при кишковій ліподистрофії, призводять до зниження продукції лімфокінів та опосередковано — до функціональної інактивації макрофагів. Не виключається також переважне ураження системи макрофагів.

Клінічна картина захворювання характеризується комбінацією сируподібної ентеропатії з симптомами поліартриту та недостатністю функції надниркових залоз. Характерними рисами є біль у животі, пронози, втрата маси тіла, різноманітні порушення з боку центральної нервової системи, серця, легенів, серозних оболонок, суглобів. Клітинна інфільтрація власної пластинки кишок зумовлює лімфатичну обструкцію, мальабсорпцію та ентеропатію з втратою значної кількості білка. Спостерігають виражене виснаження хворих. При тяжкій лімфатичній обструкції можлива втрата лімфоцитів через травну систему, розвиток лімфопенії та вторинного Т-клітинного імунодефіциту.

Порушення В-ланки імунної системи при кишковій ліподистрофії не характерне. У період загострення здебільшого у крові підвищується рівень IgA. Рівні IgM та IgG, навпаки, можуть бути дещо нижчими.

Перебіг захворювання характеризується рецидивами, які змінюються ремісіями (іноді спонтанними), іноді він хронічний прогресуючий.

Діагноз хвороби Уіппла встановлюють шляхом кишкової біопсії з виявленням характерних зазначених вище порушень.

Лікування включає повноцінну дієту з вмістом достатньої кількості білка і вітамінів. Ефективне призначення кортикостероїдів, антибіотиків широкого спектра дії та сульфаніламідних препаратів.

Прогноз залежить від форми перебігу захворювання (гірший при хронічному прогресуючому перебігу), своєчасності лікування та вираженості позакишкових проявів.

РОЗДІЛ 24. УРАЖЕННЯ ТРАВНОГО КАНАЛУ ПРИ ІМУНОДЕФІЦИТІ

Захворювання, в основі яких лежить первинна імунологічна недостатність, мають різні клінічні прояви. Але їхніми загальними рисами є схильність до розвитку тяжких рецидивних бактеріальних, вірусних та (або) грибкових інфекцій, а також їх хронічний перебіг. У більшості дітей з клітинним або комбінованим імунодефіцитом розвивається гостра діарея та мальабсорбція, у разі недостатності лише однієї гуморальної ланки імунітету вони рідко страждають на хронічні захворювання травної системи.

Так, при *первинній X-зчепленій агаммаглобуліемії*, як правило, у слизовій оболонці тонкої кишки відсутні плазматичні клітини та секреторний імуноглобулін, але архітектоніка ворсинок залишається практично незміненою. Кишкові дисфункції спостерігають у хворих з 5–6-місячного віку, коли трансплацентарно отримані дитиною IgG-антитіла повністю катаболізуються. Такі діти можуть страждати на лямбліоз або дисахаридазну недостатність. За відсутності симптомів пацієнти мають субклінічні порушення, включаючи дисбактеріоз тонкої кишки й інфільтрацію слизової оболонки прямої кишки поліморфноядерними клітинами.

Варіабельна гіпогаммаглобуліемія звичайно асоційована зі зниженням рівня циркулюючих IgG та IgM, у той час як IgA або не визначається, або визначається у варіабельних кількостях. Рецидивуючі інфекції можуть бути основним проявом цього стану, який у дорослих виявляють частіше, ніж у дітей. Випадки захворювання звичайно мають спорадичний характер, але в деяких сім'ях спостерігають аутосомно-рецесивне успадкування при підвищеному рівні захворюваності на аутоімунні патології серця родичів. Кількість циркулюючих В-лімфоцитів та плазматичних клітин у власній пластинці кишечника, як правило, зменшена.

але в деяких пацієнтів у його слизовій оболонці є значна кількість клітин, що містять IgG. Більше ніж у половини пацієнтів визначають мальабсорбцію, яка часто, але не завжди, пов'язана з лямбліозом або криптоспоридіозом. Може мати місце молекулярна лімфоїдна гіперплазія в тонкій кишці, яка може бути повністю доброякісною та асимптомною. Стан багатьох дітей з цим захворюванням залишається задовільним, особливо при X-зчепленій гіпогаммаглобулінемії з підвищеним вмістом IgM.

Селективна недостатність IgA (хвороба Брутона) — найпоширеніша форма імунного дефіциту, частота якої 1:700. Незважаючи на це, лише незначна кількість пацієнтів із цим станом скаржаться на шлунково-кишкові розлади, можливо, завдяки компенсаторному збільшенню кількості IgM-плазмочитів, які починають переважати у власній пластинці кишечника. Ця патологія може бути спорадичною або мати домінуючий чи аутосомно-рецесивний характер успадкування. Виявляється також дефіцит секреторного IgA в слині та дуоденальному соку. Цей стан більшою мірою асоційований із захворюваннями травної системи, ніж є їхньою причиною. Може спостерігатися фокулярна лімфоїдна гіперплазія, але хронічне інфікування тонкої кишки бактеріями та лямбліями зустрічається рідко. Серед хворих на целіакію селективний IgA-дефіцит виявляють також рідко, але частіше, ніж у загальній популяції. У деяких пацієнтів збільшується кількість сироваткових антитіл до різних сирчових антигенів, а в деяких дорослих хворих визначають тканинні антитіла, розвивається ентеропатія, стійка до агліадинової дієти. Рідше діагностують перніціозну анемію, запальні захворювання кишок, тропічну спру, біліарний цироз печінки та гепатит, пов'язані із селективною недостатністю IgA. Загалом дефекти системи B-лімфоцитів усувають шляхом уведення γ -глобулінів або свіжозамороженої плазми. Були спроби пересаджувати кістковий мозок шням з хворобою Брутона.

При недостатності клітинних імунних реакцій також спостерігають розлади з боку травного тракту. Так, при синдромі Ді—Джорджі (спонділії за груднинної та прищитоподібних залоз) встановлено, що слизова оболонка порожньої кишки набрякла, зі сплосненими ворсинками, містить велику кількість вакуолізованих макрофагів, але рівень імуноглобулінів нормальний. У цих пацієнтів може погіршитися мальабсорбція та водна діарея невизначеної етіології. Вони схильні до інфікування грамнегативними бактеріями, грибами *Candida*, вірусами простого герпесу та цитомегаловірусами. Спостерігають також природжені дефекти, зокрема атрезію стравоходу.

Комбінована недостатність функцій Т- і В-лімфоцитів часто супроводжується шлунково-кишковими розладами. При тяжких комбінованих формах імунної недостатності, особливо при дефіциті аденозиндезамінази, у хворих спостерігають хронічну водну діарею та мальабсорбцію, які починаються у віці 3—5 міс. Ворсинки слизової оболонки тонкої кишки змінені або відсутні (“лиса” кишка), але у власній пластинці кишечнику виявляють абсцеси крипт і велику кількість вакуолізованих макрофагів, лімфоцити відсутні.

При **синдромі Віскотта—Олдріча** функція Т-клітин може бути спочатку нормальною, але з віком погіршується. Концентрація сироваткового IgM низька, а рівні IgG та IgA нормальні або навіть підвищені. Кров’яниста діарея — поширений симптом серед дітей грудного віку. Більшість хворих з цією патологією гинуть до віку 10 років від рецидивних інфекцій, кровотеч або лімфоретикулярних злоякісних новоутворень.

Синдром Незелофа характеризується відсутністю або депресією Т-клітинного імунітету при нормальному чи незначно зниженому вмісті імуноглобулінів у крові; виникає спорадично або успадковується за аутосомно-рецесивним типом, асоціюється з мальабсорбцією, рецидивними інфекціями та кандидозом. У пацієнтів часто спостерігають гепатоспленомегалію та лімфаденопатію, запальний процес охоплює всі відділи тонкої та товстої кишок.

У біоптатах тонкої кишки є окремі ділянки пошкодженої слизової оболонки з частковою атрофією ворсинок та інфільтрацією власної пластинки плазматичними поліморфноядерними клітинами.

Найефективнішим та перспективним методом лікування первинних імунодефіцитних станів є раннє пересаджування кісткового мозку.

СНІД ТА ПАТОЛОГІЯ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Кишечник — одна з основних мішеней ВІЛ-інфекції. Більше ніж у половини ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД кишечник залучається до патологічного процесу з розвитком серйозних синдромів та захворювань, основними серед яких є діарея та втрата маси тіла, включені в так звані великі критерії СНІДу.

Слід зазначити, що ВІЛ впливає на кишечник як безпосередньо, уражуючи клітини, так і опосередковано, спричинюючи імунну відповідь при розвитку інфекцій, головним чином опортуністичних, за участю ентеропатогенів, або при виникненні таких пухлин, як лімфома та саркома Капоші.

Щодо ураження клітин при ВІЛ-інфекції, то цитопатогенний для вірусу підлягають тільки CD4⁺-лімфоцити та мегакаріоцити. Ні макрофаги, ні епітеліальні клітини кишечника й інших органів, інфікованих ВІЛ, цитолізу не піддаються. Однак отримано дані, що свідчать про послаблення функцій клітин після інфікування вірусом СНІДу. Це також властиво ураженим ВІЛ Т-лімфоцитам, які не встигли зазнати цитолізу. Дисфункцію клітин можуть спричинювати не тільки цілі віруси, але й їхні ізольовані білки, такі як gp120 або продукт гена tat p14. На відміну від інших лімотропних вірусів, наприклад НТЛ V-1 (лімотропний вірус, подібний до ВІЛ-1, який має спорідненість до CD4⁺-лімфоцитів, зумовлює їхню трансформацію, але не руйнування, що призводить до злоякісної трансформації лімфоцитів), лентивіруси групи ВІЛ не справляють такої дії. Однак білок p14 (tat) бере участь в індукції саркоми Капоші при ВІЛ-інфекції.

На користь того, що кишечник є важливими вхідними воротами для ВІЛ-інфекції, свідчить той факт, що вірус може передаватися від матері дитині під час грудного вигодовування.

Морфологія. Основні зміни відбуваються в тонкій кишці та пов'язані у частковій атрофії ворсинок, що спостерігається вже на ранніх етапах ВІЛ-інфекції.

Ураження травної системи при СНІДі, спричинені опортуністичними інфекціями:

1. Криптоспоридіоз. Спричинюється найпростішими роду *Cryptosporidium*. При нормальному імунітеті вони зумовлюють нетривалий пронос, який завершується без лікування. При СНІДі криптоспоридіоз перебігає у вигляді тяжкої діареї з переймоподібним болем у животі і синдромом порушення всмоктування та дегідратацією.

Діагноз базується на виявленні збудника в калі або в біоптаті тонкої кишки.

Лікування полягає в призначенні антидіарейних засобів (ломотил), парамоміцину (мономіцину) — препарату, який застосовують при лікуванні лямбліозу та амебіазу. Парентерально вводять рідину, харчові речовини.

Ускладненням криптоспоридіозу при ВІЛ-інфекції є розвиток очеревинного холангіту.

2. Гіспоріаз. Зустрічається частіше в країнах Карибського басейну. Зумовлюється найпростішими *Isosporia belli*. За клінічною картиною подібний до криптоспоридіозу.

Діагностика базується на виявленні збудника в калі.

Лікування. Препаратом вибору є ТМП/СМК (бактрим, бісептол, тропентол, котримоксазол, ориприм) — комбінований анти-

мікробний препарат, що містить компоненти: діамінопіримідин і сульфаніламідний препарат.

3. Інфекція, спричинена вірусом Епштейна—Барр. Волосиста лейкоплакія порожнини рота.

Ураження слизової оболонки порожнини рота, на якій з'являються білі бляшки, вкриті борозенками.

Діагноз встановлюють на підставі клінічних даних за допомогою імуногістохімічного дослідження біоптату слизової оболонки рота, виявляючи вірус Епштейна—Барр.

Лікування ґрунтується на призначенні протівірусних засобів — азидотимідину, ацикловіру, гангліоцикловіру тощо. Ускладнення — розвиток лімфоми Беркітта. У цьому разі хворим проводять хімію та променеву терапію. Не виключається також розвиток мононуклеозу.

4. Інфекція, спричинена вірусом звичайного герпесу (*Herpes simplex*) та оперізувального герпесу (*Herpes zoster*). Зазначені віруси герпесу зумовлюють тяжкі патологічні зміни в хворих на СНІД, у тому числі й травної системи. Ці віруси мають дуже високу цитопатичну активність.

Серологічні дослідження показали, що інфекція, спричинена *Herpes simplex*, особливо поширена серед ВІЛ-інфікованих чоловіків-гомосексуалістів. Найчастіше розвивається ураження відхідниково-прямокишкової ділянки. Пацієнти скаржаться на нестерпний біль, тенезми, патологічні виділення з прямої кишки, кровотечі. Можливі спостерігатися великі виразки в ділянці слизової оболонки прямої кишки, що довго не загоюються. У таких хворих не виключається в майбутньому розвиток генералізованої герпетичної інфекції. *Herpes zoster* у хворих на СНІД в окремих випадках може спричинювати також езофагіт різного ступеня тяжкості.

Діагностика герпетичної інфекції базується на виявленні у випорожненнях вірусів герпесу гістологічними методами (внутрішньоядерні включення), методом ПЛР.

Лікування герпетичної інфекції, спричиненої *Herpes simplex*, полягає в призначенні високих доз ацикловіру: дорослим — по 5 мг/кг внутрішньовенно 3 рази на добу протягом 10—14 діб, або по 200—400 мг усередину 6 разів на добу; дітям — по 15 мг/кг внутрішньовенно кілька разів на добу впродовж 10—14 діб. При виявленні *Herpes zoster* ацикловір призначають дорослим по 30 мг/кг на добу у 3 приймання, дітям — по 5—15 мг/кг на добу внутрішньовенно у 3 приймання протягом 10—14 діб.

5. Цитомегаловірусна інфекція спричинює ураження травної системи в 90% хворих на СНІД. Найчастіше розвиваються езофагіт і коліт із відповідною симптоматикою.

Діагноз ґрунтується на відповідній клінічній картині, виділенні вірусу в культурі клітин цитомегаловірусу, виявленні його імунохімічними методами або за допомогою ПЛР. Необхідним заходом є виключення інших опортуністичних інфекцій.

Лікування цитомегаловірусної інфекції полягає в призначенні ганцикловіру дорослим у дозі 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу протягом 14 днів, далі — у підтримувальній дозі 6 мг/кг на добу внутрішньовенно 5 разів на тиждень. Дітям ганцикловір призначають у дозі 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу впродовж 14 днів, далі — 5 мг/кг на добу внутрішньовенно 5 разів на тиждень.

Доцільним є також призначення фоскорнету в дозі 60 мг/кг внутрішньовенно впродовж 10—14 днів, далі — 90—120 мг/кг на добу внутрішньовенно постійно. Подовження тривалості життя при застосуванні фоскорнету пов'язують також із прямою дією препарату на ВІЛ.

6. Грибкові інфекції. Ураження травної системи грибами при СНІДі найчастіше спричинюється кандидами (дріжджовими грибами *Candida albicans*). Майже в усіх ВІЛ-інфікованих спостерігають кандидоз ротової порожнини. Слизова оболонка вкривається білими бляшками, які легко зіскрібують тампоном або шпателем. Рідше спостерігають кандидоз стравоходу, що проявляється болем під час ковчання та дисфагією. Відсутність кандидозу рота не виключає кандидозу стравоходу. Серед рідкісних форм кандидозу ротової порожнини слід відзначити заїди та атрофічні зміни слизової оболонки.

Діагностика кандидозу ґрунтується на виявленні дріжджових грибів *Candida albicans* у нативних препаратах, виготовлених зі зскрібка слизової оболонки рота. Зскрібок з ураженої ділянки слизової оболонки розташовують на предметному склі й обробляють речовиною калію гідроксиду. Під час мікроскопії препарату виявляють дріжджові гриби, що брунькуються. Діагноз кандидозу стравоходу встановлюють на основі клінічної картини, рентгенографії стравоходу і контрастуванням, езофагоскопії з біопсією.

Лікування кандидозу ротової порожнини полягає у призначенні протигрибкових засобів місцевого та системного використання: суспензії ністатину, клотримазолу у вигляді таблеток для розсмоктування, інших похідних імідазолу та триазолу.

За неефективності зазначеної терапії призначають кетоконазол, флуконазол або ітраконазол усередину. При ахлоргідрії, яка часто

розвивається при СНІДі, кетоконазол погано всмоктується, тому перевагу віддають флуконазолу. Всмоктуваність останнього залежить від кислотності шлункового вмісту. При кандидозі сировоходу у тяжких випадках призначають амфотерицин В по 0,3 мг/кг на добу внутрішньовенно протягом 7–10 діб.

7. Рецидивні бактеріальні інфекції. Серед збудників — бактерії, які спричиняють рецидивні ураження травної системи, найчастіше зустрічаються *Salmonella* spp. та *Campylobacter* spp. У хворих спостерігаються біль у животі, водянисті, слизисто-гнійні або кров'янисті випорожнення.

Морфологічно визначають набряк слизових оболонок, порушення мікроциркуляції, ерозії та виразки в різних відділах кишечника, але переважно — у тонкій кишці. Гістологічно в ній виявляють дистрофічні зміни епітелію на верхівках ворсинок, інфільтрацію епітелію слизової оболонки макрофагами. Спостерігають скопчення мікроепітеліальних лейкоцитів, головним чином поліморфноядерних і макрофагів. У шлунку — ознаки гострого запалення, дистрофічні зміни, лущення епітелію, набряк, гіперемія, клітинна інфільтрація. У слизовій оболонці товстої кишки — дистрофія, ерозії, набряк і гіперемія.

Зазначені морфологічні зміни в кишечнику можуть призвести до кровотечі. Іноді крововтрати бувають масивними.

Діагностика базується на клінічних проявах, морфологічних змінах у слизовій оболонці травного тракту, лабораторних даних. Провідна роль належить бактеріологічним та серологічним методам дослідження. Проводять бактеріологічне дослідження випорожнень. З метою експрес-діагностики сальмонельозу виконують реакцію нейтралізації антитіл. Її принцип заснований на тому, що за наявності антигенів збудника відбувається їх з'єднання з антитілами діагностичної сироватки (нейтралізація антитіл). У разі додавання в подальшому до суміші сенсibiliзованих гомологічним антигеном еритроцитів останні не аглютинуються, а випадають в осад. Із серологічних методів найпоширенішою є реакція непрямой аглютинації з груповим сальмонельозним С-діагностикумом.

Лікування рецидивних бактеріальних інфекцій з ураженням травної системи у хворих на СНІД полягає в застосуванні антибіотиків, призначенні режиму, дієти, симптоматичної терапії.

Серед антибактеріальних засобів перевагу віддають тетрацикліновим похідним, макролідам, левоміцетину.

Показані імуноглобуліни, нативна плазма, імунокоригувальна терапія (тезан, натрію нуклеїнат, пентоксил, протигіозан).

При виражених явищах інтоксикації призначають неогемодез, неокомпенсан. Для регідратації використовують розчини “Трисіль”, “Хлосіль”, “Лактосіль”, “Ацесіль”, “Квартасіль” тощо.

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ТРАВНОГО КАНАЛУ У ХВОРИХ НА СНІД

Найчастіше у хворих на СНІД зустрічається таке злоякісне новоутворення, як **саркома Капоші** — судинна пухлина, яка на фоні ВІЛ-інфекції схильна до локалізації в нетипових місцях, у тому числі на слизових оболонках травної системи, та до генералізації.

Ураження травної системи при саркомі Капоші проявляється хронічною крововтратою, діареєю, анорексією, іноді — масивною кровотечею, втратою маси тіла, ознобом, гарячкою тощо. У разі генералізації патологічного процесу уражуються шкіра, легені, лімфовузли, печінка. На шкірі з’являються папули та вузли темно-червоного та фіолетового забарвлення. При ураженні лімфовузлів можлива лімфедема кінцівок. Характерні болючі ушкодження слизової оболонки ротової порожнини, особливо шік та ясен. Ураження легенів при генералізованій формі СНІДу (із залученням травної системи) характеризуються двобічним обмеженим процесом, який виявляють рентгенологічно, у поєднанні з плевральним випотом. Клінічні прояви легеневого ураження при саркомі Капоші характеризуються задишкою, гарячкою, непродуктивним кашлем. Саме плевральний випіт відрізняє генералізовану форму саркоми Капоші від пневмоцистної пневмонії.

Діагностика саркоми Капоші заснована на клінічних проявах, результатах ендоскопічного дослідження та рентгенологічних даних. Біопсію через високий ризик кровотечі не проводять.

Лікування хворих на СНІД з генералізованою формою саркоми Капоші, за якої уражується травна система, ґрунтується на проведенні поліхіміотерапії. Найефективнішим є поєднання блеомицину, доксорубіцину (протипухлинних антибіотиків), вінкристину та вінбластину (протипухлинних рослинних алкалоїдів). Однак виражена імуносупресивна дія препаратів, особливо в поєднанні з азидотимідом, часто не дозволяє застосовувати їх у необхідних дозах.

Інші злоякісні новоутворення травної системи у хворих на СНІД — **рак відхідника та прямої кишки**. Вважають, що в їх розвитку відіграє роль вірус папіломи людини. Хворі скаржаться на відчуття стороннього тіла в малому тазі або в ділянці відхідника, виділення слизу та крові в калом, кишково непрохідність. Подальший розвиток пухлини

може супроводжуватися метастазуванням у печінку (збільшення розмірів та горбистість її поверхні), в очеревину (асцит), стисненням сечовивідних шляхів (порушення сечовипускання), метастазуванням у кістки, мозок із розвитком характерних симптомів їх ураження.

Діагноз підтверджують пальцевим дослідженням прямої кишки, ректороманоскопією, рентгенологічними методами дослідження. Нерідко симптоми ускладнення раку (кровотеча, перфорация, кишкова непрохідність) виступають на перший план, вуалюючи саме захворювання.

Лікування хірургічне, з використанням хіміо- та променевої терапії.

ХВОРОБИ ВАЖКИХ ЛАНЦЮГІВ

Хвороби важких ланцюгів (ХВЛ) — це пухлинні В-лімфопротиперативні захворювання з дуже різноманітною морфологією та з різними клінічними симптомами. Головною імунологічною рисою ХВЛ є секреція фрагментів Н-ланцюгів різних класів імуноглобулінів.

Найчастіше із захворювань даної групи зустрічається хвороба α -ланцюгів (ХВЛ- α), яку діагностують в осіб будь-якої статі до 30-річного віку. Відомі дві форми ХВЛ- α : абдомінальна та (дуже рідко) легенева. Оскільки абдомінальну форму хвороби найчастіше реєструють у країнах, в яких дуже поширені кишкові інфекції, глисти інвазії, незбалансоване харчування, вважають, що тривале антигенне подразнення відіграє певну патогенну роль у розвитку первинної реактивної проліферації IgA-секретуючих клітин кишечника з наступною трансформацією в саркому під впливом неідентифікованого онкогенного фактора. ХВЛ- α є тільки одним з варіантів середньоморської лімфоми кишечника, бо не в усіх відомих випадках реєструють імуноглобулінову аномалію. При ХВЛ- α має місце серйозна «поломка» структурних генів, які кодують відокремлені V- та C-зони імуноглобулінів. При цьому одночасно спостерігають гальмування синтезу α -ланцюгів. Причини зазначених явищ невідомі. Оскільки кодування Н- та L-ланцюгів здійснюється на різних хромосомах, необхідно виявити загальний механізм, який пояснить би блокаду структурних генів у незалежних, просторово розділених системах. Ключ до розв'язання цієї задачі — у подальшому дослідженні етапів дозрівання Т-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій, розробленні нових генно-інженерних технологій та з'ясуванні механізмів порушення функцій нормальних В-лімфоцитів. Вирішення зазначених питань дасть змогу зрозуміти зв'язок ХВЛ та інших імунодефіцитів з лімфомами.

Морфологічна картина ХВЛ- α характеризується масивною інфільтрацією власної пластинки кишечника, підслизового прошарку проксимальних відділів тонкої кишки та брижових лімфатичних вузлів лімфоцитами і плазматичними клітинами, серед яких багато перехідних елементів імунобластної структури, а також макрофагами і лаброцитами. Плазмоцити при цьому синтезують тільки α -важкі ланцюги IgA, легкі ланцюги відсутні. Тому, хоча й продукується секреторний компонент, спостерігається дефіцит секреторного IgA.

Клінічна картина ХВЛ- α визначається синдромом мальабсорбції з хронічною діареєю, стеатореєю, виснаженням, набряками, облісінням, аменореєю, гіпокальціемією. Ці ознаки поєднуються з епізодами гарячки та нападами болю в животі. У деяких випадках та на пізніх стадіях лімфома метастазує в межах черевної порожнини.

Діагностика ґрунтується на клінічних даних, результатах ендоскопічних і рентгенологічних методів дослідження, морфологічних даних та на визначенні недостатності секреторного IgA.

Лікування ХВЛ- α , як і інших злоякісних лімфом, складне, оскільки ця патологія — на межі онкології та клінічної імунології. Вастосовують α -ІНФ у дозі 1—10 МО на добу, рідко — до 50 МО на добу. Цілеспрямований вплив на імунну систему досягається комплексною терапією, яка включає як α -ІНФ, так і ПНФ.

КИШКОВИЙ ДИСБАКТЕРІОЗ

Кишковий дисбактеріоз — це синдром, що характеризується порушенням динамічної рівноваги мікрофлори, яка населяє кишечник.

Якщо в здорових людей у дистальних відділах тонкої кишки і в товстій кишці кількісну перевагу мають лактобацили, анаеробні стрептококи тощо, то за наявності дисбактеріозу рівновага між цими мікроорганізмами порушується, розвивається гнилісна та бродильна мікрофлора, гриби, переважно роду *Candida*. За цих умов у кишечнику виявляють мікроорганізми, у нормі для нього не характерні. Більшість бактерій виявляють у вмісті проксимальних відділів тонкої кишки та в шлунку. Активно розмножуються умовно-патогенні мікроорганізми, які в нормі виявляють у кишковому вмісті у незначній кількості. Замість непатогенних штамів кишкової палички часто визначають патогенні штами.

Таким чином, при дисбактеріозі спостерігають якісні та кількісні зміни складу мікробних асоціацій (мікробного пейзажу) у травній системі.

Етіологія. Існують численні причини розвитку дисбактеріозу.

1. Ятрогенні впливи. До них належать безконтрольне, часто надмірне застосування антибіотиків, що призводить до надмірного розмноження в кишках облигатних анаеробів (кlostридія дифіциле, кlostридія сарделлі), клінічно — до появи водянистого проносу, іноді — до розвитку фульмінантних некротизуючих і геморагічних псевдомембранозних колітів. Коли антибактеріальна терапія дійсно необхідна, після неї слід обов'язково призначати лікування, спрямоване на відновлення нормальної кишкової мікрофлори.

Крім антибіотиків дисбактеріоз зумовлюється використанням цитостатиків, іонізуючого опромінення, препаратів, які пригнічують овуляцію, імунодепресантів тощо. Цитостатики та променева терапія, які в поєднанні з хірургічним втручанням є складовою частиною лікування онкологічних хворих, діють на тканини з високою мітотичною активністю, що пригнічує відновлення епітелію кишок з розвитком запальних процесів та дисбіозів. Пов'язане з цим порушення функції інтестинального імунітету спричинює часту маніфестацію неінтестинальних інфекцій, що є причиною смерті деяких онкологічних хворих. Тому кожного хворого на рак, якому призначено таку терапію, необхідно не менше як два рази на рік лікувати від дисбактеріозу, що сприятиме подовженню та покращенню якості його життя.

2. Функціональні, особливо хронічні, розлади травної системи. До таких належать стани гіпо- й анацидності, панкреатопатії, синдром мальабсорбції тощо. Терапія дисбіозу є необхідною за наявності зазначених патологічних станів.

3. Анатомічні причини: стенози, дивертикули кишок, ілеостомі тощо.

4. Токсини навколишнього середовища, зокрема солі важких металів (свинець, кадмій, живе срібло тощо).

5. Порушення харчування та харчові отрути, а саме: харчова алергія, денатуровані харчові речовини, барвники, консерванти, одноманітне однобічне харчування, авітаміноз, голодування.

6. Тяжкі кишкові інфекції: тиф, паратиф, кишкові мікози, ротавірусні та протозойні інфекції тощо.

7. Тривалий стрес.

Патогенез. При дисбактеріозі порушується антагоністична активність мікрофлори кишок щодо патогенних і гнилісних мікроорганізмів, участь мікроорганізмів у процесах травлення (за рахунок власних ферментів) та синтез деяких вітамінів. Незвичайні продукти або речовини, що утворюються в надмірній кількості завдяки розщепленню харчових речовин (органічні кислоти, альдегіди, індол, скатол, сірководень тощо), чинять подразливий вплив на стінку

кишки. Можливий також розвиток алергійних реакцій на незвичайні продукти розщеплення харчових речовин або на антигени бактерій.

Крім того, незвичайна мікрофлора, яка розвивається в кишечнику при дисбактеріозі, виробляє власні ферменти та продукти обміну, які, метаболізуючись, призводять до накопичення речовин з гістаміноподібною дією та розвитку псевдоалергійних реакцій.

Клітинна стінка деяких грамнегативних бактерій, які заселяють кишечник у нормі, містить ліпополісахарид — ендотоксин, що має імуностимулювальні властивості. Цей фактор необхідний як для формування імунної системи травного тракту в онтогенезі, так і для імунної реактивності організму в цілому. Під впливом ендотоксину CD14⁺-макрофаги продукують ІЛ-1, ПНФ- α , що запобігає розвитку атопії в дітей.

Унаслідок руйнування нормальної кишкової мікрофлори розвивається ендотоксемія з гальмуванням імунної системи та розвитком множинної патології.

Бар'єрну функцію за таких умов здійснюють неушкоджена слизова оболонка кишок, лейкоцити периферійної крові, які мають рецептори до ліпополісахариду — ендотоксину, а також ліпополісахаридзв'язувальний білок.

Порушення зазначених бар'єрів спричинює ендотоксемію. Крім дисбактеріозу цьому сприяють будь-які ушкодження слизових оболонок, алкогольні інтоксикації, стрес тощо. Ендотоксемія супроводжується такими патологічними ефектами: активацією нейтрофілів з викидом біологічно активних речовин прозапальної дії, активацією системи комплементу (класичного й альтернативного шляхів), індукцією синтезу ПНФ- α та ІЛ-1, α -, β -ІНФ, активацією ліпополісахаридпозитивних макрофагів у легенях, що призводить до розвитку шкворювання.

Клінічна картина. Для дисбактеріозу характерні симптоми зниження апетиту, неприємний присмак у роті, нудота, метеоризм, проноси або закрепи. Випорожнення мають різкий гнилісний або кислий запах. Часто спостерігають ознаки загальної інтоксикації, зниження працездатності, загальмованість.

Діагностика. Діагноз підтверджується повторними дослідженнями фекальної мікрофлори. Необхідно встановити, виник дисбактеріоз через нерациональне застосування медикаментів чи на фоні систематичних аліментарних порушень або гострих/хронічних шкворювань травної системи. При тривалому перебігу захворювання можливі гіполівітамінози (особливо дефіцит вітамінів групи В), шлункові та псевдоалергійні прояви.

Деякі види дисбактеріозу (особливо стафілококовий, кандидомікозний, протейний) можуть переходити в генералізовану форму (сепсис).

Слід зазначити, що дисбактеріоз, з одного боку, може зумовити розвиток виразкового коліту та хвороби Крона, а з іншого — дисбактеріоз може підтримуватися цими захворюваннями.

Лікування. Терапія дисбіозу (керування симбіозом) неефективна без комбінованого застосування кишкових симбіонтів, проти- запальних препаратів та корекції станів, які спричинюють рецидиви дисбактеріозу (диспепсія, дисферментемія тощо).

Після встановлення наявності дисбактеріозу відмінюють антибіотики та інші засоби, що могли призвести до його розвитку, проводять загальнозміцнювальну та десенсибілізуювальну терапію (вітаміни, антигістамінні засоби тощо).

Для нормалізації кишкової мікрофлори вживають таких заходів:

I. Пробіотичну підготовку кишкового середовища. Вона складається з двох фаз:

1) кількісного зменшення патогенної анаеробної та факультативно-анаеробної кишкової мікрофлори;

2) впливу на кишкове середовище, який включає:

- проведення протизапальної терапії;
- застосування живильних субстратів для біфідум-флори;
- створення сприятливого рН-середовища в тонкій кишці;
- активацію печінкової паренхіми;
- корекцію функціональних порушень травної системи.

Фаза кількісного зменшення патогенної кишкової мікрофлори включає, зокрема, застосування протягом 3—7 діб магнію пероксиду, механізм дії якого полягає у вивільненні кисню та, як наслідок, зменшенні вмісту патогенних анаеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів.

Використання порошку магнію пероксиду може через утворення комплексних сольових сполук з важкими металами спричинити пронос. У таких випадках лікування слід припинити на добу, а потім продовжити його, зменшивши дозу препарату. Дітям до 3-річного віку керування симбіозом проводять без призначення магнію пероксиду через небезпеку розвитку ексікозу, і керування симбіозом починається відразу з другої фази — фази впливу на кишкове середовище.

Існує препарат магнію пероксиду — оцовіт (Ozovit), який є специфічним засобом при бродильній та гнилісній диспепсії та метеоризмі. Його приймання (дозу визначають індивідуально) при

дисбактеріозі знижує частоту позитивного тесту на наявність індикану в сечі на 85%.

Фаза впливу на кишкове середовище. Протизапальна терапія полягає в застосуванні ромашки. Основні біологічно активні речовини ромашки, особливо дисаболол, діють протизапально та спазмолітично, сприяють зменшенню вивільнення серотоніну з ентерохромафінних клітин кишкового епітелію та нервових клітин брижового сплетення, що й визначає тяжкість і частоту нападів мігрені та рецидиви депресивних станів.

Живильним субстратом для біфідум-флори є лактоза, яка шляхом гетероферментного молочнокислого бродіння розщеплюється до молочної та оцтової кислот і CO_2 . Так формується середовище з легким зсувом рН у кислий бік, що запобігає надмірному розмноженню колибakterій та одночасно відтворює сприятливі умови в кишечнику для наступного застосування фізіологічних симбіонтів.

Препарат маркалакт (Markalakt), який містить 4,925 г лактози та 67,5 мг сухого екстракту ромашки, застосовують у вигляді розчину в гарячій воді, який за смаком нагадує підсолоджений чай. Його використання знижує частоту позитивного тесту на наявність індикану в сечі на 77%.

Через наявність у маркалакті лактози його не слід призначати при галактоземії, а також при недостатності лактази, порушеннях обміну глюкози. Рекомендують використання ромашкового чаю та препаратів молочної кислоти. До них належать краплі строфеупас форте (Stropheupas forte).

З метою запобігання перевантаженню печінки такими ендотоксичними речовинами, як індол, феноли, скатол, сивушні спирти, необхідно активувати печінкову паренхіму. У межах керування симбіозом призначають гепатопротекторну терапію препаратами есенціале, ліпостабіл, гепабене, карсил. Рекомендують використовувати препарати чортополоху Марії (Silytum Marianum GAERNER), такі як монофітопрепарат гепар паск 100 (Hepar Pask 100) та гомеопатичний препарат куасія симіляплекс (Quassia Similiaplex).

Найважливішою діючою речовиною екстрактів плодів чортополоху Марії є симбінін. Він справляє мембраностабілізуючу дію, зв'язуючись з протеїнами клітинної мембрани. Регенерувальна дія цієї речовини зумовлена взаємодією її з РНК-полімеразою в клітинах печінки, що активує синтез білка.

Індивідуальна терапія дисферментемії передбачає використання іржкостей та ефірного масла екстракту полину й кори кондурангу для стимуляції секреції шлункового соку та перистальтики кишок, а

також сумішей різних натуральних травних ферментів, які справляють замісну дію при панкреатичній недостатності (фестал, дигістал, мезим-форте, креон тощо).

Для лікування диспепсій, суб- та анацидності рекомендують настойки генціани, китайської кори, полину та кори кориці (краплі амара-паско—Amara Fropten Pascoe).

Мікробіологічна фаза лікування дисбактеріозу. Ця фаза полягає у використанні фізіологічних кишкових симбіонтів. Необхідно продовжувати застосування таких засобів, як лактоза та сухий екстракт ромашки для збереження сприятливого середовища кишечника та для корекції функціональних порушень травної системи при дисбактеріозі.

Така комплексна терапія в мікробіологічну фазу підвищує ефективність використання ацидофільних бактерій, які містяться в препаратах ацитону тощо.

Відновленню фізіологічної мікрофлори кишок сприяє хілак у краплях для вживання всередину, який містить стерильний концентрат продуктів обміну речовин бактерій, що утворюють молочну кислоту, продукти обміну речовин грампозитивних і грамнегативних симбіонтів тонкої та товстої кишок (хілак форте), біологічну молочну кислоту, молочні буферні солі, лактозу, амінокислоти, легкі коротколанцюгові жирні кислоти. Препарат діє біологічним шляхом, спричинюючи зсув та підтримання значень рН у травному тракті в межах фізіологічної норми, що створює несприятливі умови для життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, забезпечує санацію кишечника. Не рекомендують застосовувати препарат хілак разом з молоком та кисломолочними продуктами.

Препарат дарм-симбіонтен-паско (Darm-symbionten Pascoe) містить крім *Lactobazillus acidophilus* та *Bifidobakterium bifidum* також молочний цукор.

Суть мікробіологічної фази керування симбіозом — стабілізувати та закріпити ефект лікування.

Керування симбіозом ефективно під час лікування виразкового коліту, хвороби Крона, мукозного (слизового) коліту, при променевих ушкодженнях травної системи тощо. Такий метод доцільний у комплексному лікуванні алергійних захворювань (мігрень, нейродерміт, полінози, кропив'янка тощо). Керування симбіозом належить до базисної терапії алергійних захворювань. Його ефективність пояснюється впливом на інтестинальну імунну систему й утворенням секреторного IgA.

Таким чином, комплексна терапія дисбактеріозів у формі керування симбіозом включає період скорочення чисельності

патогенної анаеробної і факультативно-анаеробної мікрофлори шляхом безпосереднього впливу на середовище кишок з метою його поліпшення з одночасним усуненням функціональних розладів діяльності травної системи.

РОЗДІЛ 25. АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Аутоімунні захворювання продовжують залишатися однією з найскладніших проблем клінічної імунології.

Протягом уже майже ста років однією з головних догм імунології, сформульованою Паулом Ерліхом, є уявлення про те, що в нормі імунна система не повинна розвивати імунну відповідь проти власних тканин, оскільки це може призвести до загибелі організму. П. Ерліх назвав це «жахом самоотруєння» (*horror autotoxicus*). Нині цей феномен відомий під назвою «імунна толерантність», що розвивається в ембріональний і постнатальний період і полягає в тому, що в організмі створюються умови, за яких імунна система не реагує з аутоантигенами (self-антигенами).

Таким чином, аутоімунітет характеризується втратою (порушенням, зникненням) толерантності або природної невідповідності до власних антигенів. Як наслідок, продуковані аутоантитіла і (або) цитотоксичні клітини зумовлюють розвиток захворювання.

Однак здатність імунної системи розпізнавати аутоантиген не завжди несе патологічний потенціал. Так, наприклад, розпізнавання власних молекул ГКГ у разі реалізації імунної відповіді, антиідіотипічна відповідь проти self-ідіотипів тощо — усе це дає змогу імунній системі виконати свою основну функцію імунного нагляду.

На сьогодні описано дуже велику кількість аутоімунних захворювань. Передбачають, що імунна система за відповідних умов може розвинути імунну відповідь проти будь-якого аутоантигену.

Аутоімунні захворювання поділяють на дві групи:

1) органоспецифічні — наприклад, тяжка міастенія, тиреоїдит Хашімото, хвороба Грейвса (тиреотоксикоз із дифузним зобом);

2) системні (неорганоспецифічні) — наприклад, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо.

До аутоімунних захворювань (неповний перелік, метою якого є показати частоту цієї патології практично у всіх галузях медицини) належать:

1. Системний червоний вовчак.

2. Ревматоїдний артрит.

3. Склеродермія.
4. Дерматополіміозит.
5. Змішані хвороби сполучної тканини.
6. Синдром Шегрена (сухий синдром).
7. Псоріаз.
8. Вітиліго.
9. Дерматит герпетиформний.
10. Пухирчатка звичайна.
11. Бульозний пемфігоїд.
12. Хвороба (синдром) Рейтера.
13. Хвороба Бехтерева.
14. Розсіяний множинний склероз.
15. Гострий (пост)інфекційний поліневрит (синдром Гійена — Барре).
16. Тяжка міастенія.
17. Тиреоїдит Хашімото (аутоімунний).
18. Хвороба Грейвса (тиреотоксикоз із дифузним зобом).
19. Цукровий діабет інсулінозалежний (I тип).
20. Аутоімунне ураження надниркових залоз (хвороба Аддісона)
21. Аутоімунна поліендокринопатія.
22. Саркоїдоз.
23. Ідіопатичний легеневий фіброз.
24. Неспецифічний виразковий коліт.
25. Хвороба Крона (регіональний ентерит).
26. Аутоімунний гастрит, тип А.
27. Первинний біліарний цироз.
28. Хронічний активний гепатит.
29. Аутоімунна ентеропатія.
30. Целіакія (глютенчутлива ентеропатія).
31. Гломерулонефрит.
32. Синдром Гудпасчера.
33. Аутоімунний орхіт.
34. Аутоімунна безплідність.
35. Первинний синдром антифосфоліпідних антитіл.
36. Аутоімунний увеїт.
37. Симпатична офтальмія.
38. Аутоімунний кон'юнктивіт.
39. Вузуватий поліартеріїт.
40. Гігантоклітинний гранулематозний артеріїт (ревматичний поліміалгія).
41. Перніціозна анемія.
42. Аутоімунна гемолітична анемія.

43. Аутоімунна тромбоцитопенія.

44. Аутоімунна нейтропенія тощо.

В одних випадках розвиток аутоімунітету (зрив толерантності) може бути первинним і стати причиною розвитку захворювання, в інших, особливо при тривалих хронічних захворюваннях (наприклад, хронічний пієлонефрит, хронічний простатит тощо), — вторинним і бути наслідком захворювання, замикаючи порочне коло патогенезу.

Нерідко в одного й того самого хворого розвивається кілька аутоімунних захворювань, особливо це стосується аутоімунної ендокринопатії.

Аутоімунні захворювання часто асоціюються з лімфоїдною гіперплазією, злоякісною проліферацією лімфоїдних і плазматичних клітин, імунодефіцитними станами — гіпогаммаглобулінемією, селективним дефіцитом IgA, недостатністю компонентів комплементу тощо. Системні аутоімунні захворювання часто виникають у зрілому віці.

Нині запропоновано приблизно два десятки теорій, що пояснюють причини зриву толерантності і, як наслідок, розвитку аутоімунітету. Наведемо основні з них.

1. Теорія заборонених клонів. Відомо, що під час індукції толерантності на певних етапах розвитку (дозрівання) імунної системи відбувається елімінація (руйнування) тих Т- і В-лімфоцитів, що мають аутореактивність — здатність реагувати з ауто(self)-антигенами. Відповідно до теорії заборонених клонів, з тих чи інших причин у шкідливій залозі і кістковому мозку не відбувається повна елімінація аутореактивних Т- і В-лімфоцитів, що в майбутньому, за певних обставин, може призвести до зриву толерантності.

2. Теорія секвестрованих (забар'єрних) антигенів. Відомо, що певні тканини огорожені гістогематичними бар'єрами (статеві залози, тканини ока, мозку, щитоподібної залози тощо). У зв'язку з цим під час дозрівання імунної системи антигени таких тканин не контактують із лімфоцитами і не відбувається елімінація відповідних клонів клітин. У разі порушення гістогематичного бар'єру і проникнення антигенів у кровотік власні імунокомпетентні клітини розпізнають їх як чужорідні й активують весь механізм імунної відповіді.

3. Теорія розладу імунологічної регуляції.

3.1. Зниження функції Т-лімфоцитів-супресорів. Вважають, що Т-лімфоцити-супресори пригнічують здатність В-лімфоцитів продукувати антитіла до власних тканин, підтримуючи в такий спосіб стан толерантності. У разі зниження кількості або функції Т-

супресорів потенційно аутореактивні В-клітини починають реагувати на власні тканинні антигени, а аутоантитіла, які з'являються, призводять до розвитку аутоімунного захворювання.

3.2. *Порушення функції Т-лімфоцитів-хелперів.* У разі посилення їх функції можуть створюватися умови, сприятливі для ініціації відновлення з боку аутореактивних В-лімфоцитів на власні антигени, навіть за нормального функціонування Т-супресорів. Таким чином, потенційні можливості розвитку аутоімунітету, наявні в організмі, реалізуються за рахунок нормально функціонуючих імунологічних регуляторних механізмів, які включають насамперед Т-лімфоцити — супресори і хелпери.

3.3. В останні роки все більшої популярності набуває гіпотеза, згідно з якою в основі аутоімунної патології лежать *розлади імунної регуляції, зумовлені порушенням продукції відповідних цитокінів Th1 і Th2.*

4. **Теорія порушення ідіотип-антиідіотипічних взаємодій.** Сучасні моделі імунної відповіді припускають, що імунна система може саморегулюватись і реагувати на свої власні продукти з наступною супресією або стимуляцією цієї реакції. Відомо, що в сироватці крові хворих і здорових осіб можна виявити антитіла до власних імуноглобулінів (першим антитілом такого типу, виявленим у людини, був ревматоїдний фактор). Ідіотипічна детермінанта (ідіотип) тісно пов'язана з індивідуальною структурою активного центру молекули імуноглобулінів. Спочатку вважали, що продукція аутоантитіл до власних імуноглобулінів — результат порушення процесу розпізнавання «свого», і це є або причиною, або симптомом захворювання. Однак згодом виявили антиімуноглобуліни в сироватці крові здорових осіб, виходячи з чого припустили, що продукція антиімуноглобулінів є фізіологічним, а не патологічним процесом. На цій основі було розроблено модель імунної системи, в якій контрольно-регуляторні впливи залежать від безлічі взаємодіючих компонентів, а антиімуноглобуліни, спрямовані проти активного центру молекули специфічного антитіла (антиідіотипічні антитіла), відіграють основну роль. Було зроблено припущення (N.K. Erne, 1974), що розпізнавання ідіотипічних детермінант і розвиток антиідіотипічної імунної відповіді — центральний механізм контролю і регуляції біосинтезу антитіл. Ця теорія одержала назву *сіткової теорії регуляції імунної відповіді*. У теорії Erne можна виділити два основних положення:

1. Імуноглобуліни, а також імуноглобулінові рецептори на поверхні антигенреактивних Т- і В-лімфоцитів мають детермінанти з (ауто)антигенними властивостями, які отримали назву «ідіотипічні детермінанти».

2. В організмі передіснують лімфоцити, здатні в нормі розпізнати своїми рецепторами ідіотипові детермінанти і реалізувати анти-ідіотипічну відповідь. Антиідіотипічне антитіло також може бути розізнане і до нього виробляються анти-антиідіотипічні антитіла доки імунна відповідь не «згасне». Вважають, що ідіотип і анти-антиідіотип є ідентичними структурами.

Дослідження останніх років підтверджують важливу роль ідіотип-антиідіотипічних взаємодій у регуляції імунної відповіді. Необхідно намітити наступні основні положення:

1. Антиідіотипічна відповідь розвивається одночасно зі звичайною імунною відповіддю на чужорідні антитіла.

2. Ідіотип-антиідіотипічні взаємодії зумовлюють можливість як стимуляції, так і супресії лімфоцитів під впливом антиідіотипічних антитіл. З урахуванням цих даних стає зрозумілим, що антиідіотипічна відповідь, яка розвивається одночасно зі звичайною імунною відповіддю, стимулюючи або пригнічуючи першу, залежно від тих чи інших обставин забезпечує її саморегуляцію за типом зворотного зв'язку.

Таким чином, у разі здійснення імунної відповіді розвиваються антитіла, імунні комплекси і (або) клітинно-опосередкована імунна відповідь. Для того щоб збалансувати ці медіатори імунопатології і не дати їм «працювати» проти власних тканин, одночасно включається регуляторний механізм, що є складною сіткою Т-, В-клітин і антитіл, координованих як антиідіотипічна імунна відповідь. Цей механізм забезпечує контроль, необхідний для запобігання ушкодженням органів-мішеней під час незліченних імунних реакцій, генерованих протягом у межах власного організму.

Зі сказаного стає зрозумілим, що порушення ідіотип-антиідіотипічних взаємодій буде сприяти розвитку аутоімунних захворювань.

5. Теорія поліклональної активації В-лімфоцитів. Встановлено, що багато речовин хімічної або біологічної природи здатні індукувати активацію В-лімфоцитів. Це призводить до їх проліферації і продукції антитіл. Як правило, такі антитіла належать до IgM. Якщо поліклональній активації піддалися аутореактивні В-лімфоцити, що продукують аутоантитіла, можливий розвиток аутоімунного захворювання.

Поліклональні активатори В-лімфоцитів

Ліпополісахарид

Очищений білок туберкуліну

Протеїн А *Staphylococcus aureus*

Білок, асоційований з ліпідом А
 Т-Клітинні і макрофагальні лімфокіни
 Fc-Фрагмент імуноглобулінів
 Протеолітичні ферменти (наприклад трипсин)
 Поліаніони (наприклад декстрану сульфат)
 Антибіотики (наприклад ністатин, амфотерицин В)
 Мікоплазма
 Деякі віруси і вірусні компоненти (EBV, вірус кору, БТШ)
 Паразити (*Typanosoma cruzi*, *Plasmodium malariae*)

6. Теорія розвитку аутоіmunітету під впливом суперантигенів

Бактеріальні суперантигени одержали свою назву в зв'язку зі здатністю активувати велику кількість Т- і В-лімфоцитів незалежно від антигенної специфічності цих клітин. Вище згадувалося, що в класичного варіанту антигенного розпізнавання Т-хелпер активується під впливом взаємодії ТАГРР і пептиду, який презентує АПК в асоціації з молекулою ГКГ класу II (мал. 43). При цьому тільки один (або декілька) Т-лімфоцитів-хелперів можуть бути активованими.

Активация Т-лімфоцитів-хелперів під впливом суперантигенів відбувається зовсім по-іншому. У цьому разі суперантиген не поглинається АПК і не піддається звичайному перетравлюванню (процесингу) з утворенням пептиду. Він ніби обходить цей необхідний для специфічного розпізнавання етап і неспецифічно зв'язується з варіабельною частиною β -ланцюга Т-клітинного розпізнавального рецептора поза його антигенспецифічною зоною (сайтом). Відбувається своєрідне перехресне зв'язування молекул ГКГ АПК з Т-клітинним розпізнавальним рецептором. За такого механізму активації Т-лімфоцитів-хелперів можлива одночасно активация великої їх кількості.

Таким чином, виділяють такі відмітні риси стимуляції Т-лімфоцитів під впливом суперантигенів:

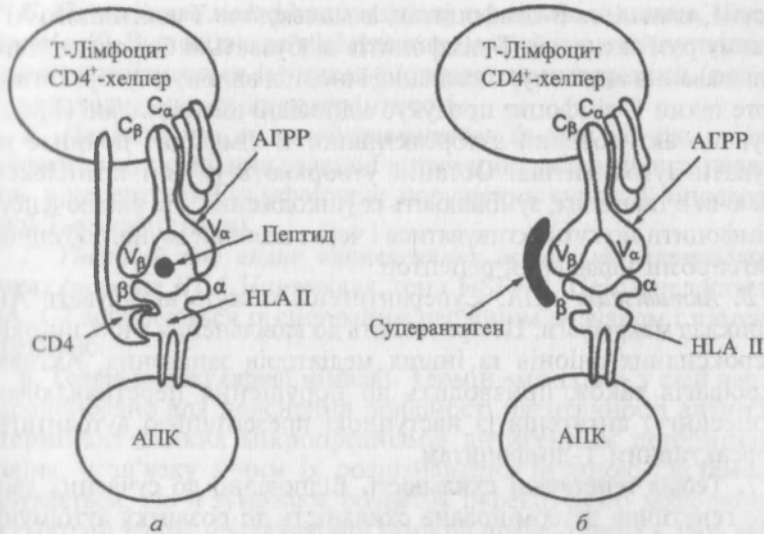
1. Немає необхідності в перетравлюванні (процесингу) антигену в АПК.

2. Така стимуляція не залежить від антигенної специфічності молекул комплексу HLA і Т-клітинного розпізнавального рецептора.

3. Суперантиген здатний стимулювати в 10^3 — 10^4 разів більше лімфоцитів, ніж процесований антиген.

4. Алогенний (чужорідний) суперантиген може стимулювати як хелпери ($CD4^+$), так і кілери ($CD8^+$) Т-лімфоцити.

5. Аутологічний (self) суперантиген може стимулювати тільки Т-лімфоцити-хелпери ($CD4$).



Мил. 43. Активізація Т-лімфоцитів-хелперів під впливом суперантигену:
 а — класичний шлях; б — активація суперантигеном

б. Для повноцінної стимуляції Т-лімфоцитів чужорідним суперантигеном необхідний додатковий коstimуляційний сигнал.

Чужорідні суперантигени описано для *Staphylococcus aureus* (ентеротоксини А, В, С тощо; токсин, що зумовлює синдром токсичного шоку; ексфоліативні токсини), *Streptococcus pyogenes* (еритрогенний токсин, токсини А, В, С, D); для *Mycoplasmae arthritis*.

Під впливом цих суперантигенів можуть розвиватися наступні захворювання (стани): харчова токсикоінфекція, синдром токсичного шоку, синдром лускатої шкіри, ревматична гарячка, артрит тощо.

Установлено також, що деякі пухлинні віруси, що містяться в геномі клітини у формі провірусу, можуть кодувати продукцію білка, який зумовлює стимуляцію Т-лімфоцитів як суперантиген.

Розглядають три можливих механізми участі суперантигенів у розвитку аутоімунних порушень.

1. Активізація аутореактивних Т-лімфоцитів. Доведено, що суперантигени можуть безпосередньо активувати аутореактивні Т-лімфоцити, які потім мігрують у відповідні тканини і спричиняють аутоімунні порушення, продукуючи цитокіни і (або) реалізуючи свою клітинну функцію.

2. Активізація аутореактивних В-лімфоцитів здійснюється за рахунок того, що суперантиген зв'язує молекули комплексу HLA

класу II, наявні на В-лімфоцитах, із молекулою Т-клітинного АІРР. У цьому разі активація Т-лімфоцитів відбувається без специфічного розпізнавання антигену, а неспецифічно, під впливом супер-антигену. Проте такий Т-лімфоцит продукує відповідні цитокіни, які сприяють тому, що активований аутореактивний В-лімфоцит починає продукувати аутоантитіла. Останні утворюють імунні комплекси і, осідаючи в тканинах, зумовлюють їх ушкодження. Не виключено, що В-лімфоцити можуть активуватися і через власний імуноглобуліновий антигенрозпізнавальний рецептор.

В. Активізація АПК. Суперантигени можуть активувати АПК, наприклад макрофаги. Це призводить до вивільнення з них цитокінів, супероксидних аніонів та інших медіаторів запалення. Активация макрофагів також призводить до порушення перетравлювання (процесингу) антигенів із наступною презентацією аутоантигенів аутореактивним Т-лімфоцитам.

7. Теорія генетичної схильності. Відповідно до сучасних даних існує генетична детермінована схильність до розвитку аутоімунних захворювань. Ця схильність контролюється щонайменше шістьма генами, розташованими на різних хромосомах. Частина з них розміщена в головному комплексі гістосумісності (HLA) людини, роль якого в реалізації імунної відповіді є першочерговою. Встановлено, що більшість аутоімунних захворювань асоціюються з наявністю певних HLA-фенотипів людини наступних антигенів: DR2, DR3, DR4 і DR5. Наприклад, ревматоїдний артрит асоціюється з HLA-DR4, тиреоїдит Хашімото — із HLA-DR5, розсіяний множинний склероз — із HLA-DR2, системний червоний вовчак — із HLA-DR3.

Доведено також, що аутоімунні захворювання розвиваються набагато частіше в жінок, ніж у чоловіків. Наприклад, частота системного червоного вовчак в жінок у 6—9 разів вища, ніж у чоловіків. Вважають, що в даному разі важливу роль відіграють статеві гормони.

У рамках теорії генетичної схильності висунуто декілька гіпотез, що пояснюють участь продуктів HLA-комплексу в патогенезі захворювань взагалі й аутоімунних зокрема.

А. Відповідно до рецепторної гіпотези, однієї з найранніших, певні HLA-антигени є рецепторами для вірусів, що полегшують їх фіксацію і проникнення в клітину. Ця гіпотеза має багато аргументів як на свою користь, так і проти. Наприклад, при такому захворюванні явно вірусної етіології, як поліомієліт, а також при інфекційному мононуклеозі вірогідної кореляції з HLA-антигенами не виявляють.

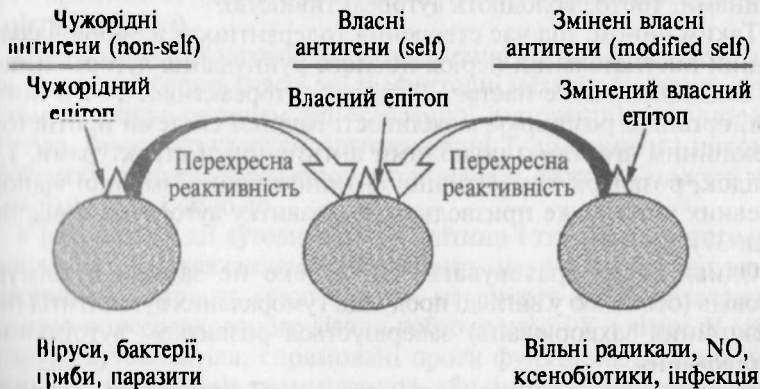
Б. Гіпотеза про модифікацію (зміни) аутологічного, свого, антигену (altered self). Відповідно до цієї гіпотези, модифікований аутологічний антиген розпізнається імунною системою як чужорідний (non-self), що призводить до зриву толерантності.

В. Гіпотеза про вплив гіпотетичного Ir-гена на схильність до захворювань (порушення селекції антигенних детермінант, наявність «шпир» у репертуарі Т-лімфоцитів, порушення супресії, опосередкованої Т-лімфоцитами).

Г. Гіпотеза про вплив «некласичних генів», що картуються в межах системи HLA. Наприклад, гени HSP-70, ПНФ, недостатність С4А, С2 асоціюються із системним червоним вовчаком і піогенною інфекцією.

8. Теорія молекулярної мімікрії. Термін «мімікрія» у свій час було запропоновано для пояснення подібності, ідентичності антигенних детермінант деяких мікроорганізмів антигенним детермінантам хазяїна, у зв'язку з чим їх розпізнавання імунною системою не відбувається, що й зумовлює розвиток інфекційного захворювання. На сьогодні теорія молекулярної мімікрії представлена в двох варіантах (мал. 44).

А. Відповідно до першого варіанта теорії, деякі мікроорганізми дійсно мають перехресну реактивність з антигенними детермінантами хазяїна, можливо, не за рахунок ідентичності, а за рахунок досить вираженої подоби (гомології). Ця обставина має своє пояснення. Дійсно, найголовніша (і, очевидно, початкова) роль імунної системи полягає в тому, щоб захистити організм від інфекцій: основні клітини імунної системи — Т- і В-лімфоцити — оснащені антигенрозпізнавальними рецепторами різної специфічності, що



Мал. 44. Роль мімікрії в розвитку аутоімунітету (пояснення в тексті)

дозволяє їм розпізнати будь-який інфекційний агент, який проник в організм.

Розпізнавши чужорідний агент, імунна система захищається двома основними механізмами: 1) продукцією гуморальних антитіл, 2) генерацією цитотоксичних Т-лімфоцитів. За першого механізму захисту антитіла уражують позаклітинні інфекційні агенти та їх токсини, створюючи імунні комплекси; за другого механізму для порятунку всього організму цитотоксичним Т-лімфоцитам доводиться руйнувати власні клітини, в яких ховаються внутрішньоклітинні збудники.

Таким чином, імунітет до інфекційних агентів досить часто містить імунологічний компонент у вигляді або імунних комплексів, або цитотоксичних Т-лімфоцитів. Звідси випливає, що, розвиваючи протиінфекційну відповідь, імунна система повинна вибирати силу, з якою вона захищається: відповідь повинна бути достатньою для елімінації збудника, але нешкідливою для організму. Цей баланс залежить від багатьох умов: а) ступеня вираженості й тривалості інфекції; б) пошкоджувальної дії патогену і ступеня імунної відповіді; в) кількості й значущості клітин хазяїна, зруйнованих під час спроби елімінації внутрішньоклітинного збудника.

Мікроорганізми експресують безліч антигенів, подібних, якщо не ідентичних, до антигенів хазяїна. Якби всі Т- і В-лімфоцити, здатні реагувати з цими антигенами, були еліміновані в період створення толерантності, то захисну здатність імунної системи було б порушено, що дозволило б цим мікроорганізмам безперешкодно проникати в організм. Однак це не так: Т- і В-лімфоцити, які розпізнають інфекційні агенти, що мають антигени, подібні до антигенів хазяїна (антигени, що перехресно реагують), можуть реагувати з власними клітинами, тобто, володіють аутореактивністю.

Таким чином, під час створення толерантності в ембріональному і ранній постнатальний період повного руйнування аутореактивних Т- і В-лімфоцитів не настає. Зберігши аутореактивні Т- і В-лімфоцити, організм розширює можливості імунної системи протистояти інфекційним агентам з подібними антигенними структурами. І, як наслідок, розвиток протективної антиінфекційної імунної відповіді за певних умов може призводити до розвитку аутоімунної відповіді (табл. 37).

Однак варто враховувати, що далеко не завжди аутоімунна відповідь (особливо у вигляді продукції гуморальних аутоантитіл після інфекційних захворювань) завершується розвитком аутоімунного захворювання.

Б. Відповідно до *другого варіанта теорії* молекулярної мімікрії власні (ауто, self) антигени хазяїна можуть модифікуватися під впливом

Таблиця 37. Приклади молекулярної мімікрії при аутоімунній патології в людини

| Захворювання | Self-антиген | Non-self-антиген |
|--|--|--|
| Розсіяний склероз | Основний білок мієліну | Вірус гепатиту В, полімераза, фосфоліпідний білок <i>Saccharomyces cerevisial</i> , білок CRM1 |
| Інсулінозалежний цукровий діабет | Декарбоксилаза глутамінової кислоти | Coxsackie virus, білок 32-C |
| Первинний біліарний цироз | Піруватдегідрогеназний комплекс (РДС-E2) | <i>E. coli</i> , білок РДС-E2 |
| Ревматична гарячка із залученням серця | Білки кардіального міозину | β -Гемолітичний стрептокок, М-білок |
| Хвороба Chagas | Важкі ланцюги кардіального міозину | <i>Trypanosoma cruzi</i> , білок В13 |

різних факторів: тривалого впливу інфекційних агентів, вільних радикалів, нітрогену оксиду NO, ксенобіотиків, лікарських засобів, факторів навколишнього середовища (іонізуюче й ультрафіолетове випромінювання, низька температура тощо). У результаті таких впливів аутоантигени змінюються і розпізнаються імунною системою як чужорідні (non-self). Аутоантитіла, які продукуються, і цитотоксичні лімфоцити зв'язуються не лише з модифікованими аутоантигенами, але і з прямими аутоантигенами за рахунок перехресної реактивності (мімікрії, подоби).

В імунологічних механізмах ушкодження тканин при аутоімунних захворюваннях беруть участь усі ті ефекторні механізми, якими імунна система захищає організм від екзогенної інтервенції, — гуморальні антитіла, імунні комплекси, цитотоксичні Т-лімфоцити і цитокіни. У розвитку патологічного процесу зазначені фактори можуть діяти як окремо, так і спільно.

У разі прямої дії аутоантитіл на клітини і тканини організму, як правило, активується система комплементу, що сприяє їх руйнуванню. Можливим є варіант «включення» механізму антитілозалежного клітинно-опосередкованого лізису, тобто за участі К-клітин. У деяких випадках аутоантитіла, спрямовані проти функціонально значущих клітинних рецепторів, стимулюють або інгібують спеціалізовану функцію клітин без її руйнування.

У тому разі, коли формуються циркулюючі імунні комплекси, які складаються з аутоантигену й аутоантитіл, різні причини можуть призводити до їх осідання в мікроциркуляторному руслі різних органів (нирка, суглоби, шкіра тощо) або в місцях гемодинамічно напружених, із вираженим турбулентним перебігом (біфуркації, відходження великих судин тощо). У місцях відкладення імунних комплексів активується комплемент, накопичуються гранулоцити і моноцити, що виділяють різні ферменти. Усе це зумовлює загибель клітин «шокового» органа.

Дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів призводить до їх накопичення в ураженій тканині (навколосудинна інфільтрація) із наступним розвитком кілінгового ефекту, залученням великої кількості клітин запалення.

В останні роки в розвитку аутоімунного пошкодження клітин і тканин велику увагу приділяють прозапальним цитокінам — ІЛ-1, ПНФ- α , γ -ІНФ, ІЛ-2, а також “увімкненню” механізмів апоптозу. Сьогодні є докази того, що аутоімунні пошкодження тканин можуть бути реалізовані за рахунок механізму неспецифічного зв’язування Fas + FasL і включення апоптозу. Зумовлено це тим, що на поверхні клітин, наприклад В-клітин підшлункової залози, й олігодендроцитів під впливом різних стимулів (насамперед цитокінів) з’являється Fas-рецептор. Аутореактивні Т-лімфоцити, що експресують FasL, можуть зв’язуватися з Fas-рецептором та індукувати апоптотичну смерть клітин-мішеней.

Цікаві також наступні спостереження. Вважають, що конститутивна (споконвічна) експресія FasL на поверхні клітин привілейованих органів (наприклад очей, яєчок) носить захисний характер, дозволяючи індукувати апоптоз у Fas-позитивних лімфоцитів під час їх проникнення у відповідні тканини. Але наявність на поверхні однієї й тієї самої клітини Fas-рецептора і FasL може бути причиною аутокринного суїциду такої клітини. Подібний механізм розглядають як одну з причин розвитку тиреоїдиту Хашімото (на тироцитах є FasL, а за певних впливів на мембрані тироцитів починають сильно експресуватися Fas-рецептори).

Наявність аутоантитіл сама по собі ще не вказує на розвиток захворювання. У невисоких титрах аутоантитіла постійно виявляють у сироватці крові здорових осіб, і вони беруть участь у підтримці гомеостазу, забезпечують виведення продуктів метаболізму, ідіотипічний контроль та інші фізіологічні процеси.

Згідно з наведеними даними, визначають поняття «аутоімунний процес» і «аутоімунне захворювання»:

• аутоімунний процес (аутоімунітет) — це форма імунної відповіді, індукована аутоантигенними детермінантами в умовах норми і патології; є одним із механізмів підтримки гомеостазу. Вираженість аутоімунних процесів в умовах норми незначна;

• аутоімунне захворювання — це патологічний процес, у патогенезі якого важливу роль відіграють аутоантитіла і (або) клітинна аутоімунна відповідь.

Ознаки, за якими те чи інше захворювання можна віднести до розряду аутоімунних, сформульовано ще Л. Вітебською (1961):

1. Наявність аутоантитіл або цитотоксичних Т-лімфоцитів, спрямованих проти антигену, асоційованого з даним захворюванням.

2. Ідентифікація аутоантигену, проти якого спрямована імунна відповідь.

3. Перенесення аутоімунного процесу за допомогою сироватки, що містить антитіла або цитотоксичні Т-лімфоцити.

4. Можливість створення за допомогою введення аутоантигену експериментальної моделі захворювання з розвитком відповідних морфологічних порушень, характерних для захворювання.

Загальні принципи імунолабораторної діагностики аутоімунних захворювань ґрунтуються на наступних ознаках:

1. Наявність специфічних аутоантитіл.

2. Наявність специфічної клітинної сенсибілізації (виявляють за допомогою РБТ і тесту інгібіції міграції лейкоцитів у присутності відповідного аутоантигену).

3. Підвищення рівня γ -глобуліну і (або) IgG.

4. Зміна кількості Т-хелперів і Т-супресорів, що призводить до підвищення імунорегуляторного індексу.

5. Зниження рівнів С3 і С4.

6. Відкладання імунних комплексів в уражених тканинах (IgG, IgM, С3, С4, фібрин).

7. Лімфоїдно-клітинна інфільтрація уражених тканин.

8. Визначення HLA-фенотипу.

У табл. 38 наведено деякі аутоімунні захворювання, антигени, на які розвивається імунна відповідь при даному захворюванні, і HLA-антигени, які виявляють найчастіше при даному захворюванні (прочною позначено антигени, причинну роль яких у розвитку аутоімунітету доведено).

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Системний червоний вовчак (СЧВ) — одне з найпоширеніших хронічних аутоімунних системних (неорганоспецифіч-

Таблиця 38. HLA-залежні хвороби (Lechler, 1994; Yoo-Hua Song і співавт., 1996; Menard, El-Arini, 1996)

| Хвороба | Антиген, на який розвивається імунна відповідь | HLA-Антигени |
|----------------------------------|--|--------------|
| Целиакія | α -Гліадин | DR3, DR7 |
| Синдром Гудпасчера | Колаген базальної мембрани клубочків ниркового тільця * | DR2 |
| Хвороба Грейвса | Тиреотропіновий рецептор * | DR3, DR5 |
| Тиреоїдит Хашімото | Тиреоглобулін *, мікосоми | DR3, DR5 |
| Інсулінозалежний цукровий діабет | Декарбоксилаза глутамінової кислоти (ДГК-65 і ДГК-67), інсуліновий рецептор, тирозинфосфатаза 1A-2 і 1A-2b, β -клітини підшлункової залози * | DR3, DR4 |
| Розсіяний склероз | Основний білок мієліну * | DR2, DR4 |
| Тяжка міастенія | Рецептор до ацетилхоліну * | DR3 |
| Хвороба Бехтерева | Невідомий | B27 |
| Синдром Рейтера | Невідомий | B27 |
| Перніціозна анемія | H^+ /ДО ⁺ -АТФаза, внутрішній фактор *, пристінкові клітини шлунка | DR5 |
| Нарколепсія | Невідомий | DR7 |
| Прогресуючий системний склероз | ДНК-топоізомераза, РНК-полімераза | DR5 |
| Псоріаз | Невідомий | DR7 |
| Ревматоїдний артрит | Fc фрагмент імуноглобулінів *, колаген, кальпаSTATIN | DR7, DR21 |
| Ювенільний ревматоїдний артрит | Fc фрагмент імуноглобулінів *, колаген | DR5 |
| СЧВ | Двоспіральна ДНК *, кардіоліпін, фактори згорання, Sm, RD, RNP | DR3, DR2 |
| Вітиліго | Тирозиназа | DR4 |
| Герпетиформний дерматит | Гліадин, ретикулін * | DR3 |
| Пухирчатка звичайна | Pe-V-антигенний комплекс, епідерміс, міжклітинні з'єднання * | DR4, DRw6 |

Закінчення табл. 38

| Хвороба | Антиген, на який розвивається імунна відповідь | HLA-Антигени |
|--|---|--------------|
| Ревматична гарячка | Міокард (стрептокок) | — |
| Пульозний пемфігоїд | Антиген базальної мембрани шкіри * | — |
| Увеїт | Антиген передньої камери очного яблука | — |
| Симпатична офтальмія | Антиген судинної оболонки | — |
| Аутоімунна гемолітична анемія | Еритроцити* | — |
| Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура | Тромбоцити* | — |
| Первинний біліарний цироз | Мітохондрії* | — |
| Хронічний активний гепатит | Гладенькі м'язи *, ядерний антиген гепатоцита | — |
| Неспецифічний виразковий коліт | Антиген товстої кишки | — |
| Хвороба Крона | Антиген кишок | — |
| Синдром Шегрена | Ядерні антигени SS—A, SS—B* | — |
| Дерматомиозит | Ядерний антиген Go—1*, антиген скелетних м'язів | — |
| Системна склеродермія | Ядерний антиген Sc1—70* | — |
| Змішані захворювання сполучної тканини | Ядерний антиген RNP* | — |

них) захворювань, що характеризується дифузним ураженням сполучної тканини і судин; належить до групи так званих великих колагенозів.

Частота СЧВ у різних країнах різна; наприклад, у Північній Америці і Європі вона в середньому становить 40 випадків на 100 000 населення. Однак встановлено, що чорношкіре населення Америки і населення Іспанії уражується частіше і захворювання у них характеризується тяжчим перебігом.

Жінки хворіють на СЧВ набагато частіше (9 : 1); до 80 % жінок страждають на СЧВ у репродуктивному віці. У дітей і осіб літнього

віку частота розвитку СЧВ становить приблизно один випадок на 100 000 населення зі співвідношенням жінки : чоловіки — 3 : 1.

Досить часто у хворих на СЧВ крім ознак цього захворювання є також ознаки іншої патології сполучної тканини — ревматоїдного артриту і склеродермії.

Імунопатогенез. Розвиток СЧВ пов'язаний із впливом генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, що призводять до розвитку порушень імунної регуляції, модифікації аутоантігенів, зриву толерантності і розвитку аутоімунної відповіді (схема 14).

Роль генетичних факторів підтверджено наступними даними:

1. Доведено, що СЧВ розвивається у 30 % монозиготних близнюків і лише у 5 % — дизиготних.

2. Встановлено асоціацію між схильністю до СЧВ і генами HLA DR2/DR3, Gm-алотипом і особливостями будови α -ланцюгів ТАГРР.

3. Існують спеціальні інбредні лінії мишей, у яких СЧВ-подібне захворювання розвивається спонтанно.

4. Встановлено, що схильність до захворювання на СЧВ кодується більше ніж 6 генами, розташованими на різних хромосомах.

Роль факторів навколишнього середовища підтверджено наступними даними:

1. У 30 % хворих спостерігають фоточутливість шкіри, що проявляється висипкою після перебування на сонці.

2. Установлено, що під впливом гідралазину, прокаїнаміду, фенітоїну, гідантоїну, ізоніазиду, хлорпромазину, D-пеніциламіну тощо розвивається індукований ліками СЧВ-синдром.

3. Добре відомі випадки індукції СЧВ після перенесених інфекцій.

Роль гормональних факторів підтверджено більш високою частотою СЧВ у жінок порівняно з чоловіками (співвідношення 9 : 1).

Роль аутоантитіл, імунних комплексів і дефіциту комплементу підтверджено наступними даними:

1. Підвищенням концентрації IgG у сироватці крові хворих.

2. Наявністю аутоантитіл до аутологічних і чужорідних антигенів.

3. Виявленням циркулюючих імунних комплексів у 80% хворих.

4. Зниженням концентрації C2, C4 і C3 у сироватці крові хворих.

5. Зменшенням кількості рецепторів до комплементу (СКЛ) на ерит-роцитах.

6. Відкладанням IgG, IgM, C3 і C4 у капілярах клубочків ниркових тілець і шкіри.

Схема 14. Імунопатогенез СЧВ



Порушення функцій Т- і В-лімфоцитів у хворих на СЧВ

Т-лімфоцити.

1. Лімфопенія, що розвивається під впливом антилімфоцитарних антитіл, у тому числі анти-Т-тіл.
2. Зменшення кількості і порушення функції супресорних клітин.
3. Зменшення кількості «наївних» Т-лімфоцитів (CD4/8 (CD45RA⁺)).
4. Зменшення кількості Т-клітин пам'яті (CD4/8CD29, (CD45RO⁺)).

5. Збільшення кількості активованих Т-клітин (CD4⁺DR⁺).

В-лімфоцити.

1. Поліклональна активація В-лімфоцитів.

2. Підвищення чутливості до стимулювальних цитокинових сигналів.

3. Порушення цитокинового профілю у хворих на СЧВ полягає в зниженні здатності моноцитів продукувати ІЛ-1, а Т-лімфоцитів — реагувати на ІЛ-2.

У разі активації захворювання виявлено також підвищення рівня цитокинів, які контролюють диференціювання В-лімфоцитів і продукцію гуморальних антитіл: ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-5. Одним із чутливих показників, що свідчать про активацію СЧВ, є збільшення в сироватці крові кількості розчинних рецепторів до ІЛ-2.

Імунні комплекси. У хворих з активною стадією СЧВ доведено підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, які, відкладаючись у судинах, спричинюють запалення тканин.

За фізіологічних умов антитіла, продуковані у відповідь на мікробну інфекцію, формують циркулюючі імунні комплекси. Останні після зв'язування із сироватковим комплементом фіксуються на еритроцитах за рахунок наявності на мембрані еритроцитів рецептора до С3b. Надалі імунні комплекси потрапляють у печінку і селезінку, де виводяться з крові.

При СЧВ за рахунок різних порушень створюються умови для персистенції циркулюючих імунних комплексів у високих титрах. Це призводить до того, що імунні комплекси відкладаються в нелімфоїдних тканинах, наприклад у клубочках ниркових тілець або в судинах шкіри. Їх відкладання в тканинах призводить до активації комплементу, хемотаксису поліморфонуклеарних лейкоцитів, які визволяють медіатори запалення, що зумовлює пошкодження судин і розвиток васкуліту.

Таким чином, основні клінічні прояви СЧВ пояснюються наступними імунними механізмами:

1. Наявністю циркулюючих імунних комплексів, до складу яких входять антиядерні антитіла; останні, відкладаючись у мікроциркуляторному руслі, зумовлюють розвиток васкулопатій і, як наслідок, пошкодження тканин.

2. Наявністю аутоантитіл до клітин крові, що призводить до лейко-, лімфо-, тромбопенії й анемії.

3. Наявністю антифосфоліпідних антитіл, що призводить до розвитку так званого антифосфоліпідного синдрому.

Клініка. Найчастішими ранніми проявами СЧВ є поліартрит і дерматит. Варто враховувати, що: 1) у принципі будь-який із

симптомів СЧВ може бути першим проявом захворювання; 2) може минути багато місяців або навіть років, перш ніж буде встановлений остаточний діагноз. Крім згаданих поліартриту і дерматиту, до ранніх симптомів СЧВ, на які варто звертати увагу, відносять хронічну нитому, різноманітні розлади свідомості, афекти, включаючи відчуття тривоги і депресії, перикардит, тромбоцитопенію, анемію, лейко- і лімфопенію. Надалі з'являються ознаки ураження нирок і центральної нервової системи.

Діагноз. Критерії діагностики СЧВ та інших хвороб сполучної тканини, розроблені Американською ревматологічною асоціацією, охоплюють 11 пунктів. Для їх кращого запам'ятовування F. Graziano і R. Lemanske (1989) пропонують використовувати мнемонічний прийом, виділивши перші літери кожного пункту таким чином, щоб утворилося нове словосполучення — SOAP BRAIN MD (SOAP — мило; BRAIN — мозок; MD — medial doctor):

S — ссерозити, плевральні або перикардіальні;

O — оральні (або назофарингеальні) виразки слизової оболонки, що можна виявити під час обстеження;

A — артрити, неерозивні, із залученням двох (і більше) суглобів, із наявністю болючості, припухлості і випоту;

P — фоточутливість (photosensitivity), що призводить до появи висипки після перебування на сонці;

B — кров (blood): гемолітична анемія, лейкопенія (< 400 в 1 мл), лімфопенія (< 1500 мм³), тромбоцитопенія (< 100 000 в 1 мл);

R — нирки (renal): протеїнурія (> 0,5 г на день) або циліндурурія;

A — антитіла антиядерні;

I — імунні тести: анти-ds-ДНК-антитіла¹, анти-Smith-антитіла², псевдопозитивна реакція на сифіліс, LE-клітини;

N — неврологічні розлади: судомні напади або психози, не пов'язані з прийманням лікарських засобів або з такими метаболічними порушеннями, як уремія, електролітний баланс чи кетоацидоз;

M — висипка (malar) із фіксованою еритемою у вигляді метелика на носогубній ділянці;

D — дисконідна висипка з появою еритематозних плям.

Діагноз вважають підтвердженим за наявності 4 із 11 критеріїв.

¹ Дисконідральна.

² Anti-Smith — прізвище хворої, у якої вперше було виявлено цей різновид антитіл

Лабораторна діагностика. Нижче наведено лабораторні ознаки, що можуть допомогти в діагностиці СЧВ, і зазначено у відсотках частоту їх виявлення в нелікованих хворих.

Лабораторні ознаки СЧВ

Антитіла до dsДНК >80% (ds — двоспиральна)

Антиядерні антитіла (високі титри, IgG) — 95%

Підвищення рівня IgG у сироватці крові — 65%

Зниження рівня С3 і С4 — 60%

Антитромбоцитарні антитіла — 60%

Кріоглобулінемія — 60%

Антитіла до екстрагувальних ядерних антигенів:

Sm— 30%

RNP— 35%

Ro— 30%

La—15%

Антитіла до фосфоліпідів — 30—40%

Ревматоїдний фактор (низькі титри) — 30%

Біопсія шкіри, що виявляє наявність відкладень IgG, С3 і С4 — 75%

Збільшення ШОЕ — 60%

Лейкопенія— 45%

Вовчаковий антикоагулянт — 10—20%

Псевдопозитивна реакція Вассерманна — 10%

Підвищення рівня СРБ, у нормі до приєднання інфекції (інформативний тест для виявлення приєднаної інфекції)

Протеїнурія — 30%

На думку Н. Chapel, М. Напеу (1995), визначення LE-клітин є неспецифічним, дуже нечутливим і застарілим методом.

Під час лабораторного обстеження хворого виявляють різні гематологічні, серологічні та біохімічні порушення, що є безпосереднім наслідком захворювання, зумовлені його ускладненнями або є вторинними і пов'язані з лікуванням.

Багато тестів (наприклад, рівень імуноглобулінів, рівень компонентів комплекменту, наявність аутоантитіл) самі по собі не дають права встановлювати діагноз і повинні інтерпретуватися в контексті індивідуальної клінічної картини.

Однією з характерних імунологічних лабораторних ознак СЧВ є наявність у циркулюючій крові аутоантитіл, спрямованих на різні компоненти клітини: ядерні, мембранні структури, сироваткові білки. Доведено, що ці аутоантитіла багато в чому визначають клінічні

особливості маніфестування СЧВ. Їх участь у патогенезі СЧВ може бути пов'язана або з прямою пошкоджувальною дією на клітину, або з індукцією імунної дисрегуляції, що вже в свою чергу призводить до розвитку захворювання.

Антиядерні (або антинуклеарні) аутоантитіла реагують із ядерними антигенами, їх виявляють більше ніж у 95% хворих. Найкраще їх визначають за допомогою *методу непрямой імуофлуоресценції*. Як субстрати використовують різні клітини, наприклад перевивальної клітинної лінії HEp2 тощо.

Під час визначення антиядерних аутоантитіл цим методом найшкідливішим моментом є встановлення характеру флуоресцентного світіння.

Розрізняють три основних види світіння: гомогенне, кільцеподібне (у вигляді облямівки) і гранулярне (крапчасте).

Гомогенне світіння спричинюють аутоантитіла до ds-ДНК, гістонон і дезоксирибонуклеопротейнів.

Гранулярне світіння зумовлюють аутоантитіла до екстрагувальних ядерних антигенів — Sm, UI-RNP, Scl 70 (ДНК-топоізомераза 1), SSA/Ro, SSB/La тощо.

Кільцеподібне світіння виявляють у невеликій кількості хворих на СЧВ, ускладнений гепатитом, цитопенією, васкулітом.

Хоча метод непрямой імуофлуоресценції дуже чутливий, однак з низькою специфічністю, тому його використовують в основному як екранінговий.

Аутоантитіла до ДНК виявляють найчастіше в хворих на СЧВ. Розрізняють аутоантитіла до нативної (двоспіральної — ds) ДНК і односпіральної (ss) ДНК. Для їх виявлення нині використовують наступні методи: радіоімунологічний, ELISE й імуофлуоресцентний. Аутоантитіла до ss-ДНК визначають при різних запальних і аутоімуних захворюваннях, тому їх виявлення має невелику діагностичну цінність. І навпаки, високі титри аутоантитіл до ds-ДНК дуже специфічні (98 %) для СЧВ і часто відображають активність захворювання. Однак їх виявляють лише в 60 % хворих на СЧВ. Аутоантитіла до ds-ДНК виконують патогенну роль у розвитку СЧВ, і їх наявність часто асоціюється з раннім залученням нирок до патологічного процесу. Їх визначення дуже доцільне для моніторингу шкідливістю захворювання й ефективністю терапії.

Аутоантитіла до негістонових структур. 1. Аутоантитіла до Sm (Smith)-антигену і рибонуклеопротейнових антигенів. Поняття «екстрау ядерні антигени» (ENA) включає два антигени — Sm і ядерний рибонуклеопротейн (nRNP). Ці антигени складаються з кількох різних уридлатів — збагачених рибонуклеопротейнів,

зв'язаних з білками. Вони формують функціональну одиницю — сплайсеосому, яка бере участь у посттрансляційній зміні мДНК. У хворих на СЧВ до цих функціональних одиниць розвиваються специфічні аутоантитіла. Аутоантитіла до UI-RNP одержали назву анти-UI-RNP-аутоантитіла; антитіла до комплексу UI-U5RNP названо анти-Sm-аутоантитілами.

Для виявлення цієї гетерогенної групи аутоантитіл використовують метод імунодифузії, кількісну імунофлуоресценцію й імунопреципітацію. Аутоантитіла до UI-RNP і Sm виявляють у 40—50 % і 10—30 % хворих на СЧВ відповідно. Ауто-Sm-антитіла дуже специфічні для СЧВ. Аутоантитіла до UI-RNP виявляють у хворих на СЧВ із синдромом Рейно і міозитом або склеродермією і поліміозитом. Як правило, у хворих з анти-UI-RNP-аутоантитілами не виявляють анти-ds-ДНК-антитіла, основне захворювання характеризується нетяжким перебігом, переважно без ураження нирок.

2. Аутоантитіла до SSA/Ro і SSB/La-антигенів. Інша частина малих ядерних рибонуклеопroteїнів (SSA/Ro і SSB/La) зв'язана з РНК-полімеразою III у період транскрипції мРНК. SSA/Ro-антиген — білок (молекулярна маса — $(5,2-6) \cdot 10^4$ kD), що асоціюється з одним із п'ятих цитоплазматичних нуклеопroteїнів; SSB/La-антиген (молекулярна маса — $4,8 \cdot 10^4$ kD) спочатку було виявлено в цитоплазмі хворих на СЧВ із синдромом Шегрена. Експресія цих антигенів варіює залежно від стадії клітинного циклу. Вони локалізуються в цитоплазмі або ядрі. Продукція аутоантитіл до SSA/Ro- і SSB/La-антигенів пов'язана з наявністю в хворого певних антигенів у локусі HLA-DQ.

Анти-SSA/Ro- й анти-SSB/La-антитіла виявляють у 25—40 % і 10% хворих на СЧВ відповідно. Анти-SSA/Ro-антитіла можуть зустрічатися без анти-SSB/La, у той час як анти-SSB/La зустрічаються тільки разом з анти-SSA/Ro-антитілами. У хворих з анти-SSA/Ro-антитілами найчастіше спостерігають фоточутливість, виражені симптоми хвороби Шегрена, ревматоїдний фактор і гіпергаммаглобулінемію. Анти-SSA/Ro-антитіла виявляють також у здорових осіб (3%) і в родичів хворих з аутоімунними захворюваннями.

У табл. 39 наведено клінічні значення деяких аутоантитіл, які найчастіше зустрічаються при СЧВ.

Питання про титри, у яких виявляють антинуклеарні антитіла, дуже складне з огляду на діагностичну цінність. Відомо, що в різних лабораторіях варіюють розведення нормальних сироваток (тобто власне титри), під час яких продовжують визначати антинуклеарні антитіла. Тому потрібно дотримувати наступного правила: якщо титри антитіл у сироватці крові хворих менше ніж удвічі перевищують титри антитіл у сироватці крові здорових осіб (у контролі), такі результати

Таблиця 39. Клінічне значення аутоантитіл при СЧВ

| Розміщення антигену в клітині | Вид антигену, з яким зв'язується аутоантитіло | Клінічне значення аутоантитіл |
|---------------------------------|---|---|
| Ядро | ds-ДНК | Характерні для СЧВ: раннє ураження нирок та центральної нервової системи |
| | ss-ДНК, UI-RNP | Неспецифічна ознака, виявляють при різноманітних захворюваннях сполучної тканини, включаючи СЧВ, та таких синдромах, як міозит, синдром Рейно; відносно доброякісний перебіг захворювання |
| | Sm | Характерні для СЧВ з ураженням нирок і центральної нервової системи |
| | Гістони | Характерні для лікарсько-індукованого СЧВ |
| | SSB/La | Наявність аутоантитіл асоціюється з ураженням нирок; характерні для синдрому Шегрена |
| | SSA/Ro | Виявляють при різноманітних захворюваннях, включаючи СЧВ, синдром Шегрена, природжену блокаду провідних шляхів серця новонароджених; характерна висока фоточутливість |
| Цитоплазма Клітинна мембрана | PNCA-ядерний антиген проліферувальних клітин) | Характерний для СЧВ (виявляють у 5 % хворих), асоціюється з дифузним проліферативним гломерулонефритом |
| | Рибосомний Р-протеїн | Виявляють у хворих з психозами, депресією |
| | Еритроцити | Асоціюються з гемолітичною анемією |
| | Лейкоцити | Асоціюються з лейкопенією |
| | Лімфоцити (а саме: Т-клітини) | Асоціюються з лімфопенією |
| | Тромбоцити | Асоціюються з тромбоцитопенією |
| Фосфоліпіди | Асоціюються з розвитком тромбозів, рецидивним абортom | |

вважають сумнівними. Наприклад, якщо в сироватці здорових осіб титр антитіл 1 : 16, то результати дослідження сироватки хворих титрами антитіл 1 : 32 і навіть 1 : 64 варто вважати сумнівними. Чим вищий титр антитіл, тим більш високою є інформативність їх визначення для встановлення діагнозу.

Варто враховувати, що приблизно у 2 % здорового населення ці антитіла можуть виявляти в низьких титрах.

Діагноз СЧВ легко встановлюють за наявності у хворого 3 або 4 типових симптомів, таких як характерна висипка, тромбоцитопенія, серозит або нефрит, антинуклеарні антитіла. Однак, на жаль, на практиці доводиться мати справу з такими ознаками, як артралгії або неспецифічні прояви артриту, нечітко виражені симптоми з боку центральної нервової системи, в анамнезі — шкірна висипка або феномен Рейно і слабкопозитивний тест на антинуклеарні антитіла. У таких випадках діагноз може бути попереднім, і такий хворий повинен перебувати під спостереженням лікаря.

Однією з додаткових імуногенетичних ознак, які в деяких випадках дають змогу верифікувати діагноз, є визначення HLA-фенотипу хворого. Встановлено, що продукція тих або інших антитіл у хворих на СЧВ асоціюється з певними HLA-антигенами (табл. 40).

СЧВ, індукований ліками. Описано досить велику кількість випадків, коли в результаті приймання того чи іншого лікарського засобу у хворих розвивалися розлади, які нагадують СЧВ. Одним із таких класичних лікарських засобів є прокаїнамід. Характерні клінічні особливості такого СЧВ-синдрому проявляються порівняно помірною вираженістю симптомів, таких як артралгія, макулопапульозна висипка, серозит, гарячка, анемія та лейкопенія. Аутоантитіла при цій формі СЧВ мають певні особливості: 1) антинуклеарні антитіла, і, якщо вони виявляються, то дають гомогенне світіння під час імунофлуоресцентного дослідження; 2) як правило, виявляють антигістонові антитіла; 3) антитіла до нативної ДНК при СЧВ, індукованому ліками, ніколи не виявляють.

Після відміни підозрілого препарату симптоматика зникає через 4—6 тиж, однак аутоантитіла продовжують виявляти ще протягом 6—12 міс.

Таблиця 40. Асоціація між сироватковими аутоантитілами й імуногенетичними маркерами схильності до СЧВ

| Антитіла | HLA-Антигени |
|---|--------------|
| До ds (нативної)-ДНК | DR2, DQB1 |
| До Sm-антигенів (рибонуклеарний білок) | DR2, DQw6 |
| До RNP-антигенів (рибонуклеарний білок малих ядерців) | DR4, DQw8 |
| До Ro- і La-антигенів | DR3, DQw2.1 |

Варто згадати про *антифосфоліпідні антитіла*, які виявляють приблизно у 30% хворих на СЧВ. Вони є причиною різних тромбоемболічних ускладнень, таких як інсульт, тромбоз порожнистої (шорігної) вени, тромбофлебіт, емболія легеневої артерії на різному рівні тощо. Наявність у хворих на СЧВ антифосфоліпідних антитіл багато в чому визначає наслідки захворювання. Водночас ризик тромбоемболічних ускладнень не в усіх хворих із такими антитілами однаковий. Ризик більший у тих випадках, коли одночасно з антифосфоліпідними антитілами виявляють функціональні порушення в системі згортання крові. Наявність у хворих на СЧВ антифосфоліпідних антитіл може бути причиною позитивної реакції Вассерманна. Отже, якщо реакція Вассерманна без видимої причини позитивна, то варто запідозрити наявність антифосфоліпідних антитіл як ранню ознаку СЧВ.

Наявність антифосфоліпідних антитіл у жінок (у тому числі і без СЧВ) може бути причиною мимовільних абортів. Отже, в тому разі, якщо в анамнезі в жінки повторюються аборти в II триместрі вагітності, варто зробити аналіз на антифосфоліпідні антитіла (дещо докладніше про це див. розділ «Імунологія репродукції»).

У хворих на СЧВ дуже високий ризик розвитку інфекційних ускладнень, що досить часто є причиною смерті. Найчастіше це спостерігають у хворих із ураженням нирок і центральної нервової системи, яким необхідно призначати високі дози глюкокортикоїдів і пітогостатиків; при цьому інфекційні ускладнення зумовлені опортуністичною інфекцією. Однак і у хворих на СЧВ з вищезгаданими ураженнями схильність до інфекцій (наприклад системні ураження, спричинені нейсерією, сальмонелою, грампозитивними коками) підвищена. Причина цього — антитілоіндукована лейкопенія і дисфункція гранулоцитів, зниження рівня комплементу, так звана функціональна аспленія тощо.

Лікування. На жаль, стандартного лікування, яке підійшло б будь-якому хворому на СЧВ, не існує. У кожному окремому випадку з урахуванням індивідуальної клінічної картини, ступеня тяжкості захворювання і лабораторних показників визначають ту чи ту тактику лікування. Серед загальних рекомендацій можна виділити наступні:

1. Включення в дієту ненасичених жирних кислот.
2. Заборона тютюнопаління.
3. Регулярна програма фізичних вправ.
4. Підтримання ідеальної маси тіла.
5. Використання фотопротекторів, включаючи відмову від перебування на сонці. У разі діагностування СЧВ основне лікування

повинно бути спрямоване на вирішення двох завдань: 1) запобігання впливу антигенних стимулів або факторів навколишнього середовища, що могли б бути пусковими механізмами активації захворювання; 2) контроль за продукцією аутоантитіл за допомогою імуносупресивних впливів. Варто враховувати, що деякі лікарські засоби, а також вакцини можуть бути причиною загострення захворювання, яке часто розвивається після інфекцій, інсоляцій, стресів та інших впливів факторів навколишнього середовища.

**Лікарські засоби і методи,
застосовувані під час лікування хворих на СЧВ**

Нестероїдні протизапальні препарати

Антималарійні препарати

Гідроксихлорохін (плаквеніл)

Хлорохін

Кортикостероїди

Преднізон або преднізолон

Метилпреднізолон (в/в)

Імунодепресивні препарати (імуносупресори)

Азатиоприн

Циклоспорин А (Сандіmun Неорал)

Противухлинні засоби з імунодепресивною дією

Метотрексат

Циклофосфамід

Антибіотики

Хлорамбуцил

Андрогени

19-Нортестостерон

Даназол

Еферентні методи лікування

Плазмаферез, плазмасорбція

Лімфоцитоферез

Дієта

Аналоги арахідонової кислоти

Імунотерапія

Імуноадсорбція анти-ДНК-антитіл

*Нормальній імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення
Моноклональні антитіла до CD4⁺- або CD5⁺-клітин*

Для контролю за шкірними проявами СЧВ досить ефективними є кортикостероїдні препарати для зовнішнього застосування. На початкових стадіях захворювання лікування поліартралгій і поліартритів можливе за допомогою нестероїдних протизапальних засобів. У разі їх неефективності варто перейти до призначення протималарійних препаратів. Як правило, це гідроксихлорокін (маквеніл). Цей препарат менш ефективний у лікуванні шкірних і судлових проявів, але може затримати розвиток системних уражень. Стандартна доза зазвичай — 400 мг на добу з поступовим зниженням до 200 мг на добу, тривало. Необхідно контролювати можливі ускладнення ушкодження очей, оскільки препарат токсичний стосовно сітківки.

Для контролю за шкірними й судловими проявами, які важко піддаються лікуванню, використовують кортикостероїди в низьких дозах (преднізолон по 5–10 мг на добу).

Високі дози кортикостероїдів й імуносупресивні препарати, як правило, призначають у разі прогресування захворювання і залучення до процесу нирок та інших органів.

Вичайно при загостренні СЧВ (вовчаковий криз) призначають преднізолон по 80 мг у дозі 50–100 мг на добу або переривчасту внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном (500–1000 мг). У разі досягнення ефекту (як правило, через кілька тижнів) дозу кортикостероїдів поступово знижують.

При резистентності до глюкокортикоїдів і неефективності іншої терапії призначають циклофосфамід, внутрішньовенне введення якого (курсами по 4–6 тиж до 6 курсів і більше) є більш ефективним і менше токсичним, ніж тривале щоденне приймання по 80 мг. У разі тривалого перорального введення можливий ризик розвитку інфекційних ускладнень (Herpes zoster), безплідності (особливо в чоловіків), пухлин, менш вираженою є токсичність стосовно сечового міхура.

Азатиоприн менше токсичний, ніж циклофосфамід, однак монотерапія ним при ураженні нирок не така ефективна. Його частіше використовують як другий препарат у поєднанні з преднізолоном, що дозволяє знизити дозу останнього. У цих випадках не можна збільшувати дозу кортикостероїдів нижче 12–15 мг на добу без ризику підвищення активності захворювання.

Про механізм дії циклоспорину А більш докладно буде сказано в розділі «Ревматоїдний артрит». Тут же слід зазначити, що в останні

роки встановлено ефективність при нефротичному синдромі нової лікарської форми циклоспорину — Сандімун Неоралу.

ТЯЖКА МІАСТЕНІЯ

Тяжка міастенія (*Miastenia gravis*) — хронічне рецидивне аутоімунне захворювання, яке характеризується розвитком прогресуючої слабкості і швидкої стомлюваності скелетних м'язів різної локалізації.

Клінічну картину тяжкої міастенії описано ще в 1672 р. Т. Willis, однак сучасну назву це захворювання одержало від F. Golly у 1895 р. Першу тимектомію при тяжкій міастенії як терапевтичну процедуру було виконано в 1911 р. Однак лише в 1960 р. вперше D. Simpson висловив припущення про аутоімунну природу цього захворювання. Завдяки досягненням імунології в останні 20 років доведено, що основні клінічні прояви при тяжкій міастенії пов'язані з дефіцитом ацетилхолінових рецепторів на м'язовому волокні в межах нейром'язового комплексу.

Тяжка міастенія сьогодні є одним із самих доведених аутоімунних захворювань і може бути моделлю для розуміння механізмів, що лежать в основі інших аутоімунних хвороб.

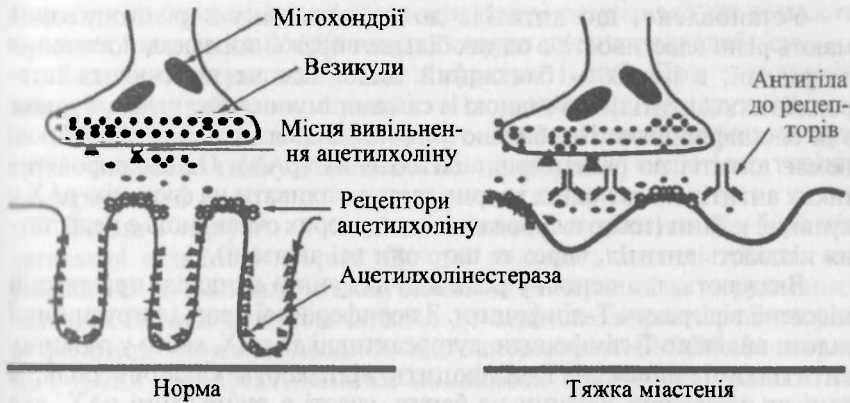
Частота тяжкої міастенії, за даними різних авторів, варіює в досить широких межах: від 0,5 до 14,2 на 100 000 населення. Цікаво, що у віці 20—30 років тяжка міастенія уражує частіше жінок. Чоловіки, навпаки, частіше хворіють у віці понад 60 років.

У більшості хворих на тяжку міастенію виявляють порушення функції загруднинної залози: у 10% макроскопічно виражена її гіперплазія, приблизно у такої самої кількості хворих виявляють тимому і у 70% хворих гіперпластичні порушення з боку загруднинної залози визначають мікроскопічно.

Морфологічною основою захворювання є зменшення кількості ацетилхолінових рецепторів у нервово-м'язовому синапсі, що розвивається під впливом аутоантитіл (мал. 45).

Ступінь зменшення кількості рецепторів до ацетилхоліну корелює з тяжкістю захворювання. Сплощується ділянка постсинаптичної мембрани і збільшується просвіт між нервовим закінченням і постсинаптичною м'язовою мембраною.

Рецептор до ацетилхоліну є глікопротеїном із молекулярною масою $2,5 \cdot 10^5$ кД, складається з 5 судин, розташованих навколо центрального каналу: $\alpha(2)$, β , γ , δ й ϵ . Кожна з двох α -субодиниць має ацетилхолінзв'язувальні сайти, розміщені екстрацелюлярно в ділянці 192-ї і 193-ї амінокислотних послідовностей.



Мал. 45. Нервово-м'язовий синапс у нормі та при тяжкій міастенії

На α -субодиницях розташовано основні імуногенні ділянки (епітопи).

На сьогодні рецептори до ацетилхоліну виділено, очищено, вивчено їх молекулярну структуру, клонований ген рецептора до всіх його субодиниць отримано генно-інженерним способом на тваринах і розроблено методи діагностики з використанням чистих антигенів.

Імунопатогенез. В основі захворювання лежить антитілозалежний механізм ураження рецепторів до ацетилхоліну. Встановлено, що uszkodження рецепторів під впливом аутоантитіл може бути опосередковане трьома шляхами:

1. Зв'язування аутоантитіл з ацетилхоліновими рецепторами посилює швидкість деградації останніх, полегшує їх фагоцитоз клітинами моноцитарно-макрофагального ряду.

2. Утворення комплексу «аутоантитіла — ацетилхолінові рецептори» зумовлює активацію системи комплементу і наступне uszkodження рецепторів.

3. Під час зв'язування аутоантитіл з ацетилхоліновими рецепторами відбувається блокада останніх і порушення їх функції. У цьому разі аутоантитіла, мабуть, зв'язуються не зі специфічними сайтами на рецепторі, що фіксують ацетилхолін, а з прилеглими імуногенними ділянками. Потім унаслідок стеричних змін блокується здатність ацетилхолінових рецепторів зв'язуватися з ацетилхоліном. Блокувальний ефект виявлено у 50—80% хворих. Варто враховувати, що концентрація в крові аутоантитіл до ацетилхолінових рецепторів не завжди корелює з тяжкістю міастенії (можливо, за рахунок їх «споживання»).

Установлено, що антитіла до ацетилхоліну в різних хворих мають різні властивості: в одних більше виражений ефект посилення деградації, в інших — блокадний тощо. Все це пояснюють гетерогенністю антитіл, пов'язаною із самими імуноглобулінами, а також з їх специфічністю. Приблизно у 10—20% хворих у сироватці крові немає антитіл до рецепторів ацетилхоліну (рАХ). Однак сироватка таких антитілонегативних хворих здатна впливати на функцію рАХ у культурі клітин (тобто в сироватці таких хворих очевидно є недостатня кількість антитіл, через те що вони всі зв'язані).

Вважають, що основну роль в аутоімунній відповіді при тяжкій міастенії відіграють Т-лімфоцити. З периферійної крові і за груднинної залози виділено Т-лімфоцити, аутореактивні до рАХ, тобто у розвитку антитільної відповіді Т-лімфоцити відіграють ключову роль, а самі як ефекторні клітини не беруть участі в руйнуванні рАХ, яке забезпечують прозапальні клітини — макрофаги, нейтрофіли.

Доведено, що Т-лімфоцити-хелпери (CD4⁺-клітини) хворих на тяжку міастенію здатні розпізнати пептиди, що походять з ацетилхолінових рецепторів і розташовані в пептидзв'язувальних борознах молекул HLA класу II АПК. З'ясувалося, що таких пептидів може бути приблизно 30; звідси різномайття аутоантитіл за їх властивостями змінювати функцію ацетилхолінових рецепторів.

Припускають, що антигени, які індукують аутоімунну відповідь при тяжкій міастенії, розташовані в за груднинній залозі, оскільки у більшості хворих спостерігають патологію за груднинної залози.

Відомо, що в за груднинній залозі наявні м'язоподібні (міодні) клітини, на поверхні яких є рАХ. У тимічних екстрактах у зв'язку з цим виявляють α -субодиниці рАХ. Перебуваючи в за груднинній залозі, міодні клітини можуть зумовлювати аутоімунну відповідь або за рахунок свого руйнування й презентації рАХ, або за рахунок імунорегуляторних порушень і зриву толерантності. Обговорюють роль вірусного ураження за груднинної залози як тригерного сигналу.

Ще один механізм розвитку захворювання — молекулярна мімікрія — імунна відповідь на інфекційний агент, що має подібні антигенні детермінанти з рАХ. Наприклад, у 40% хворих антитіла до рАХ зв'язуються з Herpes virus simplex (ГВС), оскільки рАХ і ГВС високо гомологічні, особливо α -субодиниці.

Важливу роль відіграють імуногенетичні фактори. Тяжка міастенія асоціюється з HLA-B8, DR3 та іншими HLA-антигенами. З тяжкою міастенією асоціюються інші аутоімунні захворювання: тиреоїдний Хашімото, хвороба Грейвса, ревматоїдний артрит, СЧВ, шкірна патологія.

Клінічна картина. Основні симптоми захворювання — слабкість, швидка стомлюваність скелетних м'язів із характерною локалізацією

Часто проявляються птоз і диплопія; хворі скаржаться на важкість жування і ковтання. У 85% хворих скарги на загальну слабкість.

Згодом уражуються м'язи діафрагми і шиї. При зазначеній симптоматиці рефлекси, чутливість і координація не порушені.

На підставі клініко-лабораторної симптоматики виділяють чотири групи хворих на тяжку міастенію, що підтверджує поліетіологічність захворювання.

Перша група — найчисленніша, становить 40—50% від загальної кількості хворих. До неї належать молоді жінки, які скаржаться на системну м'язову слабкість з гіперплазією загруднинної залози і високим титром антитіл до ацетилхолінових рецепторів. У фенотипі хворих виявляють HLA-антигени A1B8DR3. У хворих цієї групи найефективнішим виявилось поєднання тимектомії і наступною імуносупресивною терапією. Ефект від тимектомії рестрували не раніше ніж через 2 роки після операції.

Друга група — 15—30% від загальної кількості хворих. До цієї групи належать чоловіки літнього віку з атрофією загруднинної залози, низькими титрами антитіл до ацетилхолінових рецепторів, скаргами на загальну слабкість, із симптоматикою ураження очей (птоз, диплопія). У HLA-фенотипі — антигени B7DR2. У хворих цієї групи найефективнішим лікуванням є поєднане застосування преднізолону й азатиоприну.

Третя група — 15—20% від загальної кількості хворих. Характерною рисою хворих цієї групи є наявність пухлини загруднинної залози (тимоми). Антитіла до ацетилхолінових рецепторів виявляють не постійно, скарги переважно на загальну слабкість. Взаємозв'язок із HLA-антигенами не виявлено. У хворих цієї групи найефективніший терапевтичний захід — тимектомія. Якщо після операції є позитивна динаміка, що виражається в поліпшенні м'язового тону, показана імуносупресивна терапія.

Четверта група — 15% від загальної кількості хворих. У цих хворих не виявляють антитіла до ацетилхолінових рецепторів, немає точної інформації про стан загруднинної залози, не встановлено взаємозв'язку з HLA-антигенами. Спостерігають диплопію, птоз, загальну м'язову слабкість. Ефективним у даної групи хворих виявилось поєднане застосування преднізолону й азатиоприну.

Лікування. Антихолінестеразні препарати — неостигмін і піридостигмін (mestinon), особливо на початку захворювання. Здебільшого призначають 30—120 мг кожні 4—6 год.

Тимектомія. Операцію вважають доцільною в лікуванні хворих із прогресуючою симптоматикою захворювання у віці від пубертатного періоду до 60 років. Мета — індукувати ремісію. Ефект помітний

через 1—12 міс: у 35% — ремісія; у 50% — поліпшення загального стану. Кількість антитіл до ацетилхолінових рецепторів після операції зменшується.

Імуносупресія. А. Кортикостероїди: 15—20 мг на добу, поступово підвищуючи до 60 мг на добу (кожні 2—3 дні на 5 мг). Через 3 міс щоденного приймання переходять на приймання через день і поступово (протягом місяців — років) знижують дозу до нуля. Терапевтичний ефект настає через 2—3 тиж після початку лікування.

Б. Азатиоприн — терапевтичний ефект настає повільно, через місяці. Призначають по 50 мг щодня протягом 1 тиж. Якщо переноситься добре, дозу збільшують до 2—3 мг/кг на добу. Потрібно стежити за кров'ю (лейкоцити, лімфоцити, тромбоцити), функцією печінки.

В. Циклоспорин А (Сандіmun Неорал) — 5мг/кг на добу, розділивши на 2 приймання, протягом 2—12 тиж. Більш докладно про цей препарат див. розділ «Ревматоїдний артрит».

Задовільні результати отримано в разі використання *плазмаферезу*, завдяки якому разом із плазмою з організму видаляються аутоантитіла, після чого, як правило, настає ремісія.

Відповідно до даних літератури, ефективним є внутрішньовенне введення *нормального імуноглобуліну людини*; на курс лікування — 400 мг/кг на добу протягом 5 діб.

РОЗСІЯНИЙ МНОЖИННИЙ СКЛЕРОЗ

Розсіяний множинний склероз — хронічне аутоімунне інтермітентне захворювання, яке характеризується прогресуючим порушенням неврологічних функцій, зумовленим демієлінізуювальним процесом у центральній нервовій системі. Вперше клінічну картину захворювання було описано Шарко (Charcot) у 1868 р. Майже через 100 років після розроблення моделі експериментального алергійного енцефаломієліту було висунуто імунну гіпотезу патогенезу розсіяного множинного склерозу.

Існують певні фактори ризику розвитку захворювання. Найчастіше хворіють молоді жінки (представниці кавказьких народностей), жителі віддалених від екватора географічних зон, що мають у своєму HLA-фенотипі наступні антигени: DR2, B7, A2, DQB1 і DQA1.

Імунопатогенез. На сьогодні прийнято вважати, що розсіяний множинний склероз належить до аутоімунних захворювань. В імунопатогенезі захворювання беруть участь клітинні й гуморальні

фактори імунітету, а одним з основних специфічних антигенів, проти якого спрямована аутоімунна відповідь, є основний білок мієліну (ОБМ). На користь такого погляду на патогенез свідчать наступні факти:

1. В організмі хворих виявляють аутоімунні аутоантитіла і сенсигілізовані Т-лімфоцити, спрямовані проти ОБМ.

2. Уведення тварині ОБМ зумовлює розвиток експериментального алергійного енцефаломієліту, близького за клініко-морфологічними ознаками до розсіяного множинного склерозу.

3. Виявлено вірогідний взаємозв'язок між імуногенетичними особливостями організму за системою HLA і схильністю до захворювання на розсіяний множинний склероз.

4. Доведено позитивний ефект імунотерапії хворих на розсіяний множинний склероз.

Тривалий час центральну нервову систему вважали привілейованим місцем в організмі, захищеним від імунного нагляду завдяки гематоенцефалічному бар'єру. Сьогодні відомо, що ендотеліальні клітини капілярів мозку, які формують основу гематоенцефалічного бар'єру, відрізняються від клітин системних капілярів. Вони багаті на мітохондрії, іноді мають піноцитарні везикули і здатні тісно контактувати одна з одною, демонструючи високу електричну резистентність. Крім того, вони часто контактують з астроцитами, здатними регулювати проникність ендотеліальних клітин.

Нині прийнято вважати, що гематоенцефалічний бар'єр — двоспрямована регуляторна мембрана між кров'ю і мозком, а не непроникний бар'єр, як це уявляли раніше. Ендотеліальні клітини селективно пропускають у мозкову тканину такі поживні речовини, як цукри й амінокислоти. Крім того, вони захищають мозкові клітини від сильних відхилень у концентрації нейтротрансмітерів і факторів росту. Здатність до тісного контакту ендотеліальних клітин між собою перешкоджає проникненню на територію центральної нервової системи лейкоцитів. Під впливом різних факторів, у тому числі і при розвитку аутоімунних захворювань, така здатність ендотеліальних клітин порушується. Наприклад, розвиток запалення (інфекційного чи асептичного) характеризується лейкоцитарною інфільтрацією і посиленням судинної проникності.

Важливу роль у розумінні імунопатогенезу демієлінізуювальних захворювань нервової системи, у тому числі і розсіяного множинного склерозу, відіграло розроблення експериментальних моделей, зокрема експериментального алергійного енцефаломієліту.

Прийнято вважати, що першим етапом розвитку захворювання є проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр активованих

Т-лімфоцитів. Такі активовані Т-лімфоцити належать до клітин пам'яті, оскільки на їх поверхні присутній відповідний маркер, а також адгезивні молекули родини інтегринів. За рахунок адгезивних молекул Т-лімфоцити прикріплюються до відповідного рецептора на ендотеліальній клітині і проникають із капілярів у тканину мозку. Встановлено, що цей процес залежить від активації Т-клітини, а не від її специфічності, тобто, гематоенцефалічний бар'єр може подолати будь-яка активована клітина і зовсім не обов'язково при цьому, щоб така Т-клітина була специфічною щодо ОБМ. Відомо, що мієлінова оболонка має декілька так званих *енцефалітогенних антигенів*, імунна відповідь на які може бути причиною розвитку демієлінізації. Найголовнішим антигеном, причинну роль якого в розвитку розсіяного склерозу доведено, є ОБМ. На його частку припадає від 10 до 30% білків мієліну. Цей білок відіграє важливу роль в організації й підтриманні цілісності мієліну; від нього залежить ступінь мієлінізації, товщина мієліну і його стабілізація. Відомо, що цей білок має високу енцефалітогенну активність за рахунок наявності в молекулі білка декількох антигенних детермінант, розташованих у різних ділянках амінокислотних послідовностей (44—89, 90—116, 117—170, 85—99 тощо).

Якщо серед Т-лімфоцитів, що проникли крізь гематоенцефалічний бар'єр, є Т-хелпери (CD4⁺-клітини), специфічні щодо антигенів центральної нервової системи, зокрема ОБМ, вони реактивуються *in situ* під впливом антигенів мієліну, які у вигляді пептидів презентуються їм молекулами HLA класу II АПК, наявними на «території» центральної нервової системи (макрофаги, мікроглія і, можливо, астроцити). Це призводить до другої хвилі активації запальних ознак захворювання. На цьому етапі велике значення в розвитку запалення мають прозапальні цитокіни і хемокін. Цитотоксичні Т-лімфоцити, специфічні щодо мієлінових антигенів, самі по собі, без участі лейкоцитів, нездатні зумовлювати розвиток експериментального алергійного енцефаломієліту. Крім того, важливе значення для імунопатогенезу демієлінізувальних захворювань мають також аутоантитіла, що проникають у мозок за рахунок посилення проникності ендотелію.

На сьогодні найбільш популярними теоріями, які пояснюють зрив толерантності, що призводить до розвитку розсіяного множинного склерозу, є теорії молекулярної мімікрії й активації аутореактивних Т- і В-лімфоцитів під впливом суперантигенів. Як уже згадувалося, незважаючи на індукцію імунної толерантності, в організмі в нормі присутні аутореактивні Т- і В-лімфоцити. Вони можуть активуватися під впливом як неспецифічного аутоантигену, так і неспецифічних

стимулів, зберігаючи при цьому свою специфічну аутореактивну спрямованість. Такі активовані Т-лімфоцити набувають фенотипу клітин пам'яті і піддаються клональній експансії, тобто, проліферують і збільшуються в кількості, здатній спричинити розвиток аутоімунної відповіді. Під час проведення експерименту з'ясовано, що в початковій фазі розвитку демієлінізуювального процесу лише такі активовані аутореактивні лімфоцити мігрують через ендотеліальні клітини інтактного гістогематичного бар'єра.

Дослідження останніх років показали, що пептиди різних інфекційних збудників мають гомологію (подобу, молекулярну мімікрію) з імунодомінантним епітопом ОБМ, розташованим у ділянці амінокислотної послідовності 85—99. Така подібність дозволяє мікробним пептидам активувати аутореактивні Т-лімфоцити. Частіше це зустрічається в тому разі, коли в HLA-фенотипі присутній антиген DR2. Встановлено, що у HLA-DR2-позитивних індивідуумів аутореактивні до ОБМ Т-лімфоцити можуть активуватися наступними мікробними пептидами: а) із ДНК-полімерази EBV; б) із гемаліутиніну вірусу грипу типу А; в) із ДНК-полімерази вірусу герпесу простого.

Виходячи з цього, зрозуміло, чому розсіяний множинний склероз часто розвивається після захворювань, зумовлених перерахованими вище вірусами. В осіб, що несуть інші HLA-антигени, наприклад HLA DQ1, аутореактивні Т-лімфоцити активуються під дією інших мікробних пептидів. Все це підтверджує важливу роль інфекції в цій патології і вкладається в сучасні уявлення про важливість молекул ГКГ у розвитку імунної відповіді взагалі й аутоімунітету зокрема. Відомо, що до 40% нових випадків розсіяного множинного склерозу з'являється після вірусних захворювань.

Сі також дані про те, що CD3-структура ТАГРР подібна до певної частини молекули ОБМ. Під час утворення антитіл до ОБМ останні, зв'язуючись із CD3-структурою, активують Т-лімфоцити, що у свою чергу лізують ОБМ-утримувальні структури і пошкоджують мозкову тканину.

Клінічна картина. Розвиток захворювання пов'язують із перенесеними інфекціями, поствакцинальними алергічними реакціями, травмами, психоемоційним напруженням; іноді воно розвивається без видимої причини. Характерними симптомами захворювання є: неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, скандована мова і порушення моторики, тремор, ністагм, відсутність або послаблення рефлексів передньої черевної стінки, парестезії, насамперед у ділянці шийних відділів кінцівок, порушення сечовипускання. Досить часто зазначені симптоми поєднуються з розладами психіки.

Захворювання вирізняється ремітивним перебігом. Періоди загострення тривають від кількох годин до кількох тижнів і з'являються з інтервалами від кількох тижнів до кількох років. З кожним новим загостренням захворювання необоротні зміни в центральній нервовій системі посилюються.

Морфологічно для розсіяного множинного склерозу характерне утворення досить щільних вогнищ демієлінізації — бляшок, іноді розміром до кількох сантиметрів. Як правило, вогнища демієлінізації виявляють по периферії шлуночків мозку, у субкортикальній зоні білої речовини, мозочку, у шийних і поперекових сегментах спинного мозку. Зазвичай периферійна нервова система не страждає. На ранніх стадіях периваскулярно визначають наявність характерної запальної інфільтрації лімфоцитами, плазматичними і мікрогліальними клітинами.

Імунолабораторні ознаки. У хворих на розсіяний склероз виявлено наступні порушення імунного статусу:

1. Посилення функції Т-хелперів (CD4⁺-клітини).
2. Послаблення функції Т-супресорів (CD8⁺-клітини).
3. Зміна імунорегуляторного індексу.
4. Послаблення функції ПК-клітин.
5. Посилення продукції ПНФ- α , ІЛ-2 і γ -ІНФ.
6. Підвищення титру антитіл до ОБМ, різних вірусів — кору, краснухи, простого герпесу тощо.
7. Підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.
8. Поява лімфоцитів, сенсibiliзованих до ОБМ.

Установлено роль імуногенетичних факторів у розвитку розсіяного множинного склерозу. Показано асоціацію між схильністю до захворювання і наявністю в HLA-фенотипі антигенів DR2, DQA1 і DQB1. Ремітивний перебіг асоціюється з наявністю в HLA-фенотипі антигенів A3, B7 і DR2, а прогресуючий — A1, B8 і DR3. Участь HLA-DR-антигенів у патогенезі розсіяного множинного склерозу пояснюють їх здатністю зв'язувати і презентувати для розпізнавання енцефалітогенні епітопи ОБМ, розміщеного між 95–116 амінокислотними послідовностями. Значний внесок у розуміння імунних механізмів розвитку розсіяного склерозу взагалі і ролі HLA-фактора зокрема зробили праці Л.І. Соколової.

Лікування. Велику увагу в лікуванні розсіяного склерозу в останні роки приділяють імуноотропним препаратам, серед яких найпоширеніші *кортикостероїди*. При загостренні демієлінізуючого процесу рекомендують призначати високі дози кортикостероїдів: преднізолон — 3–5 мг/кг на добу внутрішньовенно. Інші автори віддають перевагу терапії метилпреднізолоном. У результаті такої

перші звичайно через 3—7 днів настає позитивний ефект у 50—85% хворих (Л. І. Соколова).

Після цього рекомендують переходити на приймання преднізолону поредина з урахуванням біологічних ритмів. Щодо необхідних дозувань кортикостероїдів єдиної думки немає. Одні автори віддають перевагу схемі призначення преднізолону в лімітованих дозах (1—1,5 г/кг; 60—80 мг на добу), інші — у високих, ще інші пропонують визначати індивідуальну дозу залежно від клінічних проявів і результатів додаткових досліджень.

Незважаючи на багаторічне й обґрунтоване застосування кортикостероїдних препаратів при розсіяному множинному склерозі, з різних причин вони залишаються засобами вибору, поступаючись щодо цитостатикам або еферентним методам лікування. У зв'язку з надлишковим накопиченням у крові хворих на розсіяний склероз продуктів розпаду мієлінової оболонки ЦК і аутоантитіл досить широко використовують *еферентні методи лікування*. Вони забезпечують неспецифічну корекцію імунологічних порушень, сприяють поліпшенню показників Т-системи імунітету й елімінації ЦК, зменшенню кортизолрезистентної популяції лімфоцитів. При розсіяному множинному склерозі застосовують різні варіанти, зокрема гемосорбцію, плазмаферез, гіпербарійну оксигенацію.

Проведення гемосорбції на гранульованих сорбентах і ентеро-сорбції гранульованим вугіллям у хворих із демієлінізуючими захворюваннями сприяло поліпшенню неврологічного статусу, зменшенню рецидивів захворювання, підвищенню кількості функціонально активних Т-лімфоцитів і зменшенню кількості В-лімфоцитів, зниженню рівня холестерину. Найбільший ефект — на стадії загострення захворювання.

Досить широкого застосування набули *імуностимулятори*, що впливають на різні ланки імунної системи. З них найчастіше використовують імунотропні препарати центральної регуляції імунітету — препарати загруднинної залози, кісткового мозку: тактивін, тималін, мєлюїд. Однак у працях, присвячених вивченню ефективності зазначених препаратів при розсіяному склерозі, був відсутній належний контроль для вірогідних висновків.

Сьогодні велику увагу приділяють вивченню застосування в лікуванні хворих на розсіяний множинний склероз *препаратів інтерферону* з урахуванням їх імуномодулювальної і противірусної дії. Перші повідомлення свідчили про невідале застосування γ -ІНФ, яке призвело до загострення захворювання. Хоча інтерферон погано проникає крізь непошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, його внутрішньовенне введення хворим на розсіяний множинний склероз

активувало цілий каскад імунологічних реакцій і зумовило активацію аутоімунної відповіді на мієлін у центральній нервовій системі, тобто, спровокувало загострення захворювання.

На відміну від γ -ІНФ, α -ІНФ і β -ІНФ ефективні при цьому захворюванні. Вважають, що як імуномодулятор β -ІНФ знижує активність Т-клітин, зменшує експресію HLA-молекул, частково відновлює супресорну функцію у хворих на розсіяний склероз і пригнічує вироблення токсичних для олігодендроцитів лімфотоксину, ПНФ і γ -ІНФ. Водночас з'явилися повідомлення про те, що β -ІНФ не впливає на утворення цитокінів після тривалого його застосування (можливе за рахунок його нейтралізації антитілами продукованими проти нього). Клінічний ефект застосування β -ІНФ полягає в зменшенні кількості та вираженості загострень, а також в уповільненні прогресування захворювання. Однак цей препарат показаний в основному хворим з негрубими порушеннями неврологічних функцій при ремітивному перебігу.

Розуміння тонких механізмів передачі інформації про антиген за допомогою специфічних пептидів, що локалізуються в пептид-зв'язувальних борознах молекул ГКГ, сприяло розвитку нового напрямку в імунофармакології. Він ґрунтується на одержанні за допомогою високих технологій штучних пептидів, які багато в чому повторюють за своїм амінокислотним складом пептиди природні, із наступним їх застосуванням як препаратів для специфічної імунотерапії. У цьому напрямку в недалекому майбутньому очікують великий прогрес, особливо в лікуванні аутоімунних захворювань. На думку вчених, завдяки таким препаратам з'являється надія на вилікування багатьох захворювань, в основі яких лежить органоспецифічний аутоімунний процес.

Першим із таких препаратів був *кополімер-1* (копаксон, глатирамерацетат), що є стерильною ліофілізованою сумішшю синтетичних поліпептидів, які складаються з 4 амінокислот, поданих у різних пропорціях і випадковій послідовності: L-глутамінової кислота, L-аланін, L-тирозин і L-лізин. Цей синтетичний поліпептид було отримано на початку 70-х років як аналог ОБМ для створення експериментального алергійного енцефаліту. Однак незабаром було виявлено, що кополімер-1 не зумовлював експериментальний алергійний енцефаліт ні за яких умов, а, навпаки, інгібував і навіть запобігав його розвитку. Як з'ясувалося, кополімер-1 було синтезовано таким чином, що за своїми імунохімічними властивостями він був подібний до домінантного пептиду ОБМ — головний енцефалітогенний аутоантиген, який «вмикає» імунний механізм розвитку розсіяного склерозу.

На думку дослідників, кополімер-1 виконує свою дію, функціонуючи як специфічний імуномодулятор безпосередньо у вогнищі ураження. Цей препарат, будучи пептидом, подібним до нативного пептиду ОБМ, за рахунок конкуренції зв'язується з молекулами неспецифічного класу II на АПК. Наступна презентація такого пептиду Т-лімфоцитам призводить до пригнічення проліферації Th1 і зниження продукції прозапальних цитокінів. Крім того, введення кополімеру-1 зумовлює посилення функції Th2. Пройшовши кризу гематоенцефалічний бар'єр і реактивуючись під впливом основного епітопу мієліну, Th2 продукують антизапальні цитокіни, що спричинює супресію цитотоксичних Т-лімфоцитів, сенсibilізованих до ОБМ, і також до інших мієлінових енцефалітогенних антигенів. Усе це, зрештою, сприяє перериванню процесу демієлінізації. Таким чином, істотною відмінністю дії кополімеру-1 є його мієліноспецифічна спрямованість без вираженого впливу на загальну імунну відповідь.

Вивчено (у тому числі за допомогою подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень) вплив копаксону (кополімеру-1) на динаміку захворювання у хворих з реміттивним і прогресуючим перебігом розсіяного множинного склерозу, виявлено зменшення вираженості загострень, уповільнення прогресування процесу й зниження рівня інвалідизації пацієнтів. Найдоцільнішим вважають застосування цього препарату на ранніх стадіях розсіяного множинного склерозу.

Важливо пам'ятати, що перші істотні суб'єктивні й об'єктивні покращення ефективності лікування копаксоном найчастіше реєструють до 5–6 міс лікування.

На сьогодні є спроби використання копаксону per os. Результати першої фази клінічних випробувань показали ефективність такого способу введення препарату.

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ревматоїдний артрит (РА) — це системне хронічне аутоімунне захворювання, яке характеризується запаленням синовіальної оболонки, що клінічно проявляється в першу чергу ерозивним ураженням суглобів, а надалі — розвитком вісцеропатій. РА — одне з найпоширеніших захворювань, які уражують суглоби. У середньому на нього страждає приблизно 1% населення планети. Пік захворюваності на РА припадає на вік між 35 і 45 роками; у середньому жінки частіше хворіють ніжки. Захворювання є причиною ранньої інвалідизації і смерті. Зумовлює значні соціальні й економічні витрати як з боку хворого, так і суспільства. Це прямі витрати (на

медичне обслуговування), непрямі витрати (пов'язані із втратою працездатності), а також такі важкооцінювані витрати, як біль, хронічна втома, безпорадність, втрата здатності до самообслуговування й інші психологічні проблеми. Розрахунки, здійснені американськими вченими, показали: щорічна сума всіх прямих витрат на медичне обслуговування одного хворого з класичним сіркопозитивним артритом становить 5 — 7 тис. американських доларів (Т. Pinkus, 1995).

Клінічна діагностика. Характерною клінічною ознакою РА є симетричне ураження дрібних суглобів верхніх і нижніх кінцівок, що проявляється болем, припухлістю і відчуттям скутості вранці.

Для встановлення діагнозу використовують наступні критерії розроблені Американською ревматологічною асоціацією:

1. Скутість у суглобах вранці, що триває не менше ніж 1 год, до повного відновлення їх рухомості.

2. Артрит, що характеризується набряклістю м'яких тканин навколо трьох (або більше) суглобів, виявленою лікарем під час огляду хворого.

3. Артрит, що характеризується набряклістю проксимальних міжфалангових, проксимально-фалангових або зап'яткових суглобів.

4. Артрит, що характеризується симетричністю ураження суглобів.

5. Ревматоїдні вузлики.

6. Наявність у сироватці крові ревматоїдного фактора.

7. Рентгенографічні ознаки ерозій і (або) періартикулярних остеопеній дрібних суглобів верхніх кінцівок. Для встановлення діагнозу РА досить наявності чотирьох із зазначених ознак. РА характеризується досить широкими позасуглобовими проявами, які роблять перебіг захворювання тяжчим. Найчастіше спостерігають такі прояви:

1. Кров: анемія, нейтропенія, гіпергаммаглобулінемія.

2. Шкіра: ревматоїдні вузлики, васкуліт (особливо в ділянці локтя), хронічні виразки гомілки.

3. Очі: епісклерит, сухий кератокон'юнктивіт.

4. Нервова система: синдром carpal tunnel (синдром ураження синовіальних оболонок зап'ястка), обмеження спинномозкових корінців у шийному відділі.

5. Серце, легені: перикардит, плеврит, фіброзний альвеоліт.

6. Збільшення внутрішніх органів: спленомегалія, гепатомегалія, лімфаденопатія.

7. Загальна слабкість, втрата маси тіла.

Основними патологічними ознаками РА з боку суглобів і кісток є:

1. Синовіт.

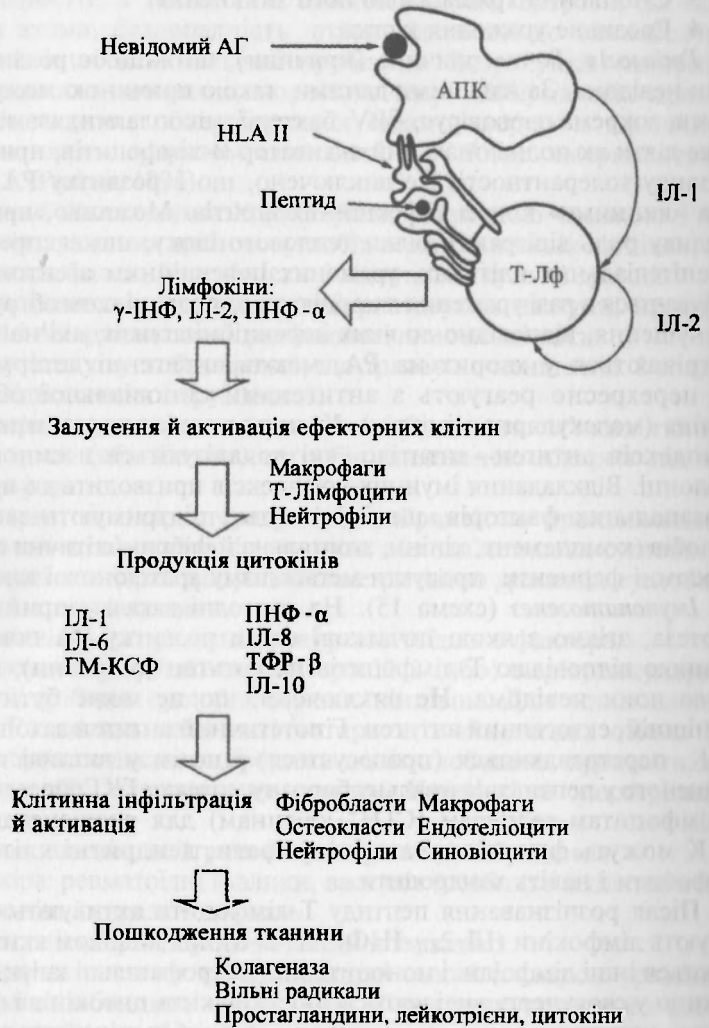
2. Формування пануса (грануляційної тканини).
3. Стоншення хряща аж до його зникнення.
4. Ерозивне ураження кістки.

Етіологія. Точна причина (причини), що ініціює розвиток РА, поки невідома. За наявними даними, такою причиною можуть бути віруси, зокрема парвовірус, EBV, бактерії, мікоплазми, хламідії. EBV може діяти як поліклональний активатор В-лімфоцитів, призводячи до зриву толерантності. Не виключено, що в розвитку РА можуть бути «винними» кілька інфекційних агентів. Можливо, при цьому важливу роль відіграють білки теплового шоку, що експресуються на епітеліальних клітинах, уражених інфекційним агентом, як це відбувається в разі ураження хламідіями. Існують цілком обґрунтовані припущення, відповідно до яких інфекційні агенти, які найчастіше зустрічаються у хворих на РА, мають антигенні детермінанти, що перехресно реагують з антигенами синовіальної оболонки хряща (молекулярна мімікрія). Ученим вдалося виявити наявність комплексів антиген—антитіло, які локалізуються в синовіальній оболонці. Відкладання імунних комплексів призводить до продукції прозапальних факторів, що ініціюють і підтримують запалення суглобів (комплемет, кініни, згортальна й фібринолітична системи, ліпосомні ферменти, продукти метаболізму арахідонової кислоти).

Імунопатогенез (схема 15). На сьогодні загальноприйнятою є гіпотеза, згідно з якою початкові етапи розвитку РА пов'язані з імунною відповіддю Т-лімфоцитів на антиген (антигени), природа якого поки невідома. Не виключено, що це може бути якийсь зовнішній, екзогенний антиген. Гіпотетичний антиген захоплюється АПК, перетравлюється (процесується) і потім у вигляді пептиду, вміщеного у пептидзв'язувальну борозну молекул ГКГ, презентується Т-лімфоцитам-хелперам (CD4⁺-клітинам) для розпізнавання. Як АПК можуть функціонувати макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити і навіть хондрцити.

Після розпізнавання пептиду Т-лімфоцити активуються і продукують лімфокіни (IL-2, γ -ІНФ, ПНФ- α), під впливом яких стимулюються інші лімфоїдні і моноцитарно-макрофагальні клітини. Нові клітини у свою чергу виділяють велику кількість цитокінів і факторів росту, що призводить до активації фібробластів, остеокластів, нейтрофілів, макрофагів, проліферації ендотеліальних клітин. Усе це призводить до хронічного запалення синовіальної оболонки, руйнування хряща і кістки й наступну генералізацію синовіту. Таким чином, різні зміни, що розвиваються при РА під впливом цитокінів, включають проліферацію клітин синовіальної оболонки, формування нових судин у підсиновіальному прошарку за рахунок проліферації

Схема 15. Імунопатогенез РА



ендотеліальних клітин і залучення до цього шару великої кількості різних лімфоїдних клітин.

Основна роль Т-лімфоцитів у патогенезі РА підтверджується наступними даними:

1. Вивчаючи клітини, що інфільтрують синовіальну оболонку при РА, виявили присутність в основному Т-хелперів (CD4⁺-клітин), у

нормальній (здоровій) синовіальній оболонці ці клітини відсутні.

2. За індукції експериментального артриту саме за допомогою Т-хелперів ($CD4^+$ -клітин) можна «перенести» хворобу від однієї щурини до іншої.

3. При реактивних артритах у людини (наприклад при хламідійній інфекції) у суглобі виявлено Т-клітини, специфічні стосовно хламідійного антигену.

4. Різні види терапії, що сприяють зниженню кількості Т-лімфоцитів (дренаж грудної лімфатичної протоки, лімфоцитозез, тотальне лімфоїдне опромінення), поліпшували клінічний стан хворих на РА.

5. Існування зв'язку між схильністю до захворюваності на РА і певними антигенами ГКГ класу II (HLA-DR4).

Дослідження показали, що $CD4^+$ -Т-лімфоцити, які інфільтрують синовіальну оболонку, несуть активаційні маркери (HLA-DR-антигени і рецептори до ІЛ-2), належать в основному до α -, β -Т-лімфоцитів (лише невелика їх частина належить до γ -, δ -Т-лімфоцитів) і продукують цитокіни (ІЛ-2, γ -ІНФ, ПНФ- α), що дає змогу віднести ці клітини до Th1. У синовіальній рідині виявлено як прозапальні цитокіни (ІЛ-1, 2, ПНФ, ІЛ-6 тощо), так і протизапальні (ТФР- β і ІЛ-10). Найсильнішим прозапальним цитокіном є ПНФ- α , що може індукувати продукцію інших цитокінів і взаємодіяти з ними синергічно, впливаючи на ендотелій, хондроцити, остеокласти і фагоцитувальні клітини. Уведення нейтралізуючих анти-ПНФ-антитіл призводило до швидкого пригнічення синовіального запалення в експерименті.

Наявність цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10 сприяє активації й диференціюванню В-лімфоцитів у плазматичні клітини з наступним синтезом у синовіальній оболонці великої кількості ревматоїдного фактора.

Ревматоїдний фактор — це антитіла, що належать до імуноглобулінів класів М, G і А, спрямовані проти Fc-фрагмента IgG. У рутинних ревматичних тестах виявляють ревматоїдний фактор, який відносять до класу IgM. Ревматоїдний фактор не є специфічною ознакою РА, його присутність зареєстровано і при інших хронічних і аутоімунних захворюваннях, наприклад при СЧВ. Іноді ревматоїдний фактор виявляють у здорових осіб. Однак персистенція ревматоїдного фактора може бути початковою ознакою розвитку РА. Крім того, наявність ревматоїдного фактора — одна з несприятливих прогностичних ознак. У хворих на РА можна визначати й інші антитіла, наприклад антиперинуклеарний фактор, антикератин, анти-RA33-антитіла.

У синовіальній рідині уражених суглобів високий вміст імунних комплексів, до складу яких входить ревматоїдний фактор. Ці імунні

комплекси активують систему комплементу, що призводить до залучення нейтрофілів, активації фагоцитозу, виділення протеолітичних ферментів, протаноїдів, вільних радикалів, кисню, лейкотрієнів. Зрештою, усе це спричинює ушкодження хряща.

Наступне руйнування хряща підтримує аутосенсibiliзацію до колагену, а продукція ревматоїдного фактора (антиглобуліну) — аутосенсibiliзацію до власного IgG. Перманентна імунна атака стосовно суглобових тканин призводить до деструкції суглоба, його деформації й інвалідації хворого.

Синовіальна оболонка складається з двох типів клітин: мукоїдних (мукоцитів) і фагоцитарних. Обидва типи клітин є бар'єром для сироваткових білків і служать для видалення небажаного матеріалу (зруйнованих тканин тощо). Початковим проявом РА є васкуліт — запалення дрібних кровоносних судин внутрішньосуглобових тканин, що супроводжується підвищенням судинної проникності, розвитком набряку синовіальної оболонки, клітинною інфільтрацією — спочатку поліморфонуклеарними лейкоцитами, а потім Т-лімфоцитами і плазматичними клітинами. Запалена синовіальна оболонка гіпертрофується (за рахунок проліферації синовіоцитів під впливом цитокінів) і формує грануляційну тканину (панус), що вкриває поверхню суглобового хряща. Ферменти, виділені місцево і інфільтрувальних макрофагів, нейтрофілів, ерозують хрящ і кістку. Лімфоїдні клітини, які інфільтрують синовіальну оболонку, іноді утворюють скупчення — лімфоїдні фолікули. Панус містить макрофаги, Т-лімфоцити, плазматичні клітини, а імунні комплекси синовіальної рідини — ревматоїдний фактор, компоненти комплементу; крім того, у синовіальній рідині присутні нейтрофіли, ферменти, цитокіни. На мал. 46 підсумовано патологічні зміни в суглобі при РА.

Деякі вчені виділяють в імунопатогенезі змін у суглобах п'ять фаз.

Перша фаза — невідомий етіологічний агент проникає в суглоб, імовірноше через кровотік. З'являється гіперемія і набряк субсинавіальної тканини. Із кров'ю надходять сенсibiliзовані лімфоцити, починається периваскулярна інфільтрація синовіальної тканини запальними клітинами, синтез і секреція цитокінів.

Друга фаза — медіаторна. Лімфокіни підтримують запальний процес. Фактор хемотаксису моноцитів і фактор інгібування міграції макрофагів активують моноцити і макрофаги. Інтерлейкін із моноцитів індукуює прикріплення нейтрофілів до ендотелію за рахунок молекулярної адгезії. Нейтрофіли інфільтрують синовіальну тканину. Лімфокіни стимулюють гіпертрофію і гіперплазію клітин синовіальної оболонки. Активовані макрофаги продукують:



Мал. 46. Схематичне відтворення нормального суглоба (а) та зміненого при РА (б)

- а) простагландини;
- б) колагеназу;
- в) активатор плазміногену;
- г) синовіальний активатор, що стимулює викид активатора плазміногену із синовіальних фібробластів.

Відбувається ангиогенез кровоносних і лімфатичних судин.

Третя фаза — лімфоїдна. Приплив і проліферація лімфоцитів призводять до утворення лімфоїдних фолікулів. Плазмоцити синтезують і секретують імуноглобуліни, у тому числі ревматоїдний фактор. Синовіальна рідина містить імунні комплекси, ревматоїдний фактор і протеолітичні ферменти. Імунні комплекси фагоцитуються нейтрофілами.

Четверта фаза — агресивна. Фібробласти проліферують, суглобовий хрящ деградує, клітини вистілки синовіальної оболонки, нейтрофіли, макрофаги і фібробласти викидають протеолітичні ферменти. Відбувається вrostання ревматоїдного пануса, який проліферувальною синовіальною тканиною зі здатністю до інвазивного росту і руйнування суглобового хряща за рахунок нейтральних протейназ, колагеназ та еластаз, ферментів, продукованих клітинами, які інфільтрують синовіальну тканину.

П'ята фаза — деструктивна. Запальний панус проникає в кістку, розташовану під хрящем. Активовані Т-хелпери продукують

фактор активації остеокластів, що стимулює резорбцію кістки остеокластами. Фіброзна грануляційна тканина заміщає хрящ і кістку, створюючи спайки і призводячи до злиття рухомих поверхонь. Остеопороз, підвихи і зміни за рахунок тиску в суглобі зумовлюють клінічну картину деформації.

Імунолабораторна діагностика. Найважливіша імунолабораторна ознака приблизно у 70% хворих — ревматоїдний фактор, який є аутоантитілами до Fc-фрагмента IgG. Водночас ревматоїдний фактор не специфічний для РА, його виявляють у хворих з багатьма хронічними інфекціями й у невеликого відсотка здорових осіб. При РА в 3—60% випадків можуть утворюватися аутоантитіла і до Fab-фрагментів імуноглобулінів. Їх презентовано в основному IgG, і вони можуть фіксуватися на аутологічних еритроцитах, зумовлюючи їх ушкодження. Антинуклеарний фактор й антитіла до колагену виявляють у 10—30% хворих, перший частіше в синовіальній рідині. Вважають, що колаген стає імуногенним у результаті переходу з нерозчинної форми в розчинну (аутоантиген). Імунні комплекси при РА визначають у 48—87% випадків; у їх складі — IgG, IgM, комплемент і α_2 -макроглобулін. У сироватці крові частіше виявляють дрібні імунні комплекси, що слабо активують комплемент, а в синовіальній рідині — великі, що добре активують. Дрібні імунні комплекси можуть характеризувати розвиток в організмі ситуацій, властивих сироватковій хворобі. При РА вони зумовлюють розвиток артеріїту, рідше — полісерозиту і, мабуть, легневих ускладнень. Відкладення їх виявляють у стінках судин.

Імунні комплекси, сформовані в синовіальній рідині з IgG і ревматоїдного фактора, активують комплемент і поглинаються фагоцитами синовіальної рідини і синовіальної оболонки — А-клітинами. Ці клітини після фагоцитозу містять значну кількість включень круглої форми й нагадують тутові ягоди — Ра-клітини, рагоцити.

У табл. 41 підсумовано в порівняльному плані деякі лабораторні ознаки РА і СЧВ.

Лікування повинно бути спрямоване на вирішення основних завдань: 1) поліпшення і підтримання функції суглобів за рахунок обмеження запального процесу в синовіальній оболонці; 2) запобігання або істотне зменшення швидкості прогресування структурного пошкодження суглоба.

Традиційні підходи до лікування РА

I. Зменшення болю:

1. Анальгетики.

Таблиця 41. Диференціально-діагностичні лабораторні ознаки РА і СЧВ

| Ознаки | РА | СЧВ |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| <i>Ревматоїдний фактор</i> Титри | Позитивний у 70 % Високі | Позитивний у 30 % Низькі |
| <i>Антинуклеарні антитіла</i> Клас Титри Частота виявлення у хворих | IgM Низькі 40 % | IgG Високі 95 % |
| <i>Анти-ДНК-антитіла</i> Частота виявлення у хворих | До 10 % | 70–85 % |
| <i>Рівень С3+С4-компонентів комплементу</i> | Нормальний або підвищений | Знижений або нормальний |
| <i>C-Реактивний білок</i> | Підвищений | Нормальний |
| <i>Реакція Вассерманна</i> | Негативна | Може бути позитивною |
| <i>Рівень IgG у сироватці крові</i> | Зазвичай нормальний | Часто підвищений |

2. Постільний режим (тільки в гострій фазі).

3. Імобілізація суглоба.

II. *Пригнічення запального процесу в синовіальній оболонці, запобігання або зменшення деструкції суглоба.*

1. Антиревматичні препарати, що модифікують симптоми захворювання (symptom-modifying antireumatic drugs): а) нестероїдні протизапальні препарати; б) кортикостероїди (у тому числі в суглоб).

2. Антиревматичні препарати, що діють повільно (slower-acting drugs), препарати другої лінії: а) антималярійні; б) препарати золота; в) D-пеніциламін; г) салазопірин; г) метотрексат; д) антиметаболіти; е) іміногетероцичні препарати; є) циклоспорин А (Сандіmun Неорал).

3. Імобілізація суглобів, особливо колінного та променево-щипцевого.

III. *Запобігання деформації суглоба:*

1. Фізичні вправи.

2. Фізіотерапія.

IV. *Реабілітація:*

1. Фізіотерапія.

2. Зміна професії.

3. Адаптація до нових умов життя.

4. За необхідності — хірургічна терапія (синовектомія або заміна суглоба).

Із лікарських засобів, застосовуваних при РА, варто було б виділити як найважливіші препарати другої лінії антиревматичні препарати, які діють повільно. Серед них особливе місце займає циклоспорин А (Сандіmun Неорал), один із сучасних імуносупресивних препаратів, що прийшов у клініку аутоімунних захворювань із трансплантології, де він виявився високоефективним при гострих кризах відторгнення пересаджених органів.

Останнім часом все більшу увагу приділяють ідеї раннього призначення препаратів другої лінії, або антиревматичних препаратів з повільною дією. Особливо це стосується випадків наявності прогностично несприятливих ознак у перебігу РА в конкретного хворого. Крім того, все частіше з'являються повідомлення про ефективне застосування комбінації таких препаратів, як, наприклад, антималярійних і метотрексату, циклоспорину А й метотрексату. Ідея використання при РА комбінації зазначених препаратів також прийшла з трансплантології, де вперше застосували трикомпонентну терапію відторгнення: кортикостероїди, азатіоприн і циклоспорин.

Нижче наведено рекомендації щодо призначення препаратів другої лінії.

**Сучасні рекомендації щодо призначення
антиревматичних препаратів з повільною дією**

1. Раннє призначення препаратів, особливо за наявності незадовільних прогностичних ознак.
2. Безупинне використання різних препаратів цієї групи.
3. Регулярний моніторинг за станом хворих із метою своєчасного виявлення прогресування захворювання.
4. Відповідна заміна в терапії препаратами, які діють повільно, у разі виявлення ознак прогресування захворювання (максимальна ефективність препарату).
5. Використання комбінації антиревматичних препаратів з повільною дією.
6. Використання анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів як препаратів додаткової (ад'ювантної) терапії, а не як терапії першої лінії.

Наслідки РА часто недооцінюють. На жаль, дуже часто побічні ефекти від передбачуваного лікування розглядають як більш тяжкі, ніж побічні ефекти нелікованого РА. Рекомендують нові підходи до терапії хворих на РА, що включають раннє і більш агресивне лікування, застосування нових препаратів, їх комбінацій. Усе це

повинно допомогти адекватному контролю за запальним процесом, запобіганню ранньої деструкції суглобів, підвищенню якості і подовженню терміну життя хворих.

На сьогодні багато авторів вважають, що раннє агресивне лікування хворих здатне призупинити розвиток захворювання і контролювати його подальше прогресування. Ще декілька років тому хворі на РА протягом першого року від початку захворювання не одержували агресивної терапії. На жаль, за цей час у багатьох хворих процес стрімко розвивався і надалі перебіг захворювання неможливо було взяти під контроль. Крім того, було доведено, що традиційні протиревматичні препарати з повільною дією, використовувані кожний окремо, у 50% хворих не давали ефекту протягом року від початку застосування і повинні були бути скасовані з цієї причини або через розвиток побічних ефектів. Усе це зумовлює необхідність вирішення наступних завдань: 1) розроблення показань до раннього призначення препаратів другої лінії; 2) пошуку нових протиревматичних препаратів, які діють повільно; 3) вивчення ефективності комбінованого призначення препаратів другої лінії.

Є дані про високу терапевтичну ефективність при РА комбінованого застосування метотрексату і циклоспорину А.

Застосування метотрексату. Механізм дії метотрексату характеризується зниженням активності ферменту дегідрофолатредуктази, пригніченням продукції ІЛ-1 і метаболізму арахідонової кислоти.

Під час застосування метотрексату було виявлено наступні ефекти: 1) зниження проліферативної активності імункомпетентних клітин; 2) пригнічення міграції лімфоцитів у запалену синовіальну оболонку; 3) пригнічення хемотаксису нейтрофілів, їх протеолітичної активності, здатності продукувати лейкотрієн B_4 і генерувати супероксидні радикали; 4) зниження спонтанної продукції ревматоїдного фактора циркулюючими В-лімфоцитами.

Застосування циклоспорину А (Сандіmun Неоралу). З огляду на широкі перспективи використання циклоспорину А (Сандіmun Неоралу) у клініці аутоімунних захворювань нижче наведено досвід застосування цього препарату в терапії хворих на РА, сформульований у рекомендаціях 2-го Міжнародного консенсусу із застосування циклоспорину А (1995).

Застосування циклоспорину А в клініці аутоімунних захворювань

1. Ефективність препарату доведено при:

- 1) нефротичному синдромі;
- 2) псоріазі;
- 3) атонічному дерматиті;
- 4) РА;

- 5) увеїті;
- 6) апластичній анемії.

II. *Проводять випробування при:*

- 1) інсулінозалежному цукровому діабеті;
- 2) запальних захворюваннях кишок;
- 3) первинному біліарному цирозі.

III. *Застосування ефективно, однак немає публікацій контролюваних досліджень при:*

- 1) тяжкій міастенії;
- 2) поліміозиті;
- 3) псоріатичному артриті;
- 4) гангренозній піодермії;
- 5) системному червоному вовчаку;
- 6) ювенільному хронічному артриті;
- 7) ерозивному плоскому лишайі слизової оболонки порожнини рота.

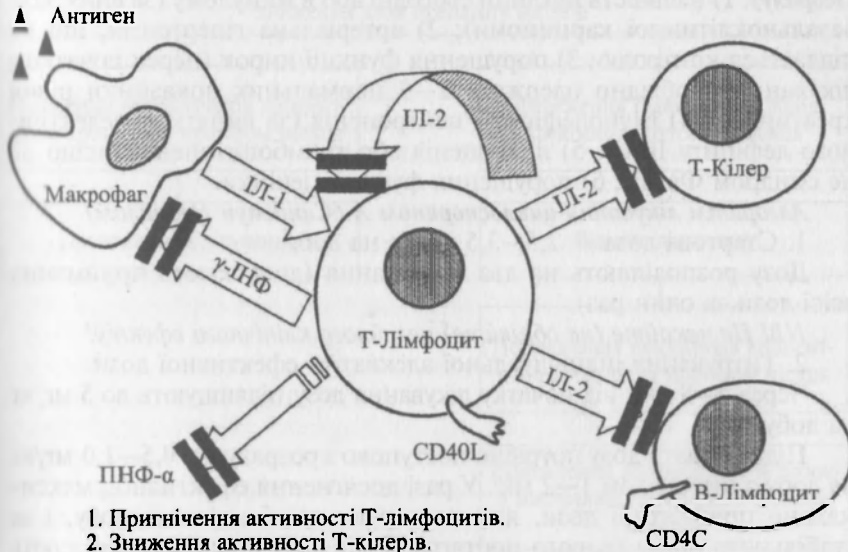
Механізм дії циклоспорино А. Циклоспорин А є поліпептидом, який складається з амінокислотних залишків, виділених із гриба *Tolypocladium inflatum* і *Cyligocarpus lucidum*. Препарат здатний специфічно пригнічувати початкові етапи активації Т-клітин, що призводить до зниження продукції цитокінів. Циклоспорин А зв'язується зі специфічним внутрішньоклітинним білком — циклофіліном. Комплекс, що утворився циклоспорин + циклофілін, приєднується до кальцій- і кальмодулінзалежної серин-треонін-протеїнфосфатази, отримав назву кальцинейрину і блокує її фосфатазну активність. Під час активації Т-клітин у нормальних умовах ця фосфатаза дозволяє транслокувати нуклеарний фактор активації Т-клітини (NF- κ B) в ядро. Цей фактор (NF- κ B) стимулює транскрипцію і продукцію мРНК для ІЛ-2, що, як відомо, є фактором росту для всіх клітин, які беруть участь в імунній відповіді. Таким чином, найголовнішим ефектом циклоспорино А виявилася його здатність пригнічувати продукцію ІЛ-2 Т-лімфоцитами.

Крім того, показано, що під впливом циклоспорино А пригнічується продукція ІЛ-3, ІЛ-4, ГМ-КСФ, ПНФ- α і γ -ІНФ. За даними літератури, циклоспорин пригнічує також експресію CD40-ліганду на Т-лімфоцитах. Це означає, що під час стимуляції проліферації і диференціювання В-клітини під впливом Т-лімфоцитів не відбудеться передача коstimуляційного сигналу з боку Т-лімфоцитів і в такий спосіб буде порушено гуморальну імунну відповідь. На схемі 16 наведено механізм дії циклоспорино А.

Показання до призначення циклоспорино А (Сандіmun Неоралу)

- 1) висока активність процесу, особливо протягом першого року

Схема 16. Механізм дії циклоспорину А



1. Пригнічення активності Т-лімфоцитів.
2. Зниження активності Т-кілерів.
3. Пригнічення продукції протизапальних цитокінів.
4. Зниження продукції антитіл.

розвитку РА; 2) ранній активний перебіг і тяжка форма РА; 3) позасуглобові прояви РА.

Виділяють демографічні, клінічні, лабораторні, імунологічні, імуногенетичні та рентгенографічні критерії прогнозу тяжкого перебігу РА.

Прогностичні ознаки тяжкого перебігу РА :

1. Літній вік, жіноча стать.
2. Раннє залучення до процесу великої кількості суглобів.
3. Високі показники С-реактивного білка і ШОЕ.
4. Високі титри ревматоїдного фактора.
5. Ранній розвиток ерозивного ураження кісткової тканини.
6. Наявність у хворого HLA-DR4-антигену.

Не всі автори поділяють думку про високу прогностичну цінність виявлення HLA-фенотипу. Тим часом, у HLA-DR4-позитивних хворих частіше розвиваються позасуглобові прояви РА, виявляють ревматоїдні вузлики, ревматоїдний сироватковий фактор, і вони частіше потребують хірургічного лікування. Крім того, у хворих із синдромом Фелті (спленомегалія, нейтропенія), описаним при тяжкому перебігу РА, частіше (у 90% випадків) виявляють HLA-DR4-антиген (є дані про високу частоту HLA-DQ 7 у хворих на РА).

Протипоказання до призначення циклоспорину А (Сандімум Неоралу): 1) наявність пухлини сьогодні або в минулому (за винятком базальноклітинної карциноми); 2) артеріальна гіпертензія, що не піддається контролю; 3) порушення функції нирок (перед початком лікування необхідно одержати 2—3 нормальних показники рівня креатиніну); 4) імунодефіцит і нейтропенія (за винятком селективного дефіциту IgA); 5) лейкопенія або тромбоцитопенія (якщо не синдром Фелті); 6) порушення функції печінки.

Алгоритм лікування циклоспорином А (Сандімум Неоралом)

1. Стартова доза — 2,5—3,5 мг/кг на добу.

Дозу розподіляють на два приймання (допускають приймання всієї дози за один раз).

NB! Не чекайте (не обіцяйте) негайного клінічного ефекту!

2. Титування індивідуальної адекватно-ефективної дози.

Через 4—8 тиж від початку лікування дозу підвищують до 5 мг/кг на добу.

Підвищувати дозу потрібно поступово з розрахунку 0,5—1,0 мг/кг на добу з інтервалом 1—2 міс. У разі досягнення ефективної, максимально прийнятної дози, яка не перевищує 5 мг/кг на добу, і на стабільного стану хворого протягом 3 міс дозу препарату знижують із розрахунку 0,5 мг/кг на добу з інтервалом 1—2 міс.

3. Відміна препарату.

Якщо приймання препарату в максимально прийнятній дозі (5 мг/кг на добу) протягом 3 міс не дає вираженого клінічного ефекту (або дає частковий ефект), препарат необхідно відмінити (або обговорюють питання про його сумісність з іншим препаратом другої лінії).

4. Контроль за нефротоксичністю препарату.

Визначення рівня креатиніну кожні 2 тиж протягом перших 3 міс захворювання. Далі — щомісяця.

Фактори ризику, що сприяють прояву побічних ефектів циклоспорину А (Сандімум Неоралу):

1. Вік понад 60 років.

2. Артеріальна гіпертензія, що не піддається контролю.

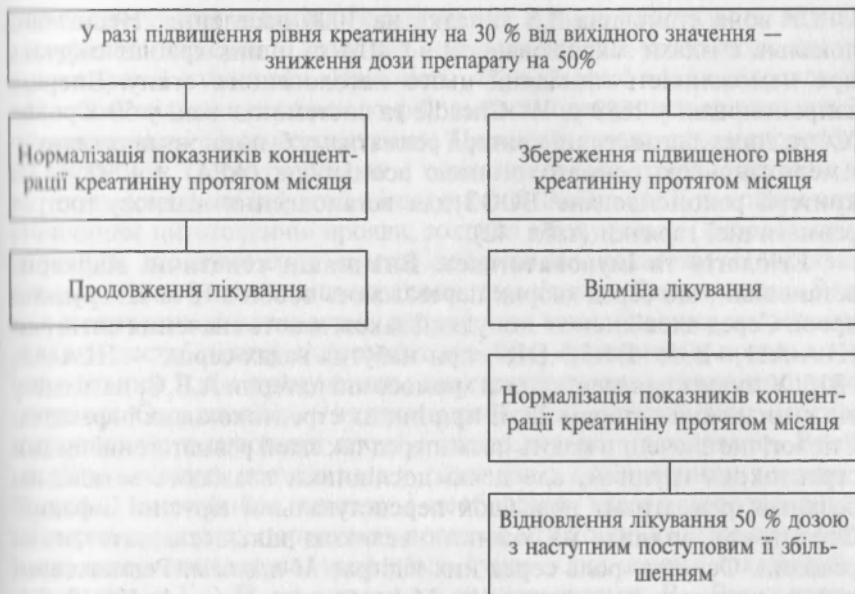
3. Застосування протиепілептичних препаратів.

4. Використання кетоконазолу, флуконазолу, триметоприму, еритроміцину, верапамілу, дилтіазему.

5. Використання препаратів, що алкілюють, наприклад циклофосфаміду.

6. Використання будь-яких експериментальних препаратів протягом 3 міс до початку лікування.

7. Передпухлинні стани, наприклад лейкоплакія, моноклональний парапротеїнемія, мієлодиспластичний синдром.



N. B.! У разі підвищення рівня креатиніну на 30 % від початкового — знизити дозу препарату на 50 %.

8. Гостре інфекційне захворювання, що може вимагати тимчасової перерви в лікуванні.
9. Вагітність і лактація.

ГОСТРА РЕВМАТИЧНА ГАРЯЧКА ТА ХРОНІЧНА РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА (РЕВМАТИЗМ)

Ревматизм — системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, яке розвивається у зв'язку з гострою інфекцією, спричиненою β -гемолітичним стрептококом групи А в осіб, схильних до захворювання, переважно в дітей та підлітків. За кордоном для визначення захворювання вживають терміни «гостра ревматична гарячка» та «хронічна ревматична хвороба», що слід вважати повністю обґрунтованими. Ревматизм реєструють лише в людини, і він поширений у всіх географічних зонах. Згідно з даними ЮОЗ, по 16 неіндустріальних країнах (1992) частота ревматизму становить 2,2 випадка на 1000 дітей шкільного віку, в колишньому

СРСР вона становила 3,5 випадка на 1000 населення. Нещодавні локальні спалахи захворюваності в США та інших країнах свідчать про неможливість ліквідації цього патологічного стану. Вперше запропоновані у 1889 р. W. Cheadle та систематизовані у 50-х роках ХХ ст. Jones діагностичні критерії ревматизму було знову переглянуто Американською ревматологічною асоціацією (АРА) у 1992 р. Ці критерії рекомендовано ВООЗ для встановлення діагнозу гострої ревматичної гарячки (табл. 42).

Етіологія та імунопатогенез. Вивчивши генетичні маркери, встановили, що серед хворих переважають особи з II та III групами крові. Серед слов'янської популяції також мають значення антигени HLA-A11, -B35, -DR5, -DR7, при набутих вадах серця — HLA-A11, -B15. У хворих виявлено також хромосомні патерни А,В,С, на відміну від визначення патернів D, Е при інших стрептококових інфекціях. Етіологічне значення мають насамперед так звані ревматогенні штами стрептокока групи А, але деякі дослідники вважають можливим розвиток ревматизму внаслідок персистувальної вірусної інфекції. Стрептокок впливає на тканини великою кількістю патогенних речовин. Основну роль серед них відіграє *М-протеїн*. Ревматогенні штами належать до конкретних М-серотипів: 3, 6, 14, 18, 19, 24 з найбільшою частотою М5-типу. Ці серотипи можуть швидко змінюватися під час перебігу хвороби або лікування. М-Протеїни містять епітопи, подібні до таких у тканинах людини. Усі штами ш Bessen розподілено на два класи. На епітопи I класу виробляються G-антитіла, і хворі не реагують на епітопи II класу. Крім цього, гени М-протеїну (emm) мають 4 підвиди, що відрізняє їх від решти всіх

Таблиця 42. Діагностичні критерії гострої ревматичної гарячки

| Основні критерії | Додаткові критерії |
|--|---|
| Кардит | Клінічні |
| Поліартрит | Попередня ревматична гарячка або ревматична хвороба серця |
| Хорея | Артралгія |
| Кільцеподібна еритема | Гарячка |
| Підшкірні ревматичні вузлики | Лабораторні |
| | Збільшення ШОЕ, підвищення вмісту С-реактивного білка, лейкоцитоз |
| Дані, що підтверджують перенесену стрептококову інфекцію | |
| Підвищений титр протистрептококових антитіл, АСЛ-О (антистрептолізин О) Висівання стрептокока групи А з мазка зі слизової оболонки зів; нещодавно перенесена скарлатина | |

перематогенних штамів. Ревматогенні штами продукують великі палуронові капсули і тому під час культивування утворюють лише дуже короткі ланцюжки. Наявність *ліпoteйхоєвої кислоти* дозволяє шкробові щільно кріпитися до фібронектинових рецепторів слизової оболонки зівя і довго персистувати. Ця кислота може також зворотно зв'язуватися з еритроцитами і завдяки цьому транспортувати з портища локальної інфекції в інші органи. Вибіркове її накопичення спричинює цитотоксичні прояви, зокрема з боку нирок і фібробластів міокарда, що зумовлює синтез дефектного колагену. Найбільш вищеними є ефекти стрептококових гемолізінів. *Стрептолізин-S* не має антигенних властивостей, але впливає цитотоксично на клітини шляхом дестабілізації лізосомних мембран фагоцитів з подальшим інтенсивним їхнім руйнуванням і деструкцією сполучнотканинного оточення. *Стрептолізин-O* індукує вироблення цитотоксичних антитіл, циркулюючи в сироватці крові у складі імунних комплексів. Вони перстійкі і можуть розпадатись у тканинах з вивільненням токсину. Останній спричинює швидко і необоротну втрату скоротливості міокарда за рахунок порушення процесів мітохондріального дихання, каскадного синтезу нейтрофілами супероксид-аніона, пептидних пекотрієнів C_4-E_4 та потужного хемоатрактанту B_4 . Результатом є метаболічне виснаження фагоцитів, що спричинює хронізацію інфекції. Антифагоцитарний ефект дає також і М-протеїн. Він формує силу електростатичного відштовхування бактерії та фагоцита, пригнічує активність лейкоцитарної АТФази. *Пептидоглікан* — компонент стінки бактерії, що пригнічує міграцію гранулоцитів і макрофагів. Він лейкотоксичний, може зберігатися інтрацелюлярно. Ушкодження органів сукупністю вищезазначених сполук відбувається також за рахунок активації системи комплементу, кінінів, підвищення проникності тканин під впливом стрептогіалуронідази.

Але основна пошкоджувальна дія проявляється розвитком імунопатологічних змін. У виникненні аутоімунних процесів найбільше значення належить концепції антигенної мімікрії, тобто наявності перехресно реагуючих *епітопів М-протеїнів*, а також полісахаридам групи А і деяких тканин людини. Перевантаження цими антигенами фарингеальної лімфоїдної тканини, сенсibilізація численними стрептококовими інфекціями в період дитинства може спричинити цим імунної толерантності та призвести до появи основних клінічних проявів захворювання. М-Протеїн виступає також як суперантиген, може неспецифічно активувати Т-лімфоцити, зумовлюючи інтенсивну проліферацію та підвищення рівня імунної відповіді. Далі і експериментники виявили конкретні епітопи М-протеїну, які дають перехресні реакції, та картували цю молекулу (мал. 47). Це робить



Мал. 47. Схема локалізації епітопів, що перехресно реагують з тканинами людини, в М-протеїні стрептокока, IV тип (за J.V. Dall, 1998; в авторській модифікації)

можливим розчеплення молекули та створення типоспецифічних вакцин, вільних від перехресно реагуючих епітопів.

Повторення ревматичних атак швидше зумовлено набутотою аутоімунною відповіддю на первинну інфекцію ревматогенним штамом. Ця відповідь посилюється подальшим рецидивуванням за рахунок нового інфікування новими ревматогенними штамми з аналогічними перехресно реагуючими епітопами. Відповідь макроорганізму в даному разі остаточно не з'ясована, незважаючи на численні дослідження. Багатьма дослідниками встановлено тривалі (до 48 тиж) зміни субпопуляційного складу лімфоцитів при гострому процесі та його рецидивуванні. Вони полягають у значному підвищенні чисельності й активності Т-хелперів ($CD4^+$), В-клітин ($CD22^+$) за умови зменшення кількості загальних ($CD3^+$) та цитотоксичних Т-лімфоцитів ($CD8^+$). Експресія клітинами рецепторів до ІЛ-2 та його вміст у плазмі паралельні рівню Т-хелперів. Також

спостерігають зміни вмісту деяких цитокінів: підвищення рівней ІЛ-1, ІЛ-6, -8 та ПНФ- α . Вміст цитокінів був максимальним при гострому процесі, менше значним — у період реактивації хронічної ревматичної хвороби, знижувався до норми після ефективного лікування. Вплив серця до патологічного процесу завжди характеризувався збільшенням рівня цитокінів, ніж тільки при поліартриті. Наявність лише стрептококового фарингіту не давала вірогідних змін вмісту цитокінів. Встановлено також, що при активному перебігу ревматизму підвищується вміст В-клітин з фенотипом 883+(D8/17). Притаманні М-протеїну та пірогенному еритротоксину стрептокока суперантигенні властивості активно модулюють імунну відповідь макроорганізму. Встановлено, що при гострій ревматичній гарячці формується відповідь за Th1-типом, а при хронічному процесі відповідь іде як за Th1-, так і за Th2-типом, що відображає наявність дисбалансу між субпопуляцій у патогенезі ревматизму. На відміну від CD4⁺-клітин, CD8⁺-лімфоцити під повторним впливом стрептококових суперантигенів найчастіше підлягають анергії, що сприяє подальшому прогресуванню хвороби.

Новим поштовхом до подальшого дослідження аутоімунних процесів є відкриття антитіл, які перехресно реагують з епітелієм кіркової та мозкової речовини за груднинної залози, здатні спричинити ушкодження його ендокринного епітелію, що призводить до порушення дозрівання та диференціації переважно Th2. Виявлено перехресну реакцію між полісахаридом стрептокока групи А й епітеліальними клітинами за груднинної залози, з чим пов'язане ще незазначене порушення функціонування Т-лімфоцитів з розвитком імунопатологічних реакцій, найчастіше IV, III, II типів. Тривала персистенція збудника зумовлює також локальну реакцію IV типу з постійною продукцією сенсibilізованими Т-лімфоцитами цитокінів, наступним накопиченням макрофагів з утворенням гігантських клітин, які також стають мішенями для Т-кілерів. Обмежене накопичення в тканині лімфоцитів та фібробластів, які розмножуються, з явищами фіброзного некрозу формує хронічну гранульому. При гострій ревматичній гарячці процес перебігає переважно за II або III типом з вираженим ексудативним компонентом запалення. Таким чином, при ревматизмі мають місце аутоімунний і токсичний імунопатологічні синдроми.

Клініка. До основних клінічних проявів ревматизму відносять поліартрит, ураження серця, хорею й ураження шкіри, хоча можуть уражатися практично всі внутрішні органи. Основними характерними рисами поліартриту є його минушість, динамічність. Щододні найчастіше зустрічається оліго- або моноартрит, переважно

з гострим перебігом, але він може набувати затяжного характеру, часто поєднується з ушкодженням серця. Провідними в клінічній картині є ураження серця, оскільки вони визначають прогноз та ускладнення захворювання. Ревматичний кардит виявляють приблизно у 70—85% хворих дітей. Кінець захворювання в цілому визначається частотою формування ревматичної вади серця, яка і на сьогодні становить до 20—25%. Особливостями їхнього сучасного виникнення та перебігу слід вважати більш повільний темп формування, менш різку вираженість та стійку компенсацію протягом років. Залучення нервової системи до патологічного процесу проявляється симптомами хореї, яка переважно розвивається в дітей, значно частіше — в дівчаток. Її основні клінічні прояви — нестійкість настрою, астенизація, насильницькі нестереотипні гіперкінези різних груп м'язів із супутніми симптомами вегетативної дистонії. Ураження інших внутрішніх органів відбувається значно рідше, переважно проявляється больовим абдомінальним синдромом на початку захворювання. Ушкодження легенів та нирок — поодинокі випадки з дуже активним, тяжким перебігом. Ураження шкіри характерне, але на сьогодні зустрічається рідко (не більше ніж у 7—10% випадків), його проявом є ревматична гарячка у вигляді кільцеподібної еритеми та ревматичних вузликів.

Імунодіагностика. Специфічних для ревматизму тестів немає, усі вищезазначені методи скеровані на встановлення наявності реакції на стрептококову інфекцію (діагностичні титри антистрептолізинів О, S, антистрептокінази та гіалуронідази, антидезоксирибонуклеазу II тощо), рівня активності запального процесу. Існує точка зору, що виявлення В-лімфоцитів з фенотипом D8/17⁺ пов'язане зі схильністю до ревматизму і може розглядатись як генетичний маркер. Для діагностики гострої ревматичної гарячки корисне ІФА — визначення епітопів стрептококового протеїну M24.

Лікування та профілактика. Специфічних препаратів не існує. Лікування спрямоване на ерадикацію ревматогенних штамів стрептокока групи А, ліквідацію або значне пригнічення активності запального процесу. Основними групами таких препаратів є глюкокортикостероїди (ГКС) та НПЗЗ. ГКС справляють більш потужну протизапальну дію. Їх використовують для лікування гострої ревматичної гарячки, а також активного ревматизму і переважанням ексудативних проявів запалення, частіше в дітей та підлітків, у середніх дозах (до 25 мг на добу в перерахуванні на преднізолон). За відсутності активного запалення суттєвих перешкод ГКС над НПЗЗ при довготривалій терапії на сьогодні не доведено. Серед НПЗЗ (індометацин, диклофенак-натрій у середній дозі

100—150 мг на добу) застосовують всі підгрупи препаратів. Велику увагу приділено селективним інгібіторам ЦОГ-2 (моваліс, месулід, нелебрекс тощо) за рахунку відсутності побічних явищ за збереження протизапальної активності. Ефективне поєднання невеликих доз ГКС та НПЗЗ. У терапії хронічної ревматичної хвороби при частих рецидивах (імунологічним субстратом є переважно реакції IV типу) використовують препарати хінолінового ряду, частіше плаквеніл (курс лікування — 2 роки).

Важливе місце посідає профілактика. Вторинна профілактика, згідно з даними ВООЗ (1989), повинна бути безперервною впродовж не менше ніж 5 років, за необхідності проводять індивідуальну пролонгацію (вітчизняним біциліном-5). Найефективнішими і найпопулярнішими на сьогодні є пролонговані пеніциліни — бензіатин, ретарпен, екстенцилін-1 у дозі 2 000 000 ОД внутрішньом'язово щомісячно або перорально пеніцилін-5 (0,5—1 г на добу), або сульфадіазин (0,5—1 г на добу). Якщо виявлено змішану вірусну мікрофлору, можна використовувати цефалоспорини. Поточна профілактика передбачає антибіотикотерапію впродовж не менше ніж 10 діб. Аналогічною є первинна профілактика після стрептококових інфекцій, особливо серед осіб з високим ризиком захворювання.

Перспективи вакцинації. На сьогодні вивчено структуру молекули М-протеїну. Шляхом її розчеплення пепсином отримано кінцевий ревматогенний пептид. Він має потужні імуногенні властивості, але не отоксичним. У такій формі він втрачає свої властивості суперантигену. Ефективна вакцина містить не всі серотипи ревматогенних штамів, а лише найпоширеніші. Під час останніх експериментів вдалося "пасажити" імунову частину М-протеїну на носій з *E.coli*, який виступає як стимулятор слизової оболонки, з метою посилення продукції IgA, що можна вважати найголовнішим досягненням у створенні ефективної полівалентної пероральної вакцини.

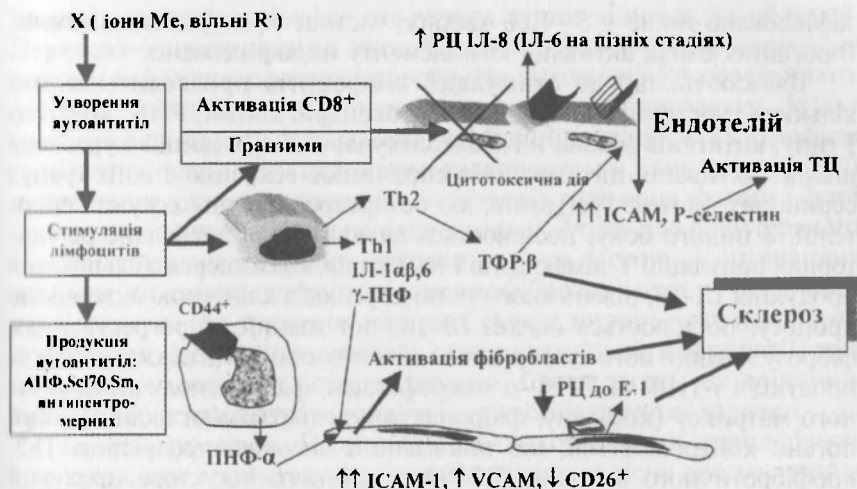
СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

Системна склеродермія (ССД) — прогресуюче захворювання, яке характеризується ураженням опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легенів, серця, травного тракту, нирок), поширеними вазоспастичними реакціями за типом синдрому Рейно, основою яких є ураження сполучної тканини з переважанням фіброзу, ушкодженням судин за типом облітеруючого ендартеріїту (П. Г. Гусева, 1997). Належить до ЗЗСТ. За частотою посідає друге місце після СЧВ. Первинна захворюваність становить 2,7—12 випадків на 1 млн населення за рік, співвідношення жінки:чоловіки — 7:1.

Частіше розвивається в осіб віком від 30 до 50 років, але початкові прояви можуть зустрічатися значно раніше. Розрізняють дифузну ССД із генералізованим ураженням шкіри, характерними висцеритами, лімітовану склеродермію (ураження шкіри обличчя та верхніх кінцівок) або CREST-синдром (кальциноз, синдром Рейно, езофагіт, склеродактилія, телеангіектазії) і перехресний синдром, коли поєднуються ознаки ССД та РА, ССД ідіопатичної запальної міопатії (ІЗМ) або СЧВ. Існують переважно висцеральні форми ССД, коли в клінічній картині шкірні прояви мінімальні або відсутні, а на перше місце виходять ураження легенів, серця, травного тракту, нирок і судин. Виділяють також особливу форму ювенільної склеродермії, при якій переважає м'який синдром Рейно з інтенсивним суглобовим синдромом з розвитком контрактур та незначним ураженням внутрішніх органів. Залежно від ступеня прогресування імунопатологічних змін виділяють три варіанти перебігу хвороби: гострий (рідко), підгострий і хронічний, які різняться активністю та швидкістю прогресування патологічного процесу, наявністю та ступенем висцеральних ушкоджень, різним рівнем прогресування імунопатологічних змін.

Етіологія та імунопатогенез недостатньо вивчені. Має значення спадкова схильність — підвищена асоціація з Bw35 (30%), DRw52, DR3 (42%), найчастіше у хворих з фіброзом легенів, DR1 — з наявністю антитіл до антигену центромери (46%). Важливим є поєднання генетичних факторів із несприятливими умовами навколишнього середовища: шкідливі концентрації вільних радикалів та іонів металів, вібрація, переохолодження, порушення регуляторних нейроендокринних функцій. Усі ці фактори відіграють роль тригерів патологічного процесу. ССД часто поєднується з іншими імунопатологічними захворюваннями: СЧВ, РА, ІЗМ, тиреоїдитом Хашімото. Спостерігають також перехідні форми. У найближчих родичів хворих (10%) можна виявити АНФ та гіпергаммаглобулінемію.

Імунопатологічні зміни при ССД стосуються як порушення гуморальної імунної відповіді, так і тривалих змін міжклітинної взаємодії та обміну цитокінів між лімфоцитами, макрофагами, з одного боку, та відповіддю на них з боку ендотелію, фібробластів і тромбоцитів (мал. 48). Найхарактернішою рисою гуморальної відповіді є вироблення антинуклеарних антитіл (30—70%). Під час імунофлуоресцентного дослідження частіше спостерігають дрібнозернистий малюнок (протеїни ядра), рідше плямистий (ДНК) або гомогенне світіння (пов'язане з Scl-1-антигеном). В осіб з CREST-синдромом визначають антитіла до антигенів центромери



Мал. 48. Імунопатогенез ССД

(14–90%). Ці антигени виявляють у метафазі на клітинних лініях, що швидко діляться. Позитивний тест може бути асоційованим також із початковою стадією Рейно-подібного синдрому.

Антитіла складаються з 3 протеїнів сENP — А, В, С, відрізняючись один від одного за В-протеїном. Основним антицентромерним антитілом є анти-сENP-В. Він належить до IgG. Scl-70 має дрібнозернисте світіння. Це негістоновий білок, його було ідентифіковано як топоізомеразу I. Антитіла досить специфічні для ССД, хоча визначаються лише в 10–23% випадків і належать до IgA та IgG. На період перебігу патологічного процесу можливе переключення із синтезу одних антитіл на синтез інших (світчінг ізотипів), наприклад переключення з анти-сENP-В-IgG на анти-сENP-А-IgG, що свідчить про подовження антигенкерованої імунної відповіді. Характерні також антитіла до односпіральної РНК, які також порушують сплайсинг мДНК, як і при СЧВ. Вони реагують, у першу чергу, з урачливими основами (U1-RNP), але більш гомогенні, ніж аналогічні антитіла при СЧВ та синдромі Шарпа. Ревматоїдний фактор виявляють у 22–50% хворих, але в низькому титрі. Можуть бути присутні криоглобуліни, вовчаковий АНФ, при генералізованій формі частіше (42–72%), ніж при обмежених (12%). Антиреолоїдні антитіла часто асоційовані з HLA-DR15, а клінічно маніфестований гіпотиреоз — із HLA-DR3. Імунні механізми, зумовлені формуванням ШК, суттєвого значення не мають, помірне підвищення їхнього рівня

зафіксовано лише у 5–10% хворих, частіше при ураженні легень. Вірогідних ознак активації комплементу не зафіксовано.

Вважають, що до стимуляції лімфоцитів призводить велика кількість субстанцій: мікросом та мітохондрій клітин, РНК, колагену I типу, антигенів м'язів, низькомолекулярних субстанцій з ураженої шкіри. Активація цитотоксинів спричинює секрецію з їхніх гранул серинових протеаз гранзимів, які безпосередньо ушкоджують ендотелій. З іншого боку, посилюється активність та дисбаланс регуляторних популяцій Т-лімфоцитів I та II типів. Насамперед збільшується продукція ІЛ-1 β , рівень якого тісно корелює з клінічною активністю процесу, посилюється синтез ІЛ-1 α , пов'язаний з прогресуванням фіброзу завдяки його аутокринним властивостям. Посилюється також продукція γ -ІНФ та ПНФ- α макрофагами, фіброз сполучнотканинного матриксу (колагену, фібронектину, глікозаміногліканів), який погано контролюється, що пов'язано з високою продукцією Т β 2, профібротичного цитокіну ТФР- β — єдиного індуктора продукції клітинами ендотелію ростового фактора сполучної тканини.

Значущим імунопатогенетичним механізмом прогресування хвороби є зміна відповіді клітин-мішеней (ендотелію та фібробластів) на цитокінові та інші регулівні сигнали. Так, фібробласти хворих на ССД у відповідь на стимуляцію цитокінами (ПНФ- α , γ -ІНФ) аномально підвищують синтез колагену I типу, гіперекспресують ICAM-1, знижують рівень експресії CD26⁺, подібно до вірусної інвазії клітин. Навпаки, у фібробластах знижується відповідь на їхній ростовий фактор — ендотелін-1 — за рахунок недостатньої кількості рецепторів до нього. Таким чином, у хворих на ССД склероз переважно пов'язаний не з посиленою проліферацією фібробластів, а з підвищеним синтезом колагену I типу. Фібробласти хворих також гіперекспресують молекули VCAM-1. Значні зміни відбуваються і в ендотелії: експресується велика кількість ICAM-1, P-selectin. Збільшення кількості рецепторів до ІЛ-8, а на пізніх стадіях до ІЛ-6 активізує взаємодію з активованими мононуклеарами та наступне ушкодження, що спричинює фіброз та заростання мікросудин.

Клінічна картина характеризується різноманітністю та багатосиндромністю — від сприятливих латентних до швидко прогресуючих і фатальних форм захворювання. Найхарактернішим та найчастішим проявом є ураження шкіри у вигляді щільного набряку з наступною атрофією — зміни, які переважно стосуються шкіри обличчя (маскоподібне обличчя) і кистей. Залежно від поширення ураження шкіри виділяють дві клінічні форми ССД — лімітовану й дифузну. Одним із первинних синдромів є синдром Рейно: вазоспастичні порушення судинного тону можуть з'являтися в будь-якому судинному

басейні, але найчастіше це стосується судин кінцівок та обличчя. Переважно розвивається суглобовий синдром, який нерідко є першим клінічним проявом хвороби. На відміну від РА переважають фіброзні зміни в суглобах з раннім розвитком контрактур. М'язи уражуються у вигляді фіброзного інтерстиційного міозиту з атрофією та міозиту з подальшим склерозом, кальцинозом м'яких тканин. ССД притаманна кісткова патологія — остеоліз нігтьових фаланг, який призводить до вкорочення пальців кінцівок. Розлади з боку травного тракту: утруднене ковтання, закрепи; з боку легенів — інтенсивна задишка внаслідок дифузного пневмофіброзу; серця — дифузний кардіосклероз без ураження вінцевих судин; нирок — від помірного порушення функцій до гострої склеродермічної нефропатії, яка швидко призводить до смерті хворого. Серед загальних клінічних проявів характерна втрата маси тіла, але без супутньої гарячки.

Імунодіагностика. Питання щодо використання специфічних маркерів синтезу колагену під час оцінювання ступеня прогресування фіброзу ще не вирішено. Із методів імунодіагностики найважливішим (входить до основних діагностичних критеріїв) є визначення специфічних антинуклеарних антитіл (антицентромерних, насамперед анти-cENP-B-IgG та анти-Scl-70). До додаткових критеріїв діагностики відносять також наявність антитіл до ДНК або вовчакового АПФ, ревматоїдного фактора, гіпергаммаглобулінемії (> 85 г/л), збільшення ШОЕ (> 20 мм/год). Запропоновано також тест-системи ELISA для виявлення антитіл до РНК полімераз I, II, III (Chang, 1998), оскільки вони найкраще характеризують системний перебіг захворювання з ураженням нирок та іншими вісцеритами, дуже рідко асоціюються з антинуклеарними антитілами. Рівні розчинних молекул адгезії також корелюють зі ступенем ураження суглобів, легеневим фіброзом.

Лікування. Основа базисної терапії — використання антифіброзних засобів: пеніциламіну, мадекасолу, колхіцину, лідази, зрідка — унітіолу. Пеніциламін (купреніл) та його нові форми (біанодин та пртамін) різнобічно впливають на метаболізм сполучної тканини, пригнічуючи надмірне фіброутворення, чинять імунодепресивний судинний ефект. Найчастіше їх використовують при швидко прогресуючій склеродермії, дифузній індурації шкіри та вісцеритах. Ця дія реалізується лише за умов його тривалого вживання (6—12 міс) за схемою 250—500—750 мг — 1 г на добу з подальшим зниженням до підтримувальної дози (250 мг) упродовж 2—3, а інколи 6 років. Оскільки пеніциламін зумовлює багато побічних явищ (дерматит, диспенсія, нефропатія, токсичний вплив на кровотворення), доцільність його використання визнають не всі дослідники. Мадекасол

переважно застосовують при вогнищевих формах у таблетках (60 мг на добу) або у вигляді мазі за наявності малих виразок на шкірі. Сьогодні до групи антифіброзних ліків включено кетотифен (2 мг на добу), який блокує дегрануляцію клітин гладеньких м'язів, тим самим уповільнюючи фіброутворення. Унітіол як донатор SH-груп перешкоджає дозріванню колагену та фіброутворенню (20—25 мг двічі на 2 курси на рік). Діуцифон, який є стимулятором клітинної імунної відповіді (IL-2-залежної), також може давати сприятливий ефект (0,1—0,2 г тричі на добу через день). Є спроби використовувати також γ -ІНФ як засіб, що зменшує синтез колагену I типу та модулює ретракцію фібробластів. ГКС використовують при гострому чи підгострому перебігу процесу в дозі 20—30 мг на добу або за наявності фіброзивного альвеоліту чи міозиту. Аналогічні показання мають імунодепресанти. В першу чергу призначають азатиоприн (імуран) чи циклофосамід, інколи метотрексат. Ефективне також використання циклоспорину А. У більш складних, резистентних до комплексної терапії випадках виконують пересадку аутологічних стовбурових клітин. Принципове значення має нормалізація мікроциркуляції. Уведення новітніх вазопротекторних засобів значно покращило перебіг насамперед тяжких, швидко прогресуючих форм хвороби. Найефективнішими вважають ілопрост (похідне простагліну) або вазапостан (простагландин E_1) курсами по 5 діб (у дозі 2 нг/кг за 1 хв впродовж 8 год) кожні 6 тиж протягом року, ніфедипін-ретард (40 мг на добу) або аналоги, насамперед амлодипін, а також трентал, курантил. Їх тривале застосування дає змогу нормалізувати рівні IL-1, ПНФ- α , γ -ІНФ. При синдромі Рейно почали використовувати кетансерин (40—80 мг на добу) — антагоніст серотоніну. Але найефективнішим порівняно з ніфедипіном є тривале призначення АІІ антагоністу лозартану (50 мг на добу). Важливе місце посідають також інгібітори АПФ: каптоприл, еналаприл завдяки їхній антифібротичній, антигіпертензивній, нефропротекторній дії. Клінічні дані показали, що інгібітори АПФ доцільно використовувати при справжній склеродермічній нирці. Цей життєзагрозливий стан також потребує проведення екстра-корпоральної терапії: плазмаферезу, гемосорбції, гемофільтрації, трансплантації нирки. Призначають амінохіноліномі похідні (делагіл, плаквеніл), НПЗП у загальноприйнятих дозах, переважно за наявності артритів, контрактур, міозитів.

ІДІОПАТИЧНА ЗАПАЛЬНА МІОПАТІЯ

Поліміозит (ПМ) та дерматомиозит (ДМ) — гетерогенна група хронічних ідіопатичних запальних захворювань з переважним

урженням скелетних м'язів. Належать до ДЗСТ. До цієї групи підносять також ювенільний міозит, міозит у поєднанні з ДЗСТ, міозит на тлі злоякісних пухлин, міозит із включеннями, гранулематозний та септинофільний міозит, вогнищевий нодулярний міозит, міозит м'язів одного яблука (за класифікацією R.L. Woltman, 1994). Первинні ДМ та ПМ частіше виявляють у жінок (2,5 : 1,0), міозит із включеннями — у чоловіків (3 : 1) віком понад 50 років. ІЗМ — хвороби, які рідко зустрічаються — 2—10 випадків на 1 млн населення за рік, при цьому ПМ — переважно в осіб віком понад 50 років.

Етіологія та імунопатогенез точно не відомі. Серед можливих факторів розглядають ліки (пеніциламін, препарати для лікування СНІДу) та віруси: еховіруси, кардіовіруси, цитомегаловірус та EBV, ВІЛ, Т-клітинний лімфотропний вірус людини, про що свідчить підвищення рівня захворюваності навесні та взимку, особливо в дітей, підвищений вміст антивірусних антитіл у сироватці крові. Вважають, що віруси відіграють роль пускового фактора, уражуючи імунні клітини, зумовлюючи імунорегуляторні дефекти. Отримано численні дані про наявність тісної асоціації між окремими антигенами ПЛА та продукцією міозитспецифічних антитіл (табл. 43).

Розвиток ІЗМ (до 90% випадків) супроводжується синтезом багатьох антитіл, спрямованих проти цитоплазматичних білків та РНК, що беруть участь у синтезі білка. Виділяють 4 основні групи типів міозитспецифічних антитіл. Найчастіше виявляють антитіла I групи, функціональна активність яких полягає в пошкодженні ферментів, що каталізують зв'язування окремих амінокислот з РНК. Антитіла II групи перешкоджають перенесенню синтезованих білкових молекул до ендоплазматичної сітки; III — реагують з білково-ядерним комплексом невідомої функції; IV — зустрічаються рідко, деякі порушують переміщення рибосоми вздовж полісоми. Функція останніх невідома. Міозитспецифічні антитіла виявляють у 40% випадків, при цьому кожний хворий має, як правило, якийсь окремий тип антитіл. Синтез цих антитіл — специфічна аутоімунна відповідь за гуморальним типом, а не вторинна імунна відповідь, яка розвивається як реакція на антигени, що вивільнюються з ушкоджених тканин. Ці антитіла дуже високої специфічності. Імунна відповідь також є селективною, тому що антитіла продукуються лише до окремих підтипів аміноацилсинтез (5 з 20). Антитіла з'являються на ранній стадії хвороби, до виражених ознак м'язової патології. Найімовірніша причина аутоімунізації в хворих з ІЗМ — гіпотеза перехресної реактивності, а саме: молекулярної мімікрії з іще повністю не ідентифікованими інфекційними антигенами. Щодо

Таблиця 43. Спектр антитіл при ІЗМ (Є.Л. Насонов і співавт., 1997; в авторській модифікації)

| Антитіла | Число визначення, % | HLA | Клінічне значення |
|---|---------------------|---------------------------|--|
| I. Антитіла до аміноацилсинтетаз | | | |
| Анти-Jo-1 | 20 | DR3 DRw52 DQA1*0501 | Антисинтетазний синдром: гострий, тяжкий міозит, інтерстиційне ураження легенів, синдром Рейно, гарячка, рука механіка, часті загострення на тлі зниження дози ГКС та неповна відповідь на ГКС, початок хвороби частіше взимку; ПМ > ДМ; несприятливий прогноз (5-річна виживаність — 70%) |
| Анти-PL-7 | 3 | —“— | ПМ > ДМ |
| Анти-PL-12 | 3 | —“— | ПМ > ДМ |
| Анти-OJ | 2 | —“— | ПМ > ДМ |
| Анти-EJ | 2 | —“— | ПМ > ДМ |
| II. Неантисинтеазні цитоплазматичні антитіла | | | |
| Анти-SRP | 3 | DR5 DRw52 DQA1*0301 | Дуже гострий початок, сильна м'язова слабкість, серцебиття, ураження серця; погана відповідь на ГКС; часті загострення; ПМ; початок частіше восени |
| Анти-KJ | 1 | DRw52 | ПМ з інтерстиційним ураженням легенів; синдром Рейно |
| Анти-Fer | 1 | DR4 | Міозит |
| Анти-Mas | 1 | DR53 | ПМ; алкогольний рабдоміоліз |
| III. Антиядерні антитіла | | | |
| Анти-Mi-2 | 8 | DR7 DRw53 | Класичний гострий ДМ; гарна відповідь на ГКС; може персистувати висип, що потребує цитотоксичної терапії |
| Анти-PM (Scl) | 2—24 | DR3 | Перехресний синдром ПМ-СЗСТ (24 %); ПМ чи ДМ (5 %); ССД (2 %); інші перехресні синдроми (4 %) |
| Анти-56kDa | 87 | — | При всіх типах ІЗМ |

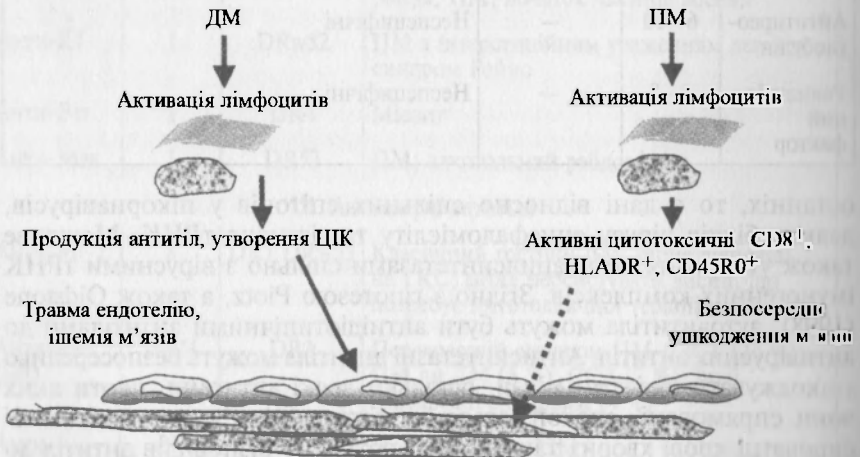
Закінчення табл. 43

| Антитіла | Число визначення, % | HLA | Клінічне значення |
|--|---------------------|-----|--|
| IV. Міозитнеспецифічні антитіла | | | |
| Анти -Ku | ? | — | Перехресний синдром ПМ—ССД; СЧВ; первинна легенева гіпертензія |
| Анти-U1RNP | 12 | — | Перехресний синдром |
| Анти-U12RNP | 3 | — | Перехресний синдром ПМ—ССД |
| Анти-Ro/SSA | 10 | — | Перехресний синдром, ПМ—синдром Шегрена |
| Анти-Jd/SSB | 5 | — | Перехресний синдром, ПМ—синдром Шегрена |
| V. Інші антитіла | | | |
| Антим'язові (міозин, міоглобін) | 80—90 | — | Неспецифічні |
| АПФ | 25—70 | — | Неспецифічні |
| Антитиреоглобулін | 6—10 | — | Неспецифічні |
| Ревматоїдний фактор | 4—8 | — | Неспецифічні |

останніх, то є дані відносно спільних епітопів у пікорнавірусів, деяких білків вірусу енцефаломієліту та гістидил-тРНК. Можливе також утворення аміноацилсинтетазами спільно з вірусними тРНК імунотенних комплексів. Згідно з гіпотезою Piotz, а також Oldstone (1998), аутоантитіла можуть бути антиідіотипічними антитілами до антивірусних антитіл. Антисинтетазні антитіла можуть безпосередньо шкодити скелетні м'язи, оскільки деякі антигени, проти яких вони спрямовані, експонуються на сарколемі м'язових клітин. У сироватці крові хворих також виявляють до 3 різновидів антитіл до різних міоцитів: фламину, міозину, α -актиніну, актину, тропоміозину

та міозину легких ланцюгів. При запальних міопатіях наявний також значний дефіцит цитохрому С-оксидази.

Незважаючи на спільну аутоімунну природу пошкоджень при ДМ та ПМ, між ними є суттєві розбіжності щодо домінування окремих типів імунopatологічних реакцій (мал. 49). Так, у периферійній циркуляції при ДМ підвищуються також рівні С3b, С4b, С5b-9 (МАК), збільшується споживання С3-компонента комплементу. МАК та ЦІК з С3b NEO-фрагментом відкладаються у капілярах ендомізю, призводячи до ішемії та некрозу м'язів, перифасцикулярної атрофії. Це відображає II цитотоксичний тип реагування. При ПМ ушкодження починається за клітинним IV типом під впливом сенсibilізованих точно невідомим антигеном CD8⁺-клітин та макрофагів, у контексті гіперекспресованих — сарколеми молекул ГКС I класу. Наявність конкретного антигену підтверджується перебуванням Va1-, Vb6-, Vb15-рецепторів на Т-клітинах. Ці клітини мають фенотип активованих HLA-DR⁺, HLA-DP⁺ (28%), HLA-DQ⁺ у значно меншій кількості, а також клітин пам'яті CD45RO⁺. Аналіз Т-клітинних рецепторів показав їхню олігоклоновість. При цьому у хворих на ПМ переважали CD8⁺, при ДМ — CD4⁺- і CD22⁺-клітини. Ще одним новим маркером активності клітинної імунної відповіді є неоптерин, який синтезується моноцитами/макрофагами в процесі імунної відповіді і значно меншою мірою — судинним ендотелієм. Основним стимулом для утворення неоптерину є γ -ІНФ, який синтезують активовані Th1. Ураження м'язів при ПМ пов'язане з цитотоксичною дією CD8⁺-клітин як за рахунок некрозу (екзоцитоз перфोरину)



Мал. 49. Розбіжності в імунopatогенезі дерматомиозиту та поліміозитів

гранул), так і апоптозу (TLA-протеїн та гранзим В). У запальному інфільтраті м'язові клітини експресують багато поверхневих маркерів, які в нормі відсутні. Це молекули HLA класу I, протеїни теплового шоку, молекули адгезії та маркери апоптозу. У результаті вивчення маркерів апоптозу на м'язових і запальних клітинах встановили, що проапоптотичний FasL (CD95/apo1) експресують до 50% клітин, максимально — при ДМ, потім при міозиті із включеннями і рідше — при ПМ. Fas⁺-клітини експресують також молекули адгезії. Але найважливішою є коекспресія антиапоптотичного bcl-2 із частотою до 100% при міозиті з включеннями та до 76% при ПМ і 63% при ДМ, що свідчить про достатній захист від апоптозу. При обох типах міозиту — збільшена експресія в м'язах молекул адгезії ICAM-1, VCAM-1, а також лейкоцитарного функціонального антигену LFA-1 та пізньої молекули адгезії VLA-4, різних підвидів NO-синтаз, що дозволяє лейкоцитам активно проникати до ендотелію та м'язових клітин і зумовлювати їх ушкодження. Закономірно за даними іншої роботи в периферійній крові при ДМ має місце CD3⁺-лімфопенія, збільшення кількості CD20⁺-клітин, при ПМ та ДМ — зменшення кількості CD8⁺-клітин з одночасним посиленням експресії Т-лімфоцитами активаційних маркерів (Ia/DR, CD25⁺). Дослідження спектра цитокінів показало, що з активністю захворювання при цих ІЗМ корелює рівень ІЛ-1α, ІЛ-2 та його розчинних рецепторів (при ДМ — більше в мікросудинному руслі, а при ПМ — у м'язах). Результатом склеротичних процесів також спричинює підвищений вміст профібротичних цитокінів — ТФР-β₁₋₃.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок, що ДМ — хвороба з переважним ураженням мікроциркуляторного русла і вторинним залученням м'язів до імунопатологічного процесу, а при ПМ ушкодження м'язів є первинним.

Клінічна картина. Початок захворювання здебільшого повільний, поступовим прогресуванням слабкості в проксимальних м'язах кінцівок, без значного схуднення хворого та болю у м'язах. Але в дітей та підлітків початок захворювання може бути бурхливим, з гарячкою та швидким прогресуванням ушкодження м'язів. Провідною ознакою ПМ є симетрична слабкість проксимальних груп м'язів верхніх та нижніх кінцівок, а також тих, що беруть участь у згинанні ший.

Пов'язане до процесу м'язів обличчя й очей нехарактерне. Ураження шкіри — більш характерна ознака ДМ. Це може бути еритематозний або геліотропний висип на вилицях, верхніх повіках, крилах носа. На пізніх стадіях захворювання відбувається атрофія ушкоджених ділянок шкіри. Ураження суглобів іноді передують розвитку патології з боку м'язів, має симетричний характер, подібне до ураження суглобів

при РА. Частіше ушкоджуються дрібні суглоби кисті, рідше ліктьові, плечові та колінні. Дефігурація суглобів переважно відсутня, але часто відзначають набряк, почервоніння шкіри, болючість при пальпації. Ерозії розвиваються рідко. До тяжких проявів міопатій відносять ураження легенів у вигляді дифузного альвеоліту або інтерстиційного фіброзу зі швидким прогресуванням та розвитком тяжкої дихальної недостатності. Ураження серця здебільшого перебігає безсимптомно. Найчастіші прояви — порушення ритму серця, міокардит з можливим розвитком серцевої недостатності. Нечастими проявами міопатії є синдром Рейно й ушкодження нирок.

Імунодіагностика включає визначення наявності міозитспецифічних антитіл та їхнього рівня (ІФА, імунофлюоресценція, імуноблотинг), встановлення рівня активності імунозапального процесу на рівнем основних цитокінів, імуногістохімічне уточнення характеру ушкодження м'язів.

Лікування. Основною групою препаратів залишаються ГКС короткої дії як єдині препарати, чия ефективність доведено шляхом контрольованих досліджень. ГКС здатні знижувати рівень проникнення CD8⁺-клітин у м'язи, індукцію клітинами антигенів ГКС I класу. Повну або часткову відповідь на ГКС вдається отримати у 75—90% випадків за умов достатньої дози та призначення в ранні терміни захворювання. Стандартна рекомендація — добова доза 1 мг/кг, дрібними дозами в перші 2—3 тиж з послідовним переходом на всю дозу в ранковий час. Поліпшення стану хворих з ПМ/ДМ у результаті терапії ГКС відбувається дуже повільно, у середньому через 2—3 міс, але відсутність найменшого покращення впродовж місяця є підставою для поступового збільшення добової дози (на 0,25 мг/кг на добу за місяць). Зменшують дозу не раніше ніж через 6 тиж лікування і дуже повільно (5 мг за перший місяць до 20 мг на добу, потім по 2,5 мг до 10 мг на добу, потім по 1—2 мг на місяць). У разі загострення захворювання дозу ГКС необхідно негайно збільшити до вихідної. Загальна тривалість гормонотерапії в середньому — 2—3 роки. Пульстерапія малоефективна, її рідко використовують. Цитостатичні препарати як монотерапію при ІЗМ не призначають, основна їх роль — збереження та підтримання ефекту стероїдів. Найпопулярнішими є азатиоприн (імуран) та метотрексат, циклоспорин А, значно рідше застосовують циклофосфамід, хлорбутин. Усі препарати призначають переважно при резистентних до ГКС формах або за необхідності знизити дозу останніх. Азатиоприн призначають у дозі 2—3 мг/кг на добу, ефект відзначено у третини хворих, резистентних до ГКС, і стероїдзберігальний ефект — у 50% випадків. Тривалість терапії — 6—9 міс, підтримувальна доза — 50 мг на добу. Метотрексат рекомендуєть

починати з 7,5 мг на тиждень і доводять до 20—30 мг, але загальна доза не повинна перевищувати 1,5 г (кумулятивна доза). Новий напрямок у терапії пов'язаний з використанням циклоспорину А завдяки його можливості безпосередньо впливати на імунopatологічний процес при ІЗМ. Доза — 5 мг/кг на добу, підтримувальна — 2—2,5 мг/кг. Є також повідомлення про успішне використання макролідного антибіотика FK-506, подібного за механізмом дії до циклоспорину А. Доведено, що ГКС та циклоспорин А здатні пригнічувати не лише некротичні, а й апоптотичні процеси в ушкоджених м'язах. Антималарійні препарати серйозного значення в терапії не мають. На сьогодні перспективним є внутрішньовенне введення великих доз імуноглобуліну (сандоглобуліну) за двома схемами: 1 г/кг — 2 доби або 0,5 г/кг — 4 доби, курси протягом 3—4 міс. Швидко покращення клінічних та імунологічних показників спостерігають у хворих на ДМ, на відміну від хворих із міозитом з включеннями. Ефективність проведення плазмаферезу та інших екстракорпоральних процедур суперечлива.

ЗМІШАНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Змішане захворювання сполучної тканини (ЗЗСТ) — клініко-імунологічний синдром системного ураження сполучної тканини, який характеризується поєднанням окремих клінічних ознак ССД, ПМ, СЧВ з обов'язковою наявністю в сироватці крові хворих антитіл до малого РНК-протеїду — анти-U1-RNA. Було вперше описано в 1972 р. G. Sharp, який запропонував і перші діагностичні критерії, такі як “перехресний синдром різних ревматичних захворювань”. До сьогодні в світовій літературі не припиняються дискусії щодо того, чи є ЗЗСТ самостійною хворобою, чи це тільки окрема незвичайна стадія розвитку інших відомих захворювань сполучної тканини. Але наявність характерного імунологічного маркера свідчить на користь самостійності захворювання, що відображено і в класифікації ВООЗ. Сьогодні існує 4 групи діагностичних критеріїв — Sharp, Kasukawa, Alarcon — Segovia, Kahn. Перші дві групи більшість учених, у тому числі російської та французької шкіл, розглядають як найбільш специфічні (86,2%) за умов збереження чуливості (62,5%).

Критерії діагнозу ЗЗСТ (Alarcon—Segovia):

1. *Серологічні маркери* — позитивна реакція проти U1-RNA в гемолітинаційному титрі 1:1600 чи вище.

2. *Клінічні прояви* — набряк кистей, синовіт, міозит, синдром Рейно, акросклероз.

Характерним проявом ЗЗСТ є наявність доброякісної лімфаденопатії (близько 76%) за рахунок некротизуючого гістіоцитарного лімфаденіту — хвороби Kikuchi. Поширеність ЗЗСТ точно невідома, становить приблизно 2,7% усіх ДЗСТ. Хворіють переважно жінки (шіл 9 : 1 до 16 : 1) віком 20—45 років, але порушення обміну естрогенів значення не має. Позитивний прогноз за останніми даними (Burdt, 1999) спостерігають у 62% хворих, у решти — активний перебіг або смерть, переважно від легеневої артеріальної гіпертензії. Ураження легенів у вигляді фіброзного альвеоліту, артеріальної гіпертензії, рестриктивної дихальної недостатності — основний фактор, що погіршує прогноз.

Етіологія та імунопатогенез. Вважають, що розвиток ЗЗСТ зумовлений молекулярною мімікрією між 33kD-поліпептидом U1-RNA та подібним компонентом у ретровірусах тварин. Унаслідок цього аутоантитіла до екзогенного або експресії ендегенного ретровірусу можуть реагувати зі своєю U1-RNA. Має значення також і спадковість. Відзначено асоціацію антитіл з HLA-DR4,5 (60,9—56,5%) та HLA-DR1 з ерозивним артритом на відміну від СЧВ, при якому переважає експресія HLA-DR3. Для окремих азійських популяцій має значення гаплотип 15q, який виявлено в осіб з антитілами до фібриліну-1Abs, характерний також для хворих на ССД.

Найбільш вагомими є зміни гуморальної імунної відповіді з продукцією численних антитіл. Перше місце посідають анти-U1-RNA — антитіла до багатих на уридин малих нуклеопротеїдів РНК, пов'язаних із ураженням легенів (20 — 80 %): пневмонітом та фіброзом (20—65%); ексудативним плевритом (50 %); легеневою гіпертензією (10—45%). Їхній профіль протягом тривалого часу залишається індивідуальним для кожного хворого. Їх виявлено практично в усіх хворих (90,6%). Анти-70kD (65,6 %) не пов'язаний з активністю хвороби. Анти-А (78,1%) та анти-С (72 %) не мають клінічних аналогій. Анти-В/В1 тісно корелюють з лімфаденопатією. Припускають, що анти-U1-РНК проникають до клітин за допомогою Fc-рецепторів та знищують їх. Оскільки ці рецептори містять переважно Т-супресори, після їх цитолізу спостерігають проліферацію аутореактивних Т-хелперів. Це підтверджується також наявністю в сироватці МАК (С5b—С9b) унаслідок цитотоксичних імунопатологічних реакцій II типу, формування якого є однією з причин значного ушкодження ендотелію й епітелію. У хворих виявлено прямі антиендотеліальні антитіла на тлі вторинного підвищення рівня ендотеліну в сироватці крові. Спектр антитіл при ЗЗСТ охоплює антифосфоліпідні антитіла до кардіоліпіну (у 15%), але на відміну шил СЧВ (у 41%) їхня наявність не пов'язана з розвитком тромботичних

ускладнень. Іншим характерним проявом порушення гуморальної імунної відповіді є значне підвищення вмісту імуноглобулінів усіх класів (А, М, G) у сироватці крові, порушення переважно синтезу κ-ланцюгів та внаслідок цього співвідношення κ/λ, значне підвищення вмісту С-реактивного білка. Різноманітні судинні ушкодження також пов'язані з порушенням Т-клітинних імунорегуляторних процесів з неконтрольованою лімфоїдною інфільтрацією ушкоджених тканин. За допомогою ELISA-методу виявлено підвищення вмісту в сироватці крові цитокінів Th1 — ПНФ-α, γ-ІНФ, рівень яких не корелював з активністю процесу, а також вмісту ІЛ-10, максимального серед дифузних захворювань сполучної тканини, що свідчить на користь суттєвого дисбалансу між регуляторними популяціями.

Клінічна картина характеризується поєднанням клінічних проявів декількох системних захворювань сполучної тканини — переважно ССД та СЧВ. Подібність до ССД спостерігають при синдромі Рейно, основним клінічним проявом якого, на відміну від ССД, є виражений набряк кистей, що не завершується формуванням контрактур у міжфалангових суглобах. Своєрідна м'язова симптоматика: переважають біль і слабкість у проксимальних м'язах кінцівок, які швидко минають після вживання глюкокортикоїдів. Дуже рідко спостерігають характерне для міопатій геліотропне забарвлення повік, ураження шкіри над суглобами. Залучення до патологічного процесу суглобів відбувається практично в усіх випадках у вигляді мігруючих поліартритів, характеризується більшим ступенем ушкодження великих суглобів. Ерозивно-деструктивні зміни подібні до таких при РА, але зустрічаються дуже рідко. Можлива також гіпомоторика стравоходу з її наслідками, але вона завжди помірна. Серозні оболонки ушкоджуються значно рідше, ніж при СЧВ, частіше — легені (ураження за типом фіброзу), що в останні роки поєднується з розвитком фіброзного альвеоліту та первинної легеневої гіпертензії.

Частота та глибина ушкодження нирок при цій хворобі залишаються нез'ясованими до кінця. Можливий, подібно до СЧВ, розвиток цереброваскуліту, але частіше фіксуються прояви полінефронатії та м'які симптоми синдрому Шегрена. Серед загальних клінічних проявів системних хвороб слід відмітити гарячку та лімфоцитопенію.

Імунодіагностика заснована на виявленні анти-U1-РНК (імуноплотини, імунодифузія, імунофлюоресценція) з дрібнозернистим зміщенням у високому титрі, інших антинуклеарних антитіл в титрі не менше ніж 1 : 320, а також надмірної гіпергаммаглобулінемії на фоні відсутності анти-Sm-антитіл та змін активності комплементу.

Лікування. Характерна висока ефективність ГКС навіть у середніх та малих дозах. Фіброзуєчий альвеоліт і легенева гіпертензія потребують призначення великих доз ГКС та цитостатиків, але вони не завжди ефективні. Оскільки в цих хворих спостерігають підвищену активність АПФ, особливо за наявності артеріальної гіпертензії, спроби лікування інгібіторами АПФ, але результативність низька.

РІДКІСНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Дифузний еозинофільний фасцит (синдром Шульмана) — системне захворювання сполучної тканини з переважним інфільтративно-фіброзним ураженням фасцій кінцівок з високою еозинофілією та гіпергаммаглобулінемією. Вперше описано лише в 1974 р. належить до хвороб, подібних до системної склеродермії. Нозологічно специфічність, імунопатогенез потребують доповнення та уточнення. Перебіг повільний, відносно доброякісний. Доведено участь мастоцитів, еозинофілів, низки медіаторних систем (цитокінів T_H1 , деяких факторів росту) у патогенезі імунного запалення та фіброзу. Розвивається дещо частіше в чоловіків віком від 30 до 60 років. Відзначено спільний перебіг із хворобою Шегрена. Характерні ураження підшкірної сполучної тканини з її індурацією, що зумовлює значну обмеженість рухів, біль у м'язах, рідше в суглобах кінцівок. Ці клінічні прояви пов'язані з ущільненням фасцій між підшкірним шаром та м'язами внаслідок інфільтрації. Дуже рідко зустрічаються вісцерити у вигляді легеневого фіброзу, порушення моторики стравоходу, гепатити зі спленомегалією (з позитивною реакцією на терапію ГКС). Діагностичними лабораторними ознаками є висока еозинофілія, помірне збільшення ШОЕ, гіпергаммаглобулінемія, переважно за рахунок імуноглобулінів класів М, G, на тлі незмінних нормальних рівнів А та Е. Активність процесу корелює з рівнем ЦИК у сироватці крові, у 18 % хворих виявлено АНФ, у 15% — РФ. У лікуванні основні препарати — ГКС у середніх добових дозах протягом півроку з НПЗП за показаннями, а за наявності гематологічних ускладнень — високі добові дози (60—80 мг преднізолону). У разі неефективності ГКС можна використовувати імуран, метотрексат.

Ревматична поліміалгія — запальне захворювання опорно-рухового апарату, що проявляється сильним болем та руховими обмеженнями типової локалізації: шия, плечі й тазовий пояс — у поєднанні зі значними ознаками системного запалення. Відзначено асоціацію з темпоральним артеріїтом Хортона. Не розвивається в осіб віком до 50 років, частіше виникає в жінок. Поширеність — від 13 до

68 випадків на 100 тис. осіб віком понад 50 років. Етіологія неясна. В патогенезі розглядають гіпотези ідіопатичного ураження синовії та прихованого перебігу васкуліту Хортонна. Має місце асоціація з HLA-DR4. Характерними рисами патології є сильний ниючий біль у шії, плечових, кульшових суглобах, який супроводжується постійною втомлюваністю. Можлива помірна ранкова скутість у суглобах, яку виявляють під час дослідження порушення об'єму рухів за рахунок активних при збереженні пасивних. Можлива поява артриту, але кількість запалених суглобів звичайно мала (1—3). Лікування базується на призначенні преднізолону в початковій дозі 15 мг протягом місяця або до розвитку ремісії, з дуже повільною подальшою відміною препарату.

Рецидивний поліхондрит — рецидивне захворювання сполучної тканини з деструктивно-запальним ураженням хряща будь-якої локалізації. Переважно уражуються хрящі слухового апарату, носа, трахеї, суглобів. Серйозним ускладненням є розлади з боку серцево-судинної системи з формуванням відносної недостатності аортальних клапанів, вторинних тромбозів черевного відділу аорти. Діагностичні критерії охоплюють двобічне ураження хрящів слухового апарату, неерозивний запальний поліартрит, хондрит носової перегородки, запальні процеси в очах, хондрит респіраторного тракту, вестибулярні дисфункції. Етіологія невідома. В імунopatогенезі провідним фактором є деградація матриксу хряща з наступною продукцією антитіл до протеоглікану, нативного колагену II типу (титри в титрі 1 : 1024), а також до IX та XI типів, лімфоцитарною інфільтрацією хряща. У сироватці крові хворих часто визначають АНФ, РФ, псевдопозитивну RW за рахунок антифосфоліпідних антитіл. У лікуванні використовують середні дози ГКС (20—30 мг преднізолону на добу) або препарат комплексної дії дапсон (50—100 мг на добу). Значний позитивний ефект отримано в результаті застосування імурану (150—200 мг), хлорамбуцилу (4—6 мг на добу) або циклофосаміду (1,0—1,5 мг/кг на добу), а також циклоспорину А та моноклональних антитіл до CD4⁺ при особливо тяжких, рецидивних формах перебігу хвороби.

Частота та глибина ураження нирок при цій хворобі залишаються епідеміологічно не з'ясованими. Можливий, подібно до СЧВ, розвиток цереброваскуліту, але частіше фіксують прояви полінейропатії та м'які симптоми синдрому Шегрена. Серед загальних клінічних проявів системних хвороб слід відзначити гарячку та лімфаденопатію.

Імунодіагностика ґрунтується на визначенні анти-U1-RNA (імуноблотинг, імунодифузія, імунofлюоресценція) з дрібнозернистим випинням у високому титрі, інших антинуклеарних антитіл у титрі не

менше ніж 1 : 320, а також надмірної гіпергаммаглобулінемії порири відсутністю анти-Sm-антитіл та змін активності комплементу.

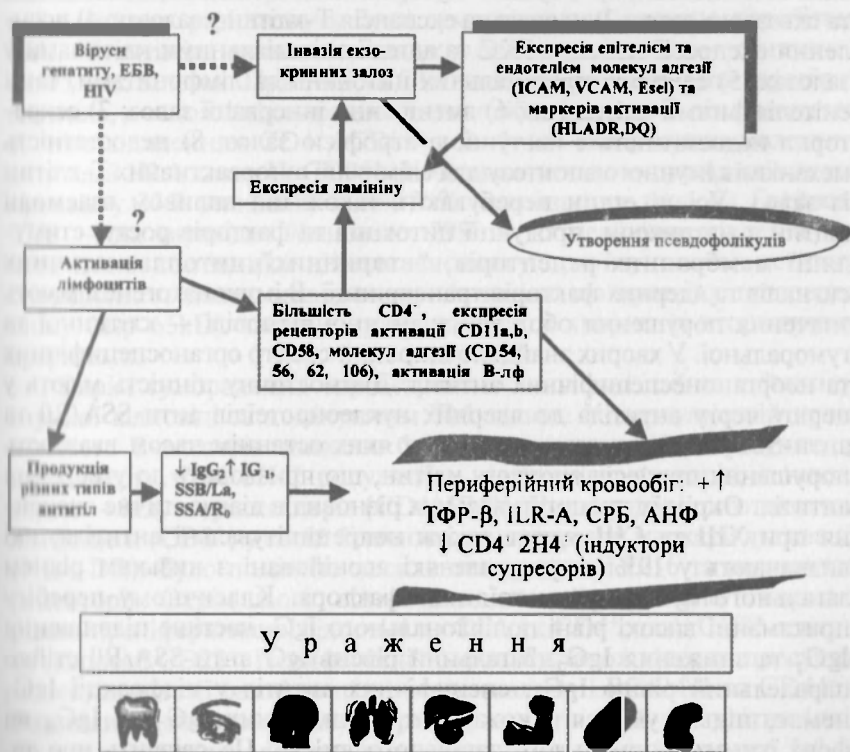
Лікування. Висока ефективність ГКС навіть у середніх та малих дозах. Фіброзний альвеоліт та легенева АГ потребують призначення великих доз ГКС і цитостатиків, але вони не завжди ефективні. Оскільки в цих хворих підвищена активність АПФ, особливо на наявності АГ, є спроби лікування інгібіторами АПФ, але безрезультатно.

ХВОРОБА ТА СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Хвороба Шегрена, або первинний синдром Шегрена (Sjogren), — системне аутоімунне захворювання, яке характеризується лімфоплазмноклітинною інфільтрацією секретуючих епітеліальних залоз з максимально частим залученням слинних і слюзових залоз. Виділяють також синдром Шегрена (або вторинний синдром — у світовій літературі) — ураження епітеліальних залоз, переважно слюзових, супутні РА, СЧВ та іншим дифузним хворобам сполучної тканини, захворюванням гепатобіліарної зони та іншим аутоімунним патологіями. ХШ — найчастіше захворювання серед інших дифузних захворювань сполучної тканини, співвідношення жінки : чоловіки — 10—25 : 1, найчастіше виникає у віці 20—50 років, поширеність — 0,6—0,8% населення, а в гериатричній практиці — близько 2,5%. Виділяють переважно ознаки, пов'язані з ураженням секретуючих епітеліальних залоз (слюзових, слинних, легневих, травного та сечостатевого трактів), та незалозові системні прояви (артрити, міозит, лімфаденопатія, доброякісна лімфома, пневмоніт і пневмофіброз, каналцецевий ацидоз, синдром Рейно, гломерулонефрит, рецидивна гіпергаммаглобулінемічна та криоглобулінемічна пурпура, некротизуючий васкуліт, нейропатії, цереброваскуліт). Перебіг хвороби може бути підгострим або хронічним, розрізняють 3 ступені активності (за класифікацією Інституту ревматології РАН). Клінічна діагностика базується на критеріях: 1) сухий кератокон'юнктивіт; 2) паренхіматозний паротит; 3) лабораторні ознаки системного імунного запалення. Діагноз ХШ може бути встановлено за наявності перших 2 критеріїв та на підставі виключення інших дифузних захворювань сполучної тканини, насамперед СЧВ та РА, а також аутоімунних захворювань жовчних проток та печінки. Діагноз можливої ХШ можна встановити за наявності третього критерію та одного з перших двох.

Етіологія та імунопатогенез. Етіологія точно не відома. Найбільше прихильників має концепція появи ХШ унаслідок розвитку імунопатологічних реакцій на вірусні антигени (мал. 50). Як етіоло-

і інші фактори виступають EBV, цитомегаловірус, вірус гепатиту, герпесу, ретровірус імунодефіциту людини. Це підтверджують подібні клінічні прояви ретровірусних інфекцій та ХШ, підвищена частота останньої в інфікованій HIV-популяції (в 2,5 разу), ізоляція вірусних елементів з культури клітин слинних залоз при ХШ, підвищення ринія у хворих перехресно реагуючих антиретровірусних антитіл, виявлення антигенів, що реагують з моноклональними антитілами до антигенів ретровірусів у лімфоїдних інфільтратах хворих на ХШ. Опосередкованим доказом вірусної природи ХШ є подібність імунологічних порушень (поліклональна В-клітинна активація, велика кількість ЦІК, зниження вмісту в крові β_2 -мікроглобуліну, підвищена кількість кислотноестійкого γ -ІНФ, зниження вмісту ІЛ-2 та ПК-клітин у периферійному кровообігу) до проявів деяких ретровірусних інфекцій, зокрема СНІДу, але повної аналогії та прямих доказів вірусної етіології ХШ не існує.



Мал. 50. Патогенез хвороби та синдрому Шегрена

Найбільш визнаною є гіпотеза аутоімунного генезу ХШ та СШ, однак має значення і генетична схильність. Наявність сімейних випадків захворювання, значне поширення в сім'ях з ХШ інших аутоімунних порушень, часте виявлення HLA-DR3, -DQ1, -DQ2, HLA-B8 дають змогу припустити генетичну детермінованість захворювання. У хворих на ХШ та СШ також виявлено нещодавно описану мутацію — алель IL-1RN*2 рецептора до ІЛ-1 — ознаку, що визначає тяжкість перебігу аутоімунного захворювання і пов'язана з парадоксальним підвищенням продукції моноцитами розчинних рецепторів до ІЛ-1 (ІЛ-1RA), їхнім рівнем у крові та низьким вмістом у слині. Також у крові цих хворих підвищені рівні обох стимуляторів продукції ІЛ-1RA — СРБ та ТФР- β , що дало підстави вважати цю мутацію генетичним маркером тяжкого перебігу захворювання. Fox R.I. (1997) виділяє такі основні етапи імунопатогенезу ХШ: 1) неможливість видалення аутореактивних Т-лімфоцитів на рівні тимічної селекції; 2) "гоумінг" аутореактивних Т-клітин до слинних та слюзових залоз; 3) клональна експансія Т-клітин у залозах; 4) посилення експресії молекул ГКС та адгезії епітеліальними клітинами у залозах; 5) секреція прозапальних цитокінів як лімфоцитами, так і епітеліальними клітинами; 6) зменшення іннервації залоз; 7) секреторна недостатність з наступною атрофією залоз; 8) недостатність механізмів імунного апоптозу для елімінації аутореактивних Т-клітин із залоз. Усі ці етапи перебувають також під впливом взаємодії клітин з матриксом, продукції цитокінів та факторів росту, стимуляції мембранних рецепторів, "вторинних" цитоплазматичних сигналів та ядерних факторів транскрипції. В імунопатогенезі мають значення порушення обох ланок імунної відповіді — клітинної та гуморальної. У хворих знайдено широкий спектр органоспецифічних та неорганонеспецифічних антитіл. Діагностичну цінність мають у першу чергу антитіла до ядерних нуклеопротейдів анти-SSA/R0 та анти-SSB/La, причиною утворення яких останнім часом вважають порушення процесів апоптозу клітин, що призводить до утворення антитіл. Окрім їх преципітувальних різновидів діагностичне значення при ХШ та СШ мають також неpreciпітувальні антитіла, які визначають у 19% хворих, але які асоційовані з низьким рівнем загального IgG та ревматоїдного фактора. Класичному перебігу притаманні високі рівні поліклонального IgG, частіше підвищені IgG₁ та зниження IgG₂. Загальний рівень IgG анти-SSA/R0 стійко паралельний рівню IgG₁, специфічних антитіл у підфракції IgG₁ немає, підвищуються також рівні специфічних IgG₃ та IgG₄ на фоні їхнього нормального загального вмісту. Це свідчить про те, що продукція специфічних антитіл IgG_{1,3,4} підкласів відбувається ш

рахунок активації антигенами суворо обмежених клонів плазматичних клітин, що є спільним з гаммапатіями та пояснює ускладнення перебігу ХШ у деяких випадках формуванням злоякісної лімфоми. Корейські дослідники довели, що рівень анти-SSA/R0 паралельний тяжкості клінічного перебігу у 64,7% випадків, особливо це стосується протеїну 52kD і є більш характерним для ХШ, ніж для СШ. Анти-SSA/R0 також присутні в слині, яку, за даними стоматологів, можна використовувати з діагностичною метою для визначення їхнього рівня та встановлення діагнозу. Аналогічно як маркер ураження очей крім клініко-біохімічних тестів можна використовувати аналіз рівнів IgA, IgM, IgG у сльозовій рідині. У хворих з антицентромерними антитілами (16—17%) частіше діагностують синдром Рейно, рідше лейкопенію, поліклональну гаммапатію й анти-SSA/R0, які часто трансформуються в класичну ССД, але без злоякісної лімфоми. Визначення анти-SSA/R0 рекомендується проводити в жінок з кальцієвими, гіпоцитратними конкрементами у сечовивідних шляхах, які в даному разі можуть бути зумовлені прихованим перебігом ХШ. Ці антитіла виявляють також в органах-мішенях — слинних і сльозових залозах. При ХШ та СШ часто визначають антитиреоїдні антитіла, а також інфільтрацію щитоподібної залози Т-лімфоцитами зі співвідношенням CD4⁺/CD8⁺ — 2 : 1, що експресують молекули активації HLA класу II, CD25⁺. Це призводить до супутніх клінічних проявів у 37% випадків, з них 20% припадає на хворобу Грейвса, 27% — на тиреоїдит Хашімото, 29% — на первинну мікседему, з чого деякі дослідники дійшли висновку про імунопатогенетичну спорідненість даних захворювань. Антитіла до протеїну теплового шоку (hsp 65kD) частіше зустрічаються в хворих із вторинними артритями.

Окрім гуморальних зареєстровано численні зміни клітинної імунної відповіді за домінуючим Th1-типом. У циркулюючій крові кількість Т-хелперів знижена без якісних аномалій за рахунок, у першу чергу, CD4⁺2H4⁺-популяції — індукторів супресорів, меншою мірою — індукторів хелперів (CD4⁺4B4⁺). Циркулюючі цитотоксичні лімфоцити (CD8⁺) у своїй більшості експресували маркери активації (HLA-DR). Було помічено посилення продукції IL-6 та розчинних рецепторів. Окрім цього, відзначено низький порівняно з нормою рівень проліферативної відповіді на ФГА як CD4⁺, так і CD8⁺-клітин та експресії CD25⁺. Периферійні лімфоцити також гіперекспресують молекули адгезії ранні та пізні (максимально LECAM-1 та CD44⁺). Важливим моментом імунних уражень є здатність Т- і В-клітин (які, до речі, активно експресують антиапоптотичний маркер bcl-2) проникати до слинних, сльозових та інших залоз після експресії

останніми білка ламініну й утворювати *in situ* типові макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати та нові гермінативні фолікулоподібні центри, які активно продукують специфічні антитіла. У свою чергу ендотелій та епітелій уражених залоз активно експресують селектини E, P, L та молекули II класу, що зумовлює їх подальше пошкодження активними лейкоцитами. Як морфологічний маркер ХШ пропонується імунопероксидазне визначення специфічного секреторного компонента на епітеліальних клітинах, який при ХШ можна виявити у 83% осіб. У формуванні атрофії залоз важливу роль відіграє також дефіцит трофічних факторів — епідермального ростового фактора та ТФР- α , який формується, незважаючи на нормальний рівень рецепторів до них. Таким чином, ХШ можна трактувати як аутоімунний епітеліт, що об'єднує цю хворобу з первинним біліарним цирозом печінки, який також має імунну природу.

Клінічна картина. Клінічні прояви можна розділити на 2 групи пов'язані з ушкодженням епітеліальних секретних залоз (сухий кератокон'юнктивіт, збільшення слинних та сльозових залоз, ксеростомія, рецидивуючий паротит, сухість слизових оболонок носа, дихальних шляхів, статевих органів, атрофічний гастрит із секреторною недостатністю, хронічний панкреатит) та *системні прояви аутоімунного процесу* (артралгії, рецидивуючий гастрит без ерозій, міозит, генералізована лімфаденопатія, псевдолімфома, інтерстиційна пневмонія, альвеолярний фіброз легенів, гломерулонефрит, синдром Рейно, рецидивуюча гіпергаммаглобулінемічна та криоглобулінемічна пурпура, виразково-некротичний васкуліт, поліневрит, цереброваскуліт). Оскільки хворобу та синдром Шегрена ще визначають як «сухий» синдром, найбільш значущими клінічними проявами є комбінація сухості та секреторної недостатності слизових оболонок різного ступеня тяжкості.

Імунодіагностика. Визначають у крові рівень специфічних аутоантитіл SSA/R0 та анти-SSB/La методами ELISA, кількісного імуноелектрофорезу, імуноблотингу або методом радіальної імунодифузії — в цільній слині, сечі та розведений 1:10 сльозовій рідині. Велике значення має імуногістохімічний аналіз уражень слинних та сльозових залоз: визначення наявності антигенів SSA/R0 та SSB/La у протоках залоз, лімфоцитарних інфільтратів з активних клітин, утворення в залозах нових гермінативних центрів. Неспецифічними критеріями є висока ШОЕ, лейкопенія, гіпергаммаглобулінемія (80—90%), наявність РФ та АНФ (переважно крапельного світіння), гіперпродукція ЦІК, ІЛ-6 та його розчинних рецепторів, криоглобулінемія, відсутність споживання комплементу.

Лікування. Сучасні напрямки лікування ХШ нещодавно були підсумовані R. Jonsson (1999): 1) призначення статевих гормонів; 2) супресія прозапальних цитокінів; 3) приймання антизапальних цитокінів; 4) регуляція функцій Т-лімфоцитів; 5) індукція/посилення (перорально) толерантності до анти-R0/La; 6) локальна генна терапія. З'явилися певні дані щодо позитивного ефекту лікування HIV¹⁺-хворих зидовудином. За відсутності ознак системності використовують невеликі дози ГКС (5–10 мг преднізолону) у поєднанні з амінохіноліновими препаратами (плаквенілу 0,4 г або 0,25 г делягілу) протягом багатьох років. За умов прогресування захворювання терапію посилюють за рахунок хлорбутину (6–14 мг на тиждень). При дуже активному перебігу захворювання можливе проведення пульс-терапії преднізолоном та циклофосфаном (1 г одноразово). Якщо захворювання ускладнюється некротизуючим васкулітом, використовують екстракорпоральні методи: плазмаферез, подвійну фільтрацію плазми, кріоадсорбцію. Важливе значення має місцева антибактеріальна, замісна та трофічна терапія порушень секреції залоз.

ХВОРОБА БЕХЧЕТА

Хвороба Бехчета (ХБ) — хронічне запальне захворювання аутоімунної природи з полісистемним ураженням невідомої етіології. Етіологія відома ще з часів Гіппократа, але детальний опис було зроблено турецьким дерматологом Бехчетом у 1937 р. Поширеність хвороби варіює залежно від географічної зони. Максимальну захворюваність спостерігають у Китаї, Японії, Кореї, Ірані та Туреччині — 1 випадок на 10 000 населення, тоді як у країнах Європи та Америки вона у 100 разів менша. Співвідношення чоловіків та жінок також залежить від регіону, найтяжчий перебіг — у чоловіків-турків. Спеціально створена міжнародна група запропонувала наступні діагностичні критерії ХБ (1990): рецидивні виразки ротової порожнини; рецидивні виразки статевих органів; ушкодження очей (увеїт, ретинальний васкуліт); різноманітні ураження шкіри; позитивний тест патергії (своєрідна пустульозна реакція на укол, що проявляється протягом 24–48 год). Значну увагу привертають також форми хвороби із залученням нервової системи (нейро-Бехчет) та кишечнику.

Етіологія та імунопатогенез. Серед етіологічних гіпотез є дані про вірусну та бактеріальну природу захворювання. Деякі дослідники в ЦІК-хворих з ХБ знайшли антиген MSV-1 вірусу простого герпесу, а в лімфоцитах хворих виявлено HSV-1, який, на їхню

думку, не є прямою причиною хвороби, але може сприяти патологічній проліферації лімфоцитів. Значну увагу приділяють різним видам та серотипам стрептокока: *S. salivarius*, *sanguinis*. Доведено, що в хворих стрептокок (меншою мірою *E.coli*) може модулювати зв'язування, але не процесинг антигену моноцитами, впливаючи на їхню подальшу взаємодію з Т-лімфоцитами, посилюючи продукцію γ -ІНФ. Для ХБ характерна аномальна відповідь Т-клітин на бактеріальні суперантигени стафілокока: значне посилення ІНФ-продукції за наявності аномальної передачі сигналу від моноцитів до лімфоцитів за рахунок можливого порушення зв'язку $CD3^+$ -рецептора з костимулюючими молекулами. Додаткові підтвердження отримала гіпотеза антигенної мімікрії. Встановлено, що пептиди деяких серотипів *S. sanguinis* перехресно реагують з білками теплового шоку 65kD мітохондрій людини, бо мають з ним 4 повністю подібних епітопи. Т. Lehner (1997) вважає можливим використання проліферативної відповіді $\gamma\delta^+$ -Т-клітин на ці пептиди як специфічного лабораторного тесту в діагностиці ХБ, оскільки цей зв'язок було переконливо експериментально підтверджено.

ХБ тісно асоційована з визначеними антигенами ГКС—HLA-B5 та HLA-B51. Дані щодо зв'язку з антигенами класу II є більш суперечливими. Різні дослідники вказують на DRw52, інші заперечують подібний зв'язок. Несприятливими є комбінації HLA-B5 + DR7 або DRw52, при яких ризик розвитку захворювання різко підвищується. Додатково про генетичну детермінованість хвороби свідчать сімейні випадки захворювання.

Найважливішу роль в імунопатогенезі ХБ відіграють порушення клітинної імунної відповіді (З.Алекберова, 1997). У периферійному кровообігу зареєстровано значне підвищення рівня циркулюючих $\gamma\delta^+$ -Т-клітин, які належали до субпопуляції цитотоксиків ($CD8^+$) та ПК-клітин ($CD56^+$), зменшення значення $CD4^+/CD8^+$. У цілому клітинна відповідь демонструє дисбаланс Th1/Th2 з домінуванням Th2 (сингел переважно ІЛ-4, -10, -13), але ця диспропорція легко усувається додаванням γ -ІНФ, рівень якого підвищується в неактивну фазу, що також свідчить на користь вірусної природи захворювання. Як маркер активності хвороби також пропонують визначення рецепторів до ПНФ-(ПНФR-75). Аналогічно для уражень шкіри характерна наявність великої кількості $CD4^+$, менше $CD8^+$, які у відповідь на антигени стрептокока презентують $\alpha\beta^+$ рецептори, виробляючи значну кількість ІЛ-8, ПНФ- α та перфोरину. Патогномонічні для ХБ вогнища патергічної реакції шкіри також містять Т-клітини ($CD4^+$, $CD45R0$) та моноцити/макрофаги, з них близько 50%

активованих клітин, а в самому місці уколу — невелику кількість активних нейтрофілів. Серйозними наслідками ХБ, які призводять до інвалідності, є ушкодження очей та нервової системи. Імунологічна основа ретинального васкуліту — місцева відповідь активованих ($CD4^+CD25^+$) Т-клітин на специфічні ретинальні антигени (S ang, його похідне — М-пептид та IRBP на першому, доклінічному, етапі уражень), інфільтрація плазматичними та В-клітинами, але можуть мати значення також антикардіоліпінові антитіла (АКА). Останні (переважно М-класу) було виявлено в спинномозковій рідині хворих з нейро-Бехчетом і асоціювалися з підвищеним рівнем ІЛ-6 та експресії його гена, що нормалізувалися після ліквідації клінічно маніфестного загострення. При ХБ спостерігається переважне підвищення рівня IgA в крові, а в слині рівень його дуже низький, що може бути однією з причин появи виразок. Крім цього, IgA у своїй полімерній, секреторній формі в крові більшою мірою пов'язана з IgA-Гс-рецепторами $CD4^+$ - та $CD8^+$ - клітин, що супроводжується відносним підвищенням вмісту IgA-В-клітин. Таким чином, виникнення виразок є не лише наслідком абсолютної недостатності IgA в секретах, але і результатом порушеної імунної відповіді IgA-вмісних Т-цитотоксиків з формуванням імунопатологічних реакцій, а появою виразок слизових оболонок. Для ХБ характерна II типу висока активність нейтрофілів: посилений фагоцитоз, хемотаксична активність і високий рівень ферментів клітинної мембрани, ймовірно, внаслідок великої кількості ЦИК у крові.

Імунодіагностика. Специфічних маркерів на виявлено. Вищеописані маркери пропонуються окремими дослідниками і значного поширення ще не набули.

Лікування. В активну фазу хвороби використовують ГКС (преднізолон по 10—15 мг на добу). Основне місце посідають цитотоксичні препарати: циклофосфан (5 мг/кг на добу), хлорамбуцил (0,1—0,2 мг/кг), імуран (2—2,5 мг/кг), які призначають протягом року з наступним переходом на підтримувальні дози. При тяжких ретинальних васкулітах, нейро-Бехчеті є досвід застосування циклоспорину А (5 мг/кг на добу), але з помірною ефективністю та кращими результатами при його одночасному використанні з ГКС. Існують повідомлення про позитивні результати застосування профілафу (такролімусу, або FK-506), механізм дії якого подібний до такого в циклоспорину А. Враховуючи можливий вірусний генез хвороби, роблять спроби відповідної терапії ацикловіром з подальшим призначенням γ -ІНФ. Для профілактики тромботичних ускладнень (особливо при ураженні очей) використовують варфарин, низькомолекулярні гепарини.

РОЗДІЛ 26. КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ВАСКУЛІТУ

Системний васкуліт (СВ) — гетерогенна група захворювань, основною ознакою яких є запалення судин із розвитком ішемічних змін у відповідних органах і тканинах. Клінічні прояви СВ залежать від типу, розміру і локалізації уражених судин, тяжкості супутніх запальних порушень.

Васкуліт може виникати без базової патології і становити групу первинних СВ або асоціюватися з різними інфекційними та соматичними хворобами — це вторинні СВ. Васкуліти бувають локальними з ураженням судин одного органа, але частіше зустрічаються генералізовані, які спричинюють ушкодження декількох органів. Запалення судинної стінки може призводити до сегментарного пошкодження судини, зумовлюючи розвиток стенозу й оклюзії чи утворення аневризм.

Сучасна класифікація СВ ґрунтується на розподілі розмірів ураження судин, що дає змогу також враховувати етіологію, провідні механізми розвитку, морфологічні зміни, різноманітну клініку цих хвороб. Запропоновано узагальнену класифікацію на основі даних К. Chakravarty, 1996, R.J. Alpern (1995, 2000) та власних спостережень з урахуванням МКХ-10.

КЛАСИФІКАЦІЯ СИСТЕМНОГО ВАСКУЛІТУ

1. Системний васкуліт з переважним ураженням великих судин еластичного типу (гігантоклітинні, гранулематозні)

1.1. Первинні мононуклеарозалежні

- Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) — М 31.4
- Скроневий артеріїт (хвороба Гордона) — М 31.6
- Ізольований ангіїт ЦНС — 167.7

1.2. Вторинні аортити

- Ревматоїдний — М 05.3*
- Туберкульозний — А 18.8*
- Сифілітичний — А 52.0*

2. Системний васкуліт з переважним ураженням судин середнього калібру еластично-м'язового типу (фібриноїдний некроз, макрофагально-лімфоцитарні інфільтрації, тромбози, некроз)

2.1. Первинні антитілозалежні

- Облітеруючий тромбангіїт (хвороба Бюргера) — 173.1
- Хвороба Кавасакі — М 30.3

- 2.2. Первинні, асоційовані з імунними комплексами
 - Вузликочий поліартеріїт — М 30.0
- 2.3. Вторинні, асоційовані з імунними комплексами
 - Васкуліти після вірусного гепатиту В — В 94
 - ВІЛ-асоційовані — В 22.7
3. Системний васкуліт з переважним ураженням судин середнього та малого калібру (некротичні, гранулематозно-еозинофільні, лейкоклістичні, лімфотоксичні, еозинофільні)
 - 3.1. Первинний, асоційований з антитілонейтрофільно-цитоплазматичними антитілами
 - Гранулематоз Вегенера — М. 31.3
 - Синдром Чога—Стросс — М 30.1
 - Мікроскопічний поліангіїт — М 30.8
 - 3.2. Первинний, зумовлений антиендотеліальними клігінофіксованими антитілами
 - Хвороба Бехчета — М 35.2
 - Хвороба Шегрена — М 35.0
 - 3.3. Первинний імунотоксичний
 - Гіпокомплементарний васкуліт — D 84.1
 - Нейтрофільно-макрофагальний гіпоапоптозний васкуліт — М 31.9
 - 3.4. Вторинний, антитілозалежний
 - Уртикарний васкуліт — L 50.8
 - 3.5. Вторинний, асоційований з імунними комплексами
 - Вовчаковий васкуліт — L 93.2
 - Склеродермічний васкуліт — М 34.8
 - Ревматоїдний васкуліт — М 05.2
 - Вузликоча еритема — L 95.1
 - ВІЛ-індуковані — В 22.7
 - ЦМВ-індуковані — В 25.9
 - Туберкульозні — А 18.4
 - Хламідійні — А 56.8
 - Інші інфекційні (бореліоз, сальмонельоз, мікоз) — В 94
 - Медикаментозний — Т 88.6
 - Поствакцинальна хвороба — Т 86
 - Паранеопластичний — С 80
4. Системний васкуліт з переважним ушкодженням дрібних судин, артеріол та капілярів (некротичні, проліферативно-фібробластичні, лейкоклістичні)
 - 4.1. Первинний, асоційований з клітинами до базальних мембран
 - Синдром Гудпасчера — N 00.2
 - 4.2. Первинний, асоційований з антинейтрофільно-цитоплазматичними антитілами — N 01

- Хронічний прогресуючий (“півмісяцевий”) гломеруло-нефрит
- 4.3. Первинний, асоційований з імунними комплексами
 - Геморагічний васкуліт (хвороба Шенляйна—Геноха) — **D 69.8**
 - Змішана есенціальна криоглобулінемія — **D 89.1**
 - Шкірний лейкокластичний васкуліт — **L 95.9**
- 4.4. Вторинні, асоційовані з фіксованими антитілами
 - Медикаментозний васкуліт — **T 88.6**
 - Паразитарний васкуліт — **B 94**
- 4.5. Вторинні, асоційовані з імунними комплексами (лейкокластичні)
 - Системний васкуліт після вірусного гепатиту С, С+В — **B 94**
 - Постінфекційний (бактеріальні) васкуліт — **B 94**
 - Медикаментозний васкуліт — **T 88,6**

Загальна щорічна захворюваність на СВ у світі наближається до 50 випадків на 1 млн населення, а за останні 10 років підвищилася в 4—5 разів і становить 42—56 уперше виявлених випадків на 1 млн населення на рік. На жаль, в Україні немає національного реєстру СВ, над чим слід працювати, оскільки кількість клінічних знахідок значно збільшилася за останні роки.

Перші спроби пояснити причини того чи іншого захворювання з групи СВ було зроблено в 30—40-х роках ХХ сторіччя. Основного значення надавали мікобактерії туберкульозу, блідій трепонемі, стрептококу, неінфекційним факторам (артеріальній гіпертензії, медикаментозній алергії). Етіологія більшості первинних СВ до цього часу не з'ясована, але вважають, що багато факторів зовнішнього середовища можуть ініціювати розвиток запалення судин різного калібру. Для різних видів СВ встановлено провідний вплив певних чинників, але головне значення мають різноманітні інфекційні збудники: у першу чергу — вірусні (віруси гепатитів (HAV, HBV, HCV), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна—Барр (EBV), простого герпесу (HerpSV), респіраторно-синцитіальний (RcV), парвовірус В19 (PVB19), вірус імунодефіциту людини (HIV, BII), пікорнавірус (PV)). Так, у більшості хворих на вузликотий поліартеріїт виявляють серологічні і клінічні ознаки інфекції, зумовленої вірусом гепатиту В (40—90 % випадків). Є вагомі докази того, що вірус гепатиту С відіграє важливу роль у розвитку криоглобулінемічного васкуліту — есенціальної змішаної криоглобулінемії. Обговорюється етіологічне значення інших вірусів у розвитку СВ.

ВІЛ-індуковані васкуліти не дуже поширені. Їхніми причинами у ВІЛ-інфікованих хворих можуть бути, крім ВІЛ, також опортуністичні інфекції (цитомегаловірус, інші герпетичні віруси, паразити, гриби). Розрізняють чисто цитомегаловірусні васкуліти у хворих з імуносупресією (трансплантація органів, лікування цитостатиками, променева терапія), які проявляються ушкодженнями травної системи, шкіри, центральної нервової системи.

Лейкоцитарний васкуліт часто розвивається під дією стрептококової, стафілококової, ерсиніозної, туберкульозної, хламідійної, салмонельозної інфекцій, а також при бруцельозі, клепсіельозі, кампілобактеріозі, бореліозі, мікоплазмозі, грибкових інфекціях. При деяких із цих інфекцій виникає вузликова еритема. У хворих на гранулематоз Вегенера розвитку захворювання або його загостренню передують бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів, особливо спричинена золотистим стафілококом.

Обговорюється роль інфекції в розвитку гігантоклітинного артериту та хвороби Такаюсу. Наприклад, є дані про те, що у хворих на гігантоклітинний артерит значно частіше, ніж у нормі, спостерігають ознаки різних інфекцій (вірусів параінфлюенції, Епштейна—Барр, респіраторно-синцитіального, герпесу простого). Не виключається участь туберкульозної інфекції в розвитку неспецифічного аортоартеріту. Пряма дія туберкульозної інфекції на стінку судини майже виняток, але ушкодження медії, іншими може бути наслідком неспецифічної реакції на антигени мікобактерії туберкульозу. В осіб із хворобою Такаюсу виявлено значно вищі титри порівняно з контролем сироваткових антитіл до білка теплового шоку, який міститься в мікобактеріях туберкульозу. Можливо, цей антиген володіє перехресною активністю і відіграє певну роль у розвитку запального процесу в артеріальній стінці.

Частою формою васкулітів, пов'язаних з інфекціями, є васкуліт дрібних судин шкіри (лейкоцитокластичний шкірний васкуліт), включаючи геморагічний васкуліт. Його розвиток супроводжується ринноманітними бактеріальними (частіше грампозитивними мікроорганізмами), вірусними інфекціями, паразитарними інвазіями (аскаридоз, стронгілоїдоз та філяріатоз), вірусами. Аналізуючи патомодію інфекційного агента й організму, необхідно вказати, що при ньому різноманітні клінічні прояви інфекцій СВ розвиваються не часто. Ймовірно, що імунологічна відповідь організму, тропність інфекційного агента до певних тканин, гемодинамічні особливості органа мають важливе значення в ушкодженні клітин-мішеней за умов СВ.

Важливою причиною васкуліту дрібних судин є гіперчутливість до різноманітних лікарських препаратів (сульфаніламідні, антибіотики, антитуберкульозні, антивірусні засоби, нітрофурани, анальгетики тощо). Вважають, що медикаментозна гіперчутливість може індукувати не тільки доброякісний шкірний, але і системний некротизуючий васкуліт, який є проявом вузликового та мікроскопічного поліартеріїту. Інколи СВ розвивається після вакцинації. Найчастіше вакцинальну хворобу з проявами СВ спричинюють вакцини проти кашлюку, правцю, кору, поліомієліту, дифтерії, грипу тощо. Може виникнути уртикальний васкуліт у результаті проведення специфічної імунотерапії.

До потенційних тригерних факторів належать такі токсини: солі ртуті, свинцю, наркотичні речовини, вуглецю оксид, силікатний порошок тощо. Гіперчутливість до компонентів тютюну також може бути причиною облітеруючого тромбангіїту. Провокуючим фактором розвитку СВ є дія холоду. У 40 % усіх хворих на СВ посилюються клінічні прояви за умов впливу кріофактора (вторинні інфекційні, медикаментозні СВ, хвороба Бюргера, Такаюсу, сполучнотканинні СВ тощо). Хронічні переохолодження, гостра холодова травма можуть провокувати кріоглобулінемії.

Все частіше обговорюється значення генетичної схильності при деяких формах СВ (гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліартеріїт, хвороба Бехчета й особливо хвороба Такаюсу). Отримано дані про помірно збільшену частоту носійства деяких антигенів I та II класів ГКГ у хворих на СВ. Ці дані наведено в табл. 44. Виявлено й інші генетичні особливості у хворих на СВ: поліморфізм генів, які кодують синтез антинейтрофільно-цитоплазматичних антигенів (АНЦА) і їхніх фізіологічних інгібіторів (α_1 -антитрипсин). Відомо, що деякі алелі генів, які відповідають за синтез інгібіторів протеаз, асоціюються з гіперпродукцією АНЦА, а генетично зумовлене порушення балансу протеїназа — антипротеїназа може сприяти як синтезу АНЦА, так і посиленню тканинного пошкодження, спричиненого протеїназою 3, за аналогією до прогресуючого ураження печінки і легенів у хворих з дефіцитом α_1 -антитрипсину.

Доведено імуногенетичну схильність хворих на гігантоклітинний скроневий артеріїт, який асоціюється з наявністю в них антигену HLA-DR4. При цьому захворюванні аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів ДНК, виділених з HLA-DR, супроводжується зміною послідовності 5 амінокислот, що призводить до генетично закріпленої зміни молекули. Цікаво, що ревматоїдний артрит асоціюється з тими самими варіантами HLA-DR4, що й гігантоклітинний скроневий артеріїт.

Таблиця 44. Імуногенетичні маркери системи HLA хворих із системними васкулітами

| Форми васкулітів | Антигени системи HLA |
|--|--|
| Гранулематоз Вегенера | HLA-B7, -B8, -DR2, -DQw7 |
| Мікроскопічний поліартеріїт | HLA-DQw7 |
| Хвороба Кавасакі | HLA-Bw22 (в Японії) |
| Геморагічний васкуліт (хвороба Шенляйна—Геноха) | HLA-Bw51 (у США) |
| Хвороба Бехчета | HLA-B51, DRw52 |
| Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) | HLA-A10, -B5, -B8, -DR2, -Bw52 |
| Гігантсклітинний артеріїт (хвороба Гордона) | DR4, MB3 (Північна Америка) Bw52 (Японія) HLA-DR4 (BI* 0401 або BI*0404/8) |
| Облітеруючий тромбангіїт (хвороба Бюргера) | HLA-A9, -B5, HLA-DR4 |

Згідно з сучасними уявленнями в розвитку СВ одночасно беруть участь декілька (імунозалежних та неімунозалежних) патологічних процесів. Ми умовно виділили основні патогенетичні механізми, які можуть визначити клінічні та діагностичні особливості тієї чи іншої форми СВ.

Встановлено генетичну схильність до розвитку неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаясу), що підтверджується виявленням його в сім'ях хворих і в однойцевих близнюків. З'ясовано зв'язок хвороби Такаясу з HLA-A10, -B5, -Bw52, -Dw12, -DR2, -DQw1. Наявність HLA-Bw52 у цих хворих (у японській популяції) часто супроводжується ураженням аортального клапана і міокарда лівого шлуночка.

Провідними імунопатологічними процесами СВ є імунокомплексні, асоційовані з нейтрофільно-цитоплазматичними, клітинними органоспецифічними антитілами, лімфоцитарно-макрофагальні механізми.

Значне місце в розвитку СВ належить імунним комплексам (ІК). Ще в 50-х роках ХХ сторіччя С.С. Cochrane та F. Dixon довели їхню роль у виникненні СВ на моделі імунізації чужорідним білком, що супроводжується зниженням концентрації антигену в крові тварин, збільшенням титрів специфічних антитіл, утворенням високих рівнів ЦІК та розвитком гіпокомплементемії. Найчастіше цей патогенетичний вид СВ пов'язаний з прийманням медикаментів, інфекціями, системними захворюваннями сполучної тканини. Так,

у хворих на ревматоїдний васкуліт — високий рівень ревматоїдного фактора, наявність кріоглобулінів з ревматоїдним фактором, зниження активності комплементу. У хворих на геморагічний васкуліт до складу ЦИК входить IgA, який є комплементактивуючим фактором альтернативного шляху. Крім того, відомо, що в таких хворих підвищений синтез в основному IgA₁-ізомеру, який також має вигляд ревматоїдного фактора або макромолекулярних агрегатів та сироватковим фібронектином. В IgA₁ змінюється O-глікозилювання 5 амінокислотних залишків, що подовжує період циркуляції IgA-полімерів та IgA-вмісних ЦИК у кровноносному руслі. Часто у хворих на імунокомплексні васкуліти виявляють кріоглобуліни, які здатні підтримувати хронічне запалення шляхом активації системи комплементу та моноцитів. Так, особливо часто кріоглобуліни виявляють у хворих на СЧВ, хворобу Шегрена. Крім того, виділяють окремий вид СВ, при якому ушкоджуються дрібні судини — есенціальна змішана кріоглобулінемія (кріоглобулінемічний васкуліт). Ушкодження ендотеліоцитів ЦИК відбувається внаслідок високої експресії на їхніх мембранах рецепторів до C3-компонента комплементу та Fc-фрагментів імуноглобулінів.

Провідне місце в розвитку СВ належить антитілозалежним процесам. Велику увагу приділяють АНЦА — гетерогенній популяції аутоантитіл, які реагують з різними ферментами цитоплазми нейтрофілів, у першу чергу з протеїназою-3 і мієлопероксидазою, рідше з лактоферином, катепсином G тощо. Уперше в 1982 р. у хворих з ідіопатичним гломерулонефритом були виявлені антитіла, які дають специфічну флюоресценцію з цитоплазматичними структурами нейтрофілів, пізніше вони були виявлені в сироватці хворих на гранулематоз Вегенера. Особливо важливого значення надають антитілам, які реагують з протеїназою-3 і мієлопероксидазою. Вони є не тільки серологічними маркерами гранулематозу Вегенера, синдрому Чога—Стросс, мікроскопічного поліангіїту, а й відіграють важливу роль у патогенезі цих захворювань. Встановлено, що протеїназою-3 і мієлопероксидаза експресуються на мембрані нейтрофілів та ендотеліальних клітин за умов стимуляції прозапальними цитокінами, такими як ПНФ- α і ІЛ-8, або в процесі прискороного апоптозу нейтрофілів. Зв'язування АНЦА з мембраноасоційованими формами протеїнази-3 (і мієлопероксидази) спричинює низку ефектів, які потенціюють функціональну активність нейтрофілів і патологічну активацію ендотелію, продукцію азоту оксиду, гіперекспресію молекул адгезії, синтез ІЛ-8, адгезію нейтрофілів до ендотелію, їх хемотаксис, дегрануляцію, респіраторний вибух, а також продукцію тканинного фактора і тромбомодуліну, які зумовлюють розвиток

гіперкоагуляції на фоні судинного запалення. Так, при гранулематозі Вегенера гіперекспресія протеїнази-3 на мембрані нейтрофілів та її зв'язування через F(ab)2-фрагмент відповідних антитіл призводить до додаткової активації цих клітин з викидом активних кисневих радикалів, лізосомних ферментів, що ушкоджує ендотеліоцити з посиленням адгезивних процесів на них та експресії E-селектину. Відомо, що різна чутливість до дії АНЦА може бути пов'язана також з поліморфізмом Fc-рецепторів на нейтрофілах щодо авідності зв'язування з різними субкласами IgG. Інший механізм дії АНЦА характеризується їхнім впливом на ендотеліоцити. Під впливом прозапальних цитокінів відбувається експресія протеїнази-3 на мембрані ендотеліоцитів, з якою зв'язується АНЦА, та індукція антигенозалежної клітинної цитотоксичності з експресією E-селектину та судинної молекули адгезії-1 (VCAM-1). Це забезпечує прилипання нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів і їхній перехід через судини в тканини. Встановлено перехресну реактивність АНЦА з мембранними лейкоцитарними та ендотеліальними глікопротеїдами. Лейкоцитарний білок h-lamp-2, який має велике значення в розвитку тканинного фіброзу, виконує функцію рецепторів для селектинів, є ідентичним мембранному лейкоцитарному глікопротеїду (gp 170/80—110). Отже, АНЦА можуть активно взаємодіяти з цим рецептором, підтримуючи хронічне запалення.

Окрім з АНЦА важливого значення в патогенезі СВ надають антиендотеліальним антитілам (АЕА), які можуть ушкоджувати клітини шляхом комплементозалежного цитолізу або антигенозалежної цитотоксичності та модулювати функціональну активність ендотеліоцитів. Встановлено, що АЕА розпізнають цитокініндуковані детермінанти на мембрані ендотелію. Вони є двох видів: одні лізують клітини ендотелію в присутності γ -ІНФ, а інші — у присутності ІЛ-1 та ПНФ- α . Цікаво, що АНЦА здатні до перехресної взаємодії з ендотелієм, тобто проявляють активність АЕА.

Обговорюється роль антитіл до фосфоліпідів, які можуть бути маркерами ендотеліального ушкодження і брати участь у розвитку тромботичних ускладнень у хворих із СВ. Є дані про взаємозв'язок між АЕА й антитілами до фосфоліпідів (АФЛА). Так, у хворих з антифосфоліпідним синдромом високі титри АЕА. Встановлено перехресну реактивність АФЛА з компонентами ендотеліальних клітин (гепаринсульфатом, тромбомодуліном, білком C/S), які впливають на систему коагуляції.

Під час морфологічного дослідження виявлено гранулематозні ураження (гранулематоз Вегенера, артеріт Такаюса, гігантоклітинний

скроневої артерії) та інфільтрації Т-лімфоцитами, макрофагами і нейтрофілами судинної стінки, що свідчить про важливу патогенетичну роль клітинних імунологічних реакцій у розвитку СВ. Цитотоксичні Т-лімфоцити можуть ушкоджувати ендотеліоцити при розпізнаванні алогенних агентів системи HLA, що значно активує маркери I, II та III класів цієї системи. Цей механізм розвитку СВ спостерігається при трансплантаційній хворобі. Т-Клітинну проліферативну активність можна простежити у хворих на гранулематоз Вегенера. У цьому разі встановлено інфільтрацію інтерстицію респіраторного тракту CD4⁺-лімфоцитами, підвищення рівня неоптерину, кількості CD25⁺-лімфоцитів, HLA-DR⁺-лімфоцитів, розчинних рецепторів до IL-2 та ПНФ- α . Запальні клітинні інфільтрати при виразковому васкуліті, неспецифічному аортоартеріїті, скроневою артеріїті складаються з активованих CD4⁺-Т-клітин та макрофагів. У більшості хворих із СВ відзначено переважання синтезу IL-1, ПНФ- α , IL-2, IL-6, γ -ІНФ, хемокінів — клітинних медіаторів імунної відповіді, які можуть впливати на його розвиток та прогноз.

Основна мішень при СВ — це ендотеліальні клітини судинного русла, активація й ушкодження яких є найбільш важливим наслідком імунопатологічного процесу в таких хворих. Ендотеліоцит є мішенню для цитокінів, які активно виділяються при СВ, і одночасно сам продукує ці біологічно активні сполуки, які підтримують запалення в судинах. Існують три шляхи ушкодження ендотеліоцитів у судинах: фокальний некроз, їхнє оголення, дисфункція. Встановлено, що ендотеліоцит може виступати антигенпрезентуючою клітиною, яка здатна спровокувати імунну відповідь, спрямовану проти компонентів судинної стінки. Ендотеліальні клітини експресують на своїй мембрані широкий спектр молекул адгезії, що в свою чергу сприяє адгезії до цих клітин і трансендотеліальній міграції нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів. Маркерами ушкодження ендотеліоцитів є фібрoneктин та фактори Віллебранда, які тісно взаємодіють з тромбоцитами. Одним із додаткових механізмів судинного ушкодження при СВ може бути механізм, пов'язаний з порушенням апоптозу макрофагів/нейтрофілів.

У розвитку судинного запалення, особливо в ранній його фазі, активно беруть участь тромбоцити. Ці клітини продукують велику кількість вазоактивних, хемотаксичних, тромбогенних та фібринолітичних засобів, які можуть визначити характер перебігу СВ, розвиток його ускладнень. При цьому значно активується система комплементу та нейтрофіли, які визначають ступінь ушкодження тканин.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ДІАГНОСТИКА ОСНОВНИХ ВИДІВ СИСТЕМНОГО ВАСКУЛІТА

Клініка СВ досить різноманітна і визначається розташуванням та розміром судин. Діагностика СВ ґрунтується на клінічних, інструментально-лабораторних, імунологічних, морфологічних, біохімічних та інструментальних дослідженнях.

Існують міжнародні основні критерії діагностики певних видів СВ, яких варто дотримуватися для встановлення діагнозу, використовуючи і додаткові дані, які поглиблюють розуміння етіології, патогенезу, прогнозу перебігу хвороби. Критерії діагностики для вузликowego поліартеріїту наведено в табл. 45.

Для хвороби (гранулематозу) Вегенера характерні наступні критерії (див. табл. 46).

Синдром Чега—Стресс встановлюють на основі діагностичних критеріїв, які вказані в табл. 47.

Діагноз гігантоклітинного артеріїту — хвороби Хортон — можна встановити за допомогою діагностичних критеріїв, які вказані в табл. 48.

На основі міжнародних критеріїв діагностики неспецифічного артеріїту — хвороби Такаюсу (див. табл. 49) — можна встановити такий діагноз.

Діагноз хвороби Кавасакі встановлюють за допомогою певних критеріїв (див. табл. 50).

Хворобу Бехчета діагностують згідно з міжнародними критеріями її діагностики (див. табл. 51).

Геморагічний васкуліт (хворобу Шенляйна—Геноха) діагностують на основі діагностичних критеріїв, вказаних у табл. 52.

Для виявлення есенціального кріоглобулінемічного васкуліту слід використовувати специфічні діагностичні критерії (див. табл. 53).

Загальними лабораторними ознаками СВ є анемія, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, еозинофілія. Спостерігається незначне підвищення рівня печінкових ферментів. Гіпергаммаглобулінемія часто відображає ступінь аутоагресії СВ. Зміни в сечі є несприятливим прогностичним показником розвитку СВ. Зміни в коагулограмі з ознаками гіперкоагуляції характерні для СВ. Морфологічні дослідження використовують як провідні у встановленні діагнозу СВ. Гістологічний аналіз ушкоджених ділянок шкіри, нирок, легенів виявляє зміни, специфічні для певних видів СВ. За допомогою імунофлюоресцентного аналізу можна виявити в клітинах-мішенях при СВ фіксовані імунні комплекси: комплементзалежні (C3R) та комплементфіксовані (за C3R). Проведення мікробіологічних досліджень має важливе значення

Таблиця 45. Діагностичні критерії вузликового поліартеріїту (R.W. Lightfoot і співавт., 1990)

| Критерії | Визначення |
|--|---|
| Схуднення більше ніж на 4 кг | Зниження маси тіла на 4 кг і більше з початку захворювання, що не пов'язано з особливостями харчування |
| Сітчасте ліведо | Регіонарні зміни судинного малюнка шкіри на кінцівках і тулубі |
| Больові відчуття в яечках | Відчуття болю в яечках, не пов'язаного з інфекцією, травмою тощо |
| Міалгії: слабкість чи болючість у м'язах нижніх кінцівок | Дифузні міалгії (включаючи поперекову ділянку) чи слабкість і болючість у м'язах нижніх кінцівок |
| Мононеврит чи полінейропатія | Розвиток відповідних неврологічних проявів |
| Діастолічний тиск > 90 мм рт. ст. | Підвищення артеріального тиску |
| Підвищення рівня сечовини чи креатиніну в крові | Вміст сечовини > 14,4 ммоль/л або креатиніну > 133 ммоль/л, що не пов'язано з дегідратацією чи обструкцією сечовивідних шляхів |
| Вірус гепатиту В | Наявність поверхневого антигену вірусу гепатиту В чи антитіл до нього в сироватці крові |
| Артеріографічні зміни | Аневризми чи оклюзії вісцеральних артерій на ангіограмі, не пов'язані з атеросклерозом, фібром'язовою дисплазією та іншими судинними захворюваннями |
| Біопсія дрібних та середніх артерій | Гранулоцитарна та мононуклеарно-клітинна інфільтрація, некротичні зміни в шарах стінки судин під час морфологічного дослідження |

для встановлення морфології збудників та призначення специфічної терапії у хворих на СВ.

При СВ підвищується рівень білків запалення: СРБ, фібриногену, амілоїду А тощо.

При більшості первинних і вторинних СВ виявляють підвищений рівень ЦІК. При вторинних СВ, зокрема пов'язаних із системними хворобами сполучної тканини, спостерігають різні види РФ. Часто

Таблиця 46. Діагностичні критерії гранулематозу Вегенера (R.Y. Leavitt і співавт., 1990)

| Критерії | Визначення |
|---|---|
| Запалення порожнини носа та рота | Виразки у порожнині рота; гнійні або кров'янисті виділення з носа |
| Зміни, виявлені під час рентгенологічного дослідження легенів | Вузлики, інфільтрати або каверни |
| Зміни в сечі | Мікрогематурія (<5 еритроцитів у полі зору) або накопичення еритроцитів в осаді сечі |
| Біопсія | Ознаки гранулематозного запалення в стінці артерій або в периваскулярному та екстраваскулярному просторах |

Таблиця 47. Діагностичні критерії синдрому Чера—Стросс (Alarcon—D.Segovia, 1999)

| Критерії | Визначення |
|--------------------------------------|---|
| Астма | Утруднене дихання чи дифузні хрипи на вдиху |
| Еозинофілія | Еозинофілія > 10 % при підрахуванні лейкоцитів |
| Алергія в анамнезі | Сезонна алергія (алергійний риніт) чи інші алергічні реакції (харчова, контактна) за винятком медикаментозної |
| Мононевропатія | Мононевропатія, поліневропатія за типом рукавиць (панчох) |
| Легеневі інфільтрати | Мігруючі або транзиторні легеневі інфільтрати, що виявляються під час рентгенологічного дослідження |
| Ураження приноскових пазух | Біль у приноскових пазухах чи зміни під час рентгенологічного дослідження |
| Позасудинні еозинофільні інфільтрати | Накопичення еозинофілів у позасудинному просторі (за даними біопсії) |

СВ супроводжується гіпокомплементемією, яка характерна для імуннокомплексного синдрому. Кріоглобуліни виявляють при СВ, але високий їхній рівень — у хворих на есенціальний змішаний кріоглобулінемічний васкуліт.

Таблиця 48. Діагностичні критерії гігантоклітинного артеріїту (хвороби Хортона; G.G. Hunger і співавт., 1990)

| Критерії | Визначення |
|--------------------------------------|---|
| Початок захворювання у віці 50 років | Розвиток симптомів захворювання в осіб віком понад 50 років |
| “Новий” головний біль | Виникнення головного болю, який раніше не турбував хворого, чи зміни його характеру і(або) локалізації |
| Симптоми скроневої артерії | Чутливість під час пальпації чи зниження пульсації скроневих артерій, пов’язана з атеросклерозом шийних артерій |
| Збільшення ШОЕ | Збільшення ШОЕ > 50 мм/год |
| Дані біопсії артерій | Васкуліт з переважною мононуклеарною інфільтрацією чи гранулематозним запаленням, як правило, з багатоядерними гігантськими клітинами, гіперплазія інтими та посилення еластозу |

Таблиця 49. Критерії діагностики неспецифічного аортоартеріїту — хвороби Такааясу (W.P. Arend і співавт., 1998)

| Критерії | Визначення |
|---------------------------|--|
| Вік | Початок захворювання до 40 років |
| Переміжна кульгавість | Слабкість, дискомфорт, біль у м’язах кінцівок під час руху |
| Послаблення пульсу | Зниження пульсації на одній або обох плечових артеріях |
| Різниця АТ | Різниця АТ більше ніж 10 мм рт. ст. на плечових артеріях |
| Аускультативний шум | Наявність шуму під час аускультатії над двома підключичними артеріями або червною аортою |
| Зміни під час ангіографії | Звуження просвіту чи оклюзія аорти, її великих гілок у проксимальних відділах верхніх та нижніх кінцівок, які не пов’язані з атеросклерозом, фібром’язовою дисплазією тощо |

Таблиця 50. Діагностичні критерії хвороби Kawasaki (A. Rauch, E. Hurwitz, 1985)

| Критерії | Визначення |
|--------------------------------|---|
| Гарячка | Підвищена температура тіла протягом 5 днів |
| Зміни з боку слизових оболонок | Двобічна гіперемія кон'юнктиви, зміни з боку слизових оболонок верхніх дихальних шляхів: гіперемія мигдаликів, сухість і набряк губ, малиновий язик |
| Зміни на шкірі | Периферійні відділи кінцівок: набряк, еритема, десквамація шкіри, висип, головним чином на тулубі, поліморфний, але не везикулярний |
| Збільшення лімфатичних вузлів | Шийна лімфаденопатія |

Таблиця 51. Міжнародні критерії хвороби Бехчета (A.V. Klinkhoff et al., 1996)

| Критерії | Визначення |
|--|--|
| Рецидивні звиразкування слизової оболонки порожнини рота | Малі та (або) великі афти, герпетично-формні звиразкування, рецидивні не менше ніж 3 рази протягом 12 міс |
| Рецидивні виразки геніталій | Афтозні або рубцеві звиразкування |
| Ураження очей | Передній увеїт або(і) задній увеїт, клітини в склистому тілі, васкуліт сітківки |
| Ураження шкіри | Вузликоса еритема, псевдофолікуліт або папуло-пустульозний висип, акнеподібні вузлики |
| Позитивний тест "патергії" | Оцінюється лікарем через 24—48 год після уколу за наявності висипки до 10 мм |
| Зміни під час ангиографії | Звуження просвіту чи оклюзія аорти, її великих гілок у проксимальних відділах верхніх та нижніх кінцівок, не пов'язані з атеросклерозом, фібром'язовою дисплазією тощо |

Особливо важливе при СВ визначення АНЦА (класичних та перинуклеарних). Класичні АНЦА здебільшого є антитілами до протеїнази-3, яку виявлено при хворобі Вегенера, вузликовому

Таблиця 52. Діагностичні критерії геморагічного васкуліту – пурпури Шенляйна–Геноха (J.A. Mills і співавт., 1990)

| Критерії | Визначення |
|--|---|
| Пурпура, яка пальпується | Деяко підвищені над поверхнею шкіри геморагічні висипання, які не пов'язані з тромбоцитопенією |
| Вік | Вік початку хвороби — до 20 років |
| Біль у животі | Дифузний біль у животі, що посилюється після приймання їжі або внаслідок ішемії кишечника (може бути кишкова кровотеча) |
| Виявлення гранулоцитів під час біопсії | Гістологічні зміни характеризуються наявністю гранулоцитів у стінці артеріол і венул |

Таблиця 53. Діагностичні критерії есенціального криоглобулінемічного васкуліту (A.S. Fauci, 1997)

| Критерії | Визначення |
|------------------------------|--|
| Зміни з боку шкіри | Підкреслені акральні-лейкоцитокластичні і(або) некротизуючі ураження шкіри |
| Провокуючий фактор | Поява або посилення висипу на холоді або на вітрі |
| Морфологічні зміни | Гістологічне виявлення патології дрібних судин (артеріол, капілярів, венул) |
| Характерні лабораторні зміни | Виявлення чітких (не сліди) холодонестійких сироваткових або плазмових білків (криоглобулін, криофібриноген) |

поліартеріїті, синдромі Чога—Стросс. Перинуклеарні АНЦА — це антитіла до мієлопероксидази, наявні у хворих на мікроскопічний поліангіїт, синдром Чога—Стросс, хворобу Шегрена, ревматоїдний артрит, СЧВ, хворобу Кавасакі, геморагічний васкуліт. Антифосфоліпідні антитіла виявляють найчастіше при хворобі Кавасакі, вузликовому поліартеріїті, вовчаковому васкуліті. Антитіла до кардіоліпіну — при хворобі Бехчета.

Антиендотеліальні антитіла визначають при СВ, коли ушкоджуються ендотеліоцити судин великих та середніх розмірів. Руїну

вання базальної мембрани, внутрішньої еластичної мембрани, медії призводять до синтезу антибазальних, антиколагенових, антиеластичних антитіл. Велике значення має виявлення фактора Віллебранда, високих концентрацій тромбомодуліну. Ушкодження епітелію супроводжується підвищенням рівнів розчинних форм молекул адгезії. Діагностично важливим є визначення маркерів апоптозу на нейтрофілах, макрофагах, ендотеліоцитах.

Визначення специфічних маркерів (вірусних, бактеріальних) інфекцій імунологічними методами, особливо в динаміці, важливе для оцінки можливої етіології СВ.

Нерідко у хворих на СВ виявляють HSP70-білок, який володіє перехресною активністю зі специфічними антитілами до певних інфекцій.

Важливим для оцінки прогнозу перебігу СВ є визначення активізаційних маркерів — CD71⁺-, CD25⁺-, CD23⁺-, CD38⁺-, CD⁺-, CD69⁺-, CD HLA-DR⁺-лімфоцитів.

ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ВАСКУЛІТУ

Лікування СВ — складне й проблемне. Застосування етіотропної терапії неперспективне, оскільки здебільшого причини захворювання невідомі. Більше широко й ефективно використовують базову патогенетичну терапію — імуносупресивну (глюкокортикоїди та цитостатики). З метою зменшення активності патологічного процесу при СВ проводять плазмаферез.

Основними методами лікування антитілоасоційованих та імунокомплексних СВ залишаються ГКС і великі імунодепресанти, серед яких перевагу віддають алкілувальним сполукам (циклофосфаміду). Використовують різні схеми лікування: приймання препаратів per os і пульс-терапію надвисокими дозами в поєднанні з плазмаферезом, особливо у хворих зі швидкопрогресуючим нефритом.

Цитостатичне лікування дає можливість досягти ремісії у 85% хворих з СВ. При підгострому перебігу антитілозалежних СВ без ураження нирок можна призначати лікування метотрексатом. Засобом підтримання ремісії залишається азатиоприн (імуран). З'явилися окремі повідомлення про ефективність нового імунотропного препарату лефлуноміду.

У 10 % хворих на антитілозалежний СВ під час лікування великими імунодепресантами і ГКС ремісії не досягають. Часткової ремісії досягають додатковим внутрішньовенним призначенням імуноглобулінів. При синдромі Чєга—Стросс, який резистентний до традиційної терапії, застосовують γ -ІНФ. Терапія з викорис-

танням моноклональних антитіл (анти-CD4, анти-CD52), антилімфоцитарного глобуліну поки що недостатньо клінічно оцінені.

У лікуванні клітинно-асоційованих СВ ГКС залишаються основним методом лікування, але тривала терапія призводить до небажаних ускладнень: остеопорозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету. Тому при рецидивних формах клітинно-залежних СВ у схему лікування рекомендують включати препарати, що зменшують потребу в ГКС: азатіоприн або метотрексат у низьких дозах. Альтернативою приймання ГКС *per os* є внутрішньом'язове введення депонованих форм препаратів, чим досягають зменшення побічних ефектів ГКС.

При неспецифічному аортоартеріїті лікування принципово не відрізняється від такого при гігантоклітинному артеріїті. У відкритих дослідженнях показано, що метотрексат ефективніший, ніж великі дози ГКС. При агресивних формах неспецифічного аортоартеріїту слід використовувати циклофосфан. У лікуванні хвороби Вегенера, хвороби Бехчета, вовчакового васкуліту широко застосовують циклоспорин А.

Внутрішньовенне введення моноклональних імуноглобулінів під час лікування СВ значно поширилося за останні роки. Воно особливо ефективне при хворобі Кавасакі, геморагічному васкуліті. У терапії СВ використовують інші білкові препарати, особливо з плацентарної крові, а також рекомбінантного походження.

Персистенція інфекційного агента може сприяти прогресуванню васкуліту, бо в багатьох випадках імуносупресивна терапія підтримує розвиток інтеркурентної інфекції. Можлива подальша реплікація вірусів і прогресування ураження клітин-мішеней, тому при вірусасоційованих СВ запропоновано лікування плазмаферезом у поєднанні з противірусною терапією. Противірусні препарати стримують реплікацію HBV, HVC, CMV, EBV і сприяють сероконверсії. Як противірусні засоби використовують α -ІНФ, відорабін, ламівудин. Це лікування не виправдане у пацієнтів, інфікованих мутантними штамами вірусів, а також при нирковій і серцевій недостатності, ураженні ЦНС, тяжкому абдомінальному синдромі.

Ефективність противірусних препаратів (γ - і α -ІНФ) при СВ вірусного генезу доведена. Встановлено також позитивний вплив при грибкових СВ котримоксазолу, що може бути пов'язана не тільки з антибактеріальною, але і з м'якою імуносупресивною і антиоксидантною дією цього препарату. Для підтримки ремісії при антитілозалежних СВ використовують триметоприм — сульфаметоксазол (бісептол), який також ефективний при локальних формах хвороби й інфекційних ускладненнях.

У комплексному лікуванні СВ використовують дезагреганти, блокатори кальцієвих каналів, антикоагулянти, інгібітори серинових протеаз лізосомних ферментів, ангіотензинперетворювального ензиму тощо.

Вивчення СВ продовжується, досягнутий прогрес у розумінні етіології і патогенетичних механізмів ушкодження судинної стінки дає змогу сподіватися, що в найближчий час з'являться нові методи лікування і, можливо, профілактики цих тяжких захворювань.

РОЗДІЛ 27. ТРАНСПЛАНТАЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

Ідею пересаджування органів було продиктовано перспективою заміни хворого органа здоровим. Уперше в світі трансплантацію органа (нирки) було виконано професором Ю. Вороним у 1935 р. у Харкові: він здійснив підсадження донорської нирки на стенозовані судини жінки, що отруїлася сулемою.

Існують наступні види трансплантації:

- 1) *ауто трансплантація* — пересадження власних тканин;
- 2) *алотрансплантація* — пересадження органів і тканин у межах одного й того самого біологічного виду;
- 3) *ксенотрансплантація* — пересаджування органів і тканин у межах різних біологічних видів;
- 4) *ізотрансплантація* — пересадження між ідентичними близнюками або між генетично ідентичними тваринами.

Суб'єкт, якому пересаджують трансплантат, є реципієнтом, а той, від якого забирають орган або тканину, — донором.

Уперше в Україні регулярні пересадження аlogenної нирки розпочали в 1973 р. в Інституті урології і нефрології АМН України під керівництвом проф. В.Г. Карпенка. Надалі цю роботу очолив проф. Є.Я. Баран.

СЕЛЕКЦІЯ ПАРИ ДОНОР—РЕЦИПІЄНТ

У зв'язку з тим, що клітини донора несуть на своїй поверхні антигени, які відрізняються від антигенів реципієнта, імунна система останнього розвиває імунну відповідь на трансплантат. У результаті формується *реакція відторгнення трансплантата*.

Способом, який більш-менш послаблює реакцію відторгнення, є селекція (добір) пари донор — реципієнт за антигенами гістосумісності, що в людини об'єднані в систему HLA (Human leukocyte antigens). Вони також одержали назву трансплантаційних антигенів.

В Україні типкування, тобто визначення фенотипу HLA донора і реципієнта, проводять найчастіше за антигенами локусів A, B, C, DR. На практиці необхідно взяти, наскільки донор відрізняється від реципієнта за системою HLA. Селекція і припускає добір найбільш сумісних донора і реципієнта.

Для оцінки ступеня гістосумісності було запропоновано індекс гістосумісності. За наявності одного ідентичного в реципієнта й донора антигену системи HLA індекс гістосумісності становить 25 %, двох — 50 %, трьох — 75 %, чотирьох — 100 %. При цьому оцінюють ступінь гістосумісності за антигенами так званих класичних локусів HLA.

Деякі антигени системи HLA подібні за будовою (послідовність амінокислотних залишків має певний ступінь гомології). Наявність таких подібних антигенів у донора може підвищити ступінь гістосумісності.

Існує декілька груп HLA-антигенів, подібних за будовою, які одержали назву таких, що перехресно реагують:

за локусом A — A1, 3, 11; A2, 28; A23, 24; A25, 26; A30, 31;

за локусом B — B5, 35; B7, 22, 27; B8, 14; B13, 40; B15, 17; B38, 39; B12, 21.

Грунтуючись на цих особливостях HLA, можна поліпшити результати добору донорського трансплантата за HLA. Встановлено, що наявність у донора антигенів системи HLA із сильними перехресними реакціями підвищує індекс гістосумісності на 20 %, із менш сильними — на 10 %.

Власне селекція переслідує добір такої пари донор — реципієнт, у якій донор найменше відрізняється від реципієнта за антигенами системи HLA.

З метою виявлення HLA-фенотипу здійснюють типкування лімфоцитів периферійної крові донора і реципієнта.

Для типкування лімфоцитів за антигенами I класу (HLA-A, -B, -C) використовують *лімфоцитотоксичний тест мікромодифікації Паулі Терасакі*. Інгредієнтами є анти-HLA-активні сироватки, що формують типувальну панель, лімфоцити периферійної крові суб'єкта, нормальна кроляча сироватка (як джерело комплементу).

Для виявлення антигенів класу II (HLA-DR, -DP, -DQ) використовують *продовжений лімфоцитотоксичний тест із суспензією клітин, збагачених B-лімфоцитами*, на поверхні яких є ці антигени. Як відомо, у периферійній крові людини міститься всього 5—20 % B-клітин, чого для виконання тесту недостатньо. Існує метод одержання суспензії лімфоцитів, збагаченої B-клітинами, який ґрунтується на властивості B-лімфоцитів прикріплюватися до волокон синтетичної вати.

Передіснуючі антитіла. Відповідно до загальновідомого правила, пересадження алогенного органа категорично заборонено за наявності в реципієнта передіснуючих антитіл до антигенів системи HLA донора. Передіснуючі антитіла продукуються внаслідок сенсibilізації реципієнта антигенами лімфоцитів периферійної крові. Узагалі передіснуючі антитіла можна виявити приблизно в третини людської популяції як результат переливання крові або вагітності. За своєю дією вони переважно є лімфоцитотоксичними антитілами.

Передіснуючі антитіла, специфічні до лімфоцитів конкретного донора, виявляють у звичайному лімфоцитотоксичному тесті (лімфоцити донора і сироватка реципієнта). Реакція в такому виконанні одержала назву *перехресної проби*, або *cross-match*. Передіснуючі антитіла є фактором ризику надгострого (і якоюсь мірою гострого) відторгнення трансплантата, і їх вважають негативним прогностичним показником.

Активність передіснуючих антитіл у перехресній пробі позначають цитотоксичним індексом у відсотках. Традиційно враховують цитотоксичний індекс понад 5%, що означає 5 загиблих лімфоцитів на 100 лімфоцитів у полі зору.

Виявлення неспецифічної цитотоксичності (тобто цитотоксичності не до лімфоцитів донора, а до набору лімфоцитів від різних осіб) не є прямим протипоказанням до пересадження, однак її вважають негативною прогностичною ознакою і вона вимагає ретельного спостереження реципієнта після трансплантації. Великий відсоток позитивних проб (понад 25) свідчить про масивну сенсibilізацію потенційного реципієнта. У цьому разі дотримують загальновідомого правила: реципієнту з широким спектром передіснуючих антитіл необхідно підшукати такого донора, до лімфоцитів якого в даного реципієнта не виявлялися б специфічні передіснуючі антитіла. При цьому ступінь гістосумісності за HLA між донором і реципієнтом можна не враховувати. Це варто розуміти так, що несумісність пари донор — реципієнт менш небезпечна, ніж ризик надгострого кризу відторгнення, зумовленого високим рівнем передіснуючих антитіл.

Таким чином, селекція пари донор—реципієнт, крім добору за HLA антигенами, передбачає визначення ступеня специфічної і неспецифічної пресенсibilізації реципієнта до антигенів системи HLA донора.

Однак можливі (і нерідко) випадки відторгнення трансплантата в разі негативної перехресної проби, і, навпаки, за позитивної перехресної проби не завжди розвивається гостре відторгнення трансплантата.

Перший виняток можна пояснити наступними обставинами: 1) лімфоцитотоксичний тест, за допомогою якого виконують перехресну пробу, недостатньо чутливий і дає псевдонегативні результати; 2) сенсibilізація реципієнта супроводжується синтезом антитіл, які не активують систему комплементу, і тому їх не можна виявити в комплементзалежній реакції (у лімфоцитотоксичному тесті), однак в організмі реципієнта вони здатні справляти руйнівну дію на трансплантат; 3) сенсibilізація здійснюється за допомогою інших антигенів (органних, а не HLA).

Другий виняток, тобто позитивні результати пересадження алогенного органа за позитивної перехресної реакції можна пояснити існуванням двох видів передіснюючих антитіл: до молекул I класу (антигенів HLA-A, -B, -C) і II класу (антигенів HLA-DR, -DP, -DQ). Як відомо, молекули I класу системи HLA експресовані на всіх клітинах організму, отже, і в алотрансплантаті, у тому числі на так званих лейкоцитах-пасажирах¹ донорського походження. Високі титри передіснюючих антитіл до HLA-A, -B, -C-детермінант завжди здійснюють цитотоксичний вплив за механізмом комплемент-залежного лізису, тобто такі передіснюючі антитіла агресивні і руйнують трансплантат. Звичайно їх визначають за температури 37 °C у лімфоцитотоксичному тесті з T-лімфоцитами, на яких є молекули I класу, і називають тепловими анти-T-антитілами.

Антитіла, спрямовані проти молекул ГКГ II класу, не є цитотоксичними. Їх розглядають як блокувальні антитіла, що екранують (вкривають) DR-антигени на клітинах трансплантата, запобігаючи імунологічному розпізнаванню. Ці передіснюючі антитіла визначають за температури 8—10 °C в лімфоцитотоксичному тесті з B-лімфоцитами, на яких є молекули II класу системи HLA, і називають їх холодovими анти-B-антитілами.

Таким чином, перехресну пробу необхідно проводити паралельно із суспензіями лімфоцитів, збагачених T- і B-клітинами за різних температур, відповідно до двох видів передіснюючих антитіл: холодovих і теплових. Залишається ще раз зазначити, що саме холодovі анти-B-антитіла до DR-антигенів забезпечують феномен посилення виживання трансплантата, який характеризується більшою тривалістю виживання пересадженого органа. Теплові ж анти-T-антитіла до HLA-A, -B, -C-антигенів чинять на клітини трансплантата цитотоксичний вплив, призводячи до надгострого відторгнення.

¹ Лейкоцити-пасажири — клітини, які залишилися в трансплантаті після його видалення з організму донора.

Для більш ретельної селекції пари донор—реципієнт необхідно визначити пресенсибілізацію реципієнта до антигенів донора, що не належать до HLA-системи, особливо до антигенів клітин ендотелію судин. Наявність у реципієнта антиендотеліальних антитіл часто є причиною надгострого або прискороеного кризу відторгнення. Саме тому доцільним є виявлення таких антитіл до пересадження. З цією метою використовують спеціальну панель типувальних сироваток. Небезпека, пов'язана з наявністю антитіл до ендотелію судин аллогенної нирки, зумовлена тим, що антигени судинного ендотелію, які не належать до HLA-системи, специфічні, високоімуногенні і швидко індукувати реакцію відторгнення.

У рамках селекції пари донор — реципієнт також досліджують вихідний імунний статус реципієнта, що, як правило, впливає на перебіг посттрансплантаційного періоду. Для повної характеристики вихідного імунного статусу в обов'язковому порядку проводять імунограму.

З показників системного імунітету істотне значення має абсолютна кількість Т-хелперів і Т-супресорів/кілерів, а також їх кількісне співвідношення — *показник IPI* (імунорегуляторний індекс).

Отже, для селекції пари донор—реципієнт необхідно визначити:

1. Ступінь гістосумісності, тобто HLA-фенотип донора і реципієнта.
2. Різноматературні передіснуючі антитіла в реципієнта до антигенів системи HLA донора (анти-T- й анти-B-антитіла).
3. Антиендотеліальні антитіла в реципієнта до антигенів донора.
4. Вихідний імунний статус реципієнта.

МЕХАНІЗМИ ВІДТОРГНЕННЯ АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Як указувалося вище, алотрансплантат, наділений чужорідними антигенними структурами, ініціює в реципієнта імунну відповідь. У результаті цього розвивається реакція відторгнення, яку в клініці називають **кризом відторгнення**.

Відповідно до клінічної картини кризи відторгнення було запропоновано його класифікацію, якій відповідають певні імунологічні особливості.

Розрізняють відторгнення:

- 1) *надгостре*, що розвивається негайно після підключення трансплантата до кровотоку реципієнта;
- 2) *гостре*, що розвивається протягом перших 3 тиж після трансплантації;
- 3) *хронічне*, яке спостерігають через кілька місяців або років.

Механізм надгострого відторгнення зумовлений пресенсибілізацією реципієнта до антигенів системи HLA донора, тобто пов'язаний із наявністю в реципієнта передіснуючих антитіл. Як уже зазначали, матеріальним субстратом пресенсибілізації є антигени системи HLA, що індукують у реципієнта гуморальну імунну відповідь ще до трансплантації внаслідок гемотрансфузій, вагітності або лікування програмним гемодіалізом. Функція аlogenної нирки (виділення сечі) при негайному кризі відторгнення припиняється в перші хвилини або години після пересадження. Доказом того, що передіснуючі антитіла є причиною надгострого кризу відторгнення, є факт їх зникнення з периферійного кровообігу реципієнта відразу ж після підключення трансплантата до кровотоку. Ці антитіла фіксуються в пересадженій нирці, про що свідчать результати імуофлюоресценції й електронної мікроскопії.

При надгострому кризі відторгнення передіснуючі антитіла пошкоджують трансплантат або внаслідок їх безпосереднього впливу, насамперед на ендотелій капілярів клубочка ниркового тільця за механізмом комплементзалежного лізису, або в зв'язку з розвитком імунного запалення за участі системи комплементу, що супроводжується гемокоагуляційними порушеннями. При цьому комплекс антиген — антитіло, який утвориться в результаті фіксації антитіл до антигенних детермінант клітин аlogenної нирки, активує комплемент, результатом чого є агресивна дія стосовно клітин капілярів клубочка ниркового тільця. Розвивається імунне запалення, яке включає механізми гемокоагуляції, що призводить до відкладення фібрину й утворення тромбів у судинах трансплантата. Порушення кровотоку в трансплантаті спричинює відторгнення — кінцевий результат імунного конфлікту.

Механізм гострого відторгнення. У патогенезі гострого кризу відторгнення, що виникає внаслідок недостатньої імуносупресивної терапії, основну роль відведено клітинній ланці імунітету, хоча категорично заперечити участь гуморальних реакцій не можна. Патогенез гострого кризу відторгнення засновано на принципі імунологічного розпізнавання «чужого». Початковий етап цього механізму — стадія розпізнавання чужорідного антигену, а кінцевий — взаємодія клітини-ефектора, у цьому разі — CD8⁺-Т-клітини (сенсибілізованого цитотоксичного лімфоцита), із клітиною-мішенню і здійснення клітинного ефекту.

Імунологічне розпізнавання антигену системи HLA донора відбувається двома шляхами: прямим і непрямим.

Пряме розпізнавання ґрунтується на тому, що антигени донора у вигляді пептидів презентовано для розпізнавання Т-лімфоцитам

реципієнта АПК самого донора. Як правило, ними є так звані «Т-кішоти-пасажир», що мають фенотип дендритних клітин. Це Т-кішоти, що залишилися в донорській нирці після її вилучення з організму донора. Останні, як відомо, несуть молекули HLA I і II класу. Таким чином, створюються умови для стимуляції як Т-хелперів ($CD4^+$ -клітин), так і Т-кілерів ($CD8^+$ -клітин) лімфоцитів реципієнта. Розпізнавання пептидів, презентованих молекулами HLA II класу АПК донора, здійснюється антигенрозпізнавальним рецептором Т-хелпера реципієнта. Розпізнавання донорських антигенів, представлених молекулами HLA I класу, експресованих на лімфоцитах-пасажирі, здійснюється антигенрозпізнавальним рецептором Т-кілера ($CD8^+$ -клітин) реципієнта. Стимуляція цих лімфоцитів реципієнта ініціює дозрівання специфічних Т-клітин, тобто клітинну імуну відповідь із реалізацією гострого кризу відторгнення на 1-му тижні після пересадження. Стимуляція Т-лімфоцитів-хелперів реципієнта сприяє розвитку як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Таким чином, пряме розпізнавання донорських антигенів полягає в тому, що антигенрозпізнавальним лімфоцитам реципієнта «пропонують» уже готові антигенні детермінанти донора — донорські АПК. На схемі 17 зображено механізми,

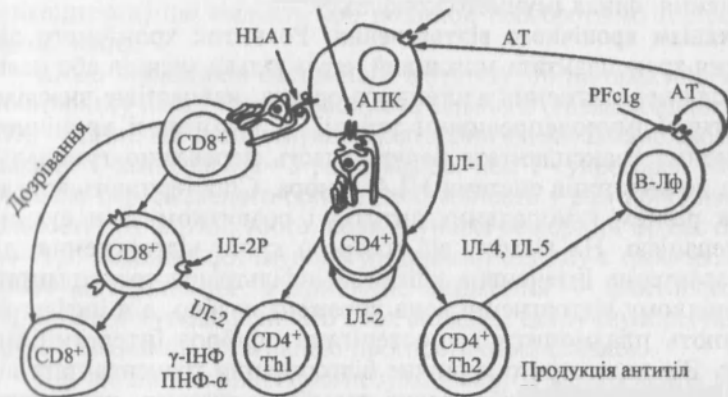
Схема 17. Механізми відторгнення трансплантата

HLA II PFCIg

Ліс клітин-мишені
Посилення функції ПК-клітин
Підвищення експресії антигена системи HLA

Комплексозалежний ліс
Посилення антигенозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності

Примітка: АПК — донорська антигенпрезентувальна клітина, що має фенотип антигенної клітини (лейкоцит-пасажир); PFCIg — рецептор до Fc-фрагмента імунної глобуліну; АТ — антигін; IL-2P — рецептор до IL-2.



що беруть участь у відторгненні алотрансплантата під час його прямого розпізнавання.

Непряме розпізнавання антигенів донора базується на загальнобіологічному принципі: процесинг донорських антигенів і презентацію пептидів здійснюють АПК реципієнта. У даному разі також ініціюється як клітинна, так і гуморальна відповідь на антигени донора, однак імунна реакція розвивається повільніше і гострий криз відторгнення спостерігають на 2-му або 3-му тижні після пересадки.

Надзвичайно важливим є той факт, що залежно від типу стимульованих Т-хелперів ініціюється або клітинна, або гуморальна імунна відповідь. Як уже згадувалося, існує два види хелперів. Перші (Th1) допомагають попередникам Т-лімфоцитів-кілерів диференціюватися в сенсиплізовані Т-лімфоцити, а другі (Th2) — В-клітинам диференціюватися в плазмацити. Дані морфологічні досліджень свідчать про те, що гострий криз відторгнення є результатом стимуляції в основному Th1, оскільки відторгнення супроводжується клітинною імунною реакцією.

Так, у відторгнених (у результаті гострого кризу відторгнення) нирках є клітинні інфільтрати, що спочатку носять вогнищевий характер і представлені мононуклеарами (лімфоцити, клітини плазмочитарного ряду). Потім настає тотальна інфільтрація, головним чином зрілими лімфоцитами. Подальша інфільтрація макрофагами, сегментоядерними клітинами свідчить про завершення процесу відторгнення, фінал імунного конфлікту.

Механізм хронічного відторгнення. Розвиток хронічного відторгнення трансплантата можливий через кілька місяців або навіть років після пересадження алогенного органа, найчастіше внаслідок недостатньої імунодепресивної терапії. У патогенезі хронічного відторгнення трансплантата беруть участь переважно гуморальні антитіла до антигенів системи HLA донора. Спостерігають кореляцію між рівнем гуморальних антитіл і розвитком змін судин і їх облітерацією. На відміну від гострого кризу відторгнення, для якого характерна інтенсивна клітинна інфільтрація трансплантата, при хронічному відторгненні вона виражена слабо, а в інфільтраті преvalюють плазмацити і спостерігають фіброз інтерстиційної тканини. Від надгострого хронічне відторгнення трансплантата відрізняється відсутністю фібринових тромбів у судинах, незважаючи на наявність антитіл. Пояснюють це тим, що концентрація антитіл недостатня для розвитку гострої імунної запальної реакції з утворенням масивних фібринових тромбів, як при надгострому відторгненні. Однак збільшення екскреції із сечею продуктів розпаду фібрину/фібриногену свідчить про те, що фібрин все ж таки утворюється, але

відразу лізується. Тому для хронічного відторгнення трансплантата характерним є поступове ушкодження й облітерація просвіту судин — артерій та артеріол, а також клубочкових і канальцевих капілярів. Млявий перебіг хронічного відторгнення трансплантата і поступове ураження судин супроводжуються погіршенням його функції і заміщенням фіброзною тканиною паренхіми нирки.

ІМУНОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ РЕЦИПІЄНТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Імунологічний моніторинг після пересадження аlogenного органа полягає в спостереженні за імунною реактивністю реципієнта з метою прогнозування кризи відторгнення. Одним із найефективніших методів вирішення цього завдання є *тонкоголкова аспіраційна біопсія*, що дає змогу судити про процеси *in situ*, тобто в самому алотрансплантаті. Цей метод, порівняно зі звичайною пункційною біопсією, малотравматичний та високоінформативний. Метод тонкоголкової аспіраційної біопсії з наступним дослідженням клітинного аспірату за допомогою гістохімічних або імуофлюоресцентного методів дозволяє простежити в динаміці зміну клітинного інфільтрату відповідно до механізму розвитку кризи відторгнення. При цьому представництво клітин може змінюватися від CD4, CD8 (Т-лімфоцити) і CD19, CD21 (В-лімфоцити) до інфільтрації алотрансплантата макрофагами (CD80) і сегментоядерними лейкоцитами, що свідчить про розвиток необоротного гострого кризи відторгнення.

Щодо показників системного імунітету, то на практиці в процесі моніторингу насамперед враховують кількісне співвідношення CD4⁺- і CD8⁺-клітин, так званий імунорегуляторний індекс. Відомо, що в здорової людини Т-хелперів у 2—3 рази більше, ніж Т-супресорів. Нормальну функцію пересадженого органа спостерігають у разі приблизно рівної кількості цих клітин, тобто, коли імунорегуляторний індекс становить 1,0—1,3. Підвищення імунорегуляторного індексу є фактором ризику кризи відторгнення, а критичне зниження — фактором ризику інфекційного ускладнення. В обох випадках зміну імунорегуляторного індексу вважають негативною прогностичною ознакою.

Під час діагностики і прогнозування кризи відторгнення важливим є дослідження рівня ІЛ-2 в сироватці крові. У процесі імунологічного розпізнавання й активації Т-лімфоцитів, що призводить до індукції цитотоксичних (специфічних) Т-кілерів, провідну роль відіграє саме цей цитокін. Процес активації Т-кілерів починається з впливу ІЛ-2 на специфічні ІЛ-2-чутливі рецептори на поверхні спочиваючих Т-клітин. Важливе значення має також ІЛ-1 — цитокін, продукований

активованими макрофагами. Методи дослідження продукції ІЛ-1 і ІЛ-2, а також експресії рецепторів до них перед пересадженням і в ранній посттрансплантаційний період є високоінформативними і дають змогу прогнозувати в динаміці активність імунної відповіді реципієнта на HLA-антигени донора. Поганою прогностичною ознакою є високий рівень ІЛ-2 у сироватці крові реципієнта до пересадження органа.

При кризі відторгнення аlogenної нирки рівень ІЛ-2 підвищується як у плазмі, так і в сечі реципієнта. Існує думка, що підвищення рівня ІЛ-2 у сечі корелює з активністю ефекторних цитотоксичних лімфоцитів (Т-кілерів) у паренхімі трансплантата.

Експресію рецепторів до ІЛ-2 визначають за допомогою методу імунофлюоресцентного аналізу, використовуючи моноклональні антитіла.

ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ

До сучасної схеми запобігання і лікування кризи відторгнення найчастіше входять: 1) азатіоприн (імуран) — антиметаболіт білкового синтезу; 2) кортикостероїди — преднізолон, дексаметазон, гідрокортизон тощо; 3) циклоспорин А (Сандіmun Неорал).

Азатіоприн (імуран) в основному інгібує клітинну відповідь шляхом пригнічення індукції імунних Т-лімфоцитів-кілерів. Призначають у дозі 2—3 мг/кг на добу.

Кортикостероїди впливають на імунну систему реципієнта, пригнічуючи макрофаги, Т-лімфоцити, синтез комплементу і цитокінів. Це дає змогу купірувати гострий криз відторгнення на початку його розвитку. Найбільш широко використовують *преднізолон*. Для профілактики гострого кризу відторгнення відразу ж після пересадження призначають 3—4 мг/кг на добу до стабілізації клінічного стану реципієнта; підтримувальна доза — 0,5 мг/кг. З метою лікування гострого кризу відторгнення стероїди призначають у дуже високих дозах: метилпреднізолон — до 1000 мг на добу протягом 1—4 днів. Одним із механізмів імуносупресивної дії глюкокортикоїдів може бути гальмування продукції ІЛ-1 та ІЛ-2, а також зниження експресії продуктів ГКГ на мембрані лімфоцитів.

Циклоспорин А відкрив нову еру в трансплантації, яку так і назвали — «ера циклоспорину». Почалася вона з 1982 р. За даними Інституту трансплантології і штучних органів МОЗ Росії, дворічне виживання аlogenної нирки із застосуванням циклоспорину спостерігали в 71 % випадків порівняно з 49 % без нього. Такий результат

пояснюють тим, що циклоспорин впливає безпосередньо на Т-хелпери, інгібуючи продукцію ними ІЛ-2 і, таким чином, перешкоджає дозріванню специфічних Т-кілерів ($CD8^+$ -клітин). Даний механізм дії препарату сприяє успіхам трансплантології в період «ери циклоспоринової». Середня добова доза циклоспоринової — 5 мг/кг. З огляду на високу нефро- і гепатотоксичність препарату необхідно стежити за його вмістом у периферійній крові реципієнта, що забезпечує радіоімунний метод із використанням наборів Cyclosporin RIA-kit. Доза циклоспоринової в кров'яному руслі повинна бути в межах 200—400 нг/мл, залежно від індивідуального стану хворого в динаміці. Застосування циклоспоринової необхідно поєднувати із застосуванням інших імуносупресивних препаратів (кортикостероїди, цитостатики тощо).

Для імуносупресивної терапії широко використовували **антилімфоцитарну сироватку (АЛС)**, особливо її глобуліни — АЛГ, у зв'язку з вираженим імунодепресивним впливом. Сьогодні в центрах пересадження на Заході використовують АТГ — антитимоцитарний глобулін. Позитивні результати під час лікування гострого кризу відторгнення зумовлені тим, що антитимоцитарні антитіла чинять комплементзалежну цитолітичну дію на Т-лімфоцити реципієнта. У більшості відомих центрів трансплантації застосування АЛС і АТГ було обмежено в зв'язку з тим, що внаслідок утримання білкового матеріалу препарати зумовлювали тяжкі алергічні реакції. Крім того, під час експерименту було встановлено, що АЛС діють на загруднинну залозу — центральний орган імунітету, спричинюючи її деструкцію. Це зобов'язує бути дуже обережним під час використання АЛС і АТГ у трансплантології.

Останнім часом отримано препарат **ОКТ-3** — моноклональні антитіла до $CD3$ -компонента антигенрозпізнавального рецептора Т-лімфоцитів. Завдяки блокуванню рецептора Т-лімфоцити реципієнта не розпізнають антигени донора й імунна відповідь не розвивається. Можливий і інший механізм імуносупресивного впливу ОКТ-3, що реалізується за рахунок комплементзалежного патогенного впливу специфічних антитіл на Т-лімфоцити (див. розділ 32).

Усі препарати, використовувані для імуносупресивної терапії, мають свої недоліки. Про токсичність циклоспоринової вже було сказано вище. Необхідно пам'ятати, що імуносупресивна терапія пригнічує захисні імунні реакції, поглиблюючи стан вторинного імунодефіциту, який виявляють у хворого ще до пересадження, що в результаті призводить до інфекційних ускладнень.

Оцінити достатність (адекватність) імуносупресивної терапії можна за допомогою використання в динаміці деяких імунологічних

методик, обов'язково спираючись на вихідний рівень імунних показників. Найінформативнішими методами є: 1) визначення кількості Т-хелперів і Т-кілерів/супресорів; 2) кількісне співвідношення цих клітин (імунорегуляторний індекс), який повинен бути в межах 1—1,3.

НЕАДЕКВАТНА ІМУНОСУПРЕСІЯ Й ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ У РЕЦИПІЄНТІВ АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Щодо потенційних реципієнтів аlogenної нирки, то уремія, що поступово розвивається на тлі хронічної ниркової недостатності, чинить на організм істотний імуносупресивний вплив. Це супроводжується зниженням кількісних і функціональних показників імунітету. Виниклі зміни зникають приблизно через 6 міс після вдалої трансплантації аlogenної нирки, якщо немає ніяких ускладнень у ранній і пізній післяопераційний період. Однак стан уремії до операції внаслідок імунодепресивної дії погано впливає на протиінфекційний імунітет, що призводить до розвитку в реципієнта різних інфекційних ускладнень. Крім того, сама імуносупресивна терапія знижує захисні реакції організму реципієнта. Неадекватно інтенсивна імуносупресивна терапія, як правило, призводить до маніфестації інфекції. Оскільки симптоматика кризи відторгнення й інфекційних ускладнень подібна, надзвичайно важливо диференціювати ці стани. В усіх випадках ніл час діагностики кризи відторгнення і диференціальної діагностики з інфекційними ускладненнями необхідно проводити комплексно клініко-імунологічне обстеження.

РОЗДІЛ 28. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

Диференціальна діагностика лімфаденопатій завжди була складною проблемою, але особливого значення вона набула за останні роки, коли почастишали як лімфопроліферативні захворювання, так і інші хвороби, що супроводжуються системним збільшенням лімфатичних вузлів. Якщо хронічна лімфоїдна лейкемія найчастіше зустрічається в осіб літнього віку, то неходжкінські злоякісні лімфоми, інфекційні ураження лімфатичної системи — в молодих осіб, тобто в період їхньої найвищої соціальної та професійної

активності. У хворих віком до 30 років 80% лімфаденопатій має доброякісний перебіг, тоді як у хворих віком понад 50 років цей показник становить 40%.

На особливу увагу заслуговують нові дані про те, що деякі лімфотропні віруси (віруси герпесу, Т-клітинної лейкемії, вірус гепатиту В тощо) здатні активізувати гени, що кодують антиапоптотичні білки, які модулюють експресію клітинних регуляторів апоптозу для забезпечення тривалого виживання інфікованих клітин. У таких випадках антиапоптотична дія вірусів маніфестується реакцією з боку лімфатичних вузлів, що клінічно проявляється лімфаденопатією.

Окреме місце посідають хронічні імунопроліферативні синдроми (ХІПС), клініка яких часто нагадує лімфопроліферативні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, медикаментозну алергію, персистувальні вірусні інфекції. Сьогодні 6 імунопроліферативних синдромів окреслено досить чітко, вони ввійшли як самостійні нозологічні одиниці в Міжнародну класифікацію захворювань 10-го перегляду. Діагностику та диференціальну діагностику цих синдромів практично не розроблено.

Необхідно наголосити ще на одному аспекті проблеми системних лімфаденопатій з огляду на значення маси лімфоїдної тканини як одного з критеріїв нової системи клінічної оцінки імунного статусу: збільшення маси лімфоїдної тканини можна розцінювати як прояв активації та проліферації, а зменшення — як прояв апоптотичних процесів у клітинах імунної системи.

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЛІМФАДЕНОПАТІЙ

Збільшення лімфатичних вузлів (локальне, регіонарне, генералізоване), що може спостерігатися при бактеріальних, вірусних, алергічних, пухлинних та багатьох інших захворюваннях, називають лімфаденопатією.

Лімфатична система — основний механізм імунологічного наряду в організмі. Вона складається з розгалуженої сітки сполучених між собою лімфатичних судин у всіх тканинах організму та лімфоїдної тканини: організованої (центральні та периферійні органи) і неорганізованої (шкіра, слизові оболонки). Інтерстиційна рідина, нормальні та аномальні клітини, мікроорганізми й антигени виходять до регіонарних лімфатичних вузлів і селезінки. Відтак лімфа повертається у венозне русло, переважно через велику грудну протоку, що впадає в праву підключичну вену.

Лімфоїдна тканина дорослої людини становить 1% маси тіла, кількість лімфатичних вузлів — від 500 до 700, їхні розміри — 0,3—30 мм. Лімфатичні вузли виконують бар'єрно-фільтраційну функцію, у них

затримуються і знешкоджуються чужорідні елементи, бактерії, віруси, пухлинні клітини тощо, що надходять з током лімфи. Усі ці антигенні субстанції можна розглядати як етіологічні фактори лімфаденопатії. Так, у разі надходження антигену в кров по аферентних лімфатичних судинах він потрапляє в регіонарний лімфатичний вузол, де поглинається і переробляється макрофагами. При цьому забезпечується можливість сприйняття антигенного матеріалу специфічними рецепторами Т- і В-лімфоцитів, що зумовлює їх активацію протягом 24—48 год. Під активацією розуміють процес перетворення малих зрілих лімфоцитів на великі клітини, здатні до поділу, — імунобласти. В-Лімфоцити, що містяться в первинних фолікулах кіркової речовини лімфатичного вузла, швидко розмножуються (проліферують) та диференціюються у плазматичні клітини — продуценти імуноглобулінів. Т-Лімфоцити при “зустрічі” з антигеном також активуються, проліферують і диференціюються в один з підтипів Th1 чи Th2. Частина Т-лімфоцитів після проліферації перетворюється на клітини пам’яті, які забезпечують подальше розпізнавання антигену. Під впливом антигенної стимуляції активуються та проліферують і макрофаги. Наслідком цих процесів є різке збільшення об’єму клітинної маси лімфатичних вузлів, їх розмірів. Особливо виражене збільшення лімфатичних вузлів спостерігають на 5—10-ту добу після антигенного впливу через порушення лімфовідтоку з тканин та транссудації плазми в кровеносних судин у зв’язку з підвищенням проникності капілярів під впливом медіаторів імунної відповіді.

У цілому, незважаючи на надзвичайно широкий перелік захворювань, об’єднаних у цей синдром, патогенетичну сутність лімфаденопатій можна звести до двох основних механізмів:

— антигенної стимуляції імунокомпетентних клітин, що містяться в лімфатичних вузлах, з наступним розвитком реактивної гіперплазії та порушенням лімфовідтоку;

— пухлинного ураження: первинного (що виходить з лімфоїдних, макрофагальних або судинних елементів), вторинного — метастатичного та внаслідок виникнення екстрамедулярного кровотворення при лейкомічних гемобластозах.

Слід також зазначити, що на ранніх стадіях пухлинних захворювань лімфаденопатія може спричинюватися клітинною гіперплазією лімфоїдних клітин унаслідок їх стимуляції пухлинними антигенами, а не інфільтрацією клітинами новоутворення, що зумовлює негативні результати пункції та біопсії.

Загальноприйнятої класифікації лімфаденопатій немає. У літературі найпоширеніший поділ цього синдрому — за етіологічним прин-

ципом. Патогенетичному принципу класифікації відповідає виділення реактивних і злоякісних лімфаденопатій, однак залишається нерозшифрованим різномайття так званих реактивних форм.

На основі багаторічних власних спостережень та даних літератури пропонується класифікація лімфаденопатій, що ґрунтується на патогенетичному принципі, особливостях клінічного перебігу та цитоморфологічних змінах у лімфатичних вузлах. Класифікація передбачає виділення реактивних змін у лімфатичних вузлах у відповідь на антигенні стимули (екзоантигени — бактерії, віруси, гриби, паразити, алергени; ендоантигени — аутоантигени, онкоантигени), при пухлинних ураженнях (первинних і вторинних), окремо виділено лімфаденопатії при імунопроліферативних синдромах, гранулематозах, імунodefіцитах.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІМФАДЕНОПАТІЙ

1. Реактивна лімфаденопатія:
 - інфекційно-запальна;
 - алергійна, аутоімунна;
 - неспецифічна.
2. Неопластична лімфаденопатія:
 - при лімфоїдних новоутвореннях з первинною локалізацією поза кістковим мозком (В-клітинні, Т-клітинні неходжкінські лімфоми, лімфогранулематоз);
 - лейкемічна лімфаденопатія (В-клітинна лімфоїдна лейкемія, хвороба Вальденстрема, плазмцитома, гострі лейкемії, фаза бластного кризу хронічної мієлоїдної лейкемії);
 - метастатичні лімфаденопатії.
3. Лімфаденопатія при хронічних імунопроліферативних синдромах:
 - хронічний поліпотентний імунопроліферативний синдром;
 - ангіоімунобластна лімфаденопатія;
 - ангіофолікулярна лімфаденопатія (синдром Кастлемена);
 - синдром Канела—Сміта;
 - РОЕМС-синдром;
 - синдром Дункана.
4. Лімфаденопатія при гранулематозі:
 - інфекційної етіології (висипний тиф, черевний тиф, паратифи, бруцельоз, сифіліс, туберкульоз, туляремія, ерсиніоз, нахвинний лімфогранулематоз, токсоплазмоз, трихінельоз, лепра тощо);
 - неінфекційної етіології (силікоз, азбестоз, талькоз, бериліоз; унаслідок порушення ліпідного обміну; медикаментозні);

— нез'ясованої етіології (саркоїдоз, хвороба Крона, первинний біліарний цироз печінки, хронічні гепатити, гранулематоз Вегенера тощо).

5. Лімфаденопатія при імунодефіциті:

— первинних: унаслідок порушення функцій фагоцитів (синдром Чедіака—Хігасі, синдром Джоба), гіпоплазії загруднинної залози (синдром Ді Джорджі), агаммаглобулінемії тощо;

— вторинних: унаслідок променевих уражень, порушення харчування та білкового обміну, ятрогенних впливів тощо.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

Діагностика синдрому лімфаденопатій повинна розпочинатися з повного клінічного обстеження хворого, при цьому особливу увагу приділяють даним огляду та пальпації лімфатичних вузлів.

Фізикальні методи (огляд, пальпація, вимірювання).

Рекомендується така послідовність обстеження:

1. Лімфатичні вузли голови та шиї (ретельне обстеження потиличної ділянки, починаючи від її центру до вушних раковин, при вушних ділянок, задньої шийної ділянки; після цього обстежують піднижньощелепний і підборідний трикутники, надключичні ділянки).

2. Пахвові лімфатичні вузли визначають пальпаторно від кожної пахової ямки донизу на 20 см по грудній клітці.

3. Обстеження пахвинних лімфатичних вузлів проводять шляхом пальпації пахвинної ділянки від лобка зовні, паралельно до пахвинних складок.

Досліджують також ліктьові та підколінні лімфатичні вузли.

Аналіз отриманих у результаті пальпації даних дає змогу зробити висновок з урахуванням наступних ознак:

1) локалізація виявлених змін;

2) встановлення розмірів лімфатичних вузлів;

3) консистенція лімфатичних вузлів;

4) наявність болючості під час пальпації;

5) спаяність лімфатичних вузлів між собою, з прилеглими тканинами та шкірою;

6) наявність на шкірі звиразкувань, нориць.

Що вважають «нормою» для лімфатичних вузлів? Нормальні лімфатичні вузли мають м'якоеластичну консистенцію, бобоподібну або круглу форму, гладеньку поверхню, вони неболючі, помірно рухомі, не спаяні з прилеглими тканинами, шкіра над ними не змінена.

Щодо розмірів неуражених лімфатичних вузлів, єдиної думки не існує. Деякі автори вважають: в нормі поверхневі лімфатичні вузли таких незначних розмірів, що їх не вдається пропальпувати. А.І. Воробйов у праці “Руководство по гематологии” (1985) допускає максимальні розміри “нормальних” лімфатичних вузлів: для поверхневих шийних, піднижньощелепних та пахвових — до 1,5—2 см, пахвинних — до 3 см. Ю.І. Бородін у монографії “Функциональная анатомия лимфатического узла” (1997) наводить наступні розміри лімфатичних вузлів:

| Групи лімфатичних вузлів | Мінімальний розмір, мм | Максимальний розмір, мм |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| Глибокі шийні | 8/3/25 | 15/5/4 |
| Центральні пахвові | 5,5/25 | 20/3/27 |
| Поверхневі пахвинні | 5,5/5/2 | 22/12/2 |
| Брижові | 1 | 52 |
| Поперекові | 1 | 100 |

ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

Ультразвукове дослідження (УЗД) лімфатичних вузлів (периферійних, черевної порожнини, заочеревинних)

УЗД лімфатичних вузлів шиї дає змогу суттєво доповнити їх фізикальне обстеження. Для цього використовують маленькі датчики з високою розрізнявальною здатністю від 7,5 до 10 МГц. Шийні лімфатичні вузли до 5 мм завдовжки, тому їх важко візуалізувати під час УЗД. Вони мають овальну або бобоподібну форму, їхня паренхіма гіпоехогенна або проміжної ехогенності, а жирова тканина біля воріт вузла гіперехогенна. Патологічно збільшені шийні лімфатичні вузли завдовжки понад 8 мм.

За ехогенністю паренхіми вузла неможливо відрізнити запальний процес від неопластичного.

Разом з тим неходжкінська лімфома має найхарактерніші ультразвукові ознаки. Це великі вузли, їхня паренхіма різко гіпоехогенна, іноді настільки, що має вигляд кіст. Можна візуалізувати центральну артерію вузла, оточену цією різко гіпоехогенною паренхімою. Збільшені лімфатичні вузли, уражені лімфомою чи метастазами з регіонарних неоплазм, подібні до таких при неходжкінській лімфомі, однак часто візуалізуються низької інтенсивності

дезорганізовані ехосигнали як результат великої кількості акустичних поверхонь. Оскільки глибокі вузли ший тісно прилягають до судин, вони нерідко можуть стискати їх. Дуже важливо провести диференціацію між стисненням судин лімфатичними вузлами та тромбозами вен.

Під час УЗД органів черевної порожнини не вдається виявити лімфатичні вузли діаметром до 1 см (тобто незмінені). Комп'ютерна томографія (КТ) має більшу розрізнявальну здатність, тому з її допомогою можна виявити нормальні та збільшені лімфатичні вузли в черевній порожнині та заочеревинному просторі. Під час УЗД лімфатичних вузлів черевної порожнини необхідно ідентифікувати відповідні судини і простежити їхній хід, виявити параваскулярні ехонегативні утворення. Збільшені лімфатичні вузли розміщені біля воріт печінки, селезінки, нирки, в очеревині, а також навколо черевного стовбура аорти і вздовж підшлункової залози. Діаметр нормальних лімфатичних вузлів не перевищує 1 см, за винятком ділянки позаду ніжок діафрагми (лімфатичні вузли діаметром понад 0,6 см вважають патологічними). При УЗД збільшені вузли однорідно гіпоехогенні, а коли досягають дуже великих розмірів, то можуть бути майже анехогенні. Цей феномен пояснюють їхньою гомогенною структурою. Доброякісно змінені лімфатичні вузли в черевній порожнині мають видовжену форму. Якщо біля воріт такого вузла за допомогою КТ виявляють жир, то це також вважають ознакою їхньої доброякісності.

При УЗД заочеревинного простору можна виявити різні варіанти збільшення лімфатичних вузлів: ізольоване збільшення, злипні утворення, що поширюються вперед з прихребтового простору зі змінами нормальних контурів аорти чи змішуючи сусідні органи внаслідок їх компресії. Загалом УЗД-картина патологічно змінених лімфатичних вузлів заочеревинного простору характерна: ізольовані гіпоехогенні вузли чи поліглобулярна картина конгломерату збільшених лімфатичних вузлів достатні для встановлення діагнозу лімфаденіту. Таку саму сонографічну картину має нейрофіброма невеликих розмірів та заочеревинний фіброз, при якому можуть визначатися гіпоехогенні утворення, що часто є джерелом діагностичних помилок.

Рентгенологічні методи дослідження лімфатичних вузлів

Конвенційна рентгенографія. Цей метод найчастіше використовують для оцінки лімфатичних вузлів грудної клітки, які мають менш більші розміри, ніж в інших органах, через часті інфекції дихальних

пляхів, іноді визначають їхнє звапніння. За верхню межу норми приймають діаметр вузла 1 см. Загальна кількість лімфатичних вузлів у грудній клітці становить близько 100, рентгенографія дає змогу оцінити лише деякі з них. Рентгенологічне дослідження в передньобічній та бічних проекціях допомагає діагностувати лімфаденопатію досить великих (не менше 2—3 см у діаметрі) лімфатичних вузлів поріт легенів, середостінних, передосердних та прихребтових. У цьому разі кардинальною ознакою є зміна їхніх контурів. На особливу увагу заслуговують під час обстеження наступні ділянки: аорто-легеневий отвір, трахео-бронховий кут, верхні притраheyні ділянки з обох боків, прихребтова складка, правий серцево-трахеийний кут та деякі інші. У пацієнтів з добре наповненими легенями у вільному за груднинному притраheyному просторі (у передньому середостінні) виявляють об'ємні утворення або збільшені лімфатичні вузли.

В інших частинах тіла звичайне рентгенографічне дослідження часто неінформативне для оцінки ураження лімфатичної системи, за винятком оглядової рентгенографії черевної порожнини, за допомогою якої можна виявити збільшення печінки, селезінки та звапнених лімфатичних вузлів.

Лімфангіографія. Цей метод цінний для діагностики клінічно обмежених форм лімфаденіту і тривалий час використовувався для оцінки лімфатичних вузлів нижніх кінцівок та черевної порожнини до рівня цистерни грудної протоки. Сьогодні від цього методу відмовилися на користь КТ. Разом з тим, за даними деяких авторів (А. П. Михайлов, 1989), на лімфограмах можна побачити збільшення лімфатичних вузлів, що недоступні для пальпації, та визначити їхню структуру. При гематосаркомах у їхній структурі виявляють ганглічастість, пухирчастість, сітчастість, лакуни, дефекти. Для ранніх стадій типовою є дрібнозерниста структура з поодинокими або множинними дефектами накопичення. У подальшому дефекти збільшуються в розмірах, структура стає крупнозернистою. На кінцевих стадіях виявляють великі дефекти, що зливаються із серпоподібними плямками контрастної речовини, яка накопичується по периферії з утворенням картини так званих мильних бульбашок.

При хронічному лімфаденіті в усіх контрастованих лімфатичних вузлах визначають однаково виражену різку гіперплазію та структуру, що нагадує бавовну.

При гострому лімфаденіті на лімфограмах — збільшення лімфатичних вузлів, при цьому гранули контрастної речовини розташовані по всій площі рентгенівського зображення. Вони відокремлюються одна від одної полями просвітлення, що зумовлено гіперплазією лімфоцитарної та ретикулярної тканини, гіпертрофованими фолікулами

або розростанням сполучної тканини. Неконтрастовані ділянки мають деякі особливості: гіпертрофовані фолікули діаметром 3—4 мм у вигляді округлих чітко обмежених стільників або пухирців просвітлення. Лімфоїдно-ретикулярна гіперплазія дає на лімфограмі численні неконтрастовані ділянки, що обмежують гранули контрастованої речовини. Така картина характерна для дифузних реактивних і неспецифічних лімфаденітів. У деяких онкологічних центрах до лімфографії вдаються з метою контролю ефективності лікування хвороби Ходжкіна, однак цей метод рідко використовують через труднощі успішного встановлення канюлі в поверхневій лімфатичній судині.

КТ лімфатичних вузлів. Поява КТ стала революційним методом візуалізації лімфатичних вузлів. Різної щільності лімфатичних вузлів та жирової тканини достатньо для того, щоб розрізнити нормальні та збільшені лімфатичні вузли практично в усіх ділянках тіла. Але необхідно зазначити, що і цей метод недостатній для верифікації лімфом, а також неможливо візуалізувати лімфатичні вузли, не оточені жировою тканиною. Більше того, за допомогою КТ неможливо відрізнити злоякісно перероджені лімфатичні вузли від реактивно збільшених, тобто, точність у діагностиці метастазів раку в ці структури обмежена. На ранніх етапах метастазування єдиним надійним критерієм КТ є розмір лімфатичних вузлів, який можна використовувати для контролю ефективності терапії. Разом з тим за допомогою КТ можна відрізнити залишкові патологічні процеси від фіброзних змін у лімфатичних вузлах.

Незважаючи на вищезгадані обмеження, КТ залишається найкращим методом візуалізації лімфатичної системи завдяки відносній простоті виконання та інтерпретації отриманих даних. Крім того, КТ дає змогу проводити точну пункційну біопсію патологічних вогнищ розміром всього 1 см у важкодоступних ділянках тіла, тобто, КТ тепер використовують як малоінвазивний метод прямого цитологічного підтвердження діагнозу. Перспективи його застосування пов'язані з розширенням молекулярно-генетичних маркерів злоякісних лімфом (імунофенотипування, ПЛР, дослідження хромосом тощо).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). МРТ як метод візуалізації має більші можливості контрастування тканин, ніж КТ. Як і при КТ, лімфатичні вузли можна відрізнити від прилеглої жирової тканини за рахунок різниці релаксаційних характеристик, зокрема найкращу візуалізацію дає час T1-релаксації. Однак надії на можливість диференціювати нормальні або реактивно збільшені лімфатичні вузли від злоякісних за допомогою МРТ не виправдались. Незважаючи на те що існують значні розбіжності в часі T1- і T2-релаксації

злаякісних та незлаякісних уражень (за рахунок відмінностей у вмісті води, білковому складі та структурі тканини), характеристики сигналів перекриваються настільки, що їхня діагностична цінність для конкретного пацієнта обмежена. За допомогою МРТ можна лише деякою мірою відрізнити фіброз лімфатичного вузла від запалення або пухлини. Таким чином, у встановленні лімфаденопатії перевагу надають КТ, за винятком випадків алергії на препарати йоду. Зате МРТ залишається найточнішим методом для діагностики дифузних або вогнищевих уражень кісткового мозку. При первинних формах ураження кісткового мозку (мієлома, лейкемія, лімфома на стадії лейкемізації) МРТ дає найточнішу інформацію про поширеність ураження та його динаміку. За допомогою МРТ можна контролювати залишковий пухлинний ріст у кістковому мозку після проведеного лікування лімфом. Якщо на T2-“суспендованих” серіях інтенсивність сигналів від утворень низька, то це розцінюють як фіброз, але якщо протягом 6 міс після лікування інтенсивність сигналів зберігається на високому рівні, — як залишки пухлини. Про рецидив пухлини свідчить повторна поява ділянки в кістковому мозку з високою інтенсивністю сигналу на місці ознак фіброзу. Перспективним вважається застосування частинок надпарамагнітного заліза оксиду, що захоплюється ретикулоендотеліальною системою і накопичується в лімфатичних вузлах. Попередні дослідження показали, що нормальні лімфатичні вузли добре накопичують цю речовину, на відміну від злаякісно змінених.

Радіонуклідні методи дослідження лімфатичних вузлів. На жаль, застосування мічених моноклональних антитіл та лімфоцитів поки що не мало успіху у візуалізації і диференціації нормальних лімфатичних вузлів від злаякісних. Разом з тим отримано вірогідні результати під час використання галію-67 для оцінки ефективності лікування лімфом. Сьогодні з радіонуклідних методів використовують фотонну емісійну КТ, однак ці методи ще проходять клінічні випробування з новими метаболічними агентами для прямого спостереження за метаболічною активністю тканин, уражених патологічним процесом (позитивне зображення лімфатичних вузлів за допомогою FDG-глюкози — маркера анаеробного метаболізму — тісно корелює з щільністю метастазів).

Таким чином, візуалізація лімфатичної системи за допомогою інструментальних методів залишається невирішеною проблемою. На сьогодні практично жоден з методів не дає змоги відрізнити злаякісні лімфатичні вузли від нормальних. Практичне значення ці методи мають для діагностики стадії злаякісних лімфом та контролю за їхнім лікуванням. Цитоморфологічні методи залишаються найнадійнішими для діагностики злаякісного процесу в лімфатичній системі.

ЦИТОМОРФОЛОГІЧНІ МЕТОДИ
ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

Методика забору тканини лімфатичного вузла на дослідження, основні вимоги до біопсії:

1) вибирають найбільший та найщільніший лімфатичний вузол, що з'явився найпершим;

2) для біопсії найбільш придатні шийні лімфатичні вузли з огляду на їхнє поверхнєве розташування (видалення пахвинних лімфатичних вузлів вимагає обширного оперативного втручання, а біопсія пахвових лімфатичних вузлів не завжди інформативна;

3) біопсія повинна бути ексцизійною, а не інцизійною (повне видалення лімфовузла, а не його частини);

4) після видалення лімфатичного вузла і промивання в ізотонічному розчині натрію хлориду проводять його розріз і виготовлення відбитків для цитологічних, гістохімічних та імунохімічних досліджень, надалі — фіксацію та гістологічне дослідження;

5) тканину лімфатичного вузла відразу відправляють до патоморфологічної лабораторії.

Такі умови забору тканини дають можливість виконати цитологічне (мазки-відбитки, в яких клітини не змінили форму під впливом формаліну) і гістологічне дослідження, виділити лімфоцити для імунофенотипування, імуногістохімічного аналізу, провести мікробіологічний та вірусологічний аналіз.

Виготовлення гістологічних препаратів, аналіз структури та цитології лімфатичного вузла — основа діагностики захворювань, що перебігають з лімфаденопатією. Злиття фолікулів, утворення великих центрів розмноження при реактивному імунобластному лімфаденіті нагадує гістологічну картину злоякісної лімфоми. При поствакцинальному лімфаденіті також можливе проникнення імунобластів у капсулу лімфатичного вузла, поява великої кількості мітозів, особливо якщо вузол видалений до 10-го дня після щеплення.

У диференціації цих процесів важливу роль відіграє цитологічний аналіз матеріалів тонкогілкової пункційної біопсії та відбитків лімфатичних вузлів, узятих для біопсії: при реактивному процесі типових бластів мало, переважають імунобласти та зрілі лімфоцити.

У зв'язку зі складністю з'ясування природи синдрому лімфаденопатії і величезним значенням цитологічного та гістологічного заключення в сумнівних випадках оцінка біоптованого матеріалу повинна проводитися кількома незалежними експертами.

Дослідження клітин лімфатичного вузла шляхом імунофенотипування. Для проведення імунофенотипування тканину лімфатичного вузла інкубують у середовище для культури тканин або ізотонічний розчин нагрію хлориду, подрібнюють і пропускають через сито, лімфоцити центрифугують у градієнт щільності. Імунофенотипування лімфом проводять і простішим методом, виділивши лімфоцити з периферійної крові. Здебільшого фенотип циркулюючих лімфоцитів і тканинних пухлинних клітин співпадає, однак найточнішу інформацію можна отримати за допомогою тканинного імунофенотипування.

Цитогенетичний аналіз. Цитогенетичні методи діагностики лімфом було запроваджено в останні 10 років. Одним з них є електрофорез ДНК лімфоцитів. Як відомо, на ранніх стадіях дозрівання в В-клітинах відбувається перестановка генів імуноглобулінів, а в Т-клітинах — перестановка генів Т-клітинного рецептора. Цей процес дає змогу клітинам виробляти молекули, що розпізнають усі антигени, з якими людина може зіткнутися протягом життя.

Кожна клітина переставляє свої гени по-різному, тому електрофоретична рухливість такого гена різна і відрізняється від непереставленого гена. Рухливість непереставленого гена прийнято називати зародковою лінією. Оскільки неопластична трансформація при лімфомах відбувається після перестановки генів антигенних рецепторів, то клон трансформованих лімфоцитів має однакову конформацію генів антигенних рецепторів, а отже, однакову електрофоретичну рухливість. Поява на електрофореграмі ДНК нової смуги, окрім зародкової, свідчить про моноклональний процес. Якщо ця смуга товста і значно відрізняється від зародкової, то це підтверджує діагноз лімфоми. Крім цього, метод електрофорезу ДНК допомагає уточнити клітинну лінію, якщо це не вдається встановити шляхом імунофенотипування. Наявність електрофоретичних даних на користь перестановки генів імуноглобулінів за відсутності даних про перестановку генів Т-клітинного рецептора свідчать про В-клітинну лімфому.

До встановлення точного діагнозу хворим з лімфаденопатією не призначають гормональні, цитостатичні препарати, фізіотерапевтичні процедури.

Контроль за хворими з цим синдромом здійснюється амбулаторно гематологом та імунологом.

Підтвердження наявності синдрому лімфаденопатії:

— пальпацією (локалізація, розміри, консистенція, болючість, зміна кольору шкіри над ними, спаяність лімфатичних вузлів між собою, з прилеглими тканинами, тривалість і темпи їхнього збільшення, причинний фактор, динаміка під час лікування тощо);

- інструментальними методами (УЗД, КТ, МРТ) — локалізація, розміри, структура воріт, капсули лімфатичних вузлів тощо;
- наявність паралельного збільшення селезінки (пальпація, УЗД, КТ);
- наявність супутньої В-симптоматики (гарячка, схуднення, збільшення ШОЕ, аутоімунопатії).

Після того як факт синдрому лімфаденопатії підтверджено, уточнено його особливості, проводять диференціально-діагностичний пошук, що ґрунтується на виявленні симптомів захворювань, які могли бути його причиною. Визначення природи лімфаденопатії потребує в кожному конкретному випадку ретельного клінічного, інструментального, лабораторного та цитоморфологічного дослідження.

АЛГОРИТМ ОБСТЕЖЕННЯ В РАЗІ ПІДТВЕРДЖЕНОГО СИНДРОМУ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

Виключення гострих інфекційних захворювань. У разі гострого розвитку захворювання, гарячки, явищ інтоксикації, гепато-лієнального синдрому в першу чергу виключають:

- дифтерію (місцевий запальний процес у ротовій частині глотки, гортані, трахеї з утворенням фібринозного нальоту, виявлення під час бактеріоскопії мазків палички Леффлера, підвищення титрів антитіл до дифтерійного антигену);

- інфекційний мононуклеоз (збільшення, щільність і болючість задньошийних та потиличних лімфатичних вузлів протягом 15 діб і більше, лейкоцитоз із наявністю “атипових мононуклеарів” у периферійній крові за відсутності змін у кістковому мозку, антитіл до EBV;

- лептоспіроз (контакт із гризунами, поліморфний геморагічний висип на шкірі тулуба, жовтяниця, біль у м’язах, виявлення лептоспір у крові та сечі, антитіл до них);

- бруцельоз (контакт із хворими тваринами, біль у м’язах та суглобах, неврити, позитивна реакція Райта—Хаддлсона);

- СНІД (анамнез — наркоманія, випадкові статеві контакти, гомосексуалізм; наявність мононуклеозоподібного синдрому — гарячка або тривалий субфебрилітет, ангіна, фарингіт, лімфаденопатія, гепато- та спленомегалія, зниження маси тіла, діарея, у периферійній крові — лейкоцитопенія, лімфоцитопенія, різке зниження кількості CD4-лімфоцитів, позитивні реакції на ВІЛ та антитіла до нього).

Цей перелік можна продовжити, включаючи особливо небезпечні інфекції — бубонну форму чуми, природновогнищеві захворювання

вання (туляремія), паразитарні захворювання (токсоплазмоз) та цілу низку інших нозологічних форм.

Нерідко виникають труднощі під час діагностики фелінозу (хвороба котячих подряпин) та содоку (лімфаденопатія після укусів щурів). У таких випадках цей синдром може з'явитися на 5–12-ту добу, коли первинний ефект слабо виражений. Діагностика базується на виявленні локальної лімфаденопатії, підвищеної чутливості та уцільнення лімфатичних вузлів, які утримуються тривалий час.

Виключення гострої лімфобластної лейкемії. Наявність анемічного, геморагічного, загальноінтоксикаційного синдромів, стернальні, осалгій, бластів у периферійній крові чи цитопенічного синдрому — показання до проведення стернальної пункції, цитологічного та цитохімічного дослідження кісткового мозку, імунофенотипування бластів.

Виключення лімфопроліферативних захворювань:

— лімфогранулематоз (переважний початок із шийно-надключичних лімфатичних вузлів: вони щільноеластичної консистенції, рухомі, чутливі під час пальпації, згодом зливаються в конгломерати, іноді з утворенням нориць; розвиток компресійного синдрому (стиснення порожнистих вен), гостра асфіксія, механічна жовтяниця, кишкова непрохідність тощо; у разі прогресування — ураження всіх лімфоїдних органів, серозних оболонок, внутрішніх органів (рідко до патологічного процесу залучаються мигдалики та лімфоїдна тканина глотки), збільшення ШОЕ, підвищення рівня фібриногену, нейтрофільний лейкоцитоз, у подальшому — лейкопенія, лімфоцитопенія. За підозри на лімфогранулематоз — біопсія, цитологічне та гістологічне дослідження лімфатичного вузла, іноді методом торакотомії чи лапаротомії (наявність клітин Березовського—Штернберга);

— хронічний лімфолейкоз (старечий вік хворого, симетричність, гістоподібна консистенція лімфатичних вузлів, відсутність спаяності між ними, рухомість, неболючість, збільшення селезінки, лейкоцитоз та лімфоцитоз у периферійній крові, наявність тіней Воткіна—Гумпрехта, тотальна інфільтрація кісткового мозку зрілими лімфоцитами);

— неходжкінські злоякісні лімфоми (поліморфність клінічної картини вже на ранніх стадіях, значна різноманітність первинних локалізацій, збільшення одного чи декількох лімфатичних вузлів однієї ділянки, спленомегалія, поява щільної пухлини в якій-небудь частині тіла, лейкемізація, лейкоцитоз, лімфоцитоз у периферійній крові, при імунобластній та лімфобластній лімфомі картина крові нагадує гострий лейкоз; біопсія лімфатичного вузла з наступним

цитологічним, гістологічним, імунохімічним, генетичним дослідженням;

— імунопроліферативні синдроми (наявність В-симптоматики аутоімунопатій).

При метастазах раку в лімфатичні вузли лімфаденопатія характеризується їхнім ущільненням, що дає змогу пальпувати їх навіть за незначного збільшення. Вони спаяні з прилеглими тканинами. Збільшення шийних лімфатичних вузлів характерне для пухлини з первинною локалізацією в ділянці голови та шиї, при раку молочної залози збільшення пахвових лімфатичних вузлів нерідко передують розпізнаванню первинної пухлини. Діагноз встановлюють шляхом цитоморфологічного дослідження.

Виключення реактивної лімфаденопатії при алергійних та аутоімунних захворюваннях. Анамнестичні відомості про алергійні реакції на пилок рослин, домашній пил, продукти, медикаменти, щеплення, симптоми вазомоторного риніту, бронхіальної астми, екземи, нейродерміту в поєднанні зі збільшенням лімфатичних вузлів є підставою для діагностики алергійних форм лімфаденопатії. Для цих форм характерна швидка динаміка змін: збільшення лімфатичних вузлів протягом доби, системність ураження, еластична консистенція, неболючість, відсутність спаяності між ними та з прилеглими тканинами.

Поєднання в молодих жінок лімфаденопатії з гарячкою, артралгіями, зниженням маси тіла, висипом, ураженням нирок диктує необхідність виключити дифузні захворювання сполучної тканини. Лімфаденопатія в поєднанні зі спленомегалією та нейтропенією є ознакою синдрому Фелті у хворих на РА середнього віку і синдрому Стілла у хворих на ювенільний РА.

Швидкий розвиток лімфаденопатії на фоні жовтяниці, гарячки, анемії, гемоглобінурії, ретикулоцитозу властивий клініці аутоімунної гемолітичної анемії (діагноз слід підтвердити пробюмо Кумбса).

Лімфаденопатії при гранулематозних захворюваннях. Гранулематози — гетерогенна група захворювань різної етіології, об'єднані утворенням у лімфоїдній тканині та органах епітеліоїдно-клітинних гранульом. Лімфаденопатію при гранулематозних захворюваннях розглядають як своєрідний варіант реактивної лімфаденопатії, що спостерігається при гранулематозах як інфекційної (висипний тиф, черевний тиф, пахвинний лімфогранулематоз, бруцельоз, туляремія, сифіліс, туберкульоз, лепра, токсоплазмоз, трихінельоз тощо), так і неінфекційної природи (саркоїдоз, азбестоз, антракоз, бериліоз). Необхідно наголосити на можливості розвитку гранулематозного

запалення з ознаками лімфаденопатії, гепато- і спленомегалії при медикаментозних впливах.

Туберкульозний лімфаденіт частіше виявляють у дітей та осіб віком до 25 років, що мали контакт із хворими на туберкульоз. Переважно уражуються шийні лімфатичні вузли: щільні, малоболючі, спочатку без змін шкіри над ними, надалі можливе розм'якшення й утворення пориць із формуванням рубців. Для уточнення діагнозу необхідно провести туберкулінові проби, гістологічне дослідження біоптату лімфатичного вузла.

Саркоїдоз. Переважно уражуються бронхо-легеневі та притраheyні лімфатичні вузли заднього середостіння, з периферійних — найчастіше шийні (піднижньощелепні), рідше пахвинні і пахові, під час пальпації вони щільні, неболючі, рухомі, не спаяні між собою та з прилеглими тканинами; спостерігається також ураження слизових вилос, увеїт, іридоцикліт (симптом Хеерфорда), шкіри та слизових оболоснок, кісток фаланг і стоп (розрідження), спленомегалія тощо. Діагноз встановлюють шляхом гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів.

Для цієї групи лімфаденопатії характерна макрофагальна реакція — макрофагальний катар синусів з трансформацією макрофагів в епітеліоїдні клітини, гігантські клітини Пирогова—Лангханса.

Виключення лімфаденопатії на фоні імунодефіцитів (первинних і вторинних). Системна лімфаденопатія в поєднанні з гепато- та спленомегалією властива первинним (природженим) імунодефіцитам. Загальні ознаки первинних імунодефіцитів: відставання у фізичному розвитку, різноманітні ураження шкіри та слизових оболонок (екзема, дерматит, діарея, алопеція), рецидивні інфекційні процеси із тяжкими ускладненнями (пневмонії, менінгіт, сепсис), приєднання до бактеріальної інфекції вірусної — генералізований простий герпес, цитомегаловірусна інфекція тощо. Під час гістологічного дослідження виявляють різні варіанти спустошення або проліферації в В-залежних зонах на фоні проліферації макрофагальних клітин. Діагноз підтверджується імунологічними дослідженнями показників неспецифічної резистентності, клітинного та гуморального імунітету, генетичного аналізу.

Вторинні імунодефіцити нагадують клінічні маски первинних імунодефіцитів, але, як правило, вдається встановити їх причину.

На сучасному етапі частою причиною вторинного імунодефіциту, що перебігає із синдромом лімфаденопатії, є герпетична інфекція. Родина герпес-вірусів належить до лімфотропних вірусів. Підродина α та β інфікують багато типів клітин, а підродина γ , до якої належить EBV (мал. 51) та герпес-вірус 8 типу, інфікує переважно лімфо-



Мал. 51. Вірус Епштейна—Барр (EBV)

цити. Вірусне інфікування із запуском антиапоптотичних механізмів подовжує життя інфікованої клітини, створює умови для реплікації вірусу, що спричинює вірусну персистенцію і злоякісне переродження клітини.

Цитомегаловірусна інфекція. Клініка: у дорослих — безсимптомне носійство, від стертої клінічної картини до вираженої неврологічної симптоматики, ураження сечостатевого тракту, імпотенція, тяжкі ураження внутрішніх органів аж до смертельних наслідків, тяжкі ураження структур ока аж до сліпоти, у дітей (внутрішньоутробне зараження) — гепатоспленомегалія, мікроцефалія, дефекти лицевого черепа, хореоретиніт, розлади інтелекту, глухота, тромбоцитопенія, жовтяниця.

Імунологія: зниження кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів, підвищення рівня CD8⁺-Т-лімфоцитів (аж до зворотного співвідношення), різке зниження клітинного імунітету.

Імунодіагностика:

- анти-ЦМВ-антитіла (IgM) — протягом 3—4 міс після інфікування;

- анти-ЦМВ-антитіла (IgG) — тривалий час;
- поява анти-ЦМВ-антитіл (IgM) — при реінфекції;
- зниження рівня CD4⁺-Т-лімфоцитів, підвищення рівня CD8⁺-Т-лімфоцитів.

EBV-інфекція може бути причиною розвитку: інфекційного мононуклеозу; назофарингеальної карциноми; лімфоми Беркітта; хронічного імунопроліферативного синдрому Дункана; лімфоцитарної інтерстиційної пневмонії; синдрому хронічної втоми.

В останні роки широко обговорюється роль EBV-інфекції в розвитку РА, СЧВ, неходжкінських злоякісних лімфом (особливо в дітей).

Резервуар EBV — В-лімфоцити. Розмножується вірус під слизовою оболонкою стравоходу, у лімфоїдних фолікулах, виділяється зі слиною. Зв'язується з рецепторами на В-лімфоцитах, дендритних клітинах, клітинах підслизового прошарку глотки, епітелію каналу шийки матки. На В-лімфоцитах під впливом EBV експресується антиген, що розпізнається CD8-Т-лімфоцитами як чужорідний. В-Лімфоцити стають мішенню для цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Імунологія. Поліклональна В-клітинна активація, проліферація Т-клітин, лімфоцитоз за рахунок різкого підвищення (у 4—5 разів) рівня CD8-лімфоцитів, у 40 разів підвищується рівень Т-клітин і маркерами тимоцитів, моноцитоз, бластні форми В-лімфоцитів (атипові мононуклеари), ранні (IgM) та пізні (IgG) антитіла до EBV. Формується складний імунодефіцитний синдром з ознаками аутоагресії, розвитком імунопроліферативних процесів.

Слід зауважити, що не всі хворі зі встановленим синдромом лімфаденопатії потребують біопсії та гістологічного дослідження тканини лімфатичного вузла для верифікації діагнозу. Коли передбачається реактивний характер синдрому в результаті інфекційно-запальних змін, після відповідного обстеження призначають пробну протизапальну терапію (антибактеріальну, антивірусну, протизапальні нестероїдні препарати, десенсибілізуючі засоби) з оцінкою динаміки перебігу захворювання через 2—3 тиж. У 70% випадків спостерігають позитивний клінічний ефект, нормалізацію складу периферійної крові, зменшення розмірів та болючості лімфатичних вузлів. За необхідності призначають повторні курси лікування, що сприяє повній нормалізації клінічного статусу.

У разі діагностування аутоімунного чи алергічного процесу як причини лімфаденопатії проводять лікування основного захворювання.

Хворим без позитивної динаміки після проведеного лікування і при підозрі на пухлинну природу лімфаденопатії виконують: 1) тонкоіголькову пункційну біопсію лімфатичного вузла; 2) біопсію.

У 25 % пацієнтів з лімфаденопатією під час ретельного клінічного обстеження та багаторічного спостереження, цито- та гістологічного дослідження не вдається встановити причини цього синдрому. Розміри лімфатичних вузлів не перевищують 0,3—1,5 см у діаметрі, їхньому пальпаторному визначенню сприяє достатня щільність та еластичність. Подібні зміни можуть розглядатись як своєрідні наслідки інфекційно-запальних або алергійних процесів з фіброзними змінами капсули лімфатичного вузла. Як робочий діагноз у подібних випадках може використовуватися висновок про “неспецифічну” реактивну лімфаденопатію, а пацієнти підлягають спостереженню у гематолога й імунолога.

Цитологічні дослідження пунктатів лімфатичних вузлів при всіх названих варіантах реактивних лімфаденопатій дають змогу виділити наступні зміни в аденограмах: появу імунобластів — широкоплазмових базofilічних мононуклеарів з незрілою структурою ядра (до 15—30%), збільшення кількості плазматичних клітин (до 5—10%, в нормі — до 1%), макрофагальних елементів (5—8%, в нормі — до 0,8—1%). За всіх форм реактивних лімфаденопатій відзначали переважання зрілоклітинних форм лімфоцитів, відсутність ознак клітинної анаплазії.

За принципом “найбільшої небезпеки” висновок про реактивний характер реактивної лімфаденопатії робиться тільки після виключення можливого зв'язку цього синдрому з неопластичним процесом.

ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Неходжкінські злоякісні лімфоми (НЗЛ) — пухлини, які походять з різних типів клітин лімфоїдної тканини, що характеризуються морфологічною та клінічною гетерогенністю, локальним ростом на початку захворювання і лейкемізацією надалі, різною реакцією на лікування і різним прогнозом. Більшість дослідників розглядають НЗЛ як пухлини імунної системи, через те що лімфоїдні клітини у своїй більшості, як і їхні нормальні аналоги, належать до певних субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, мають ті самі поверхневі маркери, цитохімічні ознаки і функціональні особливості, здатність до рециркуляції. Збережена та посилена здатність до рециркуляції, імовірно, визначає можливість лейкемізації процесу в разі прогресування лімфом, що супроводжується вогнищевою або вогнищево-дифузною інфільтрацією кісткового мозку, виходом злоякісно трансформованих клітин у периферійну кров.

У зв'язку з цими особливостями не існує морфологічної класифікації лімфом, яка б відповідала запитам клініки і добре

підтверджувалася морфологами. Підтвердженням цього є наявність цілої низки класифікацій НЗЛ: Н. Rappaport (1956; 1966), британська (1974), R. Dorfman (1974), R. Lukes, R. Collins (1974), ВООЗ (1976), K. Lennert (1978), кільська (1988) — з розбіжностями в термінології, що створює великі труднощі в роботі клініцистів та патологів. У 1982 р. було запропоновано систему для класифікації лімфом під назвою «Worker Formulation», або «Робоче формулювання», що базувалася на обстеженні великої кількості хворих із НЗЛ і враховувала характер росту (нодулярний, дифузний), цитологічні ознаки трансформованих клітин та ступінь злоякісності. Ця система виправдала себе на практиці і сьогодні використовується в цілому світі.

Згідно з «Worker Formulation» усі лімфоми розподілені за принципом злоякісності на 3 категорії: низького, проміжного та високого ступеня злоякісності. Разом з тим, багато клініцистів вважають, що принципово існує дві категорії лімфом: ті, що повільно прогресують і практично невиліковні, і ті, що перебігають агресивно, при яких можна досягнути вилікування.

Робоча класифікація НЗЛ для клінічного застосування (1982), створена на підставі морфологічних досліджень.

I. Низький ступінь злоякісності.

1. Злоякісна лімфома з малих лімфоцитів.
2. Злоякісна лімфома, фолікулярна, переважно з малих клітин з розщепленим ядром.
3. Злоякісна лімфома, фолікулярна, із малих клітин з розщепленим ядром та великих клітин.

II. Проміжний ступінь злоякісності.

1. Злоякісна лімфома, фолікулярна, переважно з великих клітин.
2. Злоякісна лімфома, дифузна, з малих клітин з розщепленим ядром.
3. Злоякісна лімфома, дифузна, із суміші малих і великих клітин.

III. Високий ступінь злоякісності.

IV. Різноманітні.

1. Злоякісна лімфома, великоклітинна, імунобластна.
2. Злоякісна лімфома лімфобластна.
3. Злоякісна лімфома з малих клітин з нерозщепленим ядром.
1. Змішана злоякісна лімфома.
2. Грибopodobний мікоз.
3. Екстремедулярна плазмцитома.
4. Некласифіковані.
5. Інші.

Поглиблення знань про механізм розвитку пухлин лімфоїдної тканини і накопичений досвід з вивчення нодулярних і дифузних НЗЛ з використанням моноклональних антитіл та імуногістохімічних методів сприяли появі Real-класифікації (1994). Ця класифікація включає 10 форм НЗЛ В-клітинного походження, що розвиваються з недозрілих клітин та більш зрілих трансформованих В-клітин, і 10 видів новоутворень, що розвиваються з Т-клітин, ПК-клітин та їхніх клітин-попередниць, а також гістологічні варіанти лімфогранулематозу. Передбачається, що Real-класифікація буде надійною основою для вирішення багатьох спірних питань діагностики НЗЛ за матеріалами біопсій та лікування.

Систематизація лімфоїдних пухлин людини згідно з Real-класифікацією (1994).

ПУХЛИНИ З В-КЛІТИН

I. Пухлини з В-клітин-попередниць.

1. Лімфобластний лейкоз/лімфома з В-клітин-попередниць.

II. Пухлини з периферійних В-клітин.

1. В-Клітинний хронічний лімфолейкоз/пролімфоцитарний.

2. Лейкоз/лімфома з малих лімфоцитів.

3. Імуноцитома/лімфоплазмоцитарна лімфома.

4. Лімфома з клітин мантийної зони.

5. Лімфома з клітин центрів фолікулів, фолікулярна.

6. В-Клітинна лімфома маргінальної зони.

7. Волосатоклітинний лейкоз.

8. Плазмоцитома/плазмоклітинна міелома.

9. Дифузна лімфома з великих В-клітин.

10. Лімфома Беркітта.

ПУХЛИНИ З Т-КЛІТИН

I. Пухлини з Т-клітин-попередниць.

1. Лімфобластний лейкоз/лімфома з Т-клітин-попередниць.

II. Пухлини з периферійних Т-клітин та ПК-клітин.

1. Т-Клітинний хронічний лімфолейкоз/пролімфоцитарний лейкоз.

2. Лейкоз з великих гранулярних лімфоцитів.

3. Грибopodobний мікоз/синдром Сезарі.

4. Периферійні Т-клітинні лімфоми, невизначені.

5. Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома.

6. Ангіоцентрична лімфома.

7. Т-Клітинна лімфома кишечника.

8. Т-Клітинний лейкоз/лімфома дорослих.

9. Анапластична круглоклітинна лімфома.

Клініка НЗЛ. Початковими проявами НЗЛ можуть бути збільшення лімфатичних вузлів різних груп, селезінки, ураження шкіри, слизових оболонок, органів травної системи, прояви інфекційного імунodefіцитного синдрому, аутоімунопатії (гемолітична анемія, тромбоцитопенія, імунокомплексний васкуліт, кріопатії тощо). У 30–35% хворих з НЗЛ виникає вторинне ураження кісткового мозку, так звана лейкемізація, яка при деяких формах лімфом настає досить рано (наприклад лімфобластні лімфоми).

Після підтвердження діагнозу лімфоми і визначення ступеня її злоякісності важливо з'ясувати стадію лімфоми для вибору тактики лікування — оперативне втручання, променева терапія, поліхіміотерапія чи їхня комбінація.

Для оцінки стадійності лімфоми враховують дані анамнезу і результати фізикального обстеження з акцентуванням уваги на таких симптомах, як втрата маси тіла, гарячка, пітливість уночі, свербіж. Важливо визначити ступінь генералізації лімфопроліферативного процесу під час огляду носових ходів, шиї, потилиці, надключичної, пахвової, підколінної та пахвинної ділянок, а також живота. Лабораторні дослідження включають повний загальний аналіз крові, дослідження рівня загального білка та білкових фракцій, білірубіну, печинкових ферментів з обов'язковим визначенням активності лужної фосфатази. Виконують рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини в двох проекціях, УЗД органів черевної порожнини та очеревинного простору, за необхідності — КТ легенів, головного мозку, сканування голови за допомогою ЯМР.

Обов'язковим є цитологічне дослідження пунктату кісткового мозку.

Для визначення клінічної стадії НЗЛ використовують систему Ann Arbor (1971).

Значення імунофенотипування для діагностики НЗЛ. Злоякісно трансформовані лімфоїдні клітини зберігають основні фенотипові особливості вихідних нормальних клітин. У клінічній практиці пропонують фенотипування клітин НЗЛ, отриманих з периферійної крові, лімфатичного вузла або будь-якого іншого лімфоїдного утворення, кісткового мозку. За допомогою фенотипування пухлин з лімфоїдної системи можна отримати інформацію про лінійну характеристику клітин, стадію диференціювання, проліферативну активність, поширеність ураження тканини, генералізацію процесу, об'єм залишкової пухлини, прогноз клінічного перебігу. Шляхом імунофенотипування можна уточнити належність лімфоми до морфологічного типу «*Worker Formulation*». Якщо імунофенотип не співпадає з попереднім морфологічним діагнозом, то цей діагноз необхідно переглянути.

Крім того, за допомогою імунофенотипування можна переглянути підклас лімфоми в тій чи іншій гістологічній групі.

У клінічній практиці часто доводиться диференціювати злоякісні лімфоми з реактивною лімфаденопатією. Якщо морфологічна ідентифікація утруднена, шляхом імунофенотипування можна довести клоновість лімфоїдної проліферації. У разі наявності на лімфоцитах комбінації рецепторів, що не спостерігається в нормі, наприклад відсутні окремі рецептори, властиві нормальним Т- чи В-лімфоцитам, або вони експресують лише легкі κ-ланцюги, то це свідчить про злоякісну проліферацію.

На етапі діагностики лімфопроліферативного синдрому за допомогою імунофенотипування можна отримати інформацію про належність пухлинних клітин до лімфом чи низькодиференційованої карциноми: наявність рецепторів CD45 свідчить на користь лімфоми, а цитокератину — на користь карциноми.

На сьогодні в спеціалізованих клініках є можливості для використання в кожному випадку злоякісної лімфоми широкої і дорогої панелі для імунофенотипування злоякісних клітин. Здебільшого фенотип лімфоцитів, що циркулюють, та тканинних пухлинних клітин співпадає, однак найточнішу інформацію можна отримати за допомогою тканинного імунофенотипування.

Імунологічний фенотип і клінічний перебіг НЗЛ. Інтегральний фенотип різних варіантів В-клітинних лімфом:

HLA-DR⁺; CD19⁺; CD22⁺; CD20⁺; CD21⁺; CD37; sIg.

Згідно із «Worker Formulation», лімфоми з фолікулярним типом будови за перебігом належать до низьких або проміжних типів злоякісності, клітини цього типу експресують CD10.

Дифузні лімфоцитарні лімфоми проміжного типу злоякісності експресують CD19⁺; CD20⁺; CD21⁺; CD22⁺; CD24⁺; CD5⁺; антигени CD10 і CD23 відсутні.

Хронічний В-лімфолейкоз: CD19⁺; CD20⁺; CD21⁺; CD5⁺; sIg.

Хронічний В-пролімфоцитарний лейкоз: HLA-DR⁺; CD19⁺; CD22⁺; CD9⁺; CD21⁺; CD37⁺; CD5⁺; sIg. Від інтегрального фенотипу він відрізняється стабільною експресією CD21⁺, слабо експресує антиген CD9⁺ і присутній CD5⁺.

Під час диференціальної діагностики В-ХЛЛ та В-НЗЛ експресія CD5⁺-антигену свідчить на користь В-ХЛЛ (експресується в 98% випадків).

Волосатоклітинний лейкоз: CD11c; CD22⁺; CD25⁺; CD5⁻; CD23.

Плазмоцитома: HLA-DR⁺; CD38⁺; CD11⁺; CD25⁺; sIg.

Імуноцитома (зрілоклітинна В-лімфома з плазмоцитарним диференціюванням): HLA-DR⁺; CD19⁺; CD22⁺; CD20⁺; CD37⁺.

Dr⁺; cIg⁺. Відсутній антиген CD21 (зрілі лімфоцити), виявляють цитоплазматичні імуноглобуліни.

Імунобластна лімфома В-клітинного типу: HLA-DR⁺; CD19⁺; CD22⁺; CD37⁺; sIg⁺; cIg⁺. Відсутні маркери CD20 та CD21.

Лімфома Беркитта: HLA-DR⁺; CD19⁺; CD22⁺; CD20⁺; CD21⁺; CD9⁺; CD10⁺; CD37⁺; sIg⁺.

Значення цитогенетичних досліджень для діагностики лімфом. У спеціалізованих клініках запроваджено вивчення цитогенетичних поломок у лімфоїдних клітинах, три з яких виявилися специфічними для окремих типів лімфом. Так, транслокацію t(14; 18) визначають у 80% фолікулярних і у 20% дифузних великоклітинних лімфом. При цьому ген bcl-2 (антиапоптотичний ген В-клітинної лейкемії/лімфоми) переставляється у таке положення, де він уже регулюється геном важких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до продукції пухлинними клітинами протеїну bcl-2. У таких випадках виявити лімфому в кістковому мозку допомагає ПЛР (навіть після цитостатичної терапії).

Друга генетична поломка t(8; 14) властива лімфомам з дрібних клітин з нерозщепленими ядрами, хоча вона може зустрічатись і при лімфомах з великих клітин.

Транслокація t(11; 14) тісно пов'язана із центроцитарними лімфомами, лімфомами з клітин мантийної зони, лімфоцитарними лімфомами проміжного ступеня злоякісності.

ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

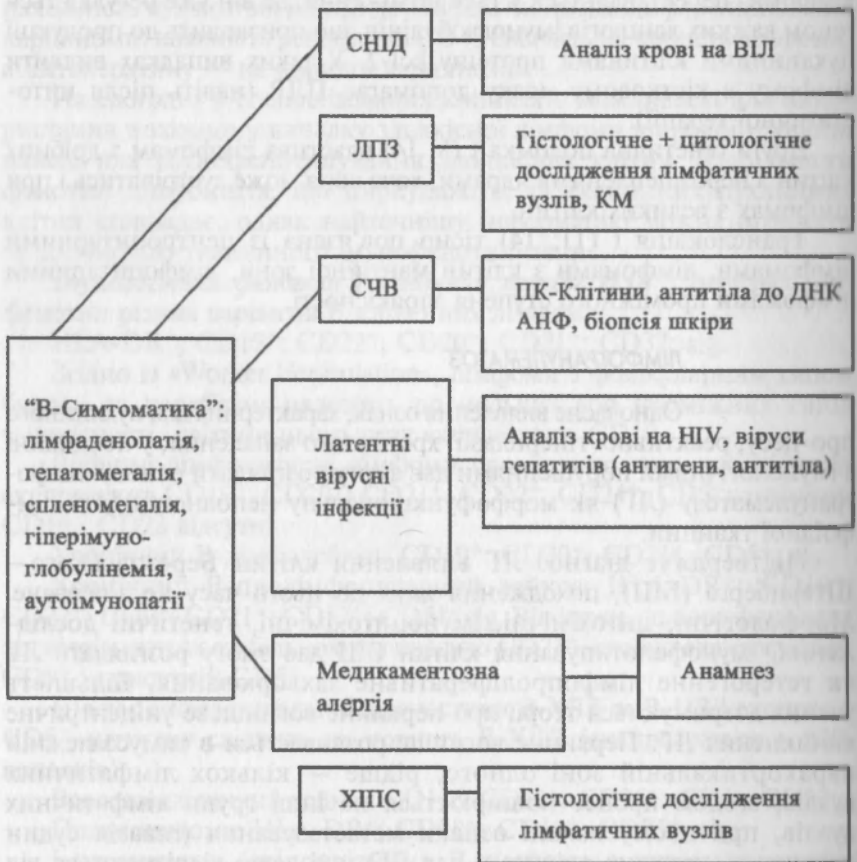
Одночасне виявлення ознак, характерних для пухлинного процесу, реактивної гіперплазії, хронічного запалення, у поєднанні з імунологічними порушеннями дає змогу розглядати основу лімфогранулематозу (ЛГ) як морфофункціональну неповноцінність лімфоїдної тканини.

Підтверджує діагноз ЛГ виявлення клітин Березовського—Штернберга (БШ), походження яких до цього часу не з'ясоване. Морфологічні, цитохімічні, імуноцитохімічні, генетичні дослідження, імунофенотипування клітин БШ дає змогу розглядати ЛГ як гетерогенне лімфопроліферативне захворювання. Більшість учених дотримуються теорії про первинне вогнищеве уніцентричне виникнення ЛГ. Первинне вогнище розвивається в тимусзалежній паракортикальній зоні одного, рідше — кількох лімфатичних вузлів. Згодом процес поширюється на інші групи лімфатичних вузлів. При цьому наявні ознаки метастазування (інвазії судин клітинами, патогномонічними для ЛГ), які дещо відрізняються від таких при солідних пухлинах епітеліального чи сполучнотканинного

походження. Разом з тим поширення ЛГ подібне до нормальної рециркуляції лімфоцитів, що здійснюється короткодистантними гуморальними факторами чи цитокінами.

ХРОНІЧНІ ІМУНОПРОЛІФЕРАТИВНІ СИНДРОМИ

Серед лімфопроліферативних захворювань існує група синдромів, що мають хронічний перебіг і характерну клінічну картину, названу "В-симптоматикою": лімфаденопатія, гепато- та сплено-мегалія, гіпергаммаглобулінемія, різні прояви аутоімунопатії (див. мал. 52). Етіологія цих станів (синдромів) невідома, клінічна картина подібна до клініки злоякісних лімфопроліферативних захворювань.



Мал. 52. Діагностичний алгоритм за підозри на ХІПС

ривань, дифузних захворювань сполучної тканини, “повільних” вірусних інфекцій, медикаментозних гіперсенситивних синдромів, хронічних паразитарних інфекцій (лейшманіоз) тощо. Незважаючи на полісиндромність клінічної картини, виділено шість синдромів з більш-менш визначеною клінічною картиною та лабораторними показниками.

КЛАСИФІКАЦІЯ ХРОНІЧНИХ ІМУНОПРОЛІФЕРАТИВНИХ СИНДРОМІВ

1. Хронічний поліпотентний імунопроліферативний синдром (ХПІС; CPIS).
2. Ангіоімунобластна лімфаденопатія.
3. Синдром Канелла—Сміта.
4. Ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів (синдром Кастлемена).
5. Crow-Fukase-синдром (синоніми — ROEMS-синдром, синдром Takatsuki).
6. Синдром Purtillo (Дункана).

Хронічний поліпотентний імунопроліферативний синдром (ХПІС). Описаний уперше в 1972 р. Вестергаузеном і Оспертом. У 5 дорослих пацієнтів вони спостерігали клінічну картину хронічної лімфаденопатії, аутоімунної гемолітичної анемії, гіпергаммаглобулінемії, тромбози, гепатоспленомегалію, дещо пізніше в цих хворих були виявлені нетипові аутоантитіла.

Hans-Hartman Peter та співавтори (1998) наводять наступну частоту симптомів, які вони виявили у 36 (26 жінок і 10 чоловіків, вік — 35—76 років) пацієнтів з діагнозом ХПІС: зниження працездатності — 100 %, гепатоспленомегалія — 86 %, жовтяниця — 51%, втрата маси тіла — 49%, порушення функції нирок — 26%, системна лімфаденопатія — 31%, локальна лімфаденопатія — 29%, висип на шкірі — 29%, підвищення температури тіла — 29%, підвищена пітливість, особливо вночі — 20%, запаморочення — 17%, набряк — 9% і в 14% пацієнтів — нудота, синдром Рейно, полінейропатія, артрит. Початок захворювання та поєднання симптомів були різними.

Імунологічна лабораторна діагностика при ХПІС вказує на наявність Кумбс-позитивної імунної гемолітичної анемії, гіпергаммаглобулінемії, наявності парапротейнів, антикардіоліпінових антитіл, кріоглобулінів, холододових аглютининів, зниження рівня комплементу, виявлено антимитохондріальні антитіла й антитіла до пристіпкових клітин шлунка, гладеньких м'язових волокон стінки шлунка, цитоскелета, серед яких домінували антитіла до мікрофіламентів (кератину, віментину, десміну).

Гістологічні дослідження органів і тканин у хворих на ХПІС: у кістковому мозку — ритропенія, явно виражені ознаки імунного гемолізу; у печінці — ознаки неспецифічного реактивного або хронічного гепатиту (у кількох випадках виявлено асоціацію між вірусом гепатиту С і криоглобулінемією II типу), у селезінці — ознаки склерозу та сидерозу. Під час гістологічного дослідження лімфатичних вузлів та органів визначено лімфоплазмоцитарну інфільтрацію.

Патогенетичне лікування ХПІС не розроблено, в основному призначають ГКС у дозах 1,0—1,5 мг/кг, у разі тяжкої анемії — гемотрансфузії. За неефективності ГКС застосовують цитостатичні препарати, опромінення селезінки, спленектомію. Результати лікування, наведені різними авторами, наступні: протягом 15 років померло 20 із 36 хворих, причинами смерті були інфекції, гемолітичні кризи, трансформація в НЗЛ, кровотечі. Стать, вік та початок розвитку НЗЛ не впливали на тривалість життя. За наявності аутоантитіл до цитоскелета — прогноз несприятливий.

Ангіоімунобластна лімфаденопатія (АІЛА). У 1974 р. Frizzera описав клінічну картину синдрому з гострими проявами загальних клінічних симптомів та лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, екзантемою, анемією, гіпергаммаглобулінемією.

У багатьох випадках початок цього синдрому провокується прийманням ліків: дифенілгідантоїну, пеніциліну, ампіциліну, сульфаніламідних препаратів, алопуринолу тощо. Під час біопсії лімфатичних вузлів спостерігають наступні ознаки: повністю зруйновану архітекtonіку, відсутність активних зародкових центрів, проліферацію й арборизацію посткапілярних венул, поліморфну інфільтрацію лімфоцитами, плазматичними клітинами й імунобластами, міжклітинні нашарування аморфних еозинофільних субстанцій, що дуже наближує цей синдром до злоякісного процесу в лімфатичних вузлах.

Сьогодні ще досить важко встановити діагноз АІЛА за допомогою гістологічного дослідження лімфовузла. Lukes і Tindle (1975, 1978) описали дуже подібну клінічну картину із зовсім іншою гістологічною характеристикою і назвали цей синдром імунобластною лімфаденопатією та вважають його передстадією лімфоми. Частина дослідників вважають АІЛА дефектом Т-клітини з наступною В-проліферацією.

У клінічній картині АІЛА домінує лімфаденопатія, екзантема, загальноінтоксикаційний синдром, медикаментозна алергія, а гемолітична анемія з кризами — на другому плані, порівняно з ХПІС. Екзема, еритродермія, пурпура — часті ознаки АІЛА і ніколи не визначаються при ХПІС, як і саркома Капоші, яка спостерігається

тільки при АІЛА. При АІЛА в крові — лімфопенія, тоді як для ХПІС характерний лімфоцитоз; позитивна реакція Кумбса частіше буває при ХПІС, ніж при АІЛА; холододі аглютиніни більш характерні для ХПІС, при АІЛА їх виявляють зрідка, але обом синдромам властива наявність аутоантитіл до проміжних філаментів та гладеньких м'язів стінки шлунка.

Терапевтична стратегія при АІЛА така сама, як і при ХПІС, тобто, застосовують ГКС, однак при АІЛА якомога раніше слід проводити поліхіміотерапію.

Перебіг та прогноз при АІЛА та ХПІС передбачити неможливо, іноді бувають стійкі ремісії, іноді агресивний перебіг хвороби і смерть. Загалом прогноз при АІЛА значно гірший, ніж при ХПІС. Медіана виживання при АІЛА — 15 міс, тоді як при ХПІС — 87 міс. Наявність гістологічних ознак імунобластної лімфоми значно погіршують прогноз при АІЛА. Важливо зауважити, що обидва синдроми можуть перейти в НЗЛ, однак при трансформації АІЛА більшість імунобластів походять з Т-клітин, а при ХПІС — з В-клітин (імуноцитомі). Основними причинами смерті хворих при обох синдромах є приєднання інфекцій та кахексії.

Синдром Канелла—Сміта. У 1965 р. Канелл і Сміт описали в дітей синдром хронічної лімфаденопатії, що симулював злоякісну лімфому і характеризувався гепатоспленомегалією, системною лімфаденопатією з варіабельною гістологічною картиною (від гіперплазії до лімфосаркоми лімфатичного вузла), Кумбс-позитивною анемією, тромбоцитопенією, гіпергаммаглобулінемією і порушенням імунної відповіді. Захворювання розпочалось у всіх дітей у віці між 1-м і 2-м місяцями життя, маніфестувало гемолітичною анемією та інфекціями. Перебіг хронічний. Термін спостереження дітей становив 3—13 років, протягом якого не було виявлено жодних специфічних серологічних маркерів. Вважають, що синдром Канелла—Сміта — це “дитячий варіант” ХПІС.

Синдром Кастлемена (ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів). Морфологічно розрізняють три типи ангіофолікулярної гіперплазії лімфатичних вузлів: гіалінваскуляризований, змішаний, плазмоклітинний. При перших двох формах переважають місцеві сипіткоми, при плазмоклітинній формі — загальні прояви хвороби. Крім того різні автори називали локальну форму синдрому Кастлемена «лімфовузлова гамартома, лімфовузлова гіперплазія, ангіофолікулярна лімфовузлова гіперплазія». Повідомлення Кастлемена асоціюється з множинним збільшенням лімфатичних вузлів середостіння, у третини хворих у подальшому розвивається лімфома або плазмоцитома.

Системні форми перебігу синдрому Кастлемена супроводжуються такими симптомами: гарячка, втрата маси тіла, зниження працездатності, В-симптоматика, гепатоспленомегалія, шкірні симптоми, збільшення ШОЕ, анемія, тромбоцитопенія, гіпергаммаглобулінемія. Спостерігається також розвиток саркоми Капоші, периферійна нейропатія, розвиток шкірних папілом.

На відміну від ХПІС, синдром Кастлемена зустрічається рідше. Загальна лімфаденопатія також спостерігається рідко, частіше — збільшення середостінних лімфатичних вузлів, що слід диференціювати з пухлинами середостіння. Анемія гіпохромна, тест Кумбса негативний, гемолітичні кризи відсутні, зате майже постійна ознака — гіпергаммаглобулінемія. Специфічні аутоантитіла не виявлено.

Збільшення середостінних лімфатичних вузлів вимагає ретельної диференціальної діагностики з пухлинами з обов'язковою біопсією, при симптомах стиснення — оперативного втручання. Системну форму синдрому лікують ГКС та алкілувальними сполуками.

РОEMS-синдром. Для цього синдрому характерна полінейропатія, спланхномегалія, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, ендокринопатії, М-градієнт та зміни з боку шкіри. Таку форму синдрому вперше було описано Wardwick та співавторами у 1980 р. Однак в Японії ще в 1956 р. подібні синдроми було описано Crow, Shimizu та Fukase — у 1968 р., ідентичний синдром описав Takansuki. На першому плані в клініці домінує полінейропатія, переважно дистальна сенсорна. З ендокринопатій — цукровий діабет, аменорея, гінекомастія, імпотенція, гіпотиреоз та наднирковозалозова недостатність. Зміни з боку шкіри — гіперпігментація, затвердіння, гірсутизм, гіпергідроз, анасарка. Лабораторно — М-протеїн з окремими симптомами мієломи, остеоліз (14%), остеосклероз (55%) або змішані остеосклеротично-остеолітичні симптоми.

Синдром Пуртилло (Дункана). Цей синдром охоплює низку імунопатій унаслідок дії EBV, частіше розвивається в чоловіків. Захворювання пояснюють наявністю в інфікованого загального варіабельного імунodefіциту з недостатнім контролем за В-лімфоцитами, інфікованими в грудному—дошкільному віці EBV, який тривало персистує в клітинах. Індукується сильна В-клітинна проліферація, яка супроводжується такою самою сильною відповіддю з боку CD8⁺-Т- та ПК-клітин для знищення клітин, інфікованих EBV. Відстану імунної системи до і після інфікування EBV залежить клінічна картина. Purtillo в 1969 р. описав смерть восьмирічного хлопчика від інфекційного мононуклеозу. На аутопсії не було виявлено Т-лімфоцити в загруднинній залозі, їх було також мало у відповідних зонах лімфатичних вузлів та селезінки. У родині хлопчика — п'ять родичів

чоловічої статі по лінії матері, які померли від інфекції EBV різних форм: набута гіпогаммаглобулінемія, злаякісна лімфома, хронічний інфекційний мононуклеоз).

У хлопчиків більший ризик захворіти на цей синдром, якщо їм старші брати або родичі чоловічої статі по материнській лінії мали ускладнення після EBV-інфекції: хронічний мононуклеоз, нейтропенію, апластичну анемію, набутий дефіцит імуноглобулінів, особливо з гіпер-IgM, В-клітинну лімфому.

Для підтвердження діагнозу необхідно зібрати спадковий анамнез. В лабораторних досліджень інформативними є відсутність антитіл до ядерного антигену EBV у хворого хлопчика і підвищення в матері титру антитіл до вірускапсидного антигену (VCA) та раннього антигену вірусу (EA). У хворих визначається аномальне співвідношення CD4/CD8 і дефект переходу синтезу IgM-антитіл на IgA та IgG. Відповідь на стимуляцію лімфоцитів мітогенами тривалий час залишається нормальною. Елімінація EBV-інфікованих лімфоцитів аутологічними CD8⁺-лімфоцитами та ПК-клітинами не завершена через недостатню антитілозалежну цитотоксичність CD8⁺ та низьку цитокініну активність CD16. Генетичний дефект при синдромі Пургілло локалізується в X-хромосомі (Xg 26—27).

Етіотропна терапія неефективна. Залишається симптоматична терапія — введення імуноглобулінів внутрішньовенно, гемотранфузія при апластичній анемії, терапія антибіотиками при інфекціях, підстатична терапія при розвитку лімфом. Тривалість життя визначається ступенем імунодефіциту, злаякісністю лімфоми, глибиною тромбоцитопенії. Слід зауважити, що в В-лімфоцитах, інфікованих EBV, відбуваються транслокації 14g⁺/8g.

РОЗДІЛ 29. ІМУНОЛОГІЯ ПУХЛИН

На сьогодні ні в кого не викликає сумнівів той факт, що імунні механізми відіграють в організмі важливу роль задовго до появи клінічно зумовленої пухлини і продовжують відігравати не менше важливу роль після одужання.

Відносно з цим постулатом вважають, що: 1) в організмі хворого з пухлиною розвивається тотальна імуносупресія; 2) хворому з пухлиною необхідно проводити імунотерапію.

Однак у дійсності все не так просто. Установлено, що: 1) тотальної імуносупресії у хворих із пухлиною немає; 2) імунотерапія певним часом зворотний ефект, сприяючи росту пухлини.

Важливий внесок у розвиток імуноонкології в Україні зробили акад. Р.Є. Кавецький, проф. Н.М. Бережна, Ю.А. Гриневич.

З'ясовано, що пухлина формується і росте під впливом протилежно спрямованих, але не взаємовиключних імунних реакцій. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між факторами імунного нагляду, з одного боку, і пробластомними факторами, що сприяють росту пухлини, з іншого.

Уперше на феномен складного механізму взаємодії пухлини й організму-хазяїна звернув увагу американський вчений Прен у 1971 р.

На сьогодні розрізняють чотири групи факторів, що беруть участь у розвитку пухлини: 1) антибластомні; 2) імунорезистентності пухлини; 3) пробластомні, пригнічувальний імунітет; 4) пробластомні, що посилюють ріст пухлини.

Насамперед варто сказати, що імунна система реагує на появу пухлинної тканини і розвиває нормальну імунну відповідь, формуючи антибластомні імунні фактори.

Антибластомні імунні фактори

I. Клітинні:

- 1) Т-лімфоцити-кілери;
- 2) ПК- і К-клітини;
- 3) активовані макрофаги II.

II. Гуморальні:

- 1) специфічні антитіла;
- 2) ІЛ-1;
- 3) ІЛ-2;
- 4) ПНФ;
- 5) інтерферони.

Однак пухлина, що розвивається, постійно уникає імунного нагляду, чому сприяють фактори імунорезистентності пухлини.

Фактори імунорезистентності пухлини

1. Слабка імуногенність пухлинних антигенів.
2. Постійна модифікація антигенів.
3. Селекція імунологічно стійких клітин.
4. Втрата експресії антигенів системи HLA класу I.
5. Виділення розчинних пухлинних антигенів.
6. Експресія на поверхні пухлинних клітин рецепторів до різних факторів росту.

7. Набуття резистентності до апоптозу: втрата рецептора до ПНФ, поява на мембрані FasL.

8. Продукція пухлинними клітинами ІЛ-6, ІЛ-10, ПНФ.

Більше того, на визначеному етапі розвитку пухлини імунна система хазяїна починає виділяти пробластомні фактори, що: а) пригнічують імунітет; б) сприяють посиленню росту пухлини.

Пробластомні фактори, що пригнічують імунітет

1. Супресивні речовини, продуковані лімфоцитами і макрофагами.

2. Блокуючі антитіла.

3. Циркуючі імунні комплекси.

4. Простагландини (E_2).

5. ІЛ-10.

6. ТФР- β , який пригнічує:

а) продукцію цитокінів (ІЛ-12);

б) дозрівання Т-кілерів;

в) експресію рецепторів до цитокінів.

Пробластомні фактори, що посилюють ріст пухлини

1. Фактор росту пухлини, продукований макрофагами.

2. ІЛ-2.

3. ІЛ-6.

4. γ -ІНФ.

5. Фактор росту судинного ендотелію.

6. Імунодефіцитні стани:

а) порушення дозрівання Т-кілерів;

б) порушення функції АПК.

ПУХЛИНАСОЦІЙОВАНІ АНТИГЕНИ

Відомо, що перехід від нормальної клітини до пухлинної (пуморогенезис) асоціюється з безліччю фізіологічних змін: 1) втрата контактно-інгібіції; 2) збільшення швидкості проліферації клітин; 3) зміна антигенного профілю клітини. В останньому випадку всередині клітини (у ядрі, цитоплазмі) і на її поверхні з'являються нові антигени. Частина з них експресується, потім злуцується з поверхні клітини і потрапляє в кров'яне русло. Такі антигени, як правило, дуже специфічні для даної пухлини. Їх виявляють у всіх випадках із пухлинами цього типу. Прикладом таких антигенів може бути простатичний специфічний антиген, що з'являється в клітинах передміхурової залози при розвитку раку і може бути виявлений у

Таблиця 54. Специфічні антигени, що виявляють у всіх хворих із пухлинами певного типу

| Антиген | Патологія |
|---|---|
| Простатичний специфічний (PSA) | Рак передміхурової залози |
| Білок із молекулярною масою 5,3•03D(P-53) | Пухлина сечового міхура |
| Плоскоклітинного раку (SCC) | Плоскоклітинний рак легенів, стравоходу, прямої кишки |
| CA-19-9 | Рак підшлункової залози |
| CA-125 | Рак яєчників |
| CA-15-3 | Рак молочної залози |

сироватці крові на ранніх етапах розвитку процесу. Сьогодні вченими ведеться інтенсивний пошук таких пухлиноспецифічних антигенів з метою їх використання для ранньої імунодіагностики пухлин. У табл. 54 перераховано деякі з таких антигенів.

Є інші пухлиноасоційовані антигени, що можуть експресуватися на нормальних клітинах, але на інших стадіях онтогенезу (наприклад в ембріональний період). Це так звані онкофетальні (пухлино-ембріональні) антигени (табл. 55).

Такі антигени присутні в період нормального розвитку плода на поверхні клітини, але в процесі диференціювання втрачаються, мабуть, під впливом гена-репресора. У період розвитку пухлини ген депресується і такі антигени знову з'являються на поверхні клітини. На сьогодні виявлення пухлино-ембріональних антигенів також використовують для ранньої діагностики пухлин.

Таблиця 55. Пухлино-ембріональні антигени

| Антиген | Патологія |
|-----------------------------------|--|
| α -Фетопротеїн | Первинний рак печінки, гермінативні пухлини яєчка, рак передміхурової залози, цироз печінки |
| Раково-ембріональний | Рак товстої кишки, підшлункової залози, рідше рак шлунка, молочної залози, легенів, матки, яєчника |
| β -Хоріонічний гонадотропін | Трофобластні пухлини матки, яєчників, яєчок |

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ

В імунотерапії хворих з онкопатологією можна виділити два принципово різних підходи: 1) вплив на імунну систему хворого і метою імунореабілітації; 2) вплив на пухлину.

Розвиток пухлини, як правило, асоціюється з появою тих чи тих порушень в імунній системі. Варто пам'ятати про дію на конкретного онкологічного хворого додаткових факторів, що несприятливо впливають на імунітет. До них відносять: 1) стрес; 2) операційну травму; 3) наркоз; 4) вік; 5) ступінь радикального видалення пухлини; 6) хіміотерапію; 7) променеви терапію; 8) ступінь порушення харчування.

Ці фактори можуть чинити вплив на конкретного хворого як усю цілому, так і в різних комбінаціях. Усе це потрібно враховувати під час розроблення плану імунореабілітації.

Рекомендації щодо реалізації плану імунореабілітації:

1. *До операції*: імуномоніторинг — визначення імунного статусу і наявності специфічного пухлинного антигену, за необхідності — призначення імуномодуляторів широкого спектра дії.

2. *Після операції та хіміорадіотерапії*: імуномоніторинг (ідеально: визначення ІЛ-10, ІЛ-6), детоксикація (ентеросорбція, плазмаферез), призначення імуномодуляторів тривалими курсами з урахуванням імунограм.

ВЛАСНЕ ІМУНОТЕРАПІЯ ПУХЛИН

Цей напрямок в імуноонкології по праву пов'язують з іменем американського вченого Розенберга, який уперше ввів ІЛ-2 в обороні з пухлинами. На сьогодні в цьому напрямку досягнуто певних успіхів. Існують такі варіанти підходу до імунотерапії пухлин:

1. *Використання цитокінів*: а) ІЛ-2; б) інтерферонів; в) комбінації цитокінів (ІЛ-2 + γ -ІНФ; ІЛ-2 + ІЛ-4 + ІЛ-12; ПНФ + ІЛ-2 тощо). Основний недолік — виражені побічні ефекти.

2. *Використання імуноцитів*: а) ЛАК-клітин; б) ЛАК + цитокінів; в) лімфоцитів, що інфільтрують пухлину (ЛІП); г) аутолімфоцитотерапії.

3. *Використання цитокінів у комбінації з цитостатиками*.

4. *Аплікаційне застосування*: ЛАК із малими дозами цитокінів.

До пухлин, стосовно яких ефективна імунотерапія, належать: 1) меланома; 2) рак нирки; 3) неходжкінська лімфома; 4) волосатоклітинний лейкоз; 5) рак прямої кишки; 6) рак яєчника; 7) гліома; 8) саркоми м'яких тканин.

Серед нових підходів до імунотерапії пухлин, які інтенсивно розробляються в усьому світі, можна виділити наступні:

1. Уведення імунодомінантного пухлинного пептиду в АПК.
2. Перетворення пухлинної клітини на антигенпрезентувальну за допомогою трансфекції генів, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-7, γ -ІНФ і В7.1.

У лікуванні хворого з пухлиною обов'язково повинен брати участь клінічний імунолог.

РОЗДІЛ 30. ІМУНОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНИХ І МІСЦЕВИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ

Основна особливість вагітності полягає в тому, що плід стосовно матері є генетично наполовину чужорідним організмом, який до певного терміну не відривається. Алогенність (чужорідність) плода полягає в тому, що всі клітини містять крім гаплоїдного набору HLA-антигенів матері гаплоїдний набір HLA-антигенів батька. Дозрівання заплідненої яйцеклітини (зиготи) до плода в наполовину чужорідному організмі матері здійснюється за рахунок супресорного механізму, що розвивається з перших годин після зачаття і діє до початку пологової діяльності. Цей механізм не дозволяє імунній системі матері реалізувати імунну атаку на плід із метою відторгнення на всіх етапах його розвитку (зигота, морула, бластоциста, трофобласт, дозріваючий плід).

Супресія, що розвивається після зачаття, багатофакторна і формується як за рахунок продуктів ендокринної системи (чого не відбувається в реципієнта алогенного трансплантата), так і завдяки певним змінам системних і місцевих імунних реакцій. Для кращого розуміння механізмів, що захищають зиготу, а потім плід від впливу з боку імунної системи матері розглянемо їх еволюцію в процесі вагітності.

Саме запліднення має імунну природу. Вперше думку про те, що феноменом запліднення є реакція антиген — антитіло, висловив F.R. Lillie у 1912 р. Сьогодні відомо, що сперматозоїд разом з іншими численними антигенами наділений антигеном MA-1, який відкривається під час капацитації на внутрішній поверхні супрануклеарної мембрани акросоми сперматозоїда. На блискучій оболонці яйцеклітини розміщений специфічний рецептор до цього антигену. Пенетрація сперматозоїда в яйцеклітину відбувається в

ділянці прозорої зони. На яйцеклітині є молекули адгезії, які «утримують» сперматозоїд під час контакту і сприяють фертилізації, тобто заплідненню. Вираженість експресії специфічного рецептора до антигену МА-1 не постійна і залежить від багатьох факторів: ендогенні білки можуть блокувати цей рецептор, різні ферменти — видаляти («знімати») його, стресові фактори — пригнічувати його експресію.

Які ж імунні механізми створюють умови для виживання і нормального розвитку заплідненої яйцеклітини, а потім і плода, що є наполовину несумісним з організмом матері — напівалогенним трансплантатом?

Природну толерантність організму жінки до сперматозоїдів і бластоцисти забезпечено відсутністю (можливо, блокуванням) трансплантаційних антигенів на гаметах (статевих клітинах), імуносупресивним впливом сім'яної плазми, а також місцевими супресорними факторами в жіночих статевих органах (присутність на слизовій оболонці Т-лімфоцитів-супресорів, а також макрофагів із генетично детермінованою зниженою функціональною активністю).

Зигота (запліднена яйцеклітина) захищена від клітинної імунної відповіді матері прозорою зоною (*zona pellucida*), що, як і гамети, позбавлена молекул HLA. Не виявлено їх і на наступних стадіях поділу заплідненої яйцеклітини (морула, бластоциста) аж до імплантації останньої на 5—6-й день після запліднення в гормонально підготовлену матку.

Однак доведено, що в нормі жінка в процесі інтимного життя завжди сенсibiliзується молекулами HLA-гаплотипу партнера внаслідок наявності в еякуляті деякої кількості лейкоцитів і лімфоцитів, на яких експресовано ці антигени, а також завдяки молекулам HLA, сорбованим на сперматозоїді.

Вирішального значення в ізосенсибілізації партнерки антигенним матеріалом чоловіка надають розчиненому в еякуляті трофобласт-лімфонтперехресному антигену — TLX. Дотепер відомо всього 11 трипів цього антигену. Одні його епітопи подібні до HLA, інші відповідають таким специфічного антигену трофобласта людини.

Запліднення, а потім імплантація бластоцисти і наступний розвиток плода відбуваються на певному гормональному тлі. Сама імплантація супроводжується піком у крові і біологічних субстратах статевих гормонів — естрогенів і гестагенів. Відразу ж після зачаття починається гормональна підготовка матки до імплантації плідного яйця. Це здійснюється за рахунок прогестерону, фактора, що сприяє імплантації, бластокініну, білка ранньої фази вагітності. Реагуючи на шкідливі фактори завдяки наявності рецепторів до деяких із них, наприклад до білка ранньої фази вагітності, Т-лімфоцити (CD8⁺) активуються і

виявляють супресорну активність. Таким чином, гормональні фактори сприяють розвитку імуносупресії, підтримуючи толерантність матері до трофобласта, що формується.

Активні процеси, спрямовані на локальну імуносупресію, здійснюються протягом усього періоду вагітності (до останніх тижнів) у фетоплацентарному комплексі. Реалізуються вони за допомогою продукції лімфоцитами, що містяться в плаценті, ІЛ-10 та інших цитокінів. Ці речовини відіграють найважливішу роль, сприяючи синтезу факторів росту плаценти — КСФ-І і ГМ-КСФ. Крім того, продукований локально в плаценті фактор ТФР- β чинить потужний імуносупресивний вплив на ПК-клітини, знижуючи їх потенціал як можливих реалізаторів аборту.

В організмі здорової жінки існує генетично запрограмований імунний механізм, що забезпечує зниження імунних реакцій до сперматозоїдів, зиготи, імплантованої бластоцисти й ембріона.

Імунологічну рівновагу між матір'ю і плодом забезпечує плацента. Вона виконує кілька функцій, основними серед яких є:

1. *Обмінна, або транспортна.* Полягає в транспорті до плода ІgG (усіх 4 підкласів), доставці в кров'яне русло матері продукованого плодом α -фетопротейну — білка з потужною імуносупресивною активністю, естрогенів і глюкокортикоїдів, синтезованих наднирковими залозами плода, клітин трофобласта, а також лейкоцитів і еритроцитів плода.

2. *Бар'єрна.* Полягає в запобіганні шкідливим впливам з боку організму матері на ембріон. Насамперед це сорбція анти-НLA-антитіл до батьківського НLA-гаплотипу, що не виявляють цитотоксичної активності стосовно трофобласта завдяки інактивації С3-конвергаси системи комплементу.

3. *Імунорегуляторна.* Здійснюється шляхом синтезу *in situ* гормонів з імуносупресивною активністю, необхідних для підтримання імунологічної рівноваги в системі мати — плід. Крім зазначених вище інтерлейкінів і цитокінів слід назвати простагландин E_2 (ПГЕ₂), хоріонічний гонадотропін (ХГ) і трофобластний β -глікопротеїн. ПГЕ₂ починає продукуватися з перших днів вагітності і чинить величезний вплив на становлення супресорного механізму, інгібуючи активність рецепторів до ІЛ-2 на лімфоцитах. ХГ здійснює локальну імуносупресію, сприяючи формуванню толерантності до зиготи відразу ж після запліднення шляхом інгібіції функції макрофагів та пригніченням киснезалежного метаболізму, процесингу і презентації антигенів.

У період вагітності певних змін зазнає також і системний імунітет. Відбувається перебудова імунорегуляторної ланки клітин у бік

збільшення кількості Т-супресорів і зменшення імунорегуляторного індексу (ІРІ), що проявляється вже до кінця I триместру вагітності і спостерігається до останніх її тижнів. Супресорний механізм має специфічний характер, тобто спрямований переважно проти продуктів батьківського HLA-гаплотипу, а не проти інфекційних агентів. Пригнічувальний вплив на системний імунітет справляє ХГ, тому що лімфоцити периферійної крові несуть рецептор до цього гормону. Цим можна пояснити зменшення співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів у процесі вагітності. Характерно, що максимальному зменшенню кількості Т-хелперів передують підвищення ХГ в крові. Неповноцінність цього механізму супресії спостерігають при штормових абортів у жінок зі звичним невиношуванням. У них ІРІ відповідає рівню у здорових невагітних жінок, і це розглядають як один із факторів ризику патології вагітності.

Фетоплацентарний комплекс також продукує стероїди і плацентарний лактоген, які сприяють максимальному збільшенню кількості Т-супресорів у III триместрі вагітності.

Зазначені гормони зумовлюють створення супресорної доміанти в терміні 8—32 тиж вагітності. Відміна супресивного впливу Т-клітин починається з 37-го тижня, супроводжуючись підвищенням хелперного ефекту перед пологами.

Вищевикладене свідчить про найважливішу роль гормональних механізмів у становленні толерантності матері до плода. Існує кілька механізмів імунного характеру, що беруть участь у цьому процесі.

Перший механізм — відсутність пошкоджувального впливу на плід III А антитіл, синтезованих матір'ю в результаті імунізації батьківським III А-гаплотипом. Остаточну природу цієї ізосенсибілізації не встановлено.

Сьогодні прийнято вважати, що на клітинах трофобласта немає класичних молекул HLA ні I, ні II класу. Це забезпечує його «недосяжність» для імунної системи матері. Тим часом анти-HLA-антитіла виявляють у 20 % первинно й 80 % повторно вагітних жінок. Першою мірою вони формуються в результаті дії стимулів, зазначених вище. Однак у нормі, незалежно від рівня в крові матері анти-HLA-антитіла, вони не чинять на плацентарну тканину цитотоксичного впливу. Це, як зазначено вище, зумовлено присутністю на поверхні трофобласта факторів, що інактивують С3-конвертазу. Завдяки цьому система комплементу не активується і цитотоксична дія анти-HLA-антитіла не реалізується.

Другий механізм захисту зумовлений характерною рисою трофобласта, що полягає в експресії на його клітинах молекул «некласичного» HLA-G-локусу. Цих молекул немає на інших клітинах

організму. Антигенам, які кодуються HLA-G-локусом, належить важлива роль у взаємодії між плодом і матір'ю в зв'язку з тим, що молекули HLA-G інгібують рецептори ПК-клітин. Ці клітини у великій кількості містяться в плацентарній тканині. Якби не існувало такого механізму, ПК-клітини справляли б кілінгову дію стосовно трофобласта. Мабуть, ПК-клітини відіграють головну роль у період відторгнення плаценти під час пологів.

Третій механізм захисту імунного характеру зумовлений синтезом у вагітної IgG-антитіл до специфічного антигену трофобласта. Ці антитіла продукуються в процесі розпізнавання антигену TLX і накопичуються в міру формування та росту плаценти. Вони належать до блокувальних антитіл класу IgG₁ і реагують з антигенними детермінантами клітин трофобласта, не ушкоджуючи його, і захищаючи від імунних реакцій з боку організму матері. Цей механізм є найважливішим елементом взаємовідносин у системі мати — плід і заснований на відмінності партнерів за лімфоцитарними антигенами. Іншими словами, у разі недостатньої відмінності за HLA сенсibilізації вагітної до TLX не буде повною, а блокувальний механізм за рахунок IgG₁ — ефективним. Нижче перераховано фактори, що сприяють розвитку імуносупресії за нормальної вагітності.

Фактори імуносупресії за нормальної вагітності

1. Блок ранньої фази вагітності, який «вмикає» функцію Т-лімфоцитів-супресорів.
2. Антиген TLX, сенсibilізація до якого створює необхідне тло для розвитку механізмів супресії.
3. Відсутність на трофобласті класичних антигенів системи HLA класу I, що перешкоджає дозріванню трофобластспецифічних Т-кілерів.
4. Наявність на трофобласті антигенів HLA локусу G, що сприяє
 - а) дозріванню Т-супресорів;
 - б) пригніченню функції ПК-клітин.
5. Регуляторна роль ПК-клітин, що сприяє реалізації процесу плацентації.
6. Супресія функції макрофагів.
7. Бар'єрна функція плаценти.
8. Роль плаценти як сорбенту анти-HLA-антитіл.
9. Імунорегуляторна роль плаценти, що призводить до створення локальної імуносупресії за рахунок:
 - а) хоріонічного гонадотропіну;
 - б) плацентарного лактогену;

- в) трофобластного β_1 -глікопротеїну;
- г) прогестероніндукованого фактора, який:
 - пригнічує функцію ПК-клітин;
 - пригнічує продукцію ПНФ- α ;
 - посилює функцію Th2;

— підвищує продукцію глюкокортикоїдів, ТФР- β , ПГЕ₂.

10. Онкофетальний α -фетопротеїн із потужним імуносупресивним потенціалом.

11. Посилення функції Th2, що призводить до підвищеної продукції:

- а) ІЛ-4;
- б) ІЛ-10;
- в) нецитотоксичного IgG₁.

12. Зниження функції Th1, що характеризується зменшенням продукції:

- а) ІЛ-2;
- б) γ -ІНФ;
- в) ПНФ- α ;
- г) цитотоксичних IgG_{2a}.

Серед перерахованих факторів, які сприяють розвиткові імуносупресії за нормальної вагітності, можна виділити наступні, основні, що виробилися в процесі еволюції для захисту напівалогенного плода від імунної системи матері:

1. Відсутність на клітинах трофобласта класичних антигенів системи HLA класу I і II.

2. Зрушення функціонального балансу Т-хелперів у бік Th2.

3. Імунорегуляторна роль плаценти, що забезпечує своєрідне імуносупресивне тло в організмі матері. Зрив толерантності до сперматозоїдів, бластоцисти і плода виникає або на основі гормональних розладів, що проявляються насамперед дисбалансом співвідношення естрогени/гестагени, або внаслідок вірусних і бактеріальних інфекційних захворювань, які активують реакції місцевого і системного імунітету за участю Th1. Найчастіше ці процеси паралельні.

Активация Th1 призводить до продукції прозапальних цитокінів і порушення ендокринно-імунних взаємозв'язків *in situ* в системі мати-плід. Відомо, що Th1, активуючи В-лімфоцити, сприяють синтезу цитотоксичних IgG₂, які чинять цитопатогенний вплив на клітини трофобласта; Th2, навпаки, блокують IgG₁. Таким чином, розвиток імунної реакції при запальних процесах з активацією Th1 перешкоджає становленню одного з основних, розглянутих вище, механізмів, які захищають плід від імунної системи матері.

ЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ БЕЗПЛІДНОСТІ

Безплідність у шлюбі — важлива медико-соціальна проблема. На сьогодні кожна десята подружня пара бездітна. Шлюб вважають безплідним, якщо подружжя живе статевим життям без застосування контрацептивів протягом двох років, а в дружини не настає вагітність.

Для всіх культур минулого було характерним переконання, що в безплідності в шлюбі винна жінка. Сьогодні встановлено, що фертильність (плідність) родини залежить рівною мірою від репродуктивного потенціалу як жінки, так і чоловіка. Найчастіше причиною бездітності сімейної пари є перенесені подружжям запальні захворювання статевих органів. Відомо, що 75% безплідності в шлюбі зумовлено хронічними запальними процесами в органах репродукції, спричиненими найпростішими (трихомонади), бактеріальною флорою (стрептококи, стафілококи, кишкова паличка), хламідіями, гарднерелами, а також недостатньо ефективним лікуванням венеричних захворювань (гонорея й інші специфічні інфекції).

Останнім часом було встановлено, що за наявності у подружжя хронічних запальних захворювань репродуктивних органів у патогенезі безплідності істотну роль відіграють імунні реакції системного і місцевого характеру. Їх порушення зумовлене поломкою ендокринно-імунних механізмів, що в результаті призводить до розвитку вторинного імунodefіциту (ВІД) і збільшує ризик розвитку безплідності. Виникає порочне коло: запалення — порушення ендокринно-імунних взаємодій — ВІД. Однак у деяких родин безплідність не пов'язана з запальними захворюваннями статевих органів подружжя, і тоді інфертильність у шлюбі звичайно розглядають як безплідність неясного генезу. В останні роки з'ясовано, що в цих випадках причиною бездітності може бути ВІД у дружини як наслідок (або причина) якоїсь патології, не пов'язаної з репродуктивною системою.

Раніше вважали, що безплідність, зумовлена імунологічними причинами, становить усього 5% від усіх випадків бездітності в родині. Як правило, її пов'язували з антиспермальним імунітетом — місцевим конфліктом, зумовленим антитілами до спермато-зоїдів. При цьому антитілам до яйцеклітини, зокрема до її прозорої зони, уваги практично не приділяли. В останні десятиліття також було встановлено, що рідко інфертильність пов'язана з підвищеним ступенем гістосумісності чоловіка й дружини за антигенами системи HLA. Таку форму бездітності в родині розглядають як відносну безплідність.

Таким чином, на даному етапі розвитку імунології вважають, що безплідність у шлюбі може бути зумовлена наступними імуноло-

ічними факторами: 1) ВІД у дружини; 2) антиспермальним (і взагалі антигаметним) імунним конфліктом; 3) підвищеним ступенем негосумісності між чоловіком та дружиною.

ВІД У ЖІНКИ ЯК ОДИН З ФАКТОРІВ РИЗИКУ БЕЗДІТНОСТІ В РОДИНІ

ВІД може бути причиною безплідності II, що проявляється звичним невиношуванням плода (аборти в I триместрі вагітності), або безплідності I — відсутності зачаття.

Для виявлення ВІД у жінки як єдиної причини безплідності в шлюбі необхідно провести обстеження подружжя, щоб виключити патологічні процеси в органах репродуктивної системи. Зазвичай клінічний імунолог орієнтується на висновок андролога (уролога, сексопатолога) та акушера-гінеколога.

За відсутності запальних захворювань органів статеві системи проводять імунологічне обстеження подружжя, що включає:

1. Визначення імунограми в жінки. Якщо жінка репродуктивного віку, визначити імунограму рекомендують або в середині першої фази менструального циклу, або не менше ніж за 4—5 днів до початку наступної менструації.

2. Визначення групи й резус-фактора.

3. Визначення антиспермальних антитіл.

4. Типування за антигенами системи HLA.

У процесі збору анамнезу й аналізу результатів досліджень клінічний імунолог ще до отримання результатів імунограми може сказати досить чітко уявлення про те, чи є в безплідній жінки ВІД унаслідок запального процесу, не пов'язаного з органами репродуктивної системи.

Результати імунограми разом із даними анамнезу (наявність клінічних ознак імунодефіциту, скарги, зумовлені синдромом підвищеної стомлюваності, хронічна стресова ситуація) дозволяють остаточно вирішити, чи можна даній жінці зі звичним невиношуванням плода (рівною мірою — відсутністю зачаття) установити діагноз ВІД.

Основні зміни в імунограмі в таких випадках характерні для хронічної рецидивної інфекції і полягають у: 1) істотному зниженні кількості Т-хелперів (до 400 в 1 мл); 2) значному зменшенню ІРІ (1,5 і менше); 3) вірогідному підвищенні (іноді — зниженні) кількості В-лімфоцитів.

У таких випадках зміни імунограми, як правило, супроводжує дисфункція яєчників зі зміною співвідношення естрогени/гестагени унаслідок порушення ендокринно-імунних взаємозв'язків.

ВІД як причина жіночої безплідності може супроводжувати запальні захворювання цілої низки органів і систем (бронхів і легенів, шлунка і кишок, нервової системи, опорно-рухового апарату), а також перебігати на тлі різних синдромів, наприклад вегетосудинної дистонії, синдрому підвищеної стомлюваності, ендокринопатії тощо. Виражена імунна недостатність, як правило, супроводжує також хронічну інтоксикацію, невротичні стани, порушення обміну речовин. При ВІД на тлі загострення запальних процесів, зокрема вірусної етіології, у зв'язку з дисбалансом у ланці імунорегуляторних клітин можлива активація прозапальних цитокінів, у тому числі інтерферонів, що сприяє активації клітинного імунітету з індукцією Т-кілерів і цитотоксичних антитіл, здатних пошкодити плід на ранніх етапах розвитку. Зазначені механізми можуть мати місце при безплідності II — звичних мимовільних абортах.

Безплідність у зв'язку з ВІД може бути також результатом недостатньої ізоенсибілізації жінки до антигену TLX через неповноцінність механізму імунологічного розпізнавання внаслідок зниження експресії молекул HLA класу II й інших рецепторів. Причиною може бути зниження експресії рецептора на яйцеклітині до антигену MA-1 на сперматозоїді. Відомо, що рецептор до MA-1 дуже чутливий до різних впливів (стрес, токсичні речовини і, мабуть, медіатори із супресорною активністю при ВІД). Вищенаведені механізми можуть бути характерними для безплідності I — відсутності зачаття.

Корекція ВІД призводить до відновлення взаєморегулювальних механізмів між ендокринною та імунною системами, внаслідок чого зменшується кількість так званих яєчникових абортів у ранні терміни вагітності (у перші 12 тиж).

З метою імунокорекції проводять ентеросорбцію.

Застосовують також імуномодулятори рослинного походження (адаптогени), особливо препарати коренів солодки, неспецифічні імуностимулятори й синтетичні імуномодулятори. При хронічних вірусних інфекціях показані препарати групи інтерферонів. Для відновлення регуляторних механізмів між ендокринною та імунною системами як основи нормального функціонування всіх ланок імунітету призначають епіталамін (група цитомединів), що ефективно регулює показники імунограми. У деяких випадках рекомендують проводити замісну терапію препаратами імуноглобулінів — сандоглобуліном, КІП (комплексний імуноглобуліновий препарат) тощо.

Специфічні імуностимулятори — препарати за груднинної залози, а також міелопід (В-активін) — призначають лише за наявності у хворих виражених клінічних і лабораторних ознак ВІД.

Існує декілька рекомендацій клінічному імунологу щодо обстеження й лікування безплідної жінки з ВІД:

1. Імунограму жінки репродуктивного віку бажано не визначати в період овуляції й менструації.

2. Контрольне визначення імунограми варто проводити не раніше ніж через 2 міс після лікування, тому що клінічне поліпшення попереджає корекцію імунітету.

3. Повторне імунологічне обстеження жінки потрібно здійснювати кожні півроку. Вагітній з обтяженим анамнезом необхідно визначити імунограму кілька разів протягом триместру. При цьому варто враховувати, що в неї показники імунорегуляторних клітин Т-хелперів і Т-супресорів відрізняються від показників у здорової невагітної жінки. Так, якщо в нормі Т-хелперів у 2—3 рази більше, ніж Т-супресорів, а імунорегуляторний індекс становить 2,0—3,0, то за нормальної вагітності кількість Т-хелперів зменшується вже наприкінці I триместру, й ІРІ не повинен перевищувати 1,5. Підвищення ІРІ є фактором ризику мимовільного аборту.

МІСЦЕВИЙ ІМУННИЙ КОНФЛІКТ, ЗУМОВЛЕНИЙ АНТИГАМЕТНИМ ІМУНІТЕТОМ

Традиційно імунозалежною вважають безплідність, в основі якої лежить антиспермальний конфлікт. Його наявність передбачають у тих 10—15 % безплідних пар, у яких причину безплідності встановити не вдається, тобто, у пар із безплідністю поясненого генезу. Дійсно, у 5 % цих подружніх пар виявляють антиспермальні антитіла (АСАТ) у секреті каналу шийки матки, сироватці й у сироватці крові.

Сперматозоїд — алогенна для організму жінки клітина, тому мільйон сперматозоїдів, які потрапляють у піхву, могли б відразу ж «імунізувати» жінку з розвитком як гуморальних (продукція АСАТ), так і клітинних (нагромадження клону специфічних Т-кілерів) реакцій. Крім того, сперматозоїд міг би бути розпізнаний як чужорідна клітина і в організмі чоловіка, оскільки до нього не сформувалася толерантність у зв'язку з дозріванням у яєчках, «відгороджених» від імунної системи індивіда гематотестикулярним бар'єром. У нормі чоловіки не розвиваються через виражену імуносупресивну властивість сім'яної плазми, яку вона має завдяки присутності в ній у високій концентрації простагландинів (ПГЕ₂), поліамінів (спермін і спермідин), інгібітора проліферації лімфоцитів тощо.

Важливо, що імуносупресивний ефект дають самі еякульовані сперматозоїди, які сорбують на собі інгібітор проліферації лімфо-

цитів, а, можливо, й інші інгібітори з сім'яної плазми. Має значення наявність на поверхні сперматозоїда *SCA-антигену (скаферину)*, який його вкриває і за структурою подібний до антигену піхвового слизу й слизу каналу шийки матки. SCA сорбується сперматозоїдами з сім'яних пухирців, обволікує і захищає їх від факторів місцевого імунітету в жіночих статевих органах, що забезпечує безперешкодну міграцію сперматозоїдів у них і запліднення яйцеклітини.

Індукувати антиспермальний аутоімунітет і в результаті безплідність можуть антигени сперматозоїдів і сім'яної плазми. Їх виявлено понад 30 (тільки в сім'яній плазмі їх 10). Вони змінюються під впливом мікробних антигенів при запальних захворюваннях репродуктивних органів чоловіка.

Специфічними для сперматозоїда є антиген акросоми — *акрозин* і антигени шийки матки — *глікопротеїни* і *цитохроми*. Ці антигени можуть «запускати» місцевий антиспермальний конфлікт при травмі яєчка, на що варто звертати увагу під час збору анамнезу.

На поверхні сперматозоїда виявлено антигени груп крові АВ0, хоча існує думка, що це також результат сорбції. Це ж стосується і еритроцитарних антигенів систем Rh, MNS і P. Крім того, на сперматозоїдах людини виявлено *антигени системи HLA* класів I і II класів, які за допомогою моноклональних антитіл проявляються на більше ніж 50 % клітин. За деякими даними, вони теж сорбуються з сім'яної плазми.

У жінок АСАТ можуть індукуватися в процесі тривалого сімейного життя у відповідь на експресовані і (або) сорбовані антигени сперматозоїда. Через наявність мікротравм статевих органів сперматозоїди проникають усередину тканин. За певних обставин жінка піддається імунізації сперматозоїдами. До таких обставин належать: а) активація місцевого імунітету при запальних процесах; б) наявність перехресних детермінант між сперматозоїдами і збудниками раніше перенесених інфекцій; в) зниження імуносупресивних властивостей сім'яної плазми партнера; г) генетична схильність імунної системи до посиленого антитілосинтезу.

Антитіла до сперматозоїдів можуть циркулювати в крові, а також міститися в секреті слизової оболонки каналу шийки матки й інших статевих органів.

АНТИСПЕРМАЛЬНІ АНТИТІЛА ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ

У чоловіків місцеві аутоантиспермальні антитіла містяться в сім'яній плазмі. Їх представлено класами IgG і IgA. IgM зустрічаються тільки в сироватці крові. Імуноглобуліни призводять до чоловічої стерильності або внаслідок прямої дії на сперматозоїди, або в

концентрації з клітинними факторами (наприклад АЗКОШ) і посиленням фунгіцидарної активності макрофагів у репродуктивних органах.

IgG проявляють свої аглютинаційні властивості в сім'яній плазмі, якщо їх титр перевищує 1:32. За титру 1:64 сперматозоїди склеюються в скупкулі хвіст до хвоста. У деяких суб'єктів спермаглютиніни міцно фіксуються на сперматозоїдах і тому їх важко визначити в звичайному серологічному тесті. У цьому разі їх виявляють у тесті непрямої імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл.

У жінки АСАТ, крім слизу каналу шийки матки, можуть міститися в секреті маткових труб і ендометрія. АСАТ слизу каналу шийки матки аглютинують сперматозоїди головка до головки. Ці антитіла належать до класу IgM і IgG. Вони активні лише в присутності комплементу. Синтезовані локально антитіла відносять до класу IgG та IgA. Секреторний IgA «працює» без комплементу. Імобілізуючи сперматозоїди за допомогою комплементу або без нього (залежно від класу імуноглобуліну), ці антитіла перешкоджають їх просуванню в канал шийки матки, а також інгібують капацитацію.

Спермаглютиніни за своєю дією малоспецифічні, більш специфічними є спермімобілізини і спермцитотоксини.

Імунодіагностика. Розроблення методів дослідження АСАТ дає можливість діагностувати порушення фертильності і прогнозувати результати лікування. За відсутності якоїсь іншої видимої причини безплідності наявність місцевого антиспермального конфлікту є важливим імунозалежним безплідності.

Існують якісні і кількісні тести визначення імунозалежної безплідності. Головна умова їх інформативності — проведення у день овуляції.

До **якісних тестів** відносять тест контакту сперми і слизу каналу шийки матки, що об'єднав у собі вивчення здатності до penetрації сперматозоїдів і «спорідненість» до них слизу каналу шийки матки. У нормі сперматозоїди проникають у краплю слизу й активно в ній мінують.

Аліквісні імунологічні тести визначення АСАТ вимагають спеціального підготовки, тому в даному посібнику лише коротко викладено їх методику.

Для тесту імунодіагностики безплідності застосовують тести спермаглютиніни та спермімобілізації (в останньому фактично використовують і спермцитотоксини).

Мікроаглютинаційний тест Фріберга проводять у день овуляції. Як уже зазначалося, спермаглютиніни малоспецифічні. Для підвищення специфічності методу його було вдосконалено шляхом використання контролю, а також розведення біологічних середо-

SPH

вищ крові, еякуляту, слизу каналу шийки матки, що дало змогу більш точно діагностувати імунозалежну безплідність і здійснювати контроль у динаміці. Як контроль застосовують зазначені біологічні середовища фертильної подружньої пари.

На практиці надзвичайно важливо проводити перехресні проби між біологічними середовищами безплідних і фертильних суб'єктів, тому що наявність у слизі каналу шийки матки АСАТ до сперми донора-контролю свідчить про сенсibilізацію жінки до сперматозоїдів і інших чоловіків, а не тільки її партнера.

Тест вважають позитивним із сироваткою крові в титрі 1:32, із секретом каналу шийки матки — 1:16, із сім'яною плазмою в титрі — 1:64. У сім'яній плазмі сперматозоїди склеюються хвіст до хвоста, а в слизі каналу шийки матки — частіше головка до головки. Спермаглютиніни діють без комплементу.

2. Сперміммобілізувальний тест Ізоджіма проводять у день овуляції.

Для постановки СІТ використовують свіжоотримані слизи каналу шийки матки, еякулят, сироватку крові, які досліджують для визначення сироваткових сперміммобілізинів. Як контроль використовують імунну до сперматозоїдів людську сироватку, яка в присутності комплементу протягом 1 год інкубації за температури 37 °С іммобілізує 90 % сперматозоїдів, а також нормальну людську сироватку, інактивовану протягом 30 хв за температури 56 °С. Досліджувані сироватки крові чоловіка і дружини також інактивуються. Джерело комплементу — сироватка крові морської свинки. Умовою постановки досліду є нормальна сперма, тобто, коли в 1 мл міститься не менше ніж 40 млн сперматозоїдів, а їх рухомість перевищує 70%.

Облік результатів тесту проводять за кількістю рухомих сперматозоїдів після експозиції з досліджуваною сироваткою крові, плазмою еякулята і слизом каналу шийки матки. Показник сперміммобілізації після співвідношення контролю з дослідом буде позитивним, якщо він перебільшує 2,0.

АВТОІМУНІТЕТ ДО ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ КЛІТИН

Антитіла, спрямовані до антигенів прозорої зони зиготи, як і антиспермальні, є причиною безплідності, яка, цілком імовірно, зустрічається з такою самою частотою.

На лійцеклітині експресовані різні неспецифічні антигени, які також визначаються у фолікулярній рідині, і специфічні антигени, а також поверхневий антиген яйцеклітини. Виділено 2 перехресно реагуючих і 1 видоспецифічний антиген *Zona pellucida*.

Існує думка, що аутоантитіла до прозорої зони навіть у невисоких титрах є причиною звичного невиношування плода. Таким чином, ключовий антигаметний аутоімунітет може призводити як до відсутності зачаття, так і до безплідності в шлюбі в результаті звичних мимовільних абортів.

На практиці такий патогенез безплідності можна запідозрити тоді, коли неможливо з'ясувати його причину відомими методами, а імунна система жінки «схильна» за своїм профілем до формування аутоімунних реакцій (HLA-DR3, -B8 — як один із факторів ризику; наявність ВІД, що важко піддаються коригуванню). Мають значення травми яєчників в анамнезі, перенесені вірусні інфекції, випадки безплідності в близьких родичів по жіночій лінії.

Імунокорекція. План лікування залежить від наявності антигаметних антитіл, однак у будь-якому разі арсенал терапевтичних засобів нечисленний.

За наявності в жінки антиспермальних антитіл заходи полягають у:

- 1) запобіганні надходженню сперми в піхву, тобто кондомотерапії (коїтус з презервативом) протягом 3—4 міс;
- 2) здійсненні детоксикації за допомогою ентеросорбентів, а також крапельного вливання розчинів (реополіглюкін, поліглюкін тощо).

Тільки повторні курси лікування можуть дати позитивний результат. Аутоімунний процес до гамет (аутоантитіла до сперматозоїдів у чоловіків і до прозорої зони в жінок) важко піддається лікуванню. Необхідно вдатися до імуносупресивної терапії.

Приймання ГКС як імунодепресантів необхідно контролювати гормоно- й імунограмою.

Імунореабілітація. Для лікаря важливо домогтися зникнення АСАТ й антитіл до прозорої зони під час обстеження в динаміці. Однак вірогідною ознакою імунореабілітації є вагітність.

Імунопрофілактика. Найефективніший спосіб — повсюдне активне статеве виховання підлітків із поясненням загрози безплідності внаслідок безладних статевих зв'язків.

РОЛЬ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ У ПАТОГЕНЕЗІ МИМОВІЛЬНИХ АБОРТІВ

У деяких випадках причиною звичного невиношування є так званий антифосфоліпідний синдром, в основі якого лежить продукція аутоантитіл до антигенів фосфоліпідів.

Фосфоліпіди — це структури, що мають антигенні властивості, раніше відомі як «кардіоліпіни». Кардіоліпіновий антиген — фосфоліпіл, який було виділено із бичачого серця.

У зв'язку зі спорідненістю між ліпідами кардіоліпіну і ліпідними гаптенами трепонем кардіоліпін звичайно використовують як антиген під час постановки серологічної реакції Вассерманна для діагностики сифілісу. Необхідно пам'ятати, що в зв'язку з наявністю в сироватці обстежених антифосфоліпідних антитіл можлива псевдопозитивна реакція Вассерманна. Це пояснюють вищенаведеним фактом «перехресту» антигенів.

Нині, крім кардіоліпіну, ідентифіковано й інші антигенні специфічності фосфоліпідів — фосфатидилсерин і фосфатидилінозитол, до яких виявлено відповідні аутоантитіла. Під час вивчення патології вагітності, зумовленої вищевказаним конфліктом, цю групу антигенів умовно позначають як «фосфоліпідний комплекс».

Підґрунтям антифосфоліпідного синдрому (АФС) є розвиток аутоімунної реакції до фосфоліпідних детермінант, наявних на мембранах тромбоцитів, клітин ендотелію судин і нервової тканини. Вперше цей синдром було описано у хворих на СЧВ і було названо «антикардіоліпіновий синдром». Пізніше було показано, що різні ознаки синдрому на тлі гіперпродукції антитіл до фосфоліпідів можуть розвиватися не лише при СЧВ, а й за відсутності вірогідних клінічних і лабораторних ознак цього захворювання. При СЧВ наявність синдрому робить перебіг хвороби тяжчим.

В акушерській патології розвиток АФС пов'язують із тромбозом судин плаценти (іноді патологічний процес обмежується тільки запальною реакцією в плаценті). Механізм тромбозу можна подати так:

— антифосфоліпідний конфлікт виникає внаслідок того, що під впливом якогось ініціювального фактора (можливо, вірусу) змінюються детермінанти фосфоліпідів на тромбоцитах, ендотелії судин тощо;

— ініціюється гуморальна імунна відповідь: продукуються антифосфоліпідні антитіла, що зв'язуються з антигенними детермінантами фосфоліпідів. Формуються імунні комплекси. Поверхня структури тромбоцитів або клітин судинного ендотелію змінюється, стає «шорсткуватою»;

— «шорсткість» є необхідною умовою для руйнування інгібітора фактора XII (Хагемана), що постійно присутній у плазмі. Цей інгібітор руйнується тільки під час контакту з ушкодженою стінкою судини або зміненої клітини;

— у міру того, як інгібітор руйнується, фактор Хагемана активується, і разом із факторами VIII, IX, X та XI, а також із III фактором тромбоцитів у присутності іонів кальцію утворює кров'яний конвертин. Починається процес згортання — утворення тромбу.

Інший можливий механізм патогенної дії антифосфоліпідних антитіл — пригнічення синтезу простагліцинів, що є потужними вазодилататорами й активними ендogenousними інгібіторами агрегації тромбоцитів.

Для вагітних з антифосфоліпідними антитілами характерні рецидивні мимовільні аборти, причому ризик загибелі плода значно підвищується зі збільшенням кількості вагітностей. У зв'язку з цим важливе значення має сімейний анамнез і особливості кожної попередньої вагітності.

Паралельно за звичного невиношування, зумовленого антифосфоліпідними антитілами, можна виявляти антиядерні аутоантитіла, а також так званий вовчаковий антикоагулянт, що включає аутоантитіла до протромбіну, фактора X згортальної системи крові, а також лікопротеїну I.

Показано, що найчастіше в разі мимовільних абортів, пов'язаних з антифосфоліпідним конфліктом, виявляють аутоантитіла до кардіоліпіну. У цьому разі АФС пропонують вважати окремим клінічним проявом.

Зазначено, що в жінок із наявністю антиядерних антитіл рецидивний мимовільний аборт стається в I або II триместрі, а в жінок з антифосфоліпідними антитілами — у II і III триместрі; за наявності одночасно антиядерних антитіл і антитіл до кардіоліпінів мимовільні аборти частіше спостерігають у I триместрі.

Щодо лікування таких хворих, то незначних успіхів досягли під час лікування жінок з антифосфоліпідними антитілами преднізолоном і аспірином у невисоких дозах. Останнім часом пропонують внутрішньовенно вводити нормальний імуноглобулін (наприклад імуноглобулін фірми «Сандоз») із розрахунку 400 мг/кг на добу.

ВІДНОСНА БЕЗПЛІДНІСТЬ. РОЛЬ ІМУНОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БАТЬКІВ У БЕЗПЛІДНОСТІ В ШЛЮБІ

У деяких випадках безплідність у шлюбі спостерігають при відсутності всіх вищевказаних причин і класифікують як безплідність неясного генезу. Однак під час детального вивчення встановлюють, що вона спричинена імуногенетичними факторами, а саме: особливостями HLA-фенотипів подружжя. Отже, таку безплідність також варто розглядати як імунозалежну.

На практиці лікар-імунолог зобов'язаний запідозрити імуногенетичну природу як безплідності I (відсутність зачаття), так і безплідності II (наявність не менше трьох мимовільних абортів) за відсутності всіх вищевказаних причин: ВІД і гормональних розладів

у дружини, АСАТ у подружжя. У цих випадках можна спостерігати значне відхилення в ступені гістосумісності за системою HLA між бездітними парами порівняно з фертильними.

Для фертильних пар звичайно характерний низький або середній ступінь гістосумісності — 1—2 ідентичні антигени системи HLA класу I (не більше), у той час як для розглянутої імунозалежної безплідності характерне його підвищення (3 ідентичних антигени системи HLA або 2 ідентичних плюс наявність подібних, тобто таких, що перехресно реагують). За своєю суттю така безплідність у шлюбі носить відносний характер, тому що в разі зміни статевого партнера чоловік і жінка можуть стати фертильними.

Ступінь гістосумісності подружжя виявляють шляхом порівняння HLA-фенотипів. HLA-фенотип визначають методом типування лімфоцитів периферійної крові за допомогою *мікролімфоцитарно-токсичного тесту на панелі типувальних HLA-сироваток*. Кожна сироватка містить антитіла до певного антигену системи HLA. Продуцентами HLA-активних сироваток є жінки, які неодноразово вагітніли, і жінки, які багато народжували, імунізовані антигенами системи HLA плода в процесі вагітності і пологів.

На практиці в Україні найчастіше визначають HLA-фенотип чоловіка і дружини за антигенами I класу — класичними антигенами локусів A й B. Ступінь гістосумісності характеризують *індексом гістосумісності* (ІГ), що виражається у відсотках: при одному ідентичному антигені системи HLA ІГ становить 25 %, при двох — 50 %, при трьох — 75 % (більш високий ступінь гістосумісності встановити не вдавалося через великий поліморфізм HLA-системи).

Приклад 1: фенотип дружини — A1,25; B8,17; CW1;
фенотип чоловіка — A2,25; B5,17; CW2.

Як видно, у цієї подружньої пари 2 ідентичних антигени: A25 і B17, таким чином, індекс гістосумісності становить 50 %.

У фертильного подружжя частіше, ніж у безплідного, спостерігають повну гістосумісність, тобто, відсутність ідентичних антигенів (ІГ=0%) або сумісність лише за одним антигеном системи HLA. Сумісність за двома антигенами системи HLA буває дещо рідше (45%) порівняно з безплідними парами (55 %). При цьому відсутні подібні, перехресно реагуючі антигени. У безплідних же, навпаки, як правило, визначають і «перехрести».

Приклад 2: фенотип дружини — A1,2; B5,15; CW2,3;
фенотип чоловіка — A1,3; B15,35; CW2,4.

У даної безплідної пари за результатами типування виявлено два ідентичних антигени (A1 і B15), отже, індекс гістосумісності становить

50 %, і, крім того, по одному антигену, що перехресно реагує (B5 і B35), що, безумовно, збільшує індекс гістосумісності.

Подібність антигенів системи HLA полягає в аналогічній послідовності амінокислотних залишків у ділянках важких ланцюгів. Чим довші ці ділянки, тим більшою є подібність антигенів. За цим принципом такі антигени об'єднано в групи, названо кросреактивними групами (крег). Нижче наведено основні групи кросреагуючих антигенів.

За локусом HLA-A: A3-A11; A2-A28; A23-A24; A30-A31; A10-A34; A25-A26.

За локусом HLA-B: B5-B35; B7-B27-B22; B40-B41; B8-B14; B13-B40; B38-B39; B12-B21.

Установлено, що антигени із сильними перехресними реакціями збільшують індекс гістосумісності на 20%, а із середніми — на 10 %. У вищенаведеному прикладі антигени B5 і B35 різняться сильним перехресним реагуванням. Аналогічну послідовність амінокислотних залишків простежують на досить довгій ділянці важких ланцюгів. Отже, індекс гістосумісності цього подружжя внаслідок наявності одного «перехресту» підвищується на 20 % і в сукупності становить 70%.

Таким чином, на протипагу алотрансплантації органів, успішне відтворення виду можливе за достатніх генетичних відмінностей між чоловіком і дружиною за антигенами гістосумісності системи HLA. У разі подібності HLA-фенотипів батька і матері не формується обов'язкова і достатня ізосенсибілізація вагітної до HLA-гаплотипу чоловіка, тому відсутня база для індукції гуморальних і клітинних супресорних факторів, необхідних для благополучного виношування плода.

Анти-HLA-активні сироватки, що містять антитіла до антигенів HLA, про які згадувалося вище, є результатом ізосенсибілізації жінок HLA-антигенами плода (чоловіка) у процесі нормальних вагітності і пологів.

МЕХАНІЗМИ ІЗОСЕНСИБІЛІЗАЦІЇ, ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ HLA ТА TLX

Імунний супресорний механізм у період вагітності розвивається за рахунок ініціації імунної відповіді Th2, що скеровують імунну реакцію гуморальним шляхом і синтезують IL-10. Останній, будучи протизапальним імуносупресивним цитокином, інгібує прозапальні цитокини — IL-1 і IL-2, γ -ІНФ і ПНФ- α . Це забезпечує захист заплідненої яйцеклітини, а потім плідного яйця від руйнівного впливу імунної системи матері.

Для того щоб імуносупресорні механізми “вмикалися” після запліднення яйцеклітини і розвивалися далі, необхідним є початкове розпізнавання чужорідних антигенів статевого партнера жінки, тобто, розвиток ізосенсибілізації до них. Установлено, що ізосенсибілізація можлива за достатніх відмінностей між статевими партнерами за антигенами системи HLA. Останні, як уже вказувалося, потрапляють до організму жінки двома шляхами: а) унаслідок їх сорбції на 50% сперматозоїдів; б) із лімфоцитами і лейкоцитами, які завжди присутні в спермі.

Завдяки цьому відбувається інтравагінальна імунізація жінки антигенами системи HLA чоловіка.

Індуковані імунізацією анти-HLA-антитіла є цитотоксинами. Однак вони не пошкоджують систему мати — плід, тому що *in situ* в плаценті є фактори, що інактивують СЗ-конвертазу. Цього механізму дотримують навіть за високого титру антитіл у жінокпродуцентів анти-HLA-антитіл.

Установлена на практиці доцільність гістнесумісності подружжя за HLA була б незрозумілою, якби не було доведено, що ізосенсибілізація жінки здійснюється також завдяки наявності в спермі TLX — трофобласт-лімфоциткросреагуючого антигену.

Для цього антигену характерна наявність перехресних антигенних детермінант на лімфоцитах чоловіка і на трофобласті вагітної, що має велике значення для розвитку нормальних взаємовідношень у системі мати — плід. Як уже згадувалося, ізосенсибілізація до TLX призводить до синтезу в процесі вагітності блокувальних IgG₁ проти специфічних антигенів трофобласта. Їх фіксація відбувається за рахунок експресії на клітинах трофобласта рецепторів до Fc-фрагмента IgG. Помічено, що даний захисний механізм недосконалий за недостатньої гістнесумісності подружжя за HLA. Іншими словами, чим більша гістнесумісність за HLA, тим ефективнішою є ізосенсибілізація жінки до TLX і тим надійнішим трофобластзахисний механізм, реалізований блокувальними IgG₁. Вважають, що антигени TLX, яких поки відомо 4 групи, є родинними HLA.

Припускають, що подібність подружньої пари за HLA не сприяє синтезу блокувальних антитіл і це призводить до поганої імплантації бластоцисти.

Існує також гіпотеза, згідно з якою причиною мимовільного абортів гомозиготних за HLA плодів можуть бути рецесивні напівгегальні гени, зчеплені з HLA.

Таким чином, підвищена гістнесумісність за системою HLA перешкоджає ізосенсибілізації жінки продуктами HLA-гаплотипу статевого партнера, що зумовлює недосконалість супресорних

механізмів місцевого характеру під час зачаття. У результаті можливі ураження заплідненої яйцеклітини або порушення імплантації бластоцисти в матку і її відторгнення під час наступної менструації.

Недостатня ізосенсибілізація до TLX-антигену не сприяє повноцінному блокувальному ефекту IgG, спрямованому на клітини трофобласта. У цьому разі імунна система матері розпізнає специфічні антигени трофобласта, у зв'язку з чим може статися мимовільний аборт.

Нижче наведено основні фактори, що беруть участь у розвитку імунозалежних форм безплідності.

**Основні фактори, що беруть участь
у розвитку імунозалежних форм безплідності**

1. Підвищення продукції γ -ІНФ призводить до:
 - а) посилення функції ПК-, ЛАК-клітин;
 - б) пригнічення секреції ГМ-КСФ клітинами епітелію матки;
 - в) прямого ушкодження клітин трофобласта.
2. Підвищення продукції ПНФ- α , що супроводжується:
 - а) пригніченням проліферації і диференціювання клітин трофобласта;
 - б) індукцією загибелі клітин трофобласта механізмами апоптозу.
3. Одночасне підвищення продукції γ -ІНФ, ПНФ- α і ІЛ-2, що спричинює переривання вагітності.
4. Зниження продукції ІЛ-4 та ІЛ-10.
5. Підвищена сумісність подружжя за антигенами системи HLA.
6. Вторинний імунодефіцит.
7. Антигаметний аутоімунний конфлікт.

**МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ В ШЛЮБІ
В РАЗІ ПІДВИЩЕНОЇ ГІСТОСУМІСНОСТІ
ПОДРУЖЖЯ ЗА HLA**

Імунізація дружини пулом лімфоцитів чоловіка. Роблять щонайменше ж після закінчення менструації. Принцип полягає в тому, що лімфоцити периферійної крові чоловіка (не менше ніж 200 млн) вводять жінці внутрішньошкірно в 10–15 точок на плечі або в міжлопатковій ділянці. Імунізацію проводять протягом 2–3 циклів перед запланованою вагітністю. У разі звичного невиношування повторюють на 6-му і 12-му тижнях вагітності. Імунізація сприяє

підвищеного ступеня сенсibiliзації до НLА-гапlотипу чоловіка і формуванню супресорного механізму, що захищає зиготу (плід чи яйце) від цитотоксичних антитіл матері.

Пересадження дружині шматка шкіри чоловіка. Роблять з метою посилення супресорного ефекту при мимовільних абортах. Підсадження здійснюють як перед планованою вагітністю, так і в терміні до 6—8 тиж вагітності і повторно — до 14—15 тиж. Техніка виконання на плечі вагітної розсікають шкіру до підшкірної жирової клітковини, формують кишеню розміром 1х1,5 см; у кишеню підшивають шматок шкіри чоловіка діаметром 1,5—2 см. Приживлення шматка шкіри спостерігають протягом 2—3 тиж, потім він відривається. У цьому разі позитивного ефекту досягають завдяки додатковій ізоимунізації дружини НLА-антигенами чоловіка як I, так і II класу, експресованими на клітинах епітелію шматка шкіри.

В останні роки з'явилися повідомлення про лікування імунно залежної безплідності шляхом внутрішньовенного введення нормального імуноглобуліну людини.

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ВНАСЛІДОК НЕСУМІСНІСТІ ПОДРУЖОЖА ЗА СИСТЕМОЮ RH-АНТИГЕНІВ

У деяких випадках порушення нормального розвитку плода відбувається через резус (Rh)-конфлікт між матір'ю і ембріоном. Резус-конфлікт зумовлений несумісністю вагітної зародка за резус-антигеном (фактором), і його спостерігають, коли плід резус-позитивний, а мати — резус-негативна. Це означає, що на еритроцитах плода є резус-антиген, успадкований від батька, а на еритроцитах матері його немає. У результаті такого конфлікту виникає гемолітична хвороба новонародженого — ГХН. ГХН називають хворобою, використоною імунологією (Р.В. Петров).

Природа Rh-антигену. У 85 % людей на еритроцитах експресовані антиген, присутній також на еритроцитах мавп *Macacus Rhesus*. Його було названо резус-антигеном (Rh-антиген). Існує ціла система Rh-антигенів, кодована певними генами. Усього їх відомо понад 10. Відповідно до номенклатури Фішер — Ройс, Rh-фактор презентований антигенами Cc, Dd, Ee. Найбільш імуногенним є антиген D. Саме його було названо резус-антигеном (Rh(D)-антиген) і саме його використовують для позначення Rh-позитивних осіб.

Антиген d у цих осіб серологічно не виявляють, однак він міститься на всіх Rh-негативних еритроцитах. Фактично антиген D

означає відсутність D, що стосується Rh-негативних осіб. Серед жителів країн Європи вони становлять 15 %.

Rh-антиген виявляють на поверхні еритроцитів з 3-го місяця ембріонального періоду. На мембрані Rh⁺-еритроцита експресовано 15 000 молекул D-антигену.

Природа і характер анти-Rh-антитіл. Природних антитіл до резус-фактора, тобто до D-антигену, у природі немає. Їх синтез Rh-негативним суб'єктом можливий у разі переливання крові від Rh⁺-донора й імунізації під час вагітності Rh⁺-плодом.

Первинна ізосенсибілізація Rh-негативної жінки (d-жінки) зумовлена еритроцитами D-плода, коли вони внаслідок пологової травми у великій кількості потрапляють у кровотік матері. Мати сенсибілізується далеким їй Rh-антигеном. У період наступної вагітності Rh⁺-дитиною анти-Rh-антитіла матері транспортуються плацентою в кровотік плода й атакують його еритроцити.

Анти-D-антитіла належать до IgG, діють за температури 37 °C і є цитотоксичними. Унаслідок лізису зрілих еритроцитів у кров плода надходять незрілі еритроцити — еритробласти. Тому ГХН супроводжується еритробластозом. Залежно від кількості D-антитіл можливий мимовільний аборт, народження мертвої дитини або живої природженою ГХН.

Діагностику Rh-конфлікту здійснюють шляхом збору анамнезу і виявлення анти-D-антитіл після пологів і в період наступної вагітності. Титр анти-D-антитіл визначають у разі взаємодії сироватки крові обстежуваної d-жінки із D-еритроцитами плода. Титр 1:16 вважають діагностично значущим.

Анти-D-антитіла в процесі постановки серологічного методу проявляють себе як повні або як неповні. Повні антитіла здійснюють цитолітичний ефект відносно D-еритроцитів. Неповні антитіла, які містяться в тестувальній сироватці крові, є блокувальними, вони тісно прикріплюються до D-еритроцитів, але не руйнують їх. Якщо не враховувати цього факту, то можна не зареєструвати анти-Rh-антитіла у вагітної. Неповні антитіла можна виявити за *методом Аурбача* за допомогою сироватки, що містить антитіла до глобулінів. Ці антитіла будуть аглютинувати еритроцити, вкриті неповними анти-D-антитілами.

Частота ГХН унаслідок резус-конфлікту. Оскільки зі 100% Rh-позитивних чоловіків 50% є гетерозиготними (Dd), тільки 75% новонароджених у подружній парі d-жінка і D-чоловік ризикують постраждати від конфлікту: 50% — від DD-гомозиготних батьків і 25% — від Dd-гетерозиготних. Однак новонароджених із ГХН значно

менше, ніж варто було б очікувати в результаті генетичних розрахунків. Їх не 75%, а всього 10%. Виділяють такі причини:

1. У період першої вагітності дуже рідко спостерігають хворобу плода, а тільки в період 2-ї або навіть 3-ї.

2. Деякі жінки не продукують значної кількості антитіл, а в низьких титрах вони істотно впливу не чинять.

3. Жінки з групою крові 0(I), у зв'язку з наявністю α -, β -ізогемоглобінів, іноді атакують А- або В-групові антигени еритроцитів плода, якщо вони в нього є, і внаслідок конкуренції антигенів не продукують антитіла до D-антигену. Цей механізм лежить в основі міжгрупового конфлікту між матір'ю і плодом.

Профілактика резус-конфлікту. Специфічну профілактику резус-конфлікту здійснюють за допомогою людського антирезусного IgG. Цей метод застосовують у клініці з 1963 р. Він полягає в тому, що не більше ніж через 72 год (краще в перші дві доби) після пологів d-матері вводять людський анти-D-IgG. Механізм профілактики — приєднання цих антитіл до еритроцитів D-плода, що потрапили в кровотік d-матері, внаслідок чого вона не імунізується D-антигеном. Анти-D-антитіла знищують еритроцити новонародженого, що потім елімінуються. У такий спосіб здійснено запобігання імунологічному розпізнаванню D-антигену плода й синтезу анти-D-антитіл, що могли б стати причиною ГХН у період наступної вагітності.

Анти-Rh-IgG вводять також за загрози переривання вагітності або передчасних пологів у разі небезпеки виникнення Rh-конфлікту. Звичайно вводять внутрішньовенно 200—300 мкг препарату (за іншими даними — 150—200 мкг). У період повторної вагітності і пологів ці антитіла перешкоджають синтезу нових анти-Rh-антитіл.

Профілактика виявляється неефективною, якщо Rh-сенситивізація вже відбулася, причиною чого, як уже вказувалося, може бути гемотрансфузія від Rh⁺-донора або вагітність Rh⁺-плодом, яка завершилася пологами або мимовільним абортom.

Ефективність даного методу профілактики — 93—97 %, тобто зі 100 новонароджених із загрозою ГХН вона розвивається лише в 3—7 немовлят.

КОНФЛІКТ ЗА АНТИГЕНАМИ СИСТЕМИ АВО МІЖ МАТІР'Ю І ПЛОДОМ

Групові антигени системи АВО було виявлено Лангштейнером у 1900—1901 рр. Чеський учений Янський створив класифікацію груп крові людей відповідно до групових антигенів А та В — 0(I), А(II), В(III) і АВ(IV). Надалі було виявлено, що ці

антигенів містяться не тільки на еритроцитах, але і на лейкоцитах і тромбоцитах, на всіх клітинах організму й у секретах. Також було встановлено, що в плазмі крові містяться природні, а не виниклі в результаті імунної стимуляції антитіла до групових антигенів крові. Ці антитіла здійснюють лізис або аглютинацію еритроцитів і відповідно до антигенів А та В, проти яких вони спрямовані, класифікуються як α - або β -ізогемаглютиніни, гемолізини.

Характерно, що ізогемаглітиніни індукуються до неіснуючих в організмі людини антигенів. Так, у людини з групою крові 0(I) немає ні А-, ні В-антигенів, але є α - і β -ізогемаглютиніни, із групою А(II) — β -гемаглютиніни, з В(III) — α -гемаглютиніни.

Феномен появи ізоантитіл до відсутніх групових антигенів крові довго не піддавався поясненню. Потім було з'ясовано, що вони індукуються в 2—3-місячного плода у зв'язку із заселенням кишок мікрофлорою. Таким чином, цей феномен є результатом бактеріальної імунізації. Відомо, що *E. coli* містить антиген, подібний до В-антигену, а *Shigella* і *Salmonella* — антигени, подібні як до А-, так і до В-антигену еритроцитів. Природно, що ембріон із груповим антигеном крові А буде імунізуватися і продукувати антитіла до антигенів кишкової мікрофлори, подібних до В-антигену еритроцитів і навпаки, але не будуть утворюватися антитіла до власного антигену крові. Звідси стає зрозумілим, чому в людей, що мають А- та В-антигени (група АВ), не міститься в крові ні α -, ні β -гемолізинів і, навпаки, за відсутності групових антигенів (група 0) у плазмі є як α -, так і β -гемолізини.

Природні антитіла до А- і В-антигенів належать до IgM, вони не проходять крізь плаценту і не можуть ушкодити еритроцити плода, на яких можуть бути антигени, відмінні від антигенів матері.

Починаючи з 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку, еритроцити плода потрапляють у кровотік матері у зв'язку з циклічним змішуванням крові в лакунах трофобласта, що формується. Еритроцити, імунізуючи матір у разі несумісності за АВ0, ініціюють продукцію антигрупових антитіл. Ці антитіла належать до IgG, вони транспортуються плацентою і, будучи цитотоксичними, пошкоджують клітини крові зародка, призводячи до розвитку гемолітичної хвороби (*morbus haemoliticus*) плода і новонародженого.

Найчастіше міжгруповий конфлікт спостерігають, коли в матері група крові 0(I), а у плода — А(II). Ці групи крові в людській популяції зустрічаються практично з однаковою частотою — 45 і 42 % відповідно. Однак міжгруповий конфлікт спостерігають досить рідко — менше ніж у 10 % випадків від загальної кількості пологів. Це зумовлено тим, що з декількох відомих алотипів А — А1, А2, А3, А4, А5,

А6 — імуногенним є тільки алотип А1. Найбільш схильні до впливу цитотоксичних IgG- α -гемолізінів гомозиготні А1А1 ембріони.

Інші види несумісності за системою АВ0 практичного значення не мають, тому що антиген В не вирізняється імуногенністю і, крім того, групи крові В(III) і АВ(IV) зустрічаються набагато рідше — у 10 і 3 % випадків відповідно.

Міжгруповий конфлікт спостерігають після 8—10 тиж вагітності, коли на еритроцитах плода починають експресуватися групові антигени системи АВ0. Клінічно він проявляється загрозою переривання вагітності або мимовільного аборту. Вдаються до вливання матері різних розчинів (неогемодез, поліглюкін, реополіглюкін) з метою зниження титру α -ізоантитіл до антигену А1. Враховують титри понад 1:10.

Практика показала, що лише в період вагітності за такої несумісності виникає загроза життю ембріона. У період повторної вагітності цитотоксичні IgG рідко чинять свій негативний вплив на плід. Передбачено, що розвивається захисний механізм під час повторної імунізації матері за принципом продукції антиідіотипічних антитіл або блокувальних IgG₁, що не ушкоджують плід.

ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Антитіла до тромбоцитів формуються рідко. Як правило, це IgG. У результаті трансплацентарного перенесення відбувається імунна тромбоцитопенія плода. У механізмі захворювання в 50—70% випадків відіграють роль антитіла до антигенів тромбоцитів Р1А1 батьківського генотипу.

Дитяча смертність при цій патології досить висока (13 %) унаслідок кровотеч. Якщо раніше діти під час пологів гинули від тромбоцитопенічної пурпури, то сьгодні породіллі призначають кортикостероїди, вливають різні розчини для розведення титру антитіл. Немовляти здійснюють обмінні переливання крові з такою самою метою, а також вливають тромбомасу Р1А1. Через тиждень після пологів спостерігають підвищення рівня тромбоцитів, а через 1—3 міс — нормалізацію.

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ

АФС — симптомокомплекс, який клінічно проявляється рецидивними тромбозами (артеріальними чи венозними), звичним невиношуванням вагітності (більше ніж 2 випадки невиношування) та тромбоцитопенією за обов'язкової наявності в циркулюючій

крові антифосфоліпідних антитіл (АФА). У 1988 р. було прийнято концепцію існування первинного та вторинного АФС за R. Asherson.

Первинний АФС — ідіопатичний розвиток симптомів без будь-якого іншого захворювання, вторинний — розвиток АФС на фоні СЧВ або іншого захворювання. До додаткових критеріїв АФС належать часте ліведо, неврологічні прояви (мігрень, хорея, епілепсія, поперечний мієліт), хронічні виразки гомілок, кумбспозитивна гемолітична анемія, клапанні ураження серця, легенева гіпертензія та серологічні маркери (антикардіоліпінові антитіла — АКА та повчачовий антикоагулянт — ВА). Діагноз АФС може бути встановлений за наявності одного з основних клінічних або двох чи більше додаткових ознак за обов'язкової наявності в крові АФА. Найбільше уваги отримали діагностичні критерії D. Alarcon — Segovia (1993). Відповідно до них **визначений АФС** діагностують за наявності двох будь-яких клінічних ознак та виявлення в сироватці АКА в рівнях, які перевищують 5 стандартних відхилень від нормального значення; **можливий АФС** — 1 з 9 клінічних ознак + рівень АКА > 5 відхилень або 2 ознаки та рівень АКА $< 5 > 3$ відхилення; **сумнівний АФС** — тільки за наявності АКА > 5 відхилень, або 1 клінічна ознака + рівень АКА $< 5 > 3$ відхилення. Широкий спектр залучених до патологічного процесу внутрішніх органів (табл. 56) свідчить, що АФС вийшов за межі ревматології та імунології і має загальноклінічне значення. Показником поліорганного ураження та блискавичного перебігу АФС є катастрофічний АФС (R. Asherson, 1993). Він характеризується численними органами оклюзіями за короткий час (від 1 до 2 тиж), часто призводить до смерті і клінічно подібний до генералізованого вовчачового васкуліту.

Серед причин вторинного АФС виділяють: 1) дифузні захворювання сполучної тканини (СЧВ, лікарський СЧВ, дискоїдний вовчак, синдроми Шарпа, Шегрена, РА, ССД), системні васкуліти (вузликосий поліартеріїт, хвороби Хортонна, Шенляйна—Геноха, Такаясу), спондилопатії, ревматична гарячка; 2) аутоімунні (тромбоцитопенія, гиреїдит, міастенія, цукровий діабет); 3) злоякісні пухлини; 4) гематологічні захворювання (мієлопроліферативні хвороби, лімфома, моноклональна гіпергаммаглобулінемія); 5) захворювання, спровоковані ліками: прокаїнамідом, гідралазином, β -блокаторами, фенотіазином, високими дозами γ -ІНФ, алкогольною інтоксикацією, стероїдними контрацептивами; 6) інфекційні хвороби: сифіліс, хвороба Лайма, туберкульоз, мікоплазмоз, віруси EBV, гепатитів А, В, С, малярія, лепра; 7) запальні хвороби кишечника; 8) саркоїдоз; 9) уремія; 10) цироз печінки; 11) атеросклероз.

Таблиця 56. Ураження внутрішніх органів при АФС
(за Т.М. Решетняк і співавт., 1998)

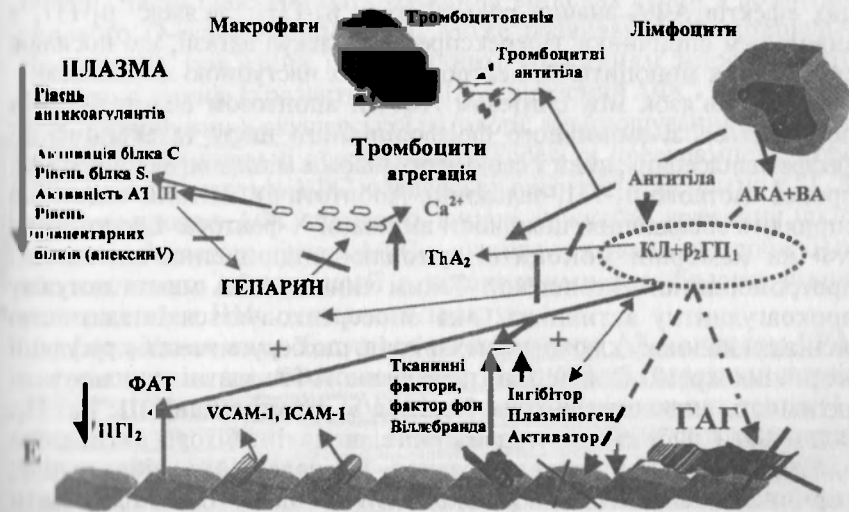
| Органи та системи | Порушення | Примітки |
|-----------------------|--|---|
| Серце | Клапанні ураження, тромбоз коронарних судин, тромбоз дрібних судин | Церебральні емболії, вади серця, інфаркт міокарду, кардіоміопатії |
| Легені | Тромбоемболія легеневих судин, легенева гіпертензія | Аналогічний діагноз |
| Нервова система | Тромбоз церебральних судин, мікроемболи? | Інсульт, минуші ПМК, мігрень, деменція, хорея, епілепсія, поперечний мієліт, синдром Пена—Баре |
| Очі | Неврит очних нервів | Аналогічний діагноз |
| Печінка | Тромбоз центральної чи сублобулярних печінкових вен, можливий тромбоз венул | Синдром Бадда-Кіарі, інфаркт печінки, множинна вузлова гіперплазія печінки, ізольоване підвищення рівня ферментів |
| Нирки | Тромбоз ниркових артерій, інфаркт нирки, оклюзія чи стеноз артерій, тромбоз артеріол | Гостра ниркова недостатність, злоякісна артеріальна гіпертензія |
| Надниркові залози | Тромбоз вен, інфаркти | Гостра надниркова недостатність, хвороба Аддісона |
| Опорно-рухова система | Асептичні некрози кісток | Аналогічний діагноз |
| Репродуктивна система | Тромбоз судин та мікросудин плаценти? | Звичне невиношення вагітності |

Поширеність АФС невідома. У загальній популяції частіше виявляють у жінок, що, можливо, пов'язано з наявністю акушерської патології (діагностичний критерій). Первинний АФС зустрічається частіше в чоловіків: клінічні прояви розвиваються у 30 % осіб з ВА в крові, та в 30—50 % — з АКА IgG. 21 % молодих хворих, що перенесли інсульт, інфаркт або ТЕЛА, мають діагностичні титри АФА.

Етіологія та імунопатогенез. Етіологічні, епідеміологічні та генетичні аспекти АФС залишаються найменш визначеними. Підвищення рівня АФА спостерігається при більшості бактеріальних і вірусних інфекцій, але не супроводжується клінікою АФС. Частіше подібні до АФС клінічні прояви визначають при хламідійній та

парвовірусних інфекціях, а також при СНІДу. Синтез АФА частково є (класу IgG_2) Т-незалежним, опосередкованим ліпополісахаридами та деякими вірусними антигенами. На сьогодні невідомо, чи поїнонопаління, приймання естрогенвмісних контрацептивів, зміни шпідного спектра є реальними факторами ризику розвитку АФС. Значення генетичних факторів підтверджується наявністю сімейних випадків АФС чи вторинного АФС на фоні інших аутоімунних хвороб, насамперед СЧВ. Також описані асоціації АФС з HLA-DR7, -DR4, -DR53, -Dqw7 та алелями, характерними для дефіциту С4А- та С4В- компонентів комплекменту.

Але імунологічна основа АФС — наявність антигил (АФА). Їх основними типами є ВА й АКА — гетерогенна популяція, яка реагує з широким спектром антигенних детермінант і зв'язується з антигеном-фосфоліпідом (АФ) прямо або опосередковано через епітопи, які формуються під час взаємодії АФ та білків плазми, або безпосередньо з ними білками, багато з яких є натуральними антикоагулянтами (мал. 53). АКА — це перші відомі АФА, що їх відкрив ще Вассерманн у 1906 р. під час розроблення методів діагностики сифілісу і які є причиною псевдопозитивної RW. Сьогодні відомо декілька груп антигил, які беруть участь у розвитку АФС (R. Rouble, 1996). Це АФА, які визначають ІФА-методом: 1) антигил до β_2 -глікопротеїну (β_2 -ГП₁), АКА, антигил до інших АФ-зв'язувальних білків; 2) антигил, що визначаються як ВА: антигил до протромбіну, антигил до β_2 -ГП₁,



Мал. 53. Імовірний патогенез АФС, згідно із сучасними уявленнями

антитіла до факторів V, X, антитіла до інших АФ. Останнім часом було виявлено ще антитіла, які не визначаються стандартними методами: антиендотеліальні клітинні антитіла (АЕКА), антитіла до білків C, S, тромбомодуліну, глікозаміногліканів/гепарину, анексину V, антиCD36, високо- та низькомолекулярного кініногену, фосфоліпази A₂, окиснених ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїнів A₁ та В. Установлено, що взаємодія АФА з АФ є складний феномен, що реалізується через так звані кофактори. Одним з них є β_2 -ГП₁, білок нормальної сироватки, циркулюючий в асоціації з ліпопротеїнами. Його також позначають як аполіпопротеїн Н. Усі фізіологічні функції цього білка до кінця не з'ясовані, але відомо, що він має різноманітні антикоагулянтні властивості. АФА розпізнають комплекс кардіоліпіну з β_2 -ГП₁, а не сам β_2 -ГП₁ (див. мал. 53). Саме ці антитіла мають значення у розвитку різноманітних тромботичних ускладнень. Навпаки, у крові інфекційних хворих є антитіла, які безпосередньо реагують з кардіоліпіном, що зменшує частоту тромбозів. Загальноклінічне значення АФА полягає також в їх здатності реагувати на численні клітинні й інші антигенні детермінанти (див. мал. 53). Це компоненти судинного ендотелію, його захисного шару (ГАГ). Вони також пригнічують синтез простагліцину, стимулюють синтез прокоагулянтного фактора Віллебранда, ФАТ, індукують експресію ендотелієм тканинного фактора, особливо в присутності ПНФ- α . АФА блокують гепаринзалежну активацію антитромбіну III та утворення АТIII-тромбінового комплексу. Вважають, що в реалізації цих ефектів АФА значну роль відіграє β_2 -ГП₁. Зв'язок β_2 -ГП₁ з ендотелієм спричинює гіперекспресію молекул адгезії, що посилює склеювання моноцитів та нейтрофілів з їх наступною активацією.

Існує зв'язок між синтезом АФА й апоптозом ендотелію. Він починається зі зміни його фосфоліпідного шару та експоненційного фосфатидилсерину, який у свою чергу також є мішенню для АФА. Цей процес частково β_2 -ГП₁-залежний. Апоптотичні клітини ендотелію сприяють збільшенню швидкості активації X фактора. Експоненційний АФ на мембрані моноцитів зумовлює підвищення активності протромбіназного комплексу. Таким чином, АФА мають потужну прокоагулянтну активність, яка опосередковується їх здатністю впливати на низку ключових механізмів, що беруть участь у регуляції згортання крові. Попри вже перелічене АФА здатні пригнічувати активність антикоагулянтних білків C/S, антитромбіну III, β_2 -ГП₁ гальмувати фібриноліз: підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену, припинення фактор-XII-залежного фібринолізу спричинювати активацію/ушкодження ендотелію: посилювати його прокоагулянтну активність експресією тканинного фактора,

молекул адгезії, фактора Віллебранда, порушенням функціонального стану тромбомодуліну, зменшенням синтезу простагліцину, а також активуючи тромбоцити, посилюючи синтез тромбоксану, ФАТ та агрегацію тромбоцитів.

Клініка. Основу клінічної картини АФС формують прояви судинних тромбозів різної локалізації, характерною рисою яких є поєднання артеріальних і венозних тромбозів. Гематологічні прояви менш тяжкі: помірна тромбоцитопенія або кумбспозитивна гемолітична анемія. Оскільки внаслідок незапальної тромботичної оклюзії ушкоджують будь-які судини, то АФС може уражувати ЦНС, серцево-судинну систему, нирки, печінку, шкіру, ендокринні залози, травний тракт. Тромбоз судин плаценти — поширена причина звичайного невиношування вагітності. Більш частим є венозний тромбоз, який локалізується переважно в глибоких венах нижніх кінцівок. Але до процесу досить часто залучаються печінкові, порігана, нижня порожниста вени. АФС може бути причиною виникнення синдрому Бадда—Кіарі. Тромбоз наднирковозалозових вен призводить до появи симптоматики хвороби Аддісона. Ураження ЦНС здебільшого проявляється інсультами в молодих (віком до 50 років) осіб за відсутності типового атеросклерозу. До уражень серця відносять ушкодження клапанів з формуванням вади серця (найчастіше мітрального), наявність тромботичних вегетацій на клапані, що нагадує інфекційний ендокардит, але не потребує антибактеріальної терапії. Часто спостерігають ураження вінцевих судин з розвитком типового Q-інфаркту міокарда. Може розвиватися й артеріальна гіпертензія, пов'язана із поєднаним ураженням нирок і ЦНС. Ураження легенів із розвитком ТЕЛА — рідкісний АФС. Типовим для АФС є формування акушерської патології: невиношування вагітності, ризикувані мимовільні аборти, рідше хорія та прееклампсія. Серед 100 жінок з проявами АФС акушерську пато-логію виявлено у 81. До шкідливих проявів АФС відносять шкірні васкуліти, ураження шкіри на типом сітчастого ліведо. АФС — основа так званої хвороби Дего, що є системної васкулопатії з поширеними тромбозами шкіри, ушкодженням ЦНС і травного тракту.

Імунодіагностика. Базується на визначенні АКА методом ІФА з використанням іммобілізованого на твердій фазі (пластику) кардіоліпину та визначення ВА за допомогою функціональних тестів (1-й етап — АЧТВ; 2-й — корекція порушень згортання при доповненні нормальною сироваткою або тією, що тестується; 3-й — інгібіція плазміну тромбопластину). У деяких випадках рівень ВА більше корелює з ризиком тромбозів, ніж рівень АКА. АКА належать до

різних класів імуноглобулінів (А, М, G). Найбільше діагностичне значення мають АКА IgG, особливо у високій концентрації. ВА і АКА визначають у 30—40 % та 40—50 % хворих на СЧВ, у яких ризик тромбозів і тромбоцитопенії збільшується з 15 до 40 %.

Лікування практично нерозроблене, є лише поодинокі контрольні дослідження з використанням різних доз антикоагулянтів. Терapiя спрямована на: 1) пригнічення продукції АФА; 2) механічне видалення АФА; 3) лікування тромбозів та профілактику рецидивів. Перша задача вирішується призначенням імуносупресорів. Застосування ГКС (преднізолону) не завжди доцільне за рахунок пригнічення вже зниженого синтезу простагліну. Добре зарекомендували себе імуран та циклофосамід разом з преднізолоном (0,5—1 мг/кг на добу). Використовують також амінохінолінові похідні (делагіль, плаквеніл — 0,4 г на добу) як антитромбогенні, антитромбоцитарні та гіполіпідемічні засоби. Обов'язковою є постійна антикоагуляційна терапія: варфарин, синкумар, низькомолекулярні гепарини в період загострення — клексан, фраксипарин (0,1 мл/10 кг на добу) та антиагрегантна терапія (аспірин, курантил, трентал, тиклід, клопидогрель). Для заміщення дефіциту антитромбіну III можливе переливання кріоплазми з наступним введенням антипротеаз (трасилол, контрикал не менше ніж 500 000 ОД), що зберігає резерви калікреїн-кінінової системи. Є поодинокі повідомлення про успішне внутрішньовенне введення високих доз внутрішньовенного імуноглобуліну, препаратів риб'ячого жиру (захист фосфоліпідного шару мембран). При тяжкому перебігу АФС виконують плазмаферез, а також призначають препарати дефібринуючої дії — анкрод (з отрути гадюки) при катастрофічному АФС з розвитком ДВЗ-синдрому.

РОЗДІЛ 31. ОНТОГЕНЕЗ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Становлення іmunної компетенції розпочинається на ранніх етапах ембріонального розвитку і є процесом генетично детермінованим.

Іmunний статус новонародженого залежить, перш за все, від імуногенетичних особливостей матері та батька, а також від особливостей перебігу вагітності і пологів, і лише потім від умов навколишнього середовища, тобто всіх факторів, що формують фенотип.

У плода поетапно формуються окремі іmunні функції в різні періоди його розвитку.

Гемопоез починається в жовтковому мішку між 3-м та 6-м тижня-ми внутрішньоутробного розвитку з проліферації плюрипотентних стовбурових клітин. Клітини, які здатні реалізовувати неспецифічні та специфічні імунні реакції, мігрують із загальної бази гемопоетичної системи, тобто, стовбура клітина може мігрувати із жовткового мішка до за груднинної залози, кісткового мозку, печінки та селезінки. Таким чином відбувається поділ клітинних типів і становлення стабільних клітинних ліній, здатних до клональної проліферації. Утворюються лінії еритроцитів, гранулоцитів, моноцитів, мегакаріоцитів і лімфоцитів. Лімфоїдні органи закладаються та розвиваються дещо пізніше за кровотворні. Далі спостерігають певну єдність в анатомії цих органів, їхньому розвитку та функціонуванні. Лімфоцити можна виявити в периферійній крові ембріона на 7—8-му тижні розвитку.

ПК-Клітини в плоді з'являються на 9-му тижні гестації, однак їхня функція у внутрішньоутробний період недостатня для елімінації інфікованих вірусами клітин організму.

T-Лімфоцити виявляють у тканинах плоду приблизно на 6-му тижні гестації — спочатку в печінці та кістковому мозку, а згодом — у за груднинній залозі та селезінці. Кількість T-лімфоцитів збільшується зі збільшенням терміну вагітності, але на момент народження їхня кількість менша, ніж у дітей у постнатальний період та в дорослих. Функціонально T-лімфоцити плоду також відрізняються: їх цитотоксична функція починає формуватися з 14-го тижня внутрішньоутробного розвитку. В цей час на тимоцитах плоду виявляють АГ тканинної сумісності. Проліферативна активність T-лімфоцитів у відповідь на мітогени (ФГА) досить висока і не відрізняється від показників у дорослих, тоді як цитотоксична активність T-лімфоцитів-кілерів значно нижча, ніж у дорослих. Відомо також, що у внутрішньоутробний період, а потім у період народження та дитинства (грудний і переддошкільний вік) переважає супресорна спрямованість T-системи. Супресорну функцію здійснюють не лише CD8⁺, але й інші, зокрема незрілі тимоцити, що циркулюють з маркерами CD1, CD10, CD11, а також ПК. Недостатньо повноцінна активність T-системи імунітету плоду зумовлює високу чутливість до таких протозойних та вірусних інфекцій, як краснуха, герпес, вірусний гепатит, токсоплазмоз, лістеріоз тощо.

Зрілі B-лімфоцити виявляють у крові плоду на 12—15-му тижні. Пізніше з'являється їхня здатність до утворення плазматичних клітин та продукції АТ. Кількість B-лімфоцитів у плоду найбільша на 28-му тижні вагітності, в подальшому вона зменшується.

Синтез імуноглобулінів у плоду починається із 17—20-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Вміст IgG у крові до 20-го тижня

вагітності становить у середньому 0,1 г/л, до 32-го тижня підвищується до 0,4 г/л, а в новонароджених рівень власних IgG — 1 г/л. Однак у доношених новонароджених високий рівень IgG досягається не за рахунок синтезу власного IgG, а в результаті активного транспорту материнських IgG крізь плаценту в останні тижні вагітності. Кількість імуноглобулінів у доношених дітей однакова з материнською. Трансплацентарне проникнення материнських IgG забезпечує захист організму плода та дитини перших місяців життя від інфікування патогенними мікроорганізмами (переважно грампозитивними). IgG₂ не проходить крізь плаценту, тому в новонароджених висока частота грамнегативної бактеріальної інфекції. Протягом 1-го півріччя життя діти не хворіють на вітряну віспу, кір та деякі інші вірусні інфекції.

IgM крізь плаценту не проникає, що пояснює недостатню захищеність новонародженого від грамнегативних мікроорганізмів. При контакті з чужорідними АГ імунна система плода активує синтез IgM. Підвищення рівня IgM у пуповинній крові понад 0,2 г/л свідчить про АГ-стимуляцію плода або його внутрішньоутробне інфікування. Позитивним моментом того, що IgM не проникає крізь плаценту, є відсутність тяжких наслідків для організму плода за несумісності з материнським за груповими еритроцитами АГ, оскільки до IgM належать і групові ізогемаглютиніни.

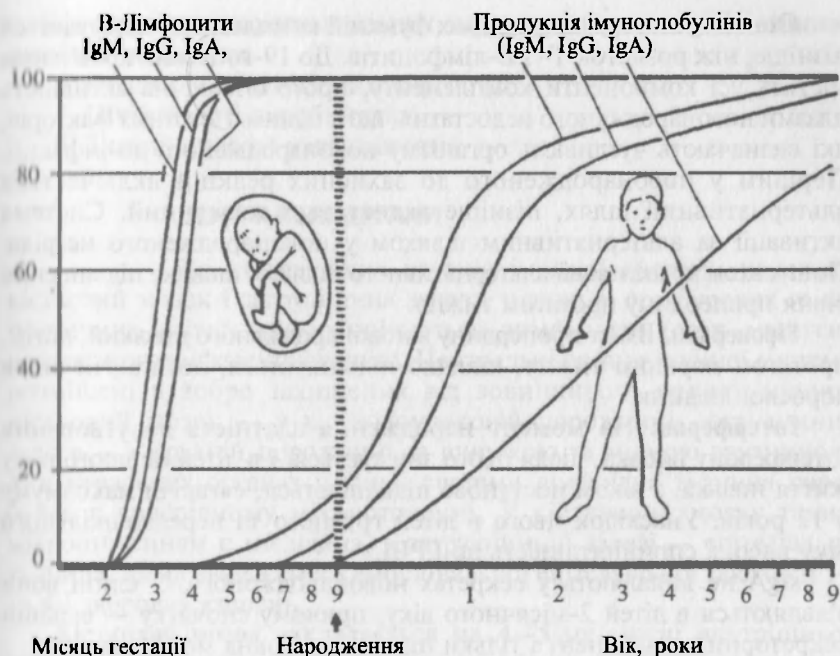
sIgA та IgE також не надходять від матері. Рівень IgA, що синтезується в організмі плода, дуже низький аж до самого народження.

Вироблення власних імуноглобулінів в умовах фізіологічного перебігу вагітності незначне, що і представлено на мал. 54.

Фактори природного імунітету. Фактори природної резистентності філогенетично давніші і беруть на себе основну функцію захисту організму дітей перших днів і місяців життя до дозрівання більш досконалих імунних механізмів.

Вони виконують функцію першого бар'єру захисту організму. Їхнє значення дуже велике у захисно-приспосувальних реакціях новонародженого.

Фагоцитарна ланка. З розвитком плода (12—18 тиж) активність фагоцитозу підвищується і до народження дитини досягає рівня показників дорослої людини. Однак якісно фагоцитоз у новонародженого незрілий. Поглинальна здатність достатньо розвинута, а завершальна фаза фагоцитозу недосконала і формується до 6-місячного віку. Рівні катіонних білків, лізоциму, лактоферину, мієлопероксидази, що беруть участь у завершальній стадії фагоцитозу, знижені і лише потім підвищуються. У дітей перших місяців життя



Мал. 54. Термін вироблення власних імуноглобулінів в умовах фізіологічного перебігу вагітності

не піддаються фагоцитозу *Pneumococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, а стафілококи та гонококи навіть зберігають здатність розмножуватись у цитоплазмі фагоцитів.

Лізоцим (мурамідаза). У новонародженого вміст лізоциму в слині та сироватці крові високий, навіть перевищує рівень у дорослої людини. У дитини найбагатші на лізоцим лейкоцити, слина, слизови, сироватка крові. Лізоцим в організмі дітей грудного та переддошкільного віку відіграє важливу роль у місцевому імунитеті, взаємодіючи із секреторними імуноглобулінами.

Комплемент. Фетальна печінка синтезує біологічно активні компоненти комплексу С2 та С4 на 8-му тижні вагітності. Через плаценту білкові структури комплексу не проникають, і плід не може отримати їх від організму матері. У новонароджених активність системи комплексу низька і становить 50 % активності дорослих. У перший тиждень життя рівень комплексу сироватки крові швидко підвищується і до кінця першого місяця життя не відрізняється від такого в дорослих. Комплемент активується під впливом комплексу АГ—АТ за участю іонів кальцію і магнію.

Становлення найважливіших функцій комплементу відбувається пізніше, ніж розвиток Т- і В-лімфоцитів. До 19-го тижня кров плода містить усі компоненти комплементу, проте опсонічна активність плазми новонародженого недостатня, що є одним з істотних факторів, які визначають чутливість організму новонародженого до інфекції. Першим у новонародженого до захисних реакцій включається альтернативний шлях, пізніше активується класичний. Система активації за альтернативним шляхом у новонародженого незріла. Поштовхом до активації альтернативного шляху є швидке підвищення рівня пропердину протягом тижня.

Пропердин. Вміст пропердину в новонародженого низький, потім, протягом першого тижня, швидко підвищується, досягаючи рівня дорослої людини.

Інтерферон. На момент народження здатність до утворення інтерферону висока, після цього знижується, і в дітей першого року життя низька, з віком поступово підвищується, сягаючи максимуму у 12 років. Унаслідок цього в дітей грудного та переддошкільного віку висока сприйнятливність до ГРВІ.

sIgA не виявляють у секретах новонародженого. У слині вони з'являються в дітей 2-місячного віку, причому спочатку — вільний секреторний компонент і тільки пізніше — повна молекула sIgA.

У будові, особливостях розвитку та перетворенні в онтогенезі органів імунної системи є певні закономірності:

- раннє закладання в ембріогенезі;
- на момент народження органи імунної системи досягають достатньої морфологічної зрілості;
- у дітей грудного віку відбувається швидке збільшення їхніх розмірів, прискорене диференціювання лімфоїдної тканини;
- вікова інволюція із заміщенням паренхіми сполучною та жировою тканинами.

Фактори, які впливають на імунні процеси організму, що розвивається

1. Гострі вірусні і бактеріальні захворювання організму матері в перші 3 міс вагітності (краснуха, вітряна віспа, цитомегаловірус, вірус герпесу тощо).
2. Токсикози в I триместрі вагітності.
3. Загроза переривання вагітності в ранні терміни.
4. Загострення перебігу хронічної інфекції в період вагітності.
5. Часте і тривале необґрунтоване вживання лікарських препаратів, особливо антибактеріальних, гормональних, цитостатичних,

супрабіоценозних, протизапальних, імунотропних та антигістамінних засобів I покоління.

6. Пологи із патологічним перебігом.

7. Шкідливості виробництва.

8. Значні стресові навантаження.

ЦЕНТРАЛЬНІ ОРГАНИ

До центральних органів імунної системи належать кістковий мозок і загруднинна залоза, у яких зі стовбурових гемопоетичних клітин диференціюються лимфоцити (етап антигеннезалежного диференціювання). Центральні органи імунної системи розміщені в добре захищених від зовнішнього впливу місцях: кістковий мозок — у кістковомозковій порожнині, загруднинна залоза — у грудній порожнині за широкою та міцною грудниною. У центральних органах імунної системи лімфоїдна тканина перебуває в своєрідному мікрооточенні. У кістковому мозку таким мікрооточенням є мієлоїдна, в загруднинній залозі — епітеліальна тканина, що розвивається з ембріональної епітеліальної закладки 3-ї та 4-ї зябрових кишень.

Кістковий мозок закладається на 4–5-му тижні внутрішньоутробного розвитку, а починає свою функціональну активність на 11–12-му тижні. Він є постачальником самопідтримувальної популяції поліпотентних стовбурових клітин для двох ростків кровотворення — лімфо- і мієлопоезу, з яких надалі розвиваються Т- і В-лімфоцити, моноцити, гранулоцити, еритроцити, тромбоцити та макрофаги тканин. Саме в кістковому мозку відбувається дозрівання В-клітин у В-лімфоцити, що несуть поверхневі імуноглобуліни.

Загруднинна залоза (thymus). В ембріогенезі закладка загруднинної залози має вигляд епітеліальних бруньок і є випинанням, що зберігає зв'язок із зябровою кишенею через ductus thymopharyngeus. Після цього ліва і права закладки залози швидко збільшуються в розмірі і разом із парадоксними щитоподібної і прищитоподібних залоз і телебрахіальними гангліями утворюють так званий брахіальний комплекс. Загруднинна залоза, як і інші бранхіогенні органи, розвивається із передньої кишки і як орган імунної системи закладається й розвивається раніше за інші (на 4–5-му тижні внутрішньоутробного періоду) та чинить вирішальний вплив на становлення, структуру і функцію її периферійних органів. У зародка на 10-му тижні розрізняють кіркову та мозкову речовину, у петлях сітки виявляють круглясті вільні клітини. До 20-го тижня внутрішньоутробного періоду відзначається повна інфільтрація залози як лімфобластами, так і середніми та

малими лімфоцитами. Рясна васкуляризація залози починається з кінця 4-го місяця, коли вглиб закладки врастають вузькі тонкостінні судини, що густо розгалужуються й утворюють переплетення в мозковій речовині.

Лімфоїдні клітини загруднинної залози (тимоцити) з'являються водночас з утворенням сітчастої основи органа. Кількість їх дуже швидко збільшується на початку 3-го ембріонального місяця. Низькою властивостей лімфоїдні клітини загруднинної залози відрізняються від звичайних лімфоцитів, вони дещо менші за лімфоцити лімфатичних вузлів. Існують різні точки зору щодо джерела тимоцитів, однак найбільш імовірним є уявлення про заселення органа мігруючими ззовні стовбуровими клітинами.

У новонародженого загруднинна залоза добре розвинута, чітко видно поділ на кіркову і мозкову частини з домінуванням першої. Надалі зона кіркової речовини звужується, а мозкової розширюється. Тут дозрівають дві категорії Т-лімфоцитів — імунологічно незрілі в кірковій та імунологічно активні в мозковій речовині. У ній виявляють тільки Гассалю, у центральних відділах яких з трирічною віку формується гіаліноз.

Ознаки вікової інволюції з'являються вже в дітей десятирічного віку (зменшення кількості лімфоцитів у залозі з редукцією кіркової речовини, зменшення кількості тілець Гассалю, збільшення кількості жирових клітин, поява сполучної тканини).

У формуванні імунної системи, її структури і функції провідну роль відіграє загруднинна залоза. Доведено, що її вилучення у новонароджених тварин суттєво впливає на стан інших лімфоїдних органів: у селезінці триває еритро- і мієлопоез, але утворення лімфоїдних фолікулів гальмується, лімфатичні вузли атрофуються, лімфатичні елементи в них заміщуються ретикулоендотеліальними та плазматичними клітинами. В периферійній крові — лімфопенія. Здатність до імунних реакцій різного типу різко знижується. Тимектомія в більш пізні періоди життя не призводить до таких тяжких наслідків. Це дозволяє вважати, що загруднинна залоза є центральним органом імунної системи, що і визначає хід її розвитку та функціонування, особливо у фазу ембріогенезу та наступного антенатального розвитку, а також у період новонародження. Відносно розміри залози, продукція тимічних гормонів максимальна в антенатальний період та на момент народження, тоді як формування лімфатичних вузлів та селезінки — в постнатальний період.

ПЕРИФЕРІЙНІ ОРГАНИ

Усі периферійні органи імуногенезу розташовані на шляхах можливого проникнення в організм або укорінення в ньому чужорідних речовин. До них належать такі утворення.

Лімфатичні вузли. Закладання їх відбувається на 3—4-му місяці внутрішньоутробного періоду, причому першими утворюються шийно-підключичні, легеневі, заочеревинні та пахвинні вузли. До 5-го місяця розвивається капсула лімфовузлів. Остаточне формування фолікулів, синусів, стромы завершується в постнатальний період. Лімфатичні вузли здійснюють лімфопоез лише з другої половини внутрішньоутробного розвитку.

У дітей перших двох років життя бар'єрна функція лімфовузлів низька, що пояснює генералізацію інфекції (розвиток сепсису, менінгіту, генералізованих форм туберкульозу тощо). У дітей віком 4—8 років енергійно розвивається лімфоїдна тканина. Остаточні лімфатичні вузли формуються до 12 років.

Селезінка. Закладання її відбувається на 5—6-му тижні розвитку зародка, але функціональної зрілості орган досягає лише через декілька років після народження. Клінічні спостереження за дітьми, у яких в грудному та переддошкільному віці з будь-яких причин було видалено селезінку, свідчать про їхню підвищену схильність до захворювань, особливо інфекційних, причому перебіг набагато тяжчий. Вважають, що в пульпі селезінки відбувається синтез імуноглобулінів та антитіл, подібний до такого в лімфатичних вузлах. Як і в них, у селезінці проліферують лімфоцити та плазматичні клітини. У білій пульпі (лімфоїдна тканина селезінки) є тимусзалежні та тимуснезалежні зони. Зародкові фолікули містять В-лімфоцити, а Т-лімфоцити оточують їх у вигляді скупчення. Фагоцитуючі клітини містяться разом з еритроцитами в червоній пульпі. Окрім фагоцитозу, у селезінці реалізується імунна відповідь на антигенні стимули. Інтенсивність імунологічної відповіді селезінки залежить від характеру антигену та від шляху його надходження до організму. Клітинам селезінки, як і клітинам лімфатичних вузлів, притаманна функція імунологічної пам'яті. Мігруючи із селезінки до інших органів, лімфоцити можуть перетворюватися на клітини, що продукують антитіла.

У селезінці чужорідні для організму речовини, а також власні ушкоджені клітини крові, різні барвники та чужорідні білки переносяться в червону пульпу, де вони руйнуються й утилізуються. Селезінка як периферійний орган імунної системи має важливе значення у формуванні імунологічної толерантності. Вона є резервуаром В-лімфоцитів (до 70%).

Мигдалики лімфатичного кільця глотки починають закладатися з 9—14-го тижня. Спочатку — піднебінний та глотковий. Язиковий та трубний мигдалики закладаються відповідно з 24—25-го та 28—32-го тижня. Їхня тканина містить Т- і В-лімфоцити, макрофаги. Завдяки великій поверхні мигдаликів (200 см²) макрофаги інтенсивно взаємодіють з антигенами, і через кров та лімфу інформація надходить до центральних органів імунної системи. У лакунах і криптах мигдаликів містяться Т- і В-лімфоцити, імуноглобуліни різних класів, макрофаги, лізоцим, інтерферони, простагландини.

Усе це сприяє здійсненню мигдаликами місцевої захисної функції, зокрема протибактеріального та протівірусного захисту. На момент народження дитини мигдалики вже сформовані, проте розвиток їх триває до кінця періоду статевої зрілості. Лімфоцито-епітеліальні утворення кільця глотки виконують важливу роль в організмі як інформаційний пост і регулятор продукції секреторного IgA для забезпечення захисту слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Лімфоїдні утворення кишок (солітарні лімфатичні фолікули, пейєрові бляшки, червоподібний відросток, плазмоцити слизової оболонки) закладаються на 9—15-му тижні вагітності і до 20-го тижня внутрішньоутробного розвитку вже морфологічно сформовані. Перші скупчення лімфоїдної тканини в травному тракті з'являються в червоподібному відростку та тонкій кишці на 3—4-му місяці внутрішньоутробного розвитку. Лімфоїдний апарат травного тракту має безпосередній контакт з навколишнім середовищем і відіграє істотну роль не тільки в синтезі імуноглобулінів, а й у місцевому імунитеті.

Імунний захист травного тракту від антигенного впливу завжди здійснюється за участю факторів природної резистентності — комплемент, лізоцим, інтерферон, муциновий шар на епітеліальних клітинах, шлунковий сік, пристінкове травлення, нормальна мікрофлора тощо.

ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

В останні роки в усьому світі особливу увагу дослідники і практичні лікарі (акушери-гінекологи, неонатологи, педіатри) приділяють комплексу проблем, пов'язаних із вивченням онтогенезу імунної системи в нормі і функціонування її при патологічних станах у перинатальний період та в дітей віком до 6 років. За важливістю для становлення імунної системи перинатальний період унікальний. Дозрівання, “навчання” лімфоцитів і “придбання” ними антиген-розпізнавального репертуару, формування імунної відповіді, імуно-

логічної пам'яті, цитотоксичності, феномен імунологічної толерантності, що існує в новонароджених, — ось далеко не повний перелік фундаментальних подій, які відбуваються в перинатальний період та в літій віком до 6 років.

У нормі здорова доношена новонароджена дитина має особливий, відмінний від такого в дорослої людини стан імунної системи, біологічно доцільний. Зі стерильних умов внутрішньоутробного існування дитина здійснює перехід у світ, де її з першої секунди життя і навіть уже в пологах атакує велика кількість екзогенних антигенів вірусної, бактеріальної та грибової природи.

Від природи стан імунної системи новонародженого в нормі не імунодефіцитний. Просто більшість існуючих механізмів скеровані на стримання збиткової реакції і поступове формування нормергічної імунної відповіді. Якби на кожний з антигенів у новонародженого формувалася нормальна імунна відповідь за дорослим типом, то це призвело б до розвитку позамежних, гіперергічних реакцій і зрештою до загибелі дитини.

Треба враховувати здатність показників крові дітей до широких індивідуальних коливань. Крім того, на вміст лейкоцитів можуть впливати: годівля, плач, неспокій. Причому їхня кількість може збільшуватися на 50%. Крім того, якщо в дитини мала місце перинатальна патологія чи вона перенесла хронічну внутрішньоутробну гіпоксію або гостру асфіксію в пологах, то при середньотяжких і тяжких формах перинатального ураження центральної нервової системи внаслідок порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру в кров потрапляють особливі ендogenous антигени забар'єрних органів (головного мозку), на які імунна система мала б належним чином реагувати, а це могло б призвести до розвитку аутоімунних реакцій. Доведено, що у виникненні перивентрикулярної лейкомаляції провідну роль відіграє саме такий патогенетичний механізм.

Імунна система новонародженої дитини характеризується наступними особливостями:

1. Плід синтезує власні антитіла, які, незалежно від природи антигенної стимуляції, є поліреактивними IgM. В-Лімфоцити новонародженої дитини з фенотипом CD5⁺ здатні до синтезу IgG₁ і IgG₃, але не IgG₂ або IgG₄, 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 крізь плацентарний бар'єр.

2. У В-клітинному репертуарі новонародженої дитини переважають незрілі В-лімфоцити. Для їхнього фенотипу характерний високий рівень експресії поверхневої молекули sIgM і відсутність sIgD, у той час як на більшості В-лімфоцитів дорослих переважають sIgD і міститься 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 новонародженої дитини не отримують другого сигналу при кооперації з неонатальними Т-клітинами, оскільки для неонатальних Т-лімфоцитів характерний дуже низький рівень експресії CD40L. Це знижує здатність В-лімфоцитів новонародженої дитини до ізотипічного переключення класів імуноглобулінів, а також пригнічує здатність Т-лімфоцитів до диференціювання в Th1, які мали б посилювати макрофагальні реакції.

4. Відсутність взаємодії CD40 — CD40L може зумовити переважно невідповідне подання антигенів Т-лімфоцитам, тому що порушується експресія В-7-молекул на АПК.

Співвідношення між кількістю професійних і непрофесійних (що переважають у новонародженої дитини) клітин, які “рекомендують” антиген “наївним” Т-лімфоцитам, впливає на характер імунної відповіді на антиген: завершиться вона праймінгом чи толерантністю.

5. Однак у периферійній крові новонародженої дитини міститься невелика кількість зрілих В-лімфоцитів, які мають на своїй поверхні достатню кількість sIgD. Низькі дози антигенів, які вводяться новонародженій дитині, можуть бути достатніми тільки для “преміювання” зрілих, диференційованих В-лімфоцитів і розвитку гуморальної відповіді. Якщо ж доза антигену перевищує певний поріг, то більшість незрілих про-В-лімфоцитів гинуть шляхом апоптозу, а в зрілих розвивається анергія. З урахуванням цих даних виникає практичне запитання: чи в усіх випадках існуючі календар і дозування профілактичних щеплень базуються на знанні порогових доз антигенів і особливостей імунної відповіді на них у дітей різного гестаційного і постнатального віку в нормі і при патологічних станах.

6. Субпопуляція Т-лімфоцитів-хелперів CD4⁺ є гетерогенною. У ній переважають “наївні”, тобто такі, які не брали раніше участі в імунній відповіді, “непреміювані” Т-лімфоцити з фенотипом CD45RA⁺, що функціонують як індуктори супресорних механізмів. Вони продукують, головним чином, ІЛ-2 (80 % «непреміюваних» Т-лімфоцитів у новонародженої дитини порівняно з 50 % у дорослих). При цьому частка цих “непреміюваних” Т-лімфоцитів вірогідно вища

в новонароджених дітей, які перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію (збільшується до 90—92%).

Такі онтогенетичні особливості імунної системи новонародженої дитини одночасно роблять її організм вразливим щодо зриву захисних реакцій і розвитку інфекційних захворювань. Надалі, в ранній період адаптації, а саме на 1-му тижні життя дитини спостерігають кардинальні зміни в гемограмі, відомі як фізіологічний перехрест у формулі крові. Вони відображають процеси імунологічної перебудови, що відбуваються в організмі новонародженого. Більшість авторів розглядають адаптацію як стресову реакцію, тобто комплекс гематологічних та імунологічних змін — прояв стресу новонародженої дитини.

На відміну від плода, організм новонародженої дитини зазнає впливу великої кількості подразників. Це призводить до своєрідної динаміки показників периферійної крові.

Особливо цікавими та важливими є дані щодо модифікації лейкоцитарної формули. У новонароджених дітей співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами приблизно таке саме, як і в дорослих, або дещо переважає кількість нейтрофілів (як у вагітних). У перші дні життя кількість нейтрофілів починає швидко знижуватися, а кількість лімфоцитів — збільшуватися. Приблизно до 4—5-ї доби життя відсоткове співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів зрівнюється. Це так званий перший фізіологічний перехрест лейкоцитів. За даними різних авторів, він може спостерігатися з 3-ї по 7-му добу життя. Велику індивідуальну розбіжність у настанні часу перехресту пояснюють різними гено- та фенотипічними особливостями новонародженої дитини (особливостями генотипу батьків, перебігу інтранатального періоду), характером пологів, умовами довкілля та ступенем його мікробного заселення. На момент народження в дитини сформовані механізми адаптації до нового середовища. Одним із них є збільшена кількість лейкоцитів (у 3—4 рази вища за норму дорослого), що, враховуючи масову загибель нейтрофілів у реакціях фагоцитозу в перші години та дні життя, забезпечує захист шкіри і слизових оболонок.

Саме в такий спосіб відбувається презентація великої кількості ринноманітних екзогенних антигенів, що в свою чергу дає потужний імпульс сформованому антенатально лімфоїдному комплексу для його залучення до реакції імунної відповіді шляхом різкого підвищення продукції лімфоцитів.

Ізлі відсоток лімфоцитів продовжує підвищуватися, а нейтрофіли — знижуватися, і поступово вимальовується картина зворотного

співвідношення вмісту нейтрофілів та лімфоцитів. З 10 міс до 2,5 року в дітей відзначають максимальний фізіологічний лімфоцитоз (близько 65 %). Протягом цього періоду організм дитини зазнає специфічного антигенного впливу (профілактичні щеплення, дитячі інфекції, віруси, бактерії тощо). Спостерігають кількісне збільшення лімфоїдної тканини (аденоїди, тонзили, лімфатичні вузли). Зрештою під впливом антигенного навантаження клітини імунної системи організму поступово набувають компетентності. У більшості дітей до кінця 2-го року життя на деякі інфекції розвивається вторинна імунна відповідь. Поступово відбувається зниження відсоткового вмісту лімфоцитів, при цьому процеси гіперплазії лімфоїдної тканини ще тривають. Приблизно до 4–5-го року життя відзначають повторну рівновагу між лімфоцитами та нейтрофілами. Це так званий другий фізіологічний перехрест лейкоцитів. Вік настання другого перехресту має індивідуальні коливання — від 4 до 7 років, що залежить від фенотипічних особливостей дитини, функціонального стану основних органів і систем та умов її існування (матеріально-побутові умови життя, індивідуальне та колективне виховання, екологія). Дітей у віці 6–7 років з немотивованим лімфоцитозом відносять до “тих, що пізно стартують”, тобто із затримкою імунного визрівання.

У подальшому відбувається поступова інволюція лімфоїдної тканини з одночасним удосконаленням її функції, відсоток лімфоцитів починає знижуватися, а відсоток нейтрофілів — збільшуватися, досягаючи норми дорослої людини (табл. 57).

Таблиця 57. Клінічне значення вікових особливостей імунної системи

| Вікові особливості | Клінічне значення |
|--|----------------------------------|
| <i>Внутрішньоутробний період</i> | |
| На стадії ембріогенезу імунна система матері проявляє толерантність до антигенів плода. Клітини трофобласта не мають класичних антигенів гістосумісності (HLA) | Відсутні реакції відторгнення |
| Жіночий організм, плацента та плід синтезують низку гуморальних супресорних факторів | Пригнічення реакцій відторгнення |
| Плацента: хоріонічний гонадотропін; плацентарний лактоген; глюкокортикоїди; | |

Продовження табл. 57

| Вікові особливості | Клінічне значення |
|--|--|
| <p>простагландин E₂; ТФР-β Плід: α-фетопротеїн</p> | |
| <p>Плацента також є сорбентом HLA-літитіл до HLA-антигенів і виконує бар'єрну функцію (від матері до плода проникають тільки IgG, від плода — клітини трофобласта, які підтримують імуносупресію). У вагітної посилена функція Th2</p> | <p>Вірусні інфекції, інфекції TORCH-комплексу призводять до посилення функції Th1, що може супроводжуватися відторгненням плода (переривання вагітності)</p> |
| <p>Ганглію за груднинної залози можна виявити на 5-му тижні. Т-Лімфоцити в за груднинній залозі з'являються на 12-му тижні</p> | <p>Реакції гіперчутливості сповільненого типу та РБТЛ проявляються дуже слабо</p> |
| <p>На 16-му тижні диференціюються Т-хелпери та Т-супресори, однак супресорну функцію виконують не тільки CD8⁺, але й незрілі Т-лімфоцити. Т-Хелпери-CD4⁺ також здатні індукувати супресорну функцію</p> | <p>Пригнічення реакцій відторгнення</p> |
| <p>Цитотоксична функція Т-лімфоцитів-кілерів значно послаблена</p> | <p>Висока чутливість до таких протозойних і вірусних інфекцій, як краснуха, герпес, вірусний гепатит, токсоплазмоз, лістеріоз тощо</p> |
| <p>Фагоцитоз починає посилюватися на 20-му тижні, але переважно його поглинальна спроможність (при недосконалому наступних фаз)</p> | <p>Ранній захисний механізм плода</p> |
| <p>Активний синтез компонентів системи комплементу фетальною печінкою визначається на ранній стадії онтогенезу (з 8-го тижня — C2 і C4)</p> | <p>Ранні механізми природної резистентності</p> |
| <p>Синтез власних IgG у незначній кількості починається з 20-го тижня</p> | <p>Початок становлення антитілоутворення</p> |
| <p>Активний транспорт материнських IgG починається з кінця II триместру</p> | <p>Низький вміст у крові пупкового канатика IgG підтверджує недоошеність плода (більш швидкий катаболізм IgG)</p> |

| Вікові особливості | Клінічне значення |
|---|---|
| <p>При цілості трансплацентарного бар'єру на момент народження IgM у пуповинній крові не визначають, але вони синтезуються в дуже незначній кількості</p> | <p>Дитина не захищена від грамнегативних бактерій (зокрема кишкової палички, сальмонел)</p> |
| <p>При внутрішньоутробному інфікуванні імунна система плода здатна синтезувати IgM та IgG з 20-го тижня</p> | <p>Концентрація IgM 0,2 г/л і понад у пуповинній крові свідчить про внутрішньоутробне інфікування плода</p> |
| <p>На момент народження імуносупресивні фактори організму матері та плаценти слабшають</p> | <p>Готовність до народження (за імунними механізмами пологи — відторгнення трансплантата)</p> |
| <i>Період новонародженості</i> | |
| <p>Із факторів природного імунітету найбільш ефективним є лізоцим</p> | <p>Один із основних механізмів місцевого захисту</p> |
| <p>Вміст пропердину активно збільшується протягом 1-го тижня життя</p> | <p>Система пропердину активується завдяки великому антигенному навантаженню в перші дні життя</p> |
| <p>Бар'єри шкіри та слизових оболонок недосконалі</p> | <p>Необхідний ретельний догляд за шкірою та слизовими оболонками</p> |
| <p>Реакції активації комплементу за класичним та альтернативним шляхом ослаблені, дефіцит C5-компонента</p> | <p>Низька опсонізувальна активність крові (слабкість антибактеріального захисту), схильність до надлишкового накопичення продуктів запалення</p> |
| <p>Незавершеність фагоцитозу</p> | <p>Значні антигенні перевантаження призводять до інтоксикації організму дитини екзотоксинами. Високий ризик захворюваності на пневмонію з ускладненим перебігом</p> |
| <p>Обмежена секреція цитокінів, у тому числі інтерферонів, та їх швидке виснаження</p> | <p>Слабкий протівірусний захист. Схильність до ранньої генералізації вірусного та бактеріального інфекційного процесів (<i>Pneumococcus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Staphylococcus</i>)</p> |
| <p>Супресорну функцію продовжують виконувати не тільки супресори CD8, але й незрілі T- та нульові лімфоцити</p> | <p>Запобігання розвитку аутоагресії</p> |
| <p>Значно знижений вміст природних кілерів</p> | <p>Слабкий протипухлинний і протівірусний захист</p> |

Продовження табл. 57

| Вікові особливості | Клінічне значення |
|---|--|
| В-Лімфоцити вирізняються низькою чутливістю до інтерлейкінів, які продукуються Т-клітинами | Знижена продукція специфічних АТ |
| Захищають тільки IgG, отримані від матері. Власні IgG продукуються в недостатній кількості | Материнські IgG захищають новонароджених та дітей перших місяців життя від дифтерійного токсину, вірусів поліомієліту, кору, краснухи, мікробних інфекцій (стрептококової, менінгококової, частково правцевої) |
| Низька продукція субкласів IgG ₂ , IgG ₄ , IgA, IgM | Схильність до вірусних і бактеріальних інфекцій. Слабкість антитоксичного імунітету |
| Знижений синтез секреторного та сироваткового IgA | Слабка захищеність слизових оболонок травного тракту |
| РБТЛ на мітогени слабка. Обмежена секрція цитокінів | Слабкий противірусний захист |
| Біологічна суть супресорного спрямування імунних реакцій полягає у запобіганні тяжкій імунотоксичній патології в умовах контакту з величезною кількістю антигенів | Аутоімунну патологію не виявляють |
| Відносно високий рівень IgE | Посилюється імунне запалення |
| Найбільш важливими є етапи формування і функціонування імунної системи | |
| <i>I критичний період — період новонародженості:</i> слабка резистентність до умовно-патогенної, гноетворної, грамнегативної мікрофлори; схильність до генералізації гнійно-запальних процесів, появи септичного стану; висока чутливість до вірусних інфекцій. До 0,5 % новонароджених мають ознаки природженої вірусної інфекції | |
| <i>3—6 міс</i> | |
| Зберігається супресорне спрямування імунних реакцій при лімфоцитозі | Супресуються реакції аутоагресії при різноманітних антигенних переобтяженнях |
| Істотне зниження вмісту IgG (за рахунок катаболізму АТ, отриманих від матері) | Ослаблення пасивного гуморального імунітету |

| | |
|---|---|
| <p>З 3-місячного віку підвищується синтез секреторного IgA, але недостатність імунної відповіді зберігається до 4 років</p> <p>У цей період констатують найнижчі рівні всіх класів сироваткових імуноглобулінів</p> <p>Низька здатність до синтезу інтерферону</p> <p>На більшість АГ розвивається первинна імунна відповідь із синтезом IgM без збереження імунологічної пам'яті</p> | <p>Висока чутливість до респіраторних вірусних інфекцій. Починаються рецидиви ГРВІ, бронхіти, пневмонії</p> <p>Фізіологічна гіпоімунoglobulinemія</p> <p>Часті ГРВІ</p> <p>Атиповий перебіг кору, кашлюку без збереження імунітету. Вірус гепатиту В зрідка зумовлює хворобу із жовтяницею, частіше спричинює акродерматит — синдром Джанотті</p> |
| <p><i>II критичний період — 3—6 міс:</i> найвираженіше транзиторне зниження рівня імуноглобулінів у сироватці крові; імунна відповідь носить первинний характер, без збереження імунологічної пам'яті; вакцинація не зберігає імунологічної пам'яті, і лише ревакцинація формує вторинну імунну відповідь</p> | |
| <p><i>Перший рік життя</i></p> | |
| <p>Супресорне спрямування імунних реакцій</p> <p>Низька здатність до синтезу інтерферону</p> <p>IgG досягає 50 % рівня у дорослих, IgA — 30 %. Дефіцит IgG₂ до віку 2 років</p> | <p>Біологічна суть полягає в запобіганні розвитку тяжкої імунокомплексної патології</p> <p>Часті ГРВІ</p> |
| <p><i>Другий рік життя</i></p> | |
| <p>Зберігається первинний характер імунної відповіді</p> <p>Зберігається дефіцит IgG₂ та IgG₄</p> <p>Підвищується чутливість В-лімфоцитів до інтерлейкінів, активується хелперна функція</p> <p>Незрілість імунних процесів у слизових оболонках</p> | <p>Багато дітей готові до перебування в дитячих колективах</p> <p>Зберігається чутливість до вірусних інфекцій, гемофільної палички. Дозріває гуморальний імунітет</p> <p>Виявляють аномалії імунітету</p> <p>Діти чутливі до вірусних інфекцій. Часті захворювання ЛОР-органів</p> |

Закінчення табл. 57

| | |
|--|--|
| <i>III критичний період — 2—3 роки:</i> | |
| значне розширення контактів зумовлює підвищення частоти захворювань, що призводить до декомпенсації незрілих імунних механізмів та маніфестації аномалій імунітету | |
| <i>4—6 років</i> | |
| Відбувається другий перехрест крові: абсолютний вміст лімфоцитів знижується, а вміст нейтрофілів підвищується | |
| Формується вторинна імунна відповідь | Імунологічна пам'ять зумовлена життєвим досвідом кожної дитини |
| | Підвищується імунорегуляторний індекс |
| | Зменшується абсолютна кількість В-лімфоцитів |
| | Рівень IgM досягає рівня в дорослої людини |
| Рівень секреторного IgA значно нижчий від рівня в дорослої людини | Зберігається недостатність імунітету слизових оболонок, частішають рецидиви захворювань носової частини глотки |
| Підвищується вміст IgE | Підвищується частота проявів імунодефіцитів, імунопатологічних захворювань |
| <i>IV критичний період — 4—6 років:</i> | |
| завершується період становлення набутого імунітету; захворювання верхніх дихальних шляхів набувають хронічного і рецидивного характеру в зв'язку з недостатністю місцевого імунітету | |
| <i>12—13 років</i> | |
| Зменшується маса лімфоїдних органів | |
| У хлопчиків спостерігають стимуляцію секреції статевих гормонів (андрогенів), які пригнічують клітинний імунітет | Підвищується чутливість до мікобактерій туберкульозу та інших інфекцій, від яких захищає переважно Т-ланка, полегшується перебіг алергійних та аутоімунних захворювань |
| У дівчаток неспрямовані співвідношення естрогену та прогестерону призводять до зниження супресорної функції Т-ланки | Стає тяжчим перебіг алергійних та аутоімунних захворювань |

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АНОМАЛІЇ КОНСТИТУЦІЇ

Ще на початку ХХ ст. М. С. Маслов дав чітке визначення поняттю “аномалії конституції”, яке не втратило свого значення за сучасних імунологічних і генетичних позицій. Він писав: *“Про аномалії конституції ми говоримо тоді, коли організм має ті чи інші індивідуальні природжені, спадкові, а іноді й набуті постійні властивості, які зумовлюють його здатність до патологічних реакцій на дію шкідливих зовнішніх факторів і певною мірою роблять організм схильним до відомих захворювань і їхнього тяжкого перебігу”*.

Але були часи, коли людській індивідуальності не надавали особливого значення, у зв'язку з чим вчення про аномалії конституції в сучасній медицині не отримало належного розвитку. Тому ми вирішили навести деякі відомості щодо аномалій конституції, аби лікарю було легше розібратись у причинно-наслідкових взаємовідношеннях між окремими ознаками хвороби з урахуванням реактивності організму.

Конституція (організація) — сукупність відносно стійких морфологічних і функціональних властивостей організму людини, зумовлених його генотипом, а також тривалим і (або) інтенсивним впливом навколишнього середовища, яка визначає функціональну здатність і реактивність організму.

Діатез (схильність до чого-небудь) — аномалія конституції, яка характеризується схильністю до деяких хвороб і неадекватних реакцій на звичайні подразники. За Гіппократом — це “відхилення субстрату тіла від нормального”.

Останнім часом виникло багато плутанини у виокремлюванні видів діатезу в зв'язку з неправильним трактуванням понять “імунологічна реактивність” і “алергія”. Доцільно, з нашої точки зору, виділити наступні, найбільш вивчені види діатезу: ексудативно-катаральний, лімфатико-гіпопластичний, нервово-артритичний, алергійний, а також імунопатичний і аутоімунний.

Виходячи із сучасних позицій, поняття “аномалія конституції” визначають як полігенно успадковану схильність організму до захворювань, яку об'єктивно можна розпізнати за різними відхиленнями від нормального фенотипу, що дає можливість для вжиття індивідуальних профілактичних заходів.

Доцільність виділення видів аномалій конституції визначається не лише тим, що ці фенотипи вимагають певного підходу до організації харчування, режиму, виховання, лікування захворювання,

яке виникло на фоні діатезу, а й особливостями імунологічної реактивності організму того чи іншого пацієнта.

Ексудативно-катаральний діатез (ферментопатія). Поняття, введене А.Черні в 1905 р., є його найбільш точним поясненням і означає своєрідність стану реактивності організму дітей грудного—дошкільного віку, що характеризується здатністю до рецидивних інфільтративно-десквамативних процесів на шкірі і слизових оболонках.

Беручи до уваги те, що ексудативний діатез, за даними різних авторів, проявляється у третини або половини дітей перших двох років життя, його симптоми нетривалі і пов'язані, як правило, з продуктами, які вживає мати або дитина, то стає очевидним, що цей діатез зумовлений низькою ферментативною активністю травного тракту дитини на ранньому етапі її розвитку.

У дітей грудного—дошкільного віку спостерігають зниження бар'єрної функції кишок унаслідок недостатньої активності травних ферментів і зниження синтезу секреторного IgA. Отже, причиною частих і тривалих проявів ексудативного діатезу є не що інше, як ферментопатія. Через зниження синтезу багатьох травних ферментів для ексудативного діатезу характерні нестійкість випорожнень, дисбактеріоз. Активність одних ферментів у сироватці крові цих дітей підвищена (каталаза, фосфатаза, ліпаза тощо), інших — знижена (амілаза, антитрипсин, холінестераза, гістаміназа). У дітей з ексудативним діатезом реакції мають неімунний алергоїдний генез, а його клінічні прояви слід вважати псевдоалергією з розвитком патохімічної і патофізіологічної стадій реакції без імунопатології. Це зумовлено, з одного боку, надлишком секреції, отже, і надмірним вивільненням гістаміну лаброцитами (клітинами Ерліха) — ліберацийний варіант, з іншого — недостатньою інактивацією його в організмі — гістаміназний варіант. Чим менший вік дитини, тим декраще проявляється недостатність інактивації біогенних амінів у крові, що зумовлено низькою активністю гістамінази і низькою здатністю до гістамінопексії, а також низькою активністю карбоксиоліпептидази, моноаміноксидази, ацетилхолінестерази.

У дітей з ексудативним діатезом недостатня активність травних ферментів призводить до зриву формування толерантності до харчових антигенів. У разі потрапляння до організму токсинів, отрути і низької стабільності мітохондріальних і лізосомних мембран вивільнюється велика кількість протеолітичних ферментів, що в свою чергу зумовлює ліберизацію гістаміну. Чутливість до гістаміну в дітей грудного віку більш висока, ніж у дітей шкільного віку. Вивільнення у великих

кількостях гістаміну відбувається при ГРВІ, кишкових інфекціях, дисбактеріозі. Клінічна картина ексудативного діатезу добре відома, тому зупинимося лише на головних його проявах. Типовими симптомами ексудативного діатезу є: гнейс на шкірі надбрівних дуг, голови, молочний струп на шкірі щік, стійкі попрілості в шкірних складках, еритематозно-папульозні й еритематозно-везикульозні висипання на шкірі кінцівок і тулуба. Пухирці в подальшому можуть прориватись, з'являються ерозії, з яких виділяється серозна рідина, що спричинює мокнуття, утворення кірочок. Під час діагностування ексудативного діатезу за його клінічними проявами не виникає ніяких труднощів. На стадії ремісії важливе значення має скрупульозно зібраний анамнез, складання родоводу, у якому в родичів проба банди частіше відзначають гастродуоденіти, холецистохолангіти, панкреатити, а також нейроциркуляторну дистонію. Факторами, які сприяють клінічній маніфестації ексудативного діатезу, є, як правило, харчові перевантаження білком (понад 3 г/кг за добу), яйцями, цитрусовими, полуницями, суницями. Підкреслимо, що яйця, полуниці, суниці, шоколад, риба, цитрусові, банани містять лібератори ендogenous гістаміну, тобто, вони здатні зумовлювати псевдоалергію за гістаміновим механізмом. У дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, діатез може з'явитися внаслідок вживання цих продуктів матер'ю.

Терапію ексудативного діатезу починають з налагодження раціонального харчування. Всім дітям рекомендують продукти з переважанням лужних валентностей, обмеження цукру і солі і додаткове введення калію. Етіопатогенетична терапія: ферменти, дезінтоксикаційні засоби, сорбенти, перехід до дієтотерапії. Антигістамінні препарати призначають лише на нетривалий період і за крайньої необхідності. При цьому краще використовувати антигістамінні препарати другого покоління (кларитин). Клінічний ефект відзначають у разі призначення адаптогенів і блокаторів кальцієвих каналів (цинаризин).

Диференціальна діагностика з atopічним діатезом. Принциповою відмінністю ексудативного діатезу від atopічного є його харчові дозозалежність та наявність у сімейному анамнезі захворювань травного тракту. Високий рівень загальних IgE є, як правило, діагностичною ознакою atopії, яка, проте, може з'явитись і на фоні інших захворювань, що вимагає обстеження в динаміці. Диференціальну діагностику екзематозних проявів ексудативно-катарального діатезу від справжньої екземи можна провести тільки під час катамнестичного спостереження. Таким чином, ексудативний діатез — це аномалія

конституції, яку не можна зводити до алергійного (атопічного) діатезу як з етіопатогенетичних, так і з імунологічних позицій.

Лімфатико-гіпопластичний діатез (ендокринопатія). Поняття введено австрійським патологоанатомом А.Пальтауфом і педіатром Епперіхом у 1890 р.

Лімфатичний діатез — аномалія конституції, яка характеризується генералізованим стійким збільшенням лімфатичних вузлів та інших лімфоїдних органів (навіть за відсутності ознак інфекції), а також дисфункцією ендокринної системи (гіпофункція надниркових залоз і симпатико-адреналової системи, гіперплазія за груднинної залози) і зниженою адаптацією організму до дії факторів навколишнього середовища. Слід пам'ятати, що лімфатизм буває спадковим і набутим, що можна встановити при вивченні сімейного анамнезу. За наявності лімфатичного діатезу в обох батьків гіперплазію лімфоїдного апарату (аденоїдів, тонзил, лімфовузлів) з розвитком декомпенсації можна спостерігати на першому році життя. Лімфатизм, набутий інтенатально, є наслідком тяжких токсикозів I триместру вагітності з патологічним перебігом, гострих захворювань і загострення затяжних захворювань матері, збереження вагітності на фоні застосування туриналу. В останні роки в літературі з'явилося поняття "туриналова дистія" — лімфатик з чіткими ознаками ендокринопатії. У дітей з лімфатико-гіпопластичним діатезом спочатку виникає недостатність функції кіркової речовини надниркових залоз і симпатико-адреналової системи, а оскільки між за груднинною і наднирковими залозами існує взаємодія за типом зворотного зв'язку, то вторинно формується гіперплазія тимуса.

Найчіткішим проявом лімфатичного діатезу є збільшення розмірів за груднинної залози. На початку ХХ ст. патологоанатоми звернули увагу на те, що в переважній більшості дітей грудного віку, які померли раптово, за груднинна залоза мала дуже великі розміри. Тому такий стан назвали *status thymicolymphaticus*, пояснюючи раптову смерть стисненням різко збільшеною за груднинною залозою трахеї, серця, дихального центру, блукаючого нерва.

На сьогодні відомо, що смерть настає на фоні ГРВІ в умовах недостатності адаптаційних механізмів у системі гіпофіз — кіркова речовина надниркових залоз. При оперативному втручанні в дітей може розвинутися гостра недостатність надниркових залоз.

Іншим характерним симптомом лімфатичного діатезу є значне збільшення лімфатичних вузлів і за груднинної залози. Характерне розростання брижових і середостінних лімфатичних вузлів, аденонідів і тонзил, лімфатичних фолікулів задньої стінки глотки.

У цих дітей спостерігають схильність до частих і тривалих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. У гемограмі — незначний лейкоцитоз, лімфоцитоз і моноцитоз. Максимальні прояви лімфатичного діатезу спостерігають у віці від 3 до 6 років, тобто в період фізіологічного лімфатизму, активного розвитку імунної системи дитини. Надалі прояви лімфатичного діатезу або нівелюються, або настає декомпенсація деяких лімфоїдних утворень. Необхідно пам'ятати, що деяке збільшення загруднинної залози можна констатувати у 25—30% дітей першого року життя, але це фізіологічний стан і за відсутності клінічних проявів такий лімфатизм лікування не потребує.

Підтвердити наявність лімфатичного діатезу можна лабораторним методом, якщо буде виявлено вірогідне порушення функції кіркової речовини надниркових залоз.

Диференціальну діагностику необхідно проводити зі спадковими імунodefіцитними станами.

Призначають етіопатогенетичні засоби, спрямовані на стимуляцію функції надниркових залоз і активацію захисних сил організму. Чергують курси гліцираму, дибазолу, метацилу, пентоксилу. Дуже корисні масаж, гімнастика, планомірне загартування.

Таким чином, в основі конституційного лімфатизму лежить ендокринопатія — недостатність функції кіркової речовини надниркових залоз і симпатико-адреналової системи. Слід враховувати, що на цьому фоні часто виникають псевдоалергійні реакції.

Нервово-артритичний діатез (ферментопатія). Поняття “нервово-артритичний діатез” ввів у педіатрію в 1902 р. Дж. Комбі. Нервово-артритичний діатез характеризується підвищенням нервовим збудженням, розладом харчування і травлення, схильністю до розвитку подагри, обмінних артритів, ожиріння, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, що зумовлено в основному порушенням пуринового обміну, меншою мірою — ліпідного і вуглеводного. Етіологічне значення має, перш за все, спадкова ферментопатія з порушенням обміну речовин, важливими також є харчування, режим праці й відпочинку та інші фактори. У патогенезі нервово-артритичного діатезу важливу роль відіграють наступні розлади:

— порушення обміну пуринів зі збільшенням їхнього вмісту в крові і сечі;

— низька ацетилювальна функція печінки (порушення обміну пуринів);

— значне збудження на будь-якому рівні рецепції.

Найхарактернішою лабораторною ознакою є підвищення рінни сечової кислоти в крові (понад 268 мкмоль/л). На першому році

дитя діатез проявляється нервовою збудливістю. Надалі психічний розвиток таких дітей випереджає вікові норми: вони допитливі, легко вшам'ятовують почуте або прочитане, таких дітей часто називають "пундеркіндами". Характерний симптом цього діатезу — анорексія, яка може носити затяжний характер. Найяскравішим проявом нервово-артритичного діатезу є синдром ацетонемічного блювання. Часом йому передують надмірне вживання м'ясних продуктів. Синдром ацетонемічного блювання нерідко виникає на фоні ГРВІ. Раптово з'являється головний біль, слабкість, анорексія, повторне, іноді нестримне блювання з різким запахом ацетону. Видихуване повітря також має запах ацетону. Спостерігають гіпертермію до 38—39 °С, можуть з'явитись ознаки зневоднення.

У дітей з нервово-артритичним діатезом часто виявляють різні псевдоалергійні реакції у вигляді різноманітних висипань, сверблячих пшун, набряку Квінке, кропив'янки. Часто діти скаржаться на біль у суглобах.

Етіопатогенетичне лікування охоплює призначення ферментів, сорбентів, дезінтоксикаційних засобів. При синдромі ацетонемічного блювання лікування спрямоване на посилене виведення ацетонових тіл з організму і на боротьбу з ацидозом.

Диференціальна діагностика. Нервово-артритичний діатез необхідно диференціювати з неврозами, ревматизмом, спадковою аномалією обміну пуринів — синдромом Леша—Ніхена, клінічна картина якого характеризується агресивною поведінкою з елементами аутоагресії, відставанням у розумовому розвитку, спастичним паралічем, а основний метод лікування — раціональна дієтотерапія (стл № 5). У раціоні мають бути продукти з переважанням лужних шалентностей. Слід обмежити вживання жирів, м'яса, риби, виключити наварі. Обов'язкове призначення ферментів, мінеральних вод (боржомі, есентуки).

Імунопатичний діатез (імунопатія). Якщо вищеназвані варіанти діатезу можна розцінювати як ферменто- або ендокринопатію, то схильність до розвитку імунодефіцитних (ІДЗ), алергійних та аутоімуних захворювань можна визначити як імунопатію. Термін "імунопатичний діатез" використовують для визначення схильності до ІДЗ, хоча й алергійний, і аутоімуний діатез також є імунопатіями. Інтенсивність імунної відповіді на певні антигени — це спадкова конституційна ознака, яка забезпечується генами імунореактивності.

На сьогодні широко визнана концепція генетичної детермінованості сили імунної відповіді. Методами сучасної імунології й

імуногенетики виявлено варіації сили імунної відповіді на певні антигени в організмах дітей і дорослих. Сильна і неадекватна імунна відповідь сприяє швидкій елімінації антигену, типовому перебігу інфекційного процесу або знищенню АГ ще до стадії клінічних проявів. Слабка і неадекватна імунна відповідь зумовлює повільний розвиток і торпідний перебіг захворювання з переходом у затяжний і хронічний процес.

Про імунопатичний діатез говорять тоді, коли в дитини спостерігають схильність (за даними сімейного анамнезу) до хронічної патології носової частини глотки, рецидивних і затяжних бронхолегеневих, кишкових захворювань, патології сечовивідних шляхів (без аномалії розвитку органів) і до гнійно-септичних процесів.

Корекція імунопатичного діатезу є профілактикою розвитку імунної недостатності і синдромів ІДЗ. Призначення адаптогенів та імунотропних препаратів повинно бути обгрунтоване в кожному конкретному випадку.

Алергійний (атопічний) діатез (імунопатія). Поняття “алергійний діатез” впроваджено в клінічну практику в 20-ті роки ХХ ст. Гуго Кеммерером, який писав, що “є люди зі схильністю до алергійних реакцій”.

Алергійний діатез, за сучасними уявленнями, означає “готовність” організму до виникнення алергійних реакцій і захворювань через спадкові природжені і набуті особливості імунітету. Вважають, що близько 10 % населення земної кулі схильні до розвитку алергійних захворювань.

Алергійні захворювання, згідно зі статистикою, розвиваються в 30 % дітей, якщо алергійна хвороба є в батька, у 50 % — якщо вона є в матері і в 75 % — якщо алергію діагностовано в обох батьків. Маніфестація алергійного діатезу, його перехід в алергійні захворювання на першому році життя дитини проявляються найчастіше змінами з боку шкіри, а у віці 4—6 років — респіраторними захворюваннями.

В основі діагностики алергійного діатезу лежить вивчення сімейного анамнезу пацієнта (нозологія алергійних захворювань дуже різноманітна). Таким чином, алергійний діатез — генетично детермінована схильність організму до розвитку різних алергійних захворювань за різними типами імунопатологічних реакцій, а саме:

I тип — реакції ГНТ;

II тип — комплементзалежні цитотоксичні реакції;

III тип — імунокомплексні реакції за типом феномена Артюса;

IV тип — реакції ГУТ.

Диференціальну діагностику з ексудативно-катаральним діатезом проводять на підставі аналізу сімейного анамнезу і додаткових (умовних) маркерів алергійного діатезу.

Аутоімунний (ліпоїдний) діатез (імунопатія) — це природжена схильність до аутоімунних захворювань. Висока частота виявлення аутоімунного діатезу в жінок свідчить про суттєву роль додаткових генетичних факторів, статевих гормонів. Важливою ознакою аутоалергійного діатезу є розбалансування регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів — переважання функції Т-хелперів і недостатність Т-супресорів.

Маркерами аутоалергійного діатезу (схильності), який спостерігають у 10 % населення, можуть служити ознаки поліклональної активації В-лімфоцитів з підвищеним вмістом γ -глобулінів у крові або з дисімуноглобулінемією. Характерними ознаками дисбалансу є підвищення реакції спонтанної бластної трансформації лімфоцитів або її активація тканинними антигенами.

Патогномонічна ознака хвороби аутоімунної природи — гіпокомplementемія, особливо дефіцит компонента С3, але поки що незрозуміло, чи можна її віднести до маркерів діатезу, чи є вона результатом поглинання complementу при активному запальному процесі.

Диференціальну діагностику проводять з алергійним діатезом шляхом виявлення антиядерних (анти-ДНК) антитіл — LE-клітин. При аутоімунному діатезі відзначають підвищену чутливість до УФ-опромінення, а під час біохімічного дослідження констатують значне підвищення γ -фракції глобулінів плазми.

Профілактика розвитку аутоімунної патології:

- профілактика вірусних інфекцій, особливо ДНК-вірусів, які змінюють експресію рецепторів до інтерлейкінів на клітинах-мішенях;
- призначення імуноотропних препаратів, що активують цитотоксичні Т-лімфоцити;
- не призначати препарати, здатні спричинювати утворення антиядерних антитіл (перелік див. у додатку).

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЗАГРУДНИННОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ І В УМОВАХ ПАТОЛОГІЇ

Загруднинна залоза — центральний орган імунної системи, але водночас він виконує і мультифункціональну ендокринну регуляцію, тому при його видаленні виникає полігландулярна

ендокринопатія. Доведено функціональний і фізіологічний антагонізм загруднинної залози і надниркових залоз за принципом зворотного зв'язку. За допомогою гуморальних факторів здійснюється взаємодія загруднинної залози з іншими ендокринними залозами. Її гормони є антагоністами тирео- і гонадотропних гормонів і синергістами соматотропного гормону. Секреція гуморальних факторів загруднинної залози і чутливість до них відповідних рецепторів перебувають під контролем ГКС, тиреоїдних та соматотропних гормонів. Поліпептиди гормонів загруднинної залози прийнято розглядати як варіанти тканинних соматомединів — анаболічних факторів.

Вплив загруднинної залози на ендокринні обмінні процеси опосередкований не тільки поліпептидами, але і лімфокінами Т-субпопуляцій (хелперів, кілерів, супресорів). Секрецію тимічних факторів здійснюють епітеліальні клітини загруднинної залози, популяції яких представлені декількома типами за ультраструктурою клітин. Проліферація і диференціювання пре-Т-лімфоцитів, що надходять із кісткового мозку, відбуваються в кірковій речовині. Механізми локальної клітинної регуляції здійснюються за допомогою короткодистанційних медіаторів місцевих факторів, а також шляхом прямого контакту лімфоцитів та епітеліальних клітин. Гематотимічний бар'єр кіркової речовини перешкоджає проникненню антигенів у зону дозрівання Т-лімфоцитів. До антигенів, присутніх у загруднинній залозі, у Т-лімфоцитів виробляється толерантність, яка забезпечує захист організму від аутоагресії. Аутоагресивні клони Т-лімфоцитів руйнуються (етап формування толерантності).

У мозковій речовині загруднинної залози епітеліальні клітини секретують "далекодійчі" гормони.

Залоza зазнає вікової (фізіологічної) інволюції, а дія певних патогенних факторів здатна призвести до її акцидентальної трансформації.

Диференціювання загруднинної залози відбувається раніше від інших ендокринних і лімфоїдних органів, до 7—8-го тижня внутрішньоутробного розвитку. На момент народження залоза повністю сформована і функціонально зріла. Після народження її маса починає збільшуватись і досягає максимуму (50 г) до періоду статевого дозрівання. Вікова інволюція залози характеризується зменшенням об'єму її паренхіми, але в будь-якому віці — не нижче ніж на 2 г. Функціональна активність загруднинної залози — секреція гуморальних факторів — не знижується більше ніж на 50 %. Однією з основних причин вікової інволюції загруднинної залози є ендокринні

регуляція. Вікова інволюція призводить до зниження активності клітинного імунітету, що пояснює збільшення частоти інфекційних та аутоімунних захворювань, а також пухлинної патології в людей літнього віку.

Акцидентальна трансформація характеризується різким підвищенням функціональної активності у відповідь на антигенну стимуляцію, стреси і проявляється зривом компенсаторних механізмів. Виникає вона здебільшого як прояв загального адаптаційного синдрому Сельє. Унаслідок взаємодії ГКС відбувається посилення секреції гуморального фактора загруднинної залози й еміграції Т-лімфоцитів. Опумало 5 стадій акцидентальної інволюції загруднинної залози в дітей.

Спочатку спостерігають збільшення маси загруднинної залози і кіркової речовини, що зумовлено проліферацією Т-лімфоцитів. На наступних стадіях акцидентальної трансформації розвивається атрофія загруднинної залози, виникає вторинний дефіцит клітинної ланки імунітету.

Аплазія (агенезія) і гіпоплазія (дисгенезія, дисплазія) — диспластичні зміни загруднинної залози, які виникли в ембріогенезі і є морфогенетичним субстратом спадкових і природжених ІДЗ. При ІДЗ з аплазією і гіпоплазією загруднинної залози закономірні ендокринні порушення. У разі затримки розвитку загруднинної залози в ембріогенезі спостерігають фестончастість часточок, що поєднується із затримкою інволюції залози. Імунні порушення при цьому мають індивідуальні особливості і їх відносять до імунодефіцитів (ІД), які не класифікують і перебіг яких легший, ніж класичних ІДЗ.

Тимомегалія — одна з найменш вивчених, але частих видів патології загруднинної залози. Тимомегалія — це неоднорідна група патологічних станів загруднинної залози. Тимомегалію слід відрізнити від тимчасового збільшення маси загруднинної залози на ранніх стадіях акцидентальної трансформації залози в дітей 1-го року життя в зв'язку з незрілістю у них гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозової системи. Природжена тимомегалія частіше розвивається на фоні природженої полігландулярної ендокринопатії з гіпокортицизмом, який супроводжується генералізованою гіперплазією лімфоїдної тканини. Це синдром імуноендокринної недостатності з гіпофункцією загруднинної залози й ендокринними порушеннями. У таких хворих виявляють резистентні до терапії інфекційні захворювання, що можуть призвести до раптової смерті. Може також виникнути вторинна, або реактивна, тимомегалія при набутому гіпокортицизмі будь-якої етіології (тиреотоксикоз, акромегалія).

Сьогодні поняття “статус тиміко-лімфатикус” набуло іншого змісту і включає імунно-ендокринну недостатність різної етіології.

Тиміт (гостре запалення залози) спостерігають при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей, аутоімунних захворюваннях. Справжня частота патології загруднинної залози невідома, бо на сьогодні її ще недостатньо вивчено.

Секреція залозою гуморальних факторів при різних захворюваннях неоднакова: при РА — підвищена, при СЧВ — знижена. При багатьох захворюваннях спостерігають зниження активності Th1.

ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ ІМУННОГО СТАТУСУ

Імунна система, згідно із сучасними уявленнями, виконує не лише унікальну функцію імунітету, але і виступає в ролі однієї з найбільш інтеграційних систем в організмі, яка забезпечує через цитокіни зв'язок між нервовою й ендокринною системами.

Імунодіагностика — одна з найважливіших методичних основ клінічної імунології, за допомогою якої дають характеристику окремим ланкам імунної системи й оцінюють їхній функціональний стан. Індивідуальна оцінка імунного статусу дитини — найважливіша і складна проблема дитячої клінічної імунології, яка ще на сьогодні багато в чому не оптимізована.

Оцінка імунної системи дитини є одним із найголовніших завдань, яке безпосередньо цікавить лікарів різних спеціальностей. Для об'єктивної оцінки стану імунної системи людини введено поняття імунного статусу. Імунний статус — це сукупність кількісних і функціональних показників, які відображають стан імунної системи людини на певний момент.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ІМУНОГРАМ

Усі основні принципи інтерпретації імунограм розроблено на основі нагромадженого досвіду використання аналізу крові в повсякденній лікарській практиці з 20-х років ХХ ст. та досвіду використання імунограми клініцистами протягом останніх 30 років. Базою діагностики і прогнозування слід завжди вважати сукупність змін усіх показників лейкограми й імунограми. Один і той самий остаточний результат імунної реакції за однакових умов можна отримати за допомогою кількісного і якісного поєднання компонентів імунної системи:

1. Повноцінний клінічний аналіз імунограми можна здійснити лише в комплексі з оцінкою клінічної картини захворювання

пацієнта і даних його анамнезу. Робити клінічний висновок на підставі лише імунограми не можна, тому що одні й ті самі зміни показників імунограми характерні для принципово різних патологічних процесів.

2. Комплексний аналіз імунограми більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо. Одне і те саме зрушення при різних фазах гострого запального процесу можна розглядати як сприятливу і несприятливу ознаку.

3. Реальну інформацію про зміни імунограми несуть лише значні зрушення показників в імунограмі (на 40—50 % від норми і більше). В діагностичному і прогностичному плані необхідні дві імунограми в динаміці.

4. Клінічні дані відіграють вирішальну роль, а дані імунограми мають допоміжне діагностичне і прогностичне значення. Відсутність зрушень в імунограмі за наявності клінічної картини патології вимагає вивчення функції показників в окремих ланках імунної системи.

5. Аналіз імунограм у динаміці (особливо у співставленні з клінічною динамікою) більш інформативний з точки зору як діагностики, так і прогнозу перебігу захворювання, сприяє уникненню помилкового трактування.

6. Діагностичне і прогностичне значення мають індивідуальні показники і норми в пацієнта (з урахуванням віку і наявності супровідних і хронічних захворювань, дії шкідливих факторів, медикаментозної терапії).

Невідповідність між зрушеннями показників імунограми і клінічною картиною захворювання вказує на негативний розвиток процесу. Чим вища антигенність чужорідного фактора і більша зона його проникнення, тим яскравішим буде запальний процес. Отже, тим значніші мають бути і зрушення в імунограмі, що свідчатиме на користь адекватності реакції імунної системи. Відсутність вказаних змін лейкограми й імунограми — несприятливий симптом, наслідок неадекватної роботи імунної системи. Своєчасне розпізнавання ознак такої невідповідності — головне завдання клініциста-імунолога.

Зупинимось на гострому запальному процесі при нормальному початковому стані імунної системи і сприятливому перебігу гострого запального процесу.

Будь-який запальний процес характеризується наступними стадіями (мал. 55):

1. Інкубаційний період (інапаратний).
2. Продром.
3. Розпал хвороби:
 - розвиток;

- розгорнута картина;
- криз;
- завершення клінічних проявів.

4. Реконвалесценція:

- рання;
- пізня;
- одужання (репарація).

У такий спосіб подано загальне системне уявлення про динаміку змін у лейкограмі та імунограмі при класичному перебігу гострого запального процесу як основну реакцію імунної системи організму.

Слід пам'ятати, що розвиток гострого запального процесу значною мірою залежить:

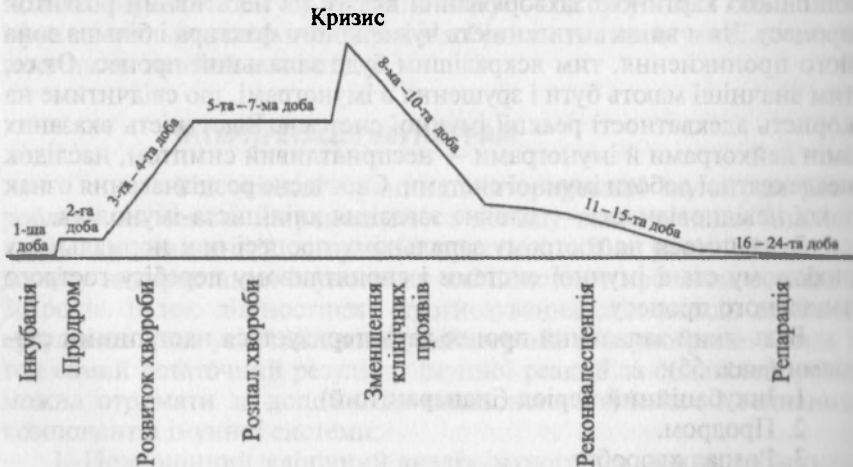
1. По-перше, від вихідного (кількісного і якісного функціонального) стану імунної системи:

а) чи перебувала імунна система в нормальному функціональному стані;

б) чи були в хворого ті чи інші вади імунітету (компенсовані або некомпенсовані);

в) чи впливає на імунну систему раніше перенесена хвороба або якийсь захворювання з активним перебігом на цей момент.

2. По-друге, перебіг і наслідки захворювання залежать від кількості та якості антигену, його інвазивності, агресивності, токсичності тощо.



Мал. 55. Стадії гострого запального процесу (на прикладі гострої пневмонії)

3. По-третє, локалізація процесу може суттєво вплинути на перебіг гострого запального процесу.

Кожному клінічному етапу запального процесу відповідають певні зміни в лейкограмі й імунограмі (табл. 58). Наявність або відсутність зазначених зрушень у лейкограмі та імунограмі характеризує динаміку тієї чи іншої стадії захворювання. Ці дані можуть бути підґрунтям для прогнозування перебігу хвороби та корекції лікувальних заходів за 1—2 доби до появи клінічних ознак можливих ускладнень.

В інкубаційний період, як правило, відсутні будь-які клінічні прояви, але можна виявити підвищений рівень IgM і IgE.

На стадії продрому — наявність мінімальних клінічних проявів, які часто не фіксуються клініцистом. На цій стадії в організмі є достатня кількість антигену, що підлягає знищенню. Це і зумовлює активацію імуноної системи. На цьому етапі захворювання виявляють певні зміни в лейкограмі та імунограмі. По-перше, найраннішою ознакою продрому є зниження відсоткового вмісту еозинофілів у

Таблиця 58. Динаміка показників лейкограми й імунограми при гострому запальному процесі в разі його сприятливого перебігу

| Стадія | Лейкограма | Імунограма |
|-----------------------|---|---|
| Інкубація | | ↑IgM |
| Продром | Еозинопенія (до 2 %), відносний лейкоцитоз | ↓Т-лімфоцити, ↑IgM |
| Розвиток захворювання | Абсолютний лейкоцитоз, нейтрофіліоз | ↓Т-лімфоцити, ↑Т-хелпери, ↓Т-супресори |
| Розпал хвороби | Паличкоядерний зсув, зниження рівня еозинофілів | ↓Т-лімфоцити, ↑Т-хелпери, ↓Т-супресори, імуноглобуліни |
| Зменшення проявів | Моноцитоз, лімфоцитоз | ↓Т-хелпери, ↑Т-супресори |
| Реконвалесценція | Еозинофілія, моноцитоз і лімфоцитоз із тенденцією до зниження | ↑В-, ↓Т-лімфоцити |
| Оздужання | Нормалізація кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів | Тенденція до нормалізації кількості Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів; імуноглобуліни (особливо IgG) |

рециркуляції в зв'язку з переміщенням їх у вогнище запалення. По-друге, зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів за 1—2 доби до розвитку симптомів захворювання. У кінці продрому відзначають відносний лейкоцитоз.

Стадія розвитку клінічної картини захворювання. Динаміка лейкограми й імунोगрама допомагає прогнозувати перебіг процесу. Розпал захворювання характеризується посиленням лейкоцитозом, що досить чітко корелює з розмірами і силою запального процесу. Збільшується відносна кількість нейтрофілів. У результаті збільшення кількості паличкоядерних і юних форм нейтрофілів з'являється зсув ядерної формули нейтрофілів вліво. У кількісному вираженні це, як правило, корелює з тяжкістю процесу. Відзначають подальше зниження відсоткового рівня еозинофілів, вмісту Т-лімфоцитів, зумовлене активним переходом їх у вогнище запалення. Спостерігають збільшення відносної кількості Т-хелперів і зниження рівня Т-цитотоксичних клітин.

На стадії розгорнутої клінічної картини захворювання:

- лейкоцитоз сягає максимальних значень;
- підвищується ШОЕ;
- наявний моноцитоз;
- зменшується відносна кількість нейтрофілів;
- підвищується відсотковий вміст лімфоцитів;
- наявний зсув формули вліво до появи метамієлоцитів, що

характеризує інтенсивність процесу.

Важливим критерієм посилення інтоксикації є анеозинофілія. Зниження адгезивної активності нейтрофілів корелює з патологічною нейтрофільною зернистістю, що свідчить про тяжкість інтоксикації. Неприятлива ознака — лейкопенія, яка поєднується з різким зниженням рівня Т-лімфоцитів.

Криз. Найважливішою ознакою перелому, що почався в організмі, є нормалізація відносного вмісту еозинофілів, яку на початку ХХ ст. назвали “зіркою одужання”. Для лікаря ця ознака надзвичайно важлива, тому що проявляється вона за 1—2 доби до появи клінічних ознак перелому, після чого зменшується кількість лейкоцитів. Відзначається збільшення відносної кількості В-лімфоцитів, іноді навіть дуже значне. Надалі збільшується кількість Т-цитотоксичних клітин відносно Т-хелперів. Відновлюється вміст Т-лімфоцитів, що звичайно співпадає з процесом одужання. Нормалізується кількість лейкоцитів, зникає зсув ядерної формули нейтрофілів. На цій стадії зберігається високий рівень лімфоцитів.

У гострий період синтезуються переважно прозапальні цитокіни: ІЛ-1 β , ПНФ- α , ІЛ-6. Відбувається перебудова цитокінового каскаду

щодо спрямованості імунної відповіді за Th1-типом (з переважним синтезом γ -ІФН і ІЛ-2) при вірусних і грибкових інфекціях, за Th2-типом (синтез ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10) — при бактеріальних інфекціях. Високий відсоток Т-цитотоксичних і В-лімфоцитів свідчить про реконвалесценцію.

РОЗДІЛ 32. ІМУНОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ

Розвиток фундаментальної і прикладної імунології показав, що функції імунної системи можуть істотно змінюватися (в бік посилення або пригнічення) під впливом найрізноманітніших ендогенних і екзогенних факторів. Як наслідок з'явився новий клас фармакологічних засобів — імунотропні препарати. Це синтетичні, біотехнологічні або природні речовини, здатні впливати на різні ланки імунної системи і внаслідок цього змінювати силу, характер і спрямованість імунних реакцій.

Імунотропну терапію як спосіб впливу на імунну систему залежно від діючого ефекту принципово поділяють на: 1) імуностимулювальну; 2) імуносупресивну; 3) імуномодульну.

Імуностимуляція — спосіб активації імунітету. Розрізняють специфічні й неспецифічні види імуностимуляції, що відповідають або активації певного клону імунокомпетентних клітин, або загальному посиленню імунного захисту. Застосування імуностимулювальних засобів у практичній медицині визнається доцільним при первинних і вторинних імунодефіцитах, що супроводжуються рецидивними бактеріальними і вірусними інфекціями, які уражують дихальні шляхи, травний тракт, сечостатеві органи, шкіру тощо, а також у комплексному лікуванні хворих з онкопатологією.

Імуносупресія — вплив на імунну систему, спрямований на пригнічення або видалення антитіл і (або) лімфоцитів, що специфічно реагують на ало- або аутоантигени. Застосовують у клініці під час лікування аутоімунних і лімфопроліферативних захворювань, у разі трансплантації органів і тканин.

Імуномодуляція — система заходів для повернення імунного статусу до вихідного, збалансованого стану. Така терапія показана здоровим особам, які перенесли психоемоційне напруження або максимальні фізичні навантаження. Імуномодуляції підлягають особи з синдромом підвищеної стомлюваності, які перебувають у зоні ризику розвитку імунодефіцитного або аутоімунного стану. Сюди можна віднести і комплекс заходів щодо оптимізації імунних реакцій

організму під час зміни геокліматичних, екологічних, світлових умов проживання людини.

Останніми роками активно розвивається новий напрям у клінічній імунології — імунореабілітація, що по праву пов'язують з ім'ям акад. Р.І. Сепіашвілі.

Імунореабілітація — комплекс лікувально-оздоровчих заходів, спрямованих на відновлення порушених функцій імунної системи. Ефект імунореабілітації може бути отриманий без безпосереднього впливу на імунну систему, за рахунок лікування патологічних станів, що безпосередньо сприяють розвитку імунологічного дисбалансу.

Існує декілька класифікацій імунотропних препаратів. У клінічній практиці найчастіше застосовують наступну класифікацію:

I. *Препарати фізіологічного (біологічного) походження*: тактивін, тимостимулін, тималін, тим-увокал, тимомодулін, тимактид, тимоптин, вілозен, міелопід, спленін, лаферон, реаферон, роферон-А, інтрон-А, фрон, берофор, імукін, лейкінферон, лейкомакс, граноцит, пролейкін, імуноглобуліни, алкімер, полібіолін тощо.

II. *Препарати мікробного походження*:

- 1) живі бактерії — БЦЖ;
- 2) екстракти — біостим, піцибаніл, урваксом;
- 3) лізати — бронхомунал, IRS-19, поспат, імудон, бронхо-ваксом, дирибіотин, риновак, респівакс, уростим;
- 4) ліпополісахариди — пірогенал, продигіозан;
- 5) дріжджові полісахариди — зимозан, натрію нуклеїнат;
- 6) грибові полісахариди — кестин, бестатин, лентинан, глюкан;
- 7) рибосоми та протеоглікан — рибомуніл;
- 8) пробіотики — бластен, біоспорин, лінекс.

III. *Синтетичні препарати*: тимоген, лікопід, діуцифон, левамізол (декарис), кемантан, леакадин, поліоксидоній, гропрінозин, ізопрінозин, неовір, циклоферон, кополімер 1 (копаксон).

IV. *Вітаміни й антиоксидантні комплекси*.

V. *Рослинні препарати*: імунофлам, дифур, бластофаг, манакс, імунал.

VI. *Ентеросорбенти*: білосорб, енсорал, мікотон, силард, анірален.

VII. *Імуносупресори*: глюкокортикоїди, азатіоприн (імуран), Санді-мун Неорал, програф, селсепт, рапаміцин, мізорибін, бреквінар, деоксипергуалін, лефлюномід, тимоглобін, лімфоглобін, ОКТ-3, тимоглобулін, симулект.

VIII. *Комплексні ферментні препарати*: вобензим, флогензим, вобемугос.

Наведемо коротку характеристику деяких препаратів.

ПРЕПАРАТИ ФІЗІОЛОГІЧНОГО (БІОЛОГІЧНОГО) ПОХОДЖЕННЯ

Препарати, отримані із загруднинної залози. До імуно-тропних препаратів центральної регуляції імуногенезу належать препарати загруднинної залози. На сьогодні із неї виділено декілька фракцій, що містять різні біологічно активні продукти. Інтегральна біологічна роль цих факторів в організмі полягає в посиленні лімфопоезу, індукції диференціації Т-клітин, відповіді на мітогени, реакції змішаної культури лімфоцитів, генерації Т-клітин із супресорними і клієрними функціями, продукції різних цитокінів.

Тимоптин містить нативні поліпептиди загруднинної залози. Препарат сприяє відновленню вихідно-знижених показників клітинного імунітету, підвищенню активності нейтрофілів і фагоцитозу, усуненню вогнищ хронічної інфекції.

Показання. Тимоптин можна застосовувати при вторинних імунодефіцитних станах (тяжкі вірусні й бактеріальні інфекції, ХОЗЛ), у разі недостатності або аплазії загруднинної залози (акцидентальної інволюції), імунодефіцитів, зумовлених лікарськими препаратами. Застосування в хірургічній практиці сприяє зниженню ступеня запального процесу і зменшенню кількості ускладнень.

В онкологічній практиці застосовують на тлі специфічної протипухлинної терапії після радикального лікування, тому що препарат сприяє підвищенню усталеності систем лейкопоезу і клітинного імунітету, підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів крові.

Випускають у флаконах по 100 мкг.

Вміст флакона розчиняють у 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводять підшкірно. Ін'єкції проводять 1 раз у 5 днів. Курсова доза — 400—500 мкг.

Протипоказання. Алергійні захворювання; вагітність; індивідуальна непереносимість.

Вілозен — низькомолекулярний екстракт загруднинної залози з мітогенною дією на Т-лімфоцити і здатністю впливати на деякі імунорегуляторні функції, активуючи Т-супресори. Препарат прискорює продукцію IgE й стимулює продукцію IgM і IgG. Є дані, що вілозен справляє мембраностабілізуючу дію на базофіли обох типів.

Показання. Застосовують для профілактики полінозу за 15—20 днів до передбачуваного загострення.

Випускають у вигляді ліофілізованого порошку в ампулах по 10 мкг.

Застосовують 1% розчин інтраназально 4—5 разів на день. Курс лікування — 14—20 днів.

Тактивін — комплекс пептидів із загруднинної залози різних видів ссавців. Стимулює дозрівання, диференціювання, функціональну активність і вихід у циркуляцію Т-лімфоцитів, а також синтез α - і γ -ІНФ. Підвищує активність тимічного сироваткового фактора.

Показання. При хірургічних втручаннях препарат сприяє швидкому загоєнню післяопераційних ран, зменшенню кількості ускладнень.

В онкологічних хворих за допомогою тактивіну вдається зняти резистентність до протипухлинної терапії і підвищити її ефективність.

Хірургічним хворим тактивін вводять протягом 2 днів перед операцією і 3 днів після неї.

Препарат випускають у вигляді 0,01% розчину у флаконах по 1 мл (100 мкг) або в ампулах.

Застосовують підшкірно по 1 мл (1—2 мкг/кг) на ніч щодня протягом 5—14 днів. У разі стійких порушень імунітету тактивін призначають із замісною метою щодня протягом 5—6 днів із наступним введенням препарату 1 раз у 7—10 днів. За необхідності курс повторюють.

Тималін — комплекс поліпептидів, за амінокислотним складом подібний до тимозину. Посилює реакції клітинного імунітету, в тому числі Т-залежної імунної відповіді, відновлює низку фізіологічних функцій організму: гемопоез, нейроендокринну регуляцію тощо.

Показання. Застосовують для лікування хворих із пригніченим клітинним імунітетом при гнійно-запальних захворюваннях (перитоніт, травми, обмороження, опіки). Сприяє відновленню показників імунітету і гомеостазу, поліпшенню клінічного стану хворих. При виразковій хворобі шлунка препарат прискорює репаративну регенерацію і загоєння виразки.

Випускають у флаконах по 10 мг.

Перед ін'єкцією порошок розчиняють в 1—2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводять внутрішньом'язово щодня протягом 3—10 днів дорослим по 5—20 мг, дітям — по 1—0,5 мг. Курс лікування: дорослим — 30—100 мг, дітям віком до 1 року — 1 мг, 1—3 роки — 1—2 мг, 4—6 років — 2—3 мг, 7—14 років — 3—5 мг. За необхідності повторний курс призначають через 1—6 міс.

Тимостимулін (ТР-1; Італія) — поліпептидний гормональний комплекс загруднинної залози з імуномодулівною та імуностимулювальною дією.

Показання. Застосовують при вторинних імунodefіцитних станах унаслідок вірусних інфекцій, загостреннях хронічних бактеріальних процесів, синдромі підвищеної стомлюваності, в післяопераційний період, а також при імунodefіцитах в осіб літнього віку, в тому числі при онкологічних процесах під час хіміотерапії і після радикального лікування. Стимулює синтез ІІ-2 й інтерферону.

Випускають в ампулах по 10, 25 і 50 мг.

Застосовують по 0,5—1,5 мг/кг внутрішньом'язово щодня протягом тижня, потім тричі на тиждень (1 курс). Курси повторюють 2—3 рази протягом 5—6 міс.

Крім зазначених для стимуляції системного імунітету в процесі імунореабілітації хворого застосовують такі препарати, як *тим-увокал*, *тимомодулін*, *тимактивід*.

Імунomodulatory кiстково-мозкового походження (мієлопептиди) — виділені з кісткового мозку імунорегуляторні пептиди, що мають широкий спектр біологічної активності: стимулюють різні імунні реакції, відновлюють порушення в процесах гемопоєзу, проліферації і диференціювання клітин імунної системи, беруть участь у реалізації функцій різних субпопуляцій лімфоцитів.

Препарати цієї групи сприяють прискоренню дозрівання В-лімфоцитів у кістковому мозку; в продуктивну фазу імунної відповіді збільшують кількість клітин, що виробляють антитіла; підвищують загальну резистентність організму. Важливою властивістю мієлопептидів є здатність купірувати біль, впливаючи на процеси передавання сенсорних сигналів у нервовій системі. Вони справляють антистресорну дію, стимулюють В-систему імунітету на рівні вторинної імунної відповіді й діють на червоний росток кровотворення, що дає змогу використовувати їх при анеміях. Для клінічного застосування цієї групи препаратів дозволений мієлопід.

Мієлопід — препарат, виділений із культури клітин кісткового мозку свині. Він діє переважно на плазматичні клітини, стимулюючи синтез антитіла (особливо противірусних), регулює надлишкову активність Т-кілерів, К- і ПК-клітин, посилює функцію Т-хелперів.

Показання. Як профілактичний засіб застосовують для запобігання розвитку загальних і місцевих інфекційних ускладнень після хірургічних операцій, переломів, термічних і хімічних опіків та інших видів травм. Як лікувальний засіб використовують у комплексній терапії при хронічних неспецифічних захворюваннях легень, гнійно-септичних станах і сепсисі, а також при імунodefіцитних станах, що розвиваються після травм, великих і важких хірургічних операцій.

Випускають у вигляді ліофілізованого порошку в ампулах по 0,003 г.

Призначають по 1—2 ампули, вміст яких розчиняють в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду для одержання 0,3 або 0,6 % розчину. Вводять підшкірно щодня або через день, 3—5 ін'єкцій на курс до одержання позитивної динаміки в клінічних й імунологічних показниках.

Побічні явища. Можливі болючість та ущільнення тканини в місці введення препарату. У дуже ослаблених пацієнтів у перші дві доби може підвищуватися температура тіла.

Протипоказання. Вагітність із наявністю резус-конфлікту.

Препарати селезінки. *Спленін* — безбілковий біологічний препарат, що виділяють із селезінки великої рогатої худоби. Спочатку застосовували для поліпшення стану неоперабельних онкологічних хворих. Згодом було встановлено, що він має здатність поліпшувати функцію печінки, азотистий обмін, синтез білка, підвищувати секрецію жовчі. Крім розсмоктувальної дії стимулює функцію залозистих тканин.

Виявлено імуномодулівні властивості спленіну. Він здатний нормалізувати клітинну систему імунітету, підвищуючи утримування Т-лімфоцитів, посилюючи їхню здатність до відповіді на мітогени і глюкокортикоїди. Препарат знижує вміст ЦІК, індукує продукцію тимічного сироваткового фактора.

Показання. Застосовують при імунодефіцитних станах, в онкологічній практиці.

Випускають в ампулах по 1 мл.

Курс лікування — 2 мл препарату внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 20 днів.

Рекомбінантні ростові фактори. *Лейкомакс* (Novartis). Активна речовина — молграмостим, що є рекомбінантним людським ГМ-КСФ. Складається зі 124 амінокислот із молекулярною масою 14 477 D. Виробляється штамом *E. coli*, що несе плазмиду з геном ГМ-КСФ.

Препарат посилює експресію HLA II на моноцитах людини і збільшує синтез антитіл. Підвищує фагоцитарну активність зрілих нейтрофілів. Призводить до значного збільшення кількості нейтрофільних лейкоцитів у периферійній крові. Ефект залежить від розміру дози. В разі підшкірного введення максимальна концентрація в сироватці досягалася через 3—4 год.

Випускають у флаконах для ін'єкцій, що містять 150 мкг молграмостиму у вигляді ліофілізованої речовини. Максимальна добова доза — 10 мкг/кг.

Показання. Застосовують під час протипухлинної хіміотерапії для зменшення тяжкості нейтропенії, що знижує ризик розвитку інфекції; при мієлодиспластичних синдромах і апластичній анемії — для зменшення ризику розвитку інфекції внаслідок нейтропенії; під час пересадження кісткового мозку — для прискорення відновлення мієлопоезу; з тією самою метою — при лейкопеніях інфекційного генезу (включаючи ВІЛ-інфекцію); у процесі лікування цитомегаловірусної інфекції ганцикловіром — для зменшення тяжкості нейтропенії, спричиненої ганцикловіром.

На тлі протипухлинної хіміотерапії застосовують підшкірно по 5—10 мкг/кг на добу. Лікування починають через 24 год після останнього курсу хіміотерапії і продовжують протягом 7—10 днів.

При мієлодиспластичних синдромах і апластичній анемії вводять 1 раз на добу 3 мкг/кг підшкірно. Звичайно для появи перших ознак збільшення кількості лейкоцитів унаслідок терапії потрібно 2—4 дні.

У разі лейкопенії, зумовленої інфекціями (включаючи ВІЛ), — по 1—5 мкг/кг підшкірно 1 раз на добу. Після появи перших ознак збільшення кількості лейкоцитів добову дозу коригують кожні 3—5 днів для підтримання кількості лейкоцитів на бажаному рівні (звичайно до 10 000 клітин в 1 мм³).

Першу дозу лейкомаксу варто вводити під ретельним медичним наглядом.

Побічні явища: гарячка, нудота, задишка, діарея, висипка, блювання, біль у м'язах і кістках, головний біль, астенія, анорексія, тромбоцитопенія, анемія.

Протипоказання. Мієлолейкоз, підвищена чутливість до молирамостиму.

Граноцит (Rhone-Poulenc Roger). Активна речовина — ленограстим, рекомбінантний глікопротеїд, що відповідає людському Г-КСФ.

Є цитокіном і стимулює клітини — попередники лейкопоезу. Збільшує кількість гранулоцитів у периферійній крові. Стимулювальна доза препарату — 1—10 мкг/кг на добу.

Показання. Нейтропенія, що розвивається під впливом хіміотерапії в хворих, а також у реципієнтів аlogenного кісткового мозку. Препарат застосовують наступного дня після завершення курсу хіміотерапії, розчинивши у воді для ін'єкцій. Курс — до 28 днів.

У разі трансплантації кісткового мозку вводять внутрішньовенно мозку наступного дня після пересадження; тривалість інфузії — 10 хв. Курс — до досягнення нормальної кількості гранулоцитів у периферійній крові.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ленограстиму, гострий і хронічний мієлолейкоз, одночасне проведення хіміотерапії.

Не рекомендується вагітним і жінкам, які годують груддю. Обережно застосовують у разі мієлодисплазії і всіх передпухлинних станів мієлоїдного кровотворення.

Побічні явища. Лейкоцитоз, тромбоцитопенія, болючість у м'язах і кістках, а також у місці ін'єкції. Варто пам'ятати, що лікування граноцитом треба проводити лише в умовах спеціалізованого стаціонару.

В останнє десятиріччя серед імунотропних препаратів фізіологічного (біологічного) походження поширення набули так звані цитомедичини.

Цитомедичини — низькомолекулярні пептиди з функцією тканинно-специфічних внутрішньоклітинних і міжклітинних месенджерів. Вважають, що вони відновлюють змінені внаслідок захворювання або старіння функції тих органів, із яких були отримані.

Найвідомішим із них є *простатилен* (Росія, Санкт-Петербург), який застосовують в урології (андрології) при запальних захворюваннях передміхурової залози, у тому числі ускладнених безплідністю. Крім органоспецифічної справляє лімфоцитаktivуючу дію, унаслідок чого в хворих спостерігають позитивні зміни як у клінічній картині, так і в показниках імунограми. Сприяє підвищенню рівня Т-хелперів, ІРІ, збільшенню кількості В-лімфоцитів на тлі зниження вихідного рівня, що розцінюється як компенсаторний механізм для посилення продукції специфічних антибактеріальних антитіл. Важливою властивістю препарату є здатність істотно підвищувати утримування секреторного ІgА в секреті передміхурової залози.

Випускають у флаконах по 10 мг активної речовини, що розчиняють у 2 мл 0,5 % розчину новокаїну.

Вводять внутрішньом'язово з 15—16-го дня загального курсу лікування щодня протягом 6 днів, а потім ще 4 ін'єкції через день.

У разі порушення ендокринно-імуних взаємозв'язків добре себе зарекомендував препарат *епіталамін* (Росія, Санкт-Петербург), який одержують із епіталамусу великої рогатої худоби. Препарат сприяє відновленню регуляторних механізмів, що зв'язують ендокринну й імунну системи.

Препарат є імуномодулятором, оскільки регулює синтез стероїдів завдяки стимулювальному впливу на кіркову речовину надниркових залоз. Не маючи властивостей гормональних препаратів, активна функціональна активність залозистих тканин.

Показання. Застосовують при захворюваннях, що супроводжуються ендокринно-імуними синдромами, у тому числі в акушерській і гінекологічній практиці. Активуючи надниркові залози та яєчники, усуває дисбаланс естрогени/гестагени, підвищує рівень ендогенних стероїдів, завдяки чому нормалізує показники імунограми. Ефективний під час лікування хронічного простатиту, дисфункції яєчників, усунення станів, що супроводжуються порушенням нейроімуноендокринних зв'язків, наприклад клімактеричний синдром, вегетосудинна дистонія тощо.

Випускають у флаконах по 1 мл.

Уводять щодня внутрішньом'язово протягом 5 днів; через тиждень курс повторюють.

У порівняльній оцінці ефективності епіталаміну, простатилу та тимогену саме епіталамін виявився найактивнішим імуномодулятором у хворих на хронічний простатит.

Останніми роками в клінічній практиці активно розвивається новий напрямок, що одержав назву системної ензимотерапії.

Системна ензимотерапія — це сучасний лікувальний метод, що ґрунтується на комплексній дії сумішей гідролітичних ензимів природного походження. В Україні сьогодні зареєстровано наступні ензимопрепарати:

— *вобензим*, що містить панкреатин, папаїн, бромелаїн, трипсин, хімотрипсин, ліпазу, амілазу і рутин;

— *флогензим*, що містить бромелаїн, трипсин, рутин;

— *вобемугос*, що містить хімотрипсин, трипсин і папаїн.

Системна ензимотерапія добре себе зарекомендувала при деяких аутоімунних захворюваннях — РА; СЧВ; псоріаз; гломерулонефрит; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона тощо. Ензимотерапію застосовують для лікування захворювань, що супроводжуються зниженням функції імунітету — синуїти, гострі й хронічні захворювання бронхо-легеневого тракту, пієлонефрит, аднексит, простатит тощо. Високу ефективність системна ензимотерапія отримала як складову радикальної і консервативної терапії в хірургії, травматології й у спортивній медицині. Є дані про ефективність системної ензимотерапії в лікуванні онкопатології.

Механізми імунотропної дії системної ензимотерапії включають:

- 1) стимуляцію фагоцитозу;
- 2) посилення цитотоксичної активності макрофагів;
- 3) руйнування ЦІК, а також тих імуних комплексів, що відклалися в тканинах за рахунок: а) посилення фагоцитозу; б) підвищення адгезивності Рс-рецепторів до міжклітинних контактів; в) стимуляції клітин системи мононуклеарних фагоцитів і нейтрофілів;

4) зменшення ушкоджень, індукованих комплементом, за рахунок зниження активності останнього;

5) нормалізацію продукції цитокінів, зокрема цитокінів, що чинять протизапальний ефект;

6) регуляцію експресії адгезивних молекул, що позначається на зниженні інтенсивності запальної реакції;

7) зниження рівня білків у гостру фазу.

Крім того, в умовах застосування системної ензимотерапії:

1) поліпшується фібриноліз і розсмоктуються гематоми;

2) поліпшується мікроциркуляція;

3) поліпшується постачання тканин киснем і поживними речовинами;

4) прискорюється розсмоктування набряків;

5) прискорюється елімінація токсичних продуктів метаболізму;

6) прискорюється загоєння післяопераційних ран;

7) прискорюється відновлення рухової здатності;

8) підвищується локальна концентрація антибіотиків у тканинах.

Ензимопрепарати призначають залежно від патологічного процесу й активності захворювання: короткий курс у середніх дозах або довгостроково у високих дозах (наприклад при РА — по 10 драже 3 рази на день до 1 року і більше).

Протипоказання. Схильність до кровотеч, зниження швидкості згортання крові, схильність до діареї.

Препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. Останніми роками в клінічній імунології значного поширення набули препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення, так звані внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ).

Їх застосування показане або як замісна терапія при первинних і вторинних імунодефіцитах, або для імуномодулівного лікування цих захворювань.

Замісна терапія. Ефективність замісної терапії за допомогою ВВІГ виявлено при наступних захворюваннях:

1. Природжена агамма- і гіпогаммаглобулінемія.

2. Некласифікований варіабельний імунодефіцит.

3. Тяжкі комбіновані імунодефіцити.

4. Синдром Віскотта—Олдріча.

5. Вторинна гіпогаммаглобулінемія у хворих із хронічним лімфолейкозом і мієломною хворобою, що супроводжуються повторними інфекціями.

6. Вторинні імунодефіцити на фоні бактеріальних інфекцій, що супроводжуються сепсисом.

Під час проведення замісної терапії ВВІГ вводять: дітям — до 10 г препарату, дорослим — по 20—30 г з інтервалом у 3—4 тиж.

ВІЛ-інфекція в дорослих, як і інші дефіцити Т-клітинного імунітету, не є показанням до замісної терапії ВВІГ, однак у літературі існують численні відомості про їх ефективне застосування (табл. 59).

Таблиця 59. Ефективність імунотропної терапії, за даними літератури

| Захворювання | Дозування |
|---|---|
| Синдром Гієна—Барре (гострий ідіопатичний поліневрит) | 400 мг/кг на день протягом 5 днів поспіль |
| Множинний (розсіяний) склероз | Те саме |
| Мультивогнищева моторна невропатія | Те саме |
| Аутоімунна нейтропенія | Те саме |
| Гемофілія (аутоантитіла до F _{VIII}) | Те саме |
| Хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія | 2 г/кг на день протягом 2 днів, потім — 500 мг/кг |
| Кортикостероїдозалежна астма | 2 г/кг кожні 4 тиж протягом 6 міс |

Імунотропна терапія. У контрольованих дослідженнях доведено ефективність ВВІГ (табл. 60).

Таблиця 60. Ефективність імунотропної терапії за результатами контрольованих досліджень

| Захворювання | Дозування |
|----------------------------|---|
| Аутоімунна тромбоцитопенія | 400 мг/кг на день протягом 5 днів поспіль або 1 г/кг за 2 дні |
| Синдром Кавасаки | 2 г/кг одноразово |
| Гяжка міастенія (gravis) | 400 мг/кг на день протягом 5 днів поспіль |

Крім того, є дані про ефективність застосування ВВІГ при:

- 1) СЧВ;
- 2) РА;
- 3) хворобі Крона;
- 4) виразковому коліті;
- 5) аутоімунному тиреоїдиті;
- 6) васкуліті;
- 7) міозиті;

8) ювенільному діабеті;

9) гемолітично-уремічному синдромі.

Механізм дії ВВІГ при аутоімунних захворюваннях остаточно не з'ясовано. Відповідно до однієї з гіпотез, ефективність їх зумовлена пригніченням продукції аутоантитіл за механізмами зворотного зв'язку. Відповідно до інших антиідіотипічні антитіла в складі ВВІГ зв'язуються з антигенрозпізнавальним рецептором і рецептором до Fc-фрагмента імуноглобулінів на поверхні В-лімфоцитів, призводячи до пригнічення функції останніх.

Протипоказанням до призначення ВВІГ є підвищена чутливість до гомологічних імуноглобулінів, особливо в сенсibilізованих пацієнтів із вибіркоким дефіцитом IgA й антитілами до IgA.

Тяжкі анафілактичні реакції на ВВІГ спостерігалися за наявності природженого селективного дефіциту IgA в разі сенсibilізації до цього імуноглобуліну і були зумовлені синтезом антитіл до IgA, що містяться в препаратах у слідових кількостях. Через це в сучасних препаратах ВВІГ рівень IgA і IgM повинен становити менше ніж 100 мг/мл. У ВВІГ попередніх поколінь їхній рівень був високим.

До найчастіших ускладнень застосування ВВІГ відносять:

1) біль у м'язах;

2) підвищення температури тіла і (або) гарячку;

3) загальну слабкість, шкірні реакції;

4) нудоту, запаморочення, блювання.

Доведено, що частота ускладнень може бути мінімальною, якщо дотримувати рекомендованої швидкості введення та температури розчину: 2,5—3 мл/хв з температурою, що відповідає температурі тіла.

Описано феномен індивідуальної непереносимості препарату. У цьому разі варто застосовувати інші ВВІГ, поки не буде знайдено максимально переносимий. Особливо актуально це для хворих із первинним імунодефіцитом гуморальної ланки імунітету, для яких замісна терапія ВВІГ стає довічною.

Тепер ВВІГ застосовують у значних кількостях. Наприклад, у Німеччині протягом року внутрішньовенно вводять понад 3000 кг імуноглобулінів.

Виробництво ВВІГ поки не стандартизовано. Однак існують критерії якості виробництва, мета яких — забезпечити переносимість, безпеку й ефективність препаратів.

Для ефективності ВВІГ важливе значення має збереження Fc-функції молекули імуноглобулінів.

Крім того, дуже актуальні питання, пов'язані з очищенням ВВІГ та їх безпекою з погляду можливого перенесення вірусів.

Тепер для цього застосовують сольвентно-детергентний метод очищення, що гарантує безпеку ВВІГ відносно вірусів гепатиту В, С і ВІЛ-інфекції.

Препарати, що належать до так званих гіперімуноглобулінів, можна отримати проти вірусу цитомегалії, гепатиту В, *Varicella zoster*, *Pseudomonas aeruginosa* тощо шляхом добору донорів з особливо високими титрами антитіл до цих антигенів, а не за рахунок штучного збагачення препаратів відповідними антитілами.

Загальною умовою для ВВІГ, що забезпечує утримування високих титрів антитіл до зазначених збудників, є пулювання плазми від багатьох донорів, як мінімум 1000 осіб.

Сьогодні існує декілька препаратів ВВІГ, які використовують у Європі й Америці.

Сандоглобулін (Sandoglobulin, Novartis, Швейцарія). Містить IgG (до 95 %). Отриманий з пулу плазми 16 000 донорів, містить антитіла до цитомегаловірусу в титрі 1:2560. Широко застосовують у комплексі з антибіотиками в клініках неонатології Західної Європи й Америки.

Показання. При тяжких інфекціях, сепсисі новонароджених. Імовірно (у 3 рази) знижувався рівень смертності в разі внутрішньовенного введення 1 г препарату. У групі недоношених дітей рівень смертності знижувався в 4–5 разів. Відхилення в розвитку в дітей, які одержували сандоглобулін, не виявлено.

Ефективний також при септичному шоку і хронічних інфекціях у дорослих.

Так, на 30 % підвищувалася виживаність дорослих хворих із септичними станами, спостерігався широкий спектр активності проти грамнегативних і грампозитивних патогенів.

Під час лікування аутоімунних захворювань сандоглобулін виявився найефективнішим у хворих з ідіопатичною тромбоцитарною пурпурою. Найбільш виражене збільшення кількості тромбоцитів відзначено в разі введення препарату в дозі 400 мг/кг протягом 5 днів поспіль.

При інших аутоімунних захворюваннях схема застосування сандоглобуліну наступна: 1 г/кг 3 дні поспіль із наступним введенням 500 мг/кг 1 раз у 3–4 тиж постійно.

Висока ефективність сандоглобуліну зумовлена тим, що препарат містить інтактну молекулу імуноглобуліну, яка не активує систему комплементу й прекалікреїну.

Останніми роками отримано дані про ефективність застосування сандоглобуліну в комплексному лікуванні жінок із високим ризиком розвитку мимовільних абортів.

Випускають в ампулах по 10 і 20 мл, а також у флаконах по 50 і 100 мл. Серед інших ефективних препаратів ВВІГ можна назвати *цитотек, інтраглобін Р, октагам, пентаглобін N*.

Імуноглобулін нормальний людський для внутрішньовенного введення (Росія). Очищений і концентрований методом фракціонування етиловим спиртом. Активним компонентом є імуноглобулін з активністю антитіл різної специфічності. Неспецифічна активність препарату полягає в підвищенні резистентності організму.

Показання. Тяжкі бактеріальні й вірусні інфекції, післяопераційні ускладнення, що супроводжуються септицемією.

Випускають у флаконах по 10, 25 і 50 мл.

Для дітей разова доза — 3–4 мл/кг (у цілому не більше ніж 25 мл) протягом 3–5 діб. Розводять ізотонічним розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози з розрахунку 1:4. Швидкість уведення — 8–10 крапель/хв.

Для дорослих разова доза — 25–50 мл, вводять без додаткового розведення внутрішньовенно зі швидкістю не більше ніж 30–40 крапель/хв. Курс — 3–10 трансфузій, через 1–3 доби. Застосовують тільки в умовах стаціонару. Перед уведенням препарат варто витримати за температури 20 °С не менше ніж 2 год.

Побічні явища. В окремих осіб можуть спостерігатися алергійні реакції різного типу, в окремих випадках — анафілактичний шок.

Протипоказання. Алергійні реакції на препарати крові; при тяжкому сепсисі єдиним протипоказанням є анафілактичний шок на препарати крові.

Даних про використання препарату для лікування аутоімунних захворювань немає.

Для пасивної специфічної імунотерапії традиційно використовують специфічний імуноглобулін або його фракцію γ -глобулін для внутрішньом'язового введення: антистафілококовий, антистрептококовий, антидифтерійний, проти *Pseudomonas aeruginosa*.

Імуноглобулін антистафілококовий людський містить антитоксичні імуноглобуліни в концентрації не менше ніж 20 МО/мл, що в 3–10 разів перевищує їхній вміст у сироватці крові в нормі.

Показання. Гнійно-септичні процеси, захворювання опорно-рухового апарату (остеомиєліт) та інших органів і систем.

Випускають в ампулах по 5 мл.

Вводять внутрішньом'язово дітям віком до 1 року по 3–5 мл щодня або через день (усього 7–10 ін'єкцій). За необхідності курс варто повторити, але не раніше ніж через 2 міс. За рекомендацією

ВООЗ, мінімальна ефективна доза імуноглобуліну — 25 мг/кг 1 раз на тиждень. Однак у разі стійких симптомів необхідно збільшити дозу, щоб перевищити нормальний рівень IgG у сироватці крові, що в середньому становить 10 г/л.

γ-Глобулін нормальний застосовують для запобігання в дитей розвитку рецидивних респіраторних вірусних інфекцій, гепатиту А, епідемічного паротиту, краснухи, кору, вітряної віспи.

Комплексний імуноглобуліновий препарат (КІП) для перорального введення (Росія). Препарат містить імунологічно активні фракції білків сироватки крові людини (IgG, IgM, IgA) з підвищеною концентрацією антитіл до ентеробактерій (шигели, сальмонели, ешерихії тощо); одна доза КІП — 300 мг білка.

Показання. Гострі кишкові інфекції; дисбактеріози після приймання антибіотиків, хіміотерапії, променевої терапії тощо; профілактика інфекційних процесів в осіб із вторинним імунодефіцитом; імунокорекція в неонатології і геронтології/педіатрії.

Випускають у флаконах, що містять одну дозу.

Приймають *per os* після розведення перевареною водою кімнатної температури (половина флакону води), випивають за 30 хв до їди.

Протипоказання. Наявність в анамнезі алергійних реакцій на препарати імуноглобулінів.

ПРЕПАРАТИ МІКРОБНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Значну групу імунотропних препаратів становлять препарати мікробного походження. За різної технології виготовлення загальним для них є ефект стимуляції різних неспецифічних захисних факторів. Надзвичайно важливо, що активація макрофагів зумовлює в свою чергу стимуляцію Т-клітинної, а потім і В-клітинної ланок імунітету в зв'язку з індукцією синтезу ІЛ-1 і наступного запуску інтерлейкінового каскаду.

Значного поширення в клінічній практиці набули лізати бактерій.

Бронхомунал («Лек», Словенія) — ліофілізований лізат бактерій, які найчастіше спричиняють запалення дихальних шляхів (усього 8 збудників). Препарат посилює природні захисні сили організму і тим самим стимулює специфічний антимікробний імунітет, зменшуючи частоту інфікування і відповідно необхідність приймання антибіотиків.

Імуностимулювальний ефект бронхомуналу зумовлений його впливом на макрофаги, CD4⁺, Т-лімфоцити, ПК-клітини, завдяки чому підвищується синтез цитокінів (ІЛ-2, γ -ІНФ, ПНФ- α).

Особливістю препарату, що зумовлює активацію місцевих імунних реакцій, є його здатність істотно підвищувати концентрацію секреторного IgA на слизовій оболонці верхніх відділів дихальних шляхів, бронхів і легенів. Це призводить до зменшення частоти рецидивів інфекцій верхніх дихальних шляхів і дає змогу обмежити застосування антибіотиків та інших лікарських засобів. Під час лікування хронічного бронхіту бронхомунал скорочує тривалість його перебігу в цілому і тривалість кожного епізоду загострення.

Показання. Інфекції, які спричинюють запальні процеси в носовій частині, бронхах і легенях. Рекомендується як засіб профілактики або додаткової терапії.

Випускають у капсулах по 3, 5 мг і 7 мг.

Приймають у гострій фазі натще вранці по 1 капсулі протягом 10—30 днів; з метою профілактики— по 10 днів на місяць у тій самій дозі.

Побічні явища. Спостерігають дуже рідко й у вигляді розладів травлення.

IRS-19 (Solvay Pharma) — гідролізат патогенних мікроорганізмів (усього 8 збудників) зі збереженням антигенних детермінант, що в процесі лізису бактерій втрачають свою патогенність. Водночас ці антигенні структури на слизовій оболонці ініціюють захисні імунні реакції.

Посилює природну резистентність шляхом підвищення вмісту лізоциму, стимулює фагоцитоз. Специфічна профілактична дія препарату пояснюється підвищенням рівня секреторного IgA.

Показання. Гострі та хронічні бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (риніт, синусит, отит, ларингіт, трахеїт, фарингіт, ангіна, тонзиліт), отит, бронхіт, бронхіальна астма і вазомоторний риніт; а також для профілактики.

Застосовують у вигляді інтраназального аерозолю, що сприяє рівномірному розподілу на слизових оболонках і забезпечує оптимальні умови для всмоктування.

Для профілактики показано 2 впорскування на день у кожній носовій хід до зникнення симптомів інфекції.

Випускають у флаконах по 20 мл (60 доз) аерозолю.

Протипоказань не встановлено. На початку лікування можливі ринорея і чхання.

Імудон (Solvay Pharma) — суміш лізатів 14 мікроорганізмів, у тому числі молочнокислих бактерій.

Механізм дії зумовлений стимуляцією захисних реакцій слизової оболонки ротової порожнини і включає: 1) посилення фагоцитарної

активності макрофагів; 2) підвищення вмісту в слині лізоциму; 3) стимуляцію і збільшення кількості антитілосинтезувальних лімфоцитів; 4) підвищення концентрації на слизовій оболонці секреторного IgA; 5) уповільнення окисного метаболізму поліморфно-ядерних лейкоцитів.

Показання. Запальні й інфекційні процеси в ротовій порожнині, у тому числі еритематозний і виразковий гінгівіт, поверхневий і глибокий пародонтоз, стоматит, глосит; виразки, спричинені зубними протезами. Застосовують з метою імунотерапії в стоматології.

Випускають у таблетках по 0,05 г.

Приймають перорально, розчинивши таблетки в ротовій порожнині. Промивання ротової порожнини варто робити через 1 год після приймання препарату.

При гострих процесах призначають 8 таблеток на день протягом 10 днів, хронічних — 6 таблеток на день протягом 20 днів і більше. Лікування рекомендується проводити 2—3 рази на рік.

Противоказань не встановлено.

Инфлувак (Solvay Pharma) — інактивована субодична проти-грипозна вакцина, виготовлена з епідемічно актуальних штамів вірусу грипу. Рекомендована ВООЗ у період сезонного підвищення захворюваності на грип; має незначну реактогенність і виражену імуногенну активність. Продукція антитіл спостерігається в 95—98 % щеплених осіб і зберігається в захисних титрах протягом року.

Склад: очищені, розчинені, поверхневі антигени штамів вірусу грипу (два — типу А й один — типу В).

Показання. Рекомендують дітям і дорослим з підвищеним ризиком захворюваності на грип:

1. Особам з хронічним бронхітом, емфіземою, астмою, бронхо-ектатичною хворобою, муковісцидозом, туберкульозом легенів, хронічною недостатністю серця, вадою клапанів серця, гіпертонічною хворобою, хронічними захворюваннями нирок, нефритом, порушеннями обміну речовин, цукровим діабетом.

2. Особам, які перебувають в установах, де спостерігається швидке поширення інфекції (дитячі садки, школи, притулки для осіб старшого віку тощо).

3. Хворим з імунодефіцитом, включаючи ВІЛ-інфікованих, і тим, які приймають імуносупресори. У цій групі хворих грип може призводити до серйозних ускладнень, тому вакцинація — ефективний запобіжний захід. Після вакцинації у багатьох хворих з'являються захисні титри антитіл.

Дозування. Дорослим і дітям віком понад 3 роки — 1 доза (0,5 мл), дітям віком від 6 міс до 3 років — половина дози (0,25 мл).

Діти без щеплення повинні одержати другу дозу в тому самому об'ємі через 4–6 тиж. Вакцину вводять внутрішньом'язово або глибоко підшкірно. Перед уведенням вакцину необхідно нагріти до кімнатної температури і струснути (це зменшує кількість побічних реакцій).

NB! Вакцина може містити мінімальну кількість гентаміцину, тому її потрібно обережно вводити пацієнтам із підвищеною чутливістю до цього антибіотика.

Протипоказання: інфлувак протипоказаний особам з алергією до яєць. У хворих з гарячкою вакцинацію варто відкласти до нормалізації температури тіла.

Побічні явища. Можливі місцеві побічні реакції — тимчасове почервоніння, набряклість або болючість у місці ін'єкції. Рідко спостерігають системні реакції: а) гіпертермію, слабкість, головний біль, що починаються через 6–12 год після вакцинації і тривають від 1 до 2 днів; б) ранні алергійні реакції, що рідко з'являються після введення (мабуть, унаслідок підвищеної чутливості до деяких компонентів вакцини).

Лікопід (Росія) — високоефективний природний імуномодулятор нового покоління; синтетичний препарат. Діюча речовина — лікарська форма глікозамінілмураміддипептиду (ГМДП), основного повторюваного фрагмента клітинної стінки практично всіх відомих бактерій.

Лікопід справляє імунокоригувальну, протиінфекційну та проти-запальну дію.

Головна фармакологічна властивість — стимуляція природної резистентності за допомогою активації макрофагів. Унаслідок стимулюється синтез цитокінів, антитіл, підвищується цитотоксична активність макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів і ПК-клітин.

Застосовують для комплексного лікування гнійно-запальних і хронічних рецидивних процесів, які супроводжуються імунодефіцитними станами. Призначають у комплексі з антибіотиками.

Випускають у вигляді таблеток по 1 і 10 мг.

Показання і дозування.

1. Захворювання органів дихання і верхніх дихальних шляхів (трахеїт, бронхіт, пневмонія тощо). У період загострення — 2 таблетки по 1 мг під язик 1 раз на день, курс — 10 днів; при хронічних процесах — 1 таблетка по 10 мг на день, курс — 10 днів.

2. Гнійно-запальні процеси. У гостру фазу — 1 таблетка по 10 мг на день, курс — 10 днів; при порушеннях середньої тяжкості — 2 таблетки по 1 мг 2–3 рази на день, курс — 10 днів. Для профілактики — 1 таблетка по 1 мг під язик 1 раз на день, курс — 10 днів.

3. Папілома шийки матки. Без хірургічного втручання — 1 таблетка по 10 мг уранці натще протягом 7 днів, 3 курси з перервою між ними по 2 тиж; у разі хірургічного втручання — починаючи з 8-го дня після операції по 1 таблетці по 10 мг уранці натще, курс — 10 днів.

4. Туберкульоз легенів. Уранці натще 1 таблетка по 10 мг протягом 6—7 днів, 3 курси з перервою між ними 7 днів.

5. Вагіноз. 1—2 таблетки по 10 мг 1 раз на день протягом 10—20 днів.

6. Гострі і хронічні вірусні інфекції (офтальмогерпес, герпетичні інфекції, оперізувальний герпес). Дві таблетки по 1 мг 3 рази на день або 1 таблетка по 10 мг 2 рази на день протягом 3 днів, 2 курси з перервою 3 дні.

7. Псоріаз. 1 таблетка по 10 мг 2 рази на день, 10 днів щодня, потім ще 10 днів через день по 1 таблетці 2 рази на день. У тяжких і запущених випадках — по 1 таблетці по 10 мг 2 рази на день протягом 20 днів.

8. Трофічні виразки. 2 таблетки по 1 мг під язик 3 рази на день протягом 10 днів або 1 таблетка по 10 мг 2 рази на день протягом 10 днів.

Лікопід значно підвищує ефективність будь-якого протиінфекційного лікування — антибактеріального, противірусного і противірусного; крім того, дає змогу знизити дозу антибіотиків і протиінфекційних препаратів.

Протипоказань і побічних явищ не виявлено.

Крім препаратів, технологію яких засновано на лізисі бактерій, є ціла група інших імунокоректорів мікробного походження.

Респівакс (Болгарія) — препарат, що складається з ліофілізату вбитих мікробних тіл 6 збудників, які найчастіше спричиняють запальні процеси дихальних шляхів.

Механізм дії препарату полягає в стимуляції природної резистентності та специфічного протимікробного імунітету за допомогою впливу на гуморальні і клітинні імунні реакції.

Активує місцеві фактори захисту слизових оболонок.

Показання. Гострий бронхіт і трахеобронхіт; хронічні бронхіт і трахеобронхіт; гострий і хронічний тонзиліт, фарингіт і ларингіт; гострий і хронічний синусит і отит; часті бронхопневмонії.

Препарат особливо показаний хворим з інфекціями дихальних шляхів, резистентним до антибіотиків, або в разі надчутливості до них (алергія) і до іншої хіміотерапії.

Респівакс ефективний при інфекціях, що супроводжуються імунодефіцитними станами, злоякісних захворюваннях різних локалізацій і стадії розвитку, а також для лікування сифілісу.

Застосовують у комплексі з антибіотиками й іншими засобами.

Для лікування (імунотерапія) респівакс приймають 30 днів по 1 таблетці (25 мг — дітям, 50 мг — дорослим) уранці натще, розчинити таблетку можна у воді, молоці або іншій рідині. Для закріплення ефекту продовжити приймання препарату по 1 таблетці на день протягом 20 днів кожного з наступних 3 міс. Курс лікування можна повторити через 6 міс.

Профілактичний курс (імунпрофілактика): 1 таблетка респіваксу вранці натще щодня протягом 20 днів кожного з наступних 3 міс.

При значних імунодефіцитах, у тому числі тих, що супроводжуються злоякісним новоутворенням, респівакс можна приймати по 1 таблетці щодня вранці натще протягом 3—6 міс.

Випускають у вигляді таблеток по 25 і 50 мг.

Протипоказань і побічних явищ не виявлено.

Урваксом (Швейцарія) — екстракт із *E. coli*. Має імуностимулювальні властивості: у тварин активує В-лімфоцити, ПК-клітини, макрофаги; сприяє секретії імуноглобулінів, особливо IgA; у людей стимулює Т-лімфоцити і сприяє індукції ендogenous інтерферону.

Показання. Застосовують для лікування запальних процесів сечовивідних шляхів, циститу, пієлонефриту, уретриту, асимптоматичної бактеріурії разом з антибіотиками для посилення їх дії.

Випускають у капсулах по 30 і 90 штук в упаковці.

В активну фазу запального процесу застосовують по 1 капсулі щодня до зникнення симптомів, але не менше ніж 10 днів. У разі стійких процесів лікування можна продовжити до 3 міс.

Протипоказань не виявлено.

Біостим — глікопротеїн, екстракт із *Klebsiella pneumoniae*.

Механізм дії полягає в стимуляції неспецифічних факторів резистентності.

Показання. Застосовують при ускладнених (суперінфекція) хронічних бронхітах; у дитячій практиці — для профілактики хронічних рецидивних респіраторних вірусних інфекцій (2 та більше епізодів у рік або після тонзилектомії).

Випускають у таблетках по 1 мг активної речовини (по 8 таблеток в упаковці).

Схема лікування розрахована на 3 курси:

1-й курс — 8 днів по 2 таблетки на день, перерва — 3 тиж;

2-й курс — 8 днів по 1 таблетці на день, перерва — 3 тиж;

3-й курс — 8 днів по 1 таблетці на день.

Таблетку варто проковтувати не розжовуючи, переважно вранці натще.

Протипоказання. Препарат протипоказаний дітям віком до 1 року; пацієнтам з аутоімунними захворюваннями.

Пірогенал— препарат, отриманий із культури *Pseudomonas aeruginosa*. Складається з ліпополісахариду даної культури мікроорганізмів.

Показання. Широко застосовують в урологічній практиці, а також під час лікування запальних процесів органів репродукції як у гінекології, так і в андрології.

Випускають в ампулах з умістом в 1 мл розчину натрію хлориду 100, 200, 500 МПД і 1000 МПД (мінімальних пірогеналових доз).

Лікування починають із внутрішньом'язових ін'єкцій по 25—50 МПД.

Через значну кількість ускладнень пірогенал тепер застосовують дедалі рідше.

Продигіозан— препарат бактеріального походження, активною речовиною якого є ліпополісахарид із *B. prodigiosum*.

Призначають для посилення синтезу антитіл, фагоцитарної активності.

Випускають в ампулах. На курс лікування рекомендують 3—4 внутрішньом'язові ін'єкції по 50—100 мкг, а також інтраназально по 0,5 мл в обидві ніздрі 3 рази з інтервалом 4—6 діб; у вигляді аерозолів препарат призначають по 2—5 мл 2 рази на тиждень.

Імуноферон (Іспанія) — полісахаридно-протеїновий комплекс, який містить полісахарид глюкоман, отриманий зі стінки *Candida utilis*, і резервний протеїн, виділений із дозрілого непорослого насіння *Ricinus communis*. До складу препарату входить також кальцію фосфат і сульфат.

Випускають у вигляді капсул. Призначають по 2 капсули 3 рази на день протягом 2—3 тиж.

Сьогодні активно застосовують **дріжджові полісахариди**.

Натрію нуклеїнат — продукт гідролізу дріжджів. Стимулює лейкопоез і протиінфекційну резистентність організму за рахунок стимуляції енергетичного обміну в клітинах макрофагальної системи. Служить хемоатрактантом для лейкоцитів і лімфоцитів, посилюючи їхню міграцію з одночасним підвищенням вмісту АТФ, АДФ, АМФ і МАО. Дія на Т- і В-лімфоцити опосередкована активацією макрофагів і реалізується підвищенням титру антитіл, поліпшенням кооперації клітин в імунній відповіді.

Препарат запобігає імунодепресивній дії антибіотиків, які призначають при запальних процесах.

Важливою особливістю натрію нуклеїнату є його властивість підвищувати рівень ендогенного інтерферону завдяки вмісту уламків плазмід дріжджових клітин.

Показання: хронічний паротит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, ускладнення бронхіальної астми, хронічний вірусний гепатит.

Можна використовувати для імунореабілітації пацієнтів, які одержують імуносупресивні препарати.

Випускають у вигляді порошку. Всередину призначають по 0,1—0,25—0,5 г 3—4 рази на день протягом 10—20 днів. Для внутрішньом'язового або підшкірного введення доза становить 5—10 мл 2 або 5 % розчину.

Побічні явища: брадикардія, задишка, алергічна реакція, психогенна депресія.

Противопоказання: гемобластоз, порушення провідності міокарда.

Зимозан — біополімер оболонки дріжджових клітин *Saccharomyces cerevisii*, які складаються переважно з ліпополісахаридів. Біологічна активність препарату зумовлена гліканами.

Механізм дії зимозану пов'язаний з активацією фагоцитуючих клітин та АПК. У реакціях комплементзалежного цитолізу посилює цитотоксичну активність Т-лімфоцитів. Активує систему комплементу, підвищує синтез імуноглобулінів, здійснює радіопротекторний вплив.

Показання. Застосовують при тяжких злякисних процесах із розпадом пухлинної тканини за рахунок антитоксичного ефекту (сприяє виведенню продуктів розпаду пухлин).

У педіатричній практиці призначають 0,1 % водний розчин у дозі 0,5—2,0 мл для внутрішньом'язових ін'єкцій 1 раз через 2—4 дні; курс — 5—10 ін'єкцій. Для дорослих разова доза становить 2 мл. курсова — 15—25 мл з інтервалом між ін'єкціями 2—4 дні.

Випускають в ампулах по 1 і 2 мл у вигляді суспензії в ізотонічному розчині натрію хлориду.

Бестатин — препарат бактеріального походження, виготовлений із фільтрату культури *Streptomyces olivoreticuli*.

Механізм дії пов'язаний із підвищенням фагоцитарної активності гранулоцитів, ПК-клітин, посиленням синтезу антитіл. Відзначено також збільшення кількості Т-клітин. Добре зарекомендував себе під час лікування раку шлунка і молочної залози: на тлі тривалого приймання бестатину спостерігалася регресія метастазів.

Імуностимулювальний ефект дає в дозі 30—100 мг/10 кг на добу, курс лікування — до 30 днів.

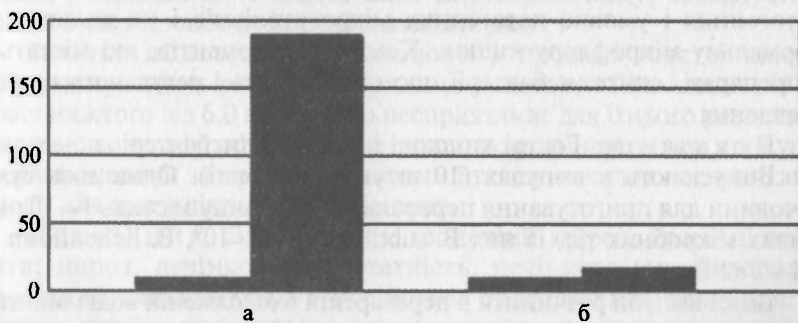
Характерно, що препарат у дозі понад 200 мг/10 кг призводить до зниження показників Т-системи імунітету.

Рибомуніл (Франція) — препарат мікробного походження нового покоління, що відмінно зарекомендував себе як під час лікування дорослих, так і дітей у багатьох країнах.

Рибомуніл був одним із перших препаратів, які відкрили еру вакцинних препаратів з імуностимулювальним ефектом. Складається з рибосом чотирьох штамів мікробів, найчастіше тих, які спричинюють інфекції дихальних шляхів (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Рибосоми, зберігаючи антигенну специфічність зазначених збудників, зменшують побічні ефекти в разі їхнього введення в організм, порівняно з лізатами або екстрактами бактерій.

До складу рибомунілу також включено протеоглікан, виділений з клітинної мембрани *Klebsiella pneumoniae*. Роль цього компонента рибомунілу дуже важлива і полягає в стимуляції імунітету завдяки активації макрофагів і синтезу ІЛ-1, ІЛ-6, інтерферонів із наступною стимуляцією Т-, В-лімфоцитів і ПК-клітин. Активована в такий спосіб система імунітету ефективніше відповідає на присутні в рибомунілі рибосоми, синтезуючи специфічні антитіла. Однією з найважливіших особливостей дії рибомунілу є його здатність вірогідно збільшувати концентрацію специфічного секреторного імуноглобуліну (мал. 56).

Рибомуніл сприяє формуванню стійкого імунітету до інфекційних агентів і забезпечує тривалу ремісію при хронічному бронхіті, риніті, ангіні, отиті. Клінічний ефект препарату полягає в поліпшенні клінічної картини основного захворювання, зменшенні кількості і тривалості загострень хронічного процесу, зниженні потреби в антибактеріальній терапії, послабленні клінічних проявів супутньої хронічної інфекції. Препарат добре поєднується з антибіотиками. Рекомендують не лише для лікування, а й для профілактики.



Мал. 56. Вплив рибомунілу на рівень секреторного IgA в бронхіальному секреті: а — до і після лікування рибомунілом; б — до і після лікування плацебо (за даними Інституту імунології, Росія)

Випускають у таблетках. Призначають по 3 таблетки натще в перші 4 дні протягом 3 тиж 1-го місяця лікування, потім — у перші 4 дні кожного з наступних 5 міс.

У 1997—1998 рр. на кафедрі клінічної імунології й алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомльця апробовано препарат *бластен* — новий засіб із мембран *Lactobacillus delbrückii*, що успішно застосовують як для стимуляції природної резистентності, так і для активації Т- і В-систем імунітету при гострих і хронічних запальних процесах. Доведено, що механізм дії бластену зумовлений підвищенням активності Т-системи імунітету і фагоцитозу шляхом посилення синтезу ІЛ-1.

Препарат сприяє швидкому видужанню, зменшуючи тривалість захворювання, сприяє стійкій імунореабілітації хворого. Позитивні результати спостерігали під час лікування гострих і хронічних запальних процесів бронхів і легенів.

Відзначено, що бластен посилював ефект антибіотикотерапії і сприяв скороченню курсу антибактеріального лікування в хворих з хронічним обструктивним бронхітом.

Призначають підшкірно по 2 мг з інтервалом 5 днів, курс — 3 ін'єкції.

Останнє десятиліття характеризувалося масовими явищами дисбактеріозу в дорослих і дітей, що спричинює формування вторинного імунодефіциту й ускладнює імунокорекцію. Слід назвати препарати, що відновлюють спектр нормальної кишкової мікрофлори та належать до так званих пробіотиків.

Серед вітчизняних пробіотиків широко відомий *біоспорин*, ефективний під час лікування як гострого, так і хронічного дисбактеріозу. Це сухий препарат живих мікроорганізмів. Є антагоністом патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів і не впливає на нормальну мікрофлору кишок. Комплекс ферментів, які містяться в препараті, синтезує бактерії, що стимулюють і регулюють процес травлення.

Показання. Гострі кишкові інфекції і дисбактеріоз.

Випускають в ампулах (10 штук в упаковці). Одна доза сухої речовини для приготування перорального розчину містить $1-10 \cdot 10^9$ живих мікробних тіл, із них *B. subtilis* — $1-8 \cdot 10^9$, *B. licheniformis* — $0,1-2 \cdot 10^9$.

Вміст ампули розчинити в перевареній охолодженій воді і випити. При гострих кишкових інфекціях застосовувати по 1 дозі (1 ампула) 2 рази на добу протягом 3—7 днів. У період реконвалесценції — по 1 дозі 2 рази на добу до 2 тиж.

При дисбактеріозі різної етіології призначають по 2 дози 2 рази на добу протягом 10—14 днів.

Протипоказань і побічних явищ не встановлено.

Лінекс — один із найвідоміших імпортованих пробіотиків. Одна капсула лінексу містить як мінімум $1,2 \cdot 10^7$ живих молочнокислих ліофілізованих бактерій: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium*, стійких до антибіотиків груп пеніциліну, лінкоміцину, аміноглікозидів, тетрацикліну, а також до сульфаніламідних препаратів.

Механізм дії. Установлено, що лінекс нормалізує, зберігає і підтримує фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори.

Показання. Дисбактеріоз, спричинений лікуванням антибіотиками і хіміотерапевтичними засобами; можна застосовувати як у дітей, так і в дорослих.

Протипоказань не встановлено.

Дуфалак (Solvay Pharma). Останнім часом в Україні зареєстровано препарат дуфалак — дисахарид лактулози, одержаної з молочнокислих продуктів. Лактулоза не розщеплюється в шлунку і тонкій кишці через відсутність відповідних ферментів і в незміненому вигляді потрапляє в товсту кишку. Там під дією кишкової мікрофлори лактулоза розщеплюється на низькомолекулярні органічні кислоти (молочна, оцтова), унаслідок чого підвищується кислотність у просвіті товстої кишки, що стимулює ріст кислomолочної мікрофлори (біфідофактор) і пригнічує ріст протеолітичної мікрофлори, численних умовно-патогенних бактерій, дріжджів. Завдяки цьому нормалізується діяльність кишечника.

Зниження рН також стимулює перистальтику товстої кишки і нормалізує консистенцію калових мас. Відбуваються осмотичні зміни, унаслідок яких калові маси затримують воду, збільшується їхній об'єм і процес дефекації полегшується.

Завдяки підвищенню кислотності в просвіті товстої кишки дуфалак пригнічує ріст і розмноження сальмонел (зниження рН до рівня нижчого від 6,0 абсолютно несприятливе для їхнього розвитку). Кисломолочна мікрофлора, яка інтенсивно розмножується, конкурує із сальмонелами за поживні речовини і також створює несприятливі умови для життєдіяльності сальмонел.

Показання. Дисбактеріоз; хронічний закреп; хронічні гепатити; цироз, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія; хронічний сальмонельоз і носійство; профілактика раку товстої кишки; профілактика утворення холестеринових жовчних каменів, зниження рівня холестерину; ендотоксемія, шкірні захворювання (псоріаз, алергійні дерматити); ниркова недостатність.

Дозування і спосіб приймання:

1. Хронічний закреп: дорослим і дітям віком понад 12 років — 15–30 мл; дітям від 1 до 6 років — 15 мл; дітям грудного віку — максимально 5 мл на день. Дози підбирають індивідуально до досягнення ефекту. Препарат приймають уранці під час сніданку. Середній курс лікування — 2 тиж.

2. Дисбактеріоз: 5–10 мл на день протягом 1–2 міс.

3. Хронічні гепатити: по 20 мл 3 рази на день за 30 хв до їди (перше приймання — уранці натще) протягом перших 5 днів із наступним переходом на індивідуально підібрану дозу препарату. Індивідуальний добір дози здійснюють так, щоб досягти дворазової дефекації на день. Середній курс лікування — 2 тиж.

4. Цироз: по 30 мл 4 рази на день протягом тижня з наступним переходом на індивідуально підібрану дозу. Середня тривалість лікування — 24 дні.

5. Профілактика хронічних захворювань печінки в період ремісії: рекомендується приймання дуфалаку протягом 2 тиж на місяць у дозі від 15 мл 2 рази на день до 20 мл 3 рази на день залежно від індивідуальної чутливості до препарату. Частота дефекації не повинна перевищувати 2 рази на добу.

Побічні явища. Можливий метеоризм у першу добу приймання.

Протипоказання. Галактоземія.

СИНТЕТИЧНІ ІМУНОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ

Значні успіхи в клініці, зумовлені застосуванням тимоміметиків у комплексному лікуванні цілої низки захворювань із наявністю вторинного імунодефіциту, були поштовхом до створення синтетичних препаратів з аналогічною активністю. Як і препарати тимусного походження, ці препарати специфічно впливають на Т-лімфоцити, активують їх проліферацію, синтез цитокінів, а саме ІЛ-2 і γ -ІНФ, Th1, експресію рецепторів на Т-клітинах, чим сприяють міжклітинній кооперації.

Широко відомими синтетичними тимоміметиками є наступні.

Тимоген. Тимоген у флаконах для інтраназального введення (по 1 мл 0,01 % розчину) призначають по 1–2 краплі в кожну ніздрю 4–6 разів на добу як лікувальний засіб при ГРВІ, а також як профілактичний засіб перед епідемією грипу. Крім того, такий метод застосування тимогену дуже зручний і досить ефективний при імунодефіцитних станах.

Випускають в ампулах по 1 мл 0,01 % розчину для внутрішньом'язового введення; 10–14 ін'єкцій на курс.

Імунофан (Росія). Препарат справляє імунорегуляторну, детоксикаційну, гепатопротекторну дію й зумовлює інактивацію вільнорадикальних і перекисних сполук. Посилює реакції фагоцитозу, нормалізує реакції клітинного і гуморального імунітету, посилює продукцію специфічних антитіл подібно до дії деяких лікувальних вакцин.

Випускають у вигляді 0,005 % розчину в ампулах по 1 мл для підшкірного або внутрішньом'язового введення.

Антиоксидантна активність препарату проявляється під час лікування онкологічних хворих у період хіміопроменевої терапії і після операції.

Схеми призначення варіюють залежно від захворювання. У середньому курс лікування становить 7—10 ін'єкцій.

Діуцифон (Росія) — протилепопроний препарат. Важливою властивістю препарату є його здатність посилювати активність Т-хелперів, активуючи синтез ІЛ-2. Стимулює синтез РНК та білка, кортикостероїдів, активуючи надниркові залози.

За однією схемою застосовують у порошках по 0,1—0,3 г 3 рази на день у 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17-й день місяця протягом 3 міс. Інша схема лікування — безперервна: по 0,1 г 3 рази на день протягом 2—2,5 міс. Також використовують 5 % розчин по 2 мл 1 раз на добу, внутрішньом'язово, 8 ін'єкцій на курс.

Метилурацил (Україна). Препарат перешкоджає зниженню рівня імуноглобулінів унаслідок приймання антибіотиків завдяки стимулюванню лейкоцитів і макрофагів, активує всі гуморальні фактори імунного захисту (фагоцитоз, антитілосинтез, синтез лізоциму), сприяє індукції ендogenous інтерферону. Застосовують у таблетках по 0,5 г 3 рази на день протягом 3—4 тиж.

Метилурацил, який випускають у вигляді свічок, призначають хворим з гемороєм, проктитом, ректитом тощо; на курс — 5 свічок, 2—3 курси лікування.

Поліоксидоній (Росія) — новий синтетичний препарат з імуностимулювальною та детоксикаційною дією. Антитоксичний ефект пов'язаний з полімерною природою препарату. Імуностимулювальний механізм зумовлений прямим активуючим впливом на фагоцитоз і синтез антитіл. Відзначено збільшення кількості Т-лімфоцитів.

Показання. Застосовують при хронічних рецидивних запальних захворюваннях будь-якої етіології, що не піддаються традиційній терапії.

Рекомендують препарат у процесі і після хіміо- і променевої терапії при пухлинах, а також для послаблення нефро- і гепатотоксичної дії лікарських засобів.

Випускають по 3 і 6 мг у флаконах у вигляді ліофілізованої суміші; перед ін'єкцією розчиняють в 1—1,5 мл ізотонічного розчину

натрію хлориду, дистильованої води або в 0,25 % розчині новокаїну. Використовують відразу.

Призначають внутрішньом'язово або підшкірно.

При гострих запальних процесах: по 6 мг на день, щодня, курс — 3—5 ін'єкцій; при хронічних — по 6 мг через день, 5 ін'єкцій, потім 2 рази на тиждень, 10—15 ін'єкцій.

Гропринозин (Польща) — імуностимулювальний препарат із протівірусною активністю.

Імуностимулювальна дія зумовлена впливом на функцію Т-лімфоцитів (активація синтезу цитокінів), підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. Протівірусний вплив пов'язаний з ушкодженням реплікації як ДНК-, так і РНК-вмісних вірусів. Водночас препарат має інтерферогенну активність.

Показання. Інфекції, спричинені вірусами герпетичної групи (оперізувальний генітальний герпес, герпетичний енцефаліт, паненцефаліт); інші вірусні інфекції, особливо в поєднанні з імуносупресивними станами (кір, вітряна віспа, грип, парагрип).

Випускають у таблетках по 500 мг. Застосовують у дозі 50 мг/кг; у разі тяжкого перебігу — 100 мг/кг. Курс лікування — 5 днів.

Дозу поділяють на 3—4 приймання і вживають після їди, не розжовуючи. Через 8 днів курс повторюють.

Побічні явища. Препарат здатний підвищувати рівень сечовини за рахунок властивості інозину — основної діючої речовини. Тому протипоказанням є ниркова недостатність, нефролітіаз, порушення провідності міокарда, епілепсія, аутоімунні захворювання, вагітність.

Ізопринозин («Biogal») — препарат, аналогічний описаному вище. Випускають у таблетках по 500 мг інозиплексу.

Кополімер 1 (Ізраїль, Teva) — синтетичний препарат для лікування розсіяного склерозу, успішно апробований у клініці. Механізм дії полягає в антагонізмі між пептидом основного білка мієліну і синтетичним пептидом, яким є кополімер 1, у процесі імунологічного розпізнавання. Пептид кополімеру 1 складається з 4 амінокислот і нагадує пептид основного білка мієліну, але не ідентичний йому.

Широко застосовують у практиці клінічної імунології препарати, що сприяють індукції ендogenousного інтерферону.

Циклоферон (камедон; Росія) — низькомолекулярний синтетичний індуктор інтерферону. Випускають в ампулах по 2 мл у вигляді 12,5 % розчину, який містить 250 мг препарату. Синтезує α - і β -ІНФ.

Показання. Грип і ГРВІ; герпетична інфекція; офтальмогерпес; тяжкі форми гепатиту В, С (ні А, ні В); цитомегаловірусна

інфекція; нейровірусні й уrogenітальні інфекції, у тому числі спричинені хламідіями.

Циклоферон успішно застосовують у комплексному лікуванні хламідіозу в поєднанні з імуномодуляторами (тимоміметики) і антибіотиками (препарати тетрациклінової групи або макроліди).

Схема введення циклоферону: щодня роблять лише 2 перші ін'єкції, наступні 4—5 ін'єкцій препарату призначають з інтервалом 48 год на тлі приймання антибіотиків.

Неовір (Германія) — потужний індуктор інтерферону, чинить противірусний, антибактеріальний та імуномодулювальний вплив.

Застосовують для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань, корекції імунодефіцитних станів та як імуностимулятор.

Показання:

1. Тяжкі форми грипу й інші ГРВІ.
2. Інфекції, спричинені вірусом простого герпесу і *Varicella zoster*, у тому числі герпетичний енцефаліт і генітальний герпес.
3. Гострі гепатити А, В, С, а також гепатити В і С із затяжним і хронічним перебігом.
4. Цитомегаловірусна інфекція в осіб з імунодефіцитними станами.
5. Уrogenітальні хламідійні інфекції.
6. Кандидоз шкіри і слизових оболонок.
7. Вторинний імунодефіцит на основі пригнічення системи інтерферону.

Випускають в ампулах по 250 мг.

ВІТАМІНИ, ВІТАМІННІ ПРЕПАРАТИ Й АНТИОКСИДАНТНІ КОМПЛЕКСИ

Вітаміни й вітамінні препарати, крім імуномодулювальної дії, беруть участь у метаболізмі і диханні клітин, а також у виконанні всіх інших функцій організму. Виражену імуотропну активність мають препарати вітамінів Е, А, F, С, вітаміни групи В, Р тощо.

Останніми роками важливого значення надають антиоксидантним властивостям вітамінів, особливо в поєднанні з деякими мікроелементами, під час лікування і профілактики порушень в імунній системі, пов'язаних із впливом вільних радикалів (оксидантів).

Вільні радикали (оксиданти) — це молекули або їхні частини, що мають неспарений електрон на молекулярній (атомній) орбіті (тобто, вільну валентність). Найчастіше вони утворюються в процесі

багатоступневих окисних реакцій (проміжні продукти), а також у ході реакцій зі зміною валентності елементів (НАДФ, Fe у гемоглобіні).

До вільних радикалів відносять гідропероксид (HO_2), пероксидні радикали (RO_2), супероксидний радикал (O_2), гідроксильний радикал (OH), синглетний кисень (^1O_2). Водню пероксид не є вільним радикалом, але активно бере участь в утворенні гідроксильного радикалу.

Вільнорадикальне окиснення (ВРО) — це універсальний фізіологічний процес. Вільні радикали відіграють важливу роль у фізіологічних процесах організму.

Фізіологічна роль вільних радикалів у нормі

1. Участь в: а) окисненні й відновленні коферментів; б) транспорті кисню; в) процесах тканинного дихання; г) процесах енергетичного обміну; д) біосинтезі прогестерону, простагландину E_1 , кортикостероїдів; е) побудові й самовідновленні ліпідних мембранних структур.

2. Прискорення трансмембранного транспорту глюкози.

3. Детоксикація ксенобіотиків (чужорідних речовин).

4. Знищення (фагоцитоз) бактерій і вірусів.

Надмірне ж утворення вільних радикалів може призвести до різних патологічних наслідків.

Патологічні ефекти надлишкового накопичення (або надмірної активності) вільних радикалів

1. Ушкодження життєво важливих ферментних структур клітини: сукцинатдегідрогенази, ксантинооксидази (ушкоджена ксантинооксигеназа сама стає активним постачальником супероксиданіону), глутатіону, цитохромоксидази, ліпоєвої кислоти, коензиму А з утратою їхньої біологічної активності.

2. Ініціація перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот.

3. Ушкодження ліпідного компонента біологічних мембран.

4. Прямий вплив на внутрішньоклітинні структури (пригнічення клітинного імунітету, мутації, пухлини).

5. Пригнічення гуморального імунітету.

6. Ушкодження структур сполучної тканини.

7. Самоприскорювальна ініціація утворення сильніших вільних радикалів.

Підраховано, що 1—3 % вдихуваного кисню використовується на утворення супероксиданіону. У цьому разі кожна клітина організму

людини щодня продукує 10 млрд частинок супероксиданіону (O_2^*), а протягом року в організмі людини утворюється понад 2 кг супероксиду.

Підрховано також, що ДНК кожної клітини зазнає 100 000 оксидативних ударів у день і більше ніж 20 ушкоджень.

Відновлювальні ж системи в нормі виправляють лише 99 % ушкоджень, у той час як 1 % ушкоджень зберігається, і такі ДНК вступають у вільнорадикальні розгалужені ланцюгові реакції.

Причини надлишку вільних радикалів в організмі дуже різноманітні й можуть бути поділені на внутрішні й зовнішні.

Внутрішні причини надлишку вільних радикалів в організмі (перехід біологічного окиснення на неферментативний шлях)

1. Гіповітаміноз.
2. Гіпоксія.
3. Ендогенна інтоксикація.
4. Вплив бактерій і вірусів.
5. Психоемоційні стреси.
6. Часті фізичні перевантаження.

Зовнішні причини надлишку вільних радикалів в організмі (надходження вільних радикалів із зовнішнього середовища)

1. Порушення озонового шару атмосфери.
2. Вплив проникаючого іонізуючого і сонячного випромінювання.
3. Радіонукліди.
4. Промислові відходи.
5. Токсини непромислового походження.
6. Неякісні продукти.
7. Тютюновий дим.
8. Зловживання алкоголем.
9. Тривале лікування хіміопрепаратами, антибіотиками, кортикостероїдами, нестероїдними протизапальними, знеболювальними, контрацептивними й іншими лікарськими засобами.

В організмі людини існують спеціальні речовини — антиоксиданти (антиокисники), здатні гальмувати або усувати вільнорадикальне окиснення органічних речовин. Більшість антиоксидантів мають рухливий атом водню ($AO-C-H$). Це дає змогу замінити кисень в активному вільному радикалі й утворити малоактивний радикал (радикальну форму антиоксиданту).

Головними компонентами системи антиоксидантного захисту організму є:

1) біологічні антиоксиданти (вітаміни й інші речовини, що мають антиоксидантні властивості);

2) антиоксидантні ферментні системи, активність яких багато в чому залежить від вмісту в активній групі ферменту цинку, міді, селену й інших мікроелементів.

Вітаміни-антиоксиданти. Серед біологічних антиоксидантів найвираженіші антиоксидантні властивості мають токофероли (вітамін Е); каротиноїди (включаючи вітамін А) та аскорбінова кислота (вітамін С). Ці самі вітаміни дають виражений імуностимулювальний ефект.

Із токоферолів найбільш біологічно активним є α -токоферол (вітамін Е). Він стабілізує мембранні структури, в яких відбуваються процеси ВРО, пригнічує утворення ліпопероксидів, розриває ланцюжок ВРО шляхом нейтралізації вільних радикалів у момент їхньої появи. Молекули вітаміну локалізуються у внутрішніх мембранах мітохондрій. Вітамін Е захищає мітохондрії, лізосоми від пошкоджувальної дії пероксидів, підтримує функціональну цілість зовнішньої цитоплазматичної мембрани клітини і є основним фактором резистентності еритроцитів до гемолітичних отрут, найважливішою захисною речовиною під час дії різних факторів, при патологічних станах, для яких характерні порушення ВРО. Активує синтез білка, у тому числі імуноглобулінів. Підвищує рівень ендогенного інтерферону.

Ретинол (вітамін А) і каротиноїди. Вітамін А необхідний для утворення сірковмісних біомолекул, зв'язування і знешкодження ендогенних речовин і ксенобіотиків. Як антиоксидант він гальмує перетворення сульфгідрильних груп на дисульфідні. Бере участь у синтезі глікопротеїнів, впливає на метаболізм мембранних фосfolіпідів. Антиоксидантна дія вітаміну А полягає в обміні тіолових з'єднань, нормалізації функціонально-структурних властивостей мембран. Вітамін А перешкоджає канцерогенній дії бензпірену й інших речовин завдяки здатності гальмувати мікросомне окиснення цих сполук. З антиоксидантним гальмуванням перетворення ксенобіотиків пов'язані протимутагенні властивості вітаміну А. Водночас надлишок окиснених проміжних продуктів β -каротину і вітаміну А може справляти прооксидантну дію.

Вітамін А нормалізує диференціацію клітин, змінюючи експресію генів ГКГ, гальмує проліферацію клітин і підвищує синтез ДНК. Застосовують для запобігання появі пухлин, пригнічення їхнього росту і метастазування (цей ефект найвираженіший у штучних

аналогів — вітамерів А). Це антиінфекційний препарат, підвищує опірність до захворювань слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, шлунка і кишок, до інфікування шкіри. Вітамін А підтримує розподіл імунокомпетентних клітин, нормальний синтез імуноглобулінів, у тому числі секреторного IgA й інших факторів специфічного та неспецифічного захисту організму від інфекцій (ІНФ, лізоцим), активує ферменти лізосом, у тому числі й у фагоцитах, що необхідно для перетравлювання захоплених мікроорганізмів.

Аскорбінова кислота (вітамін С). Однією з основних властивостей вітаміну С є здатність до зворотних окисно-відновних перетворень. Як важливий компонент біологічної антиоксидантної системи вітамін С взаємозалежний із глутатионом і токоферолом. Він бере активну участь у мікросомному окисненні ендогенних і чужорідних речовин, стимулює активність цитохромного циклу, процесу гідроксилювання. Від постачання аскорбінової кислоти залежить активність цитохрому P₄₅₀, фагоцитарна активність нейтрофілів і макрофагів, їхні антимікробні властивості. Значну захисну роль як антиоксидант вітамін С відіграє в разі токсичної дії різних сполук. Він активує синтез антитіл (особливо IgA та IgM), С3-компонента комплементу, інтерферону, сприяє фагоцитозу, посилює процес міграції і хемотаксису поліморфно-ядерних лейкоцитів, відновлює їхню функцію, пригнічену при вірусних захворюваннях. Модулює утворення простагландинів, інгібує вільнорадикальні реакції. Сприяє синтезу кортикостероїдів, інактивації гістаміну і знижує рівень IgE. Зрештою аскорбінова кислота здатна активізувати неспецифічний захист організму від інфекцій та інгібувати запальні й алергійні процеси. У нормі концентрація аскорбінової кислоти в нейтрофілах у 150 разів вища, ніж у плазмі крові.

Ферменти-антиоксиданти. До них належать:

1. Супероксиддисмутаза (СОД): а) Cu-залежна внутрішньоклітинна; б) Zn-залежна позаклітинна; в) Mn-залежна мітохондріальна.
2. Каталаза і пероксидази — Fe-залежні.
3. Церулоплазмін — Cu-залежний.
4. Глутатіонпероксидаза (Г-SH) — Se-залежна.

Отже, ферментні системи з антиоксидантними властивостями складаються з таких мікроелементів — мідь, цинк, магній, залізо, селен, що значною мірою забезпечують антиоксидантний потенціал організму, сприяючи синтезу зазначених ферментів.

Останніми роками особливо значну увагу приділяють селену й цинку.

Селен. Найбільша кількість селену міститься в білках з високим вмістом цистину: утворюються трисульфіти, які, подібно до сульф-

гідрильних груп мембранних білків, регулюють стабільність і проникність мембран. Антиоксидантний ефект селену зумовлений його дією як складової частини глутатіонпероксидази. У разі дефіциту селену й зниження активності глутатіонпероксидази підвищується гемоліз еритроцитів унаслідок дії водню пероксиду та ліпопероксидів. На активність глутатіонпероксидази впливає рівень утримування вітамінів С та А, що сприяють засвоєнню селену, його транспортуванню й утилізації. Селен також бере участь у фотохімічних реакціях, пов'язаних із функцією зору, справляє антибластомну дію. Вітамін Е оберігає селен від окиснення й сприяє його збереженню. Додавання селену в разі Е-дефіцитного раціону гальмує накопичення ліпопероксидів, ліквідує симптоми Е-вітамінної недостатності або запобігає їхньому розвитку. Оновлений глутатіон і глутатіонпероксидаза перетворюють ліпопероксида на менш токсичні оксикислоти і перешкоджають ушкодженню біоструктур. Поповнення фонду глутатіону відбувається за рахунок амінокислот, що містять сірку.

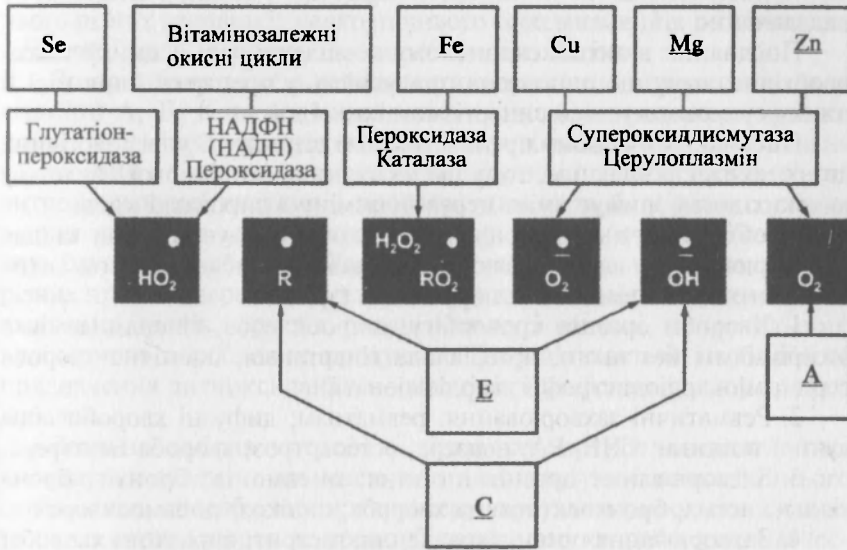
Щодо *цинку*, то крім антиоксидантних властивостей доведено його важливу роль у підтриманні нормальної функції імунної системи. Установлено, що дефіцит цинку в організмі сприяє наступним процесам:

- 1) зменшенню кількості тимоцитів у загруднинній залозі;
- 2) зниженню рівня тимуліну (одного з гормонів загруднинної залози, що активується в присутності цинку) у сироватці крові;
- 3) зниженню гіперчутливості сповільненого типу;
- 4) зменшенню кількості периферійних Т-лімфоцитів;
- 5) зменшенню проліферації Т-лімфоцитів під впливом ФГА;
- 6) зниженню цитотоксичної активності Т-лімфоцитів;
- 7) зниженню функції Т-лімфоцитів-хелперів;
- 8) зниженню активності ПК-клітин;
- 9) зниженню функції макрофагів (фагоцитоз, внутрішньоклітинний кілінг);
- 10) зниженню функції нейтрофілів (кисневий вибух, хемотаксис);
- 11) зменшенню продукції антитіл.

У разі нормалізації утримування цинку в організмі спостерігають наступні ефекти:

- 1) збільшення кількості тимуліну;
- 2) відновлення порушених імунних функцій;
- 3) збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів у хворих на СНІД;
- 4) зменшення частоти опортуністичних інфекцій у хворих на СНІД;

Схема 18. Специфіка впливу антиоксидантних систем на вільні радикали



- 5) поліпшення стану хворих на РА;
- 6) клінічна ефективність при ГРВІ;
- 7) посилення продукції α -ІНФ, γ -ІНФ, ІЛ-1, ІЛ-6, ПНФ- α ;
- 8) посилення експресії рецептора до ІЛ-2.

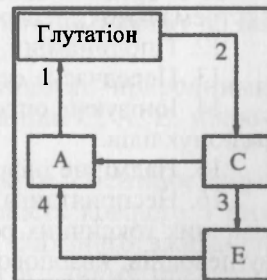
У різних антиоксидантних систем є певна специфіка впливу на той або інший вільний радикал (див. схему 18).

Установлено, що вітаміни А, С, Е й глутатіон реалізують взаємний захист, посилюючи (або відновлюючи) власні антиоксидантні властивості (див. схему 19):

1. Вітамін А захищає SH-групи глутатіону.
2. Глутатіон відновлює радикальну форму вітаміну С.
3. Вітамін С відновлює радикальні форми вітамінів А та Е.
4. Вітамін Е відновлює радикальну форму вітаміну А.

Існує взаємозв'язок між обміном цинку і вітаміну А. Так, усмоктування цинку порушується при гіповітамінозі А, за дефіциту одного антиоксиданту з'являється дефіцит іншого. Одночасний дефіцит обох факторів

Схема 19. Взаємозахист радикальних форм антиоксидантів



призводить до зриву гомеостатичної регуляції організму. Тому включення в антиоксидантний комплекс одночасно цинку і вітаміну А є надзвичайно доцільним.

Поєднання в антиоксидантному комплексі міді й цинку також необхідне, тому що одночасна присутність у препараті іонів міді й цинку супроводжується синергізмом їхньої дії.

Поєднання в одному препараті міді й вітаміну С у фізіологічних дозах також є доцільним, тому що вживання аскорбінової кислоти у високих дозах знижує вміст церулоплазміну в сироватці крові.

Необхідність в антиоксидантах різко підвищується при станах і захворюваннях, що зумовлюють виснаження певних ланок антиоксидантної системи або їх порушення (зрив):

1. Хвороби органів кровообігу: атеросклероз; гіперліпідемія з ожирінням і без нього; артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця; міокардіодистрофія; кардіоміопатії.

2. Ревматичні захворювання: ревматизм; дифузні хвороби сполучної тканини; СЧВ; РА; подагра; остеоартроз; хвороба Бехтерева.

3. Захворювання органів дихання: пневмонія; бронхіт; бронхіальна астма; бронхоектатична хвороба; силікоз; пневмосклероз.

4. Захворювання органів травлення: гастрит; виразкова хвороба; хронічний панкреатит; захворювання печінки (гепатит, цироз), жовчовивідних шляхів; хронічний ентерит; коліт; дисбактеріоз; лямбліоз і гельмінтоз.

5. Переважання вуглеводів і дефіцит білків у харчовому раціоні; наявність у продуктах нітритів, нітратів, отрутохімікатів, пестицидів, сполук свинцю, ртуті і кадмію.

6. Надмірне енергетично цінне (калорійне) харчування; вживання продуктів, насичених жирами, багатих на холестерин.

7. Інфекційно-токсичні процеси.

8. Гіпоксія.

9. Тривале приймання лікарських засобів.

10. Фізіотерапевтичні процедури; лазеротерапія.

11. Хронічний стрес (психоемоційні перевантаження; робота в екстремальних, несприятливих кліматичних умовах).

12. Гіподинамія і, навпаки, інтенсивне фізичне навантаження.

13. Передчасне старіння.

14. Іонізуюче опромінювання; променева хвороба; інкорпорація радіонуклідів.

15. Надмірне інфрачервоне, ультрафіолетове опромінювання.

16. Несприятлива промислово-екологічна ситуація: вплив різних хімічних токсичних речовин, важких металів, оксидів азоту, озону, вуглеводнів, кварцового пилу тощо.

17. Тютюнопаління; хронічний алкоголізм.

Добре відомо, що стан організму залежить від надходження до нього різних речовин із навколишнього середовища. Це розуміли вже в Давній Греції, говорячи, що «ми є тим, що ми їмо».

До організму з їжею надходять жиророзчинні антиоксиданти — вітаміни А, Е, К та водорозчинні — аскорбінова кислота, флавоноїди, які містять амінокислоти. Тому збалансоване раціональне харчування є запорукою нормального функціонування фізіологічної антиоксидантної системи і профілактики хвороб, у розвитку яких велике значення має антиоксидантна недостатність і пов'язаний з нею імунний дисбаланс. Харчування може бути неповноцінним з різних причин: через певні харчові переваги, недоїдання, недостатнє вживання овочів, фруктів, зелені взимку і навесні, неправильного кулінарного оброблення продуктів. Тому з'являється необхідність призначення антиоксидантів — вітамінів і мікроелементів у вигляді добавок.

Реальна добова потреба у вітамінах, мікроелементах може коливатися залежно від маси тіла людини, умов навколишнього середовища, способу життя, характеру харчування, віку, статі, соматичного стану (здоров'я, преморбідний стан, хвороба, реконвалесценція тощо). Задовольнити добову потребу організму людини в мікроелементах значно важче, ніж у вітамінах (особливо це стосується селену). Тому додаткова підтримка антиоксидантної системи за допомогою антиоксидантних речовин надзвичайно актуальна. Традиційним є використання вітамінів (β-каротину, А, Е, С, В₆, РР, К), мікроелементів і мінералів (селену, міді, цинку, заліза, магнію, сірки, марганцю), препаратів — унітіолу, метіоніну, кортикостероїдів, естрогенів, ліпоевої кислоти, натрію оксибутирату, есенціале. Однак оптимальним є призначення вітамінів і мікроелементів у складі антиоксидантних комплексів. За даними звіту Food and Drug Administration (FDA, 1996) — спеціального органу в Америці, що контролює якість продуктів і лікарських засобів, антиоксидантні препарати приймають 72,4 % мешканців США віком понад 30 років. Із них 40 % приймають антиоксидантні препарати як добавку до їжі протягом кількох років.

Вище вже наголошувалося, що найсильнішими природними антиоксидантами й імуностимуляторами є вітаміни С, А, Е, мікроелементи цинк, мідь, селен.

Між вітамінами, а також між ними і мікроелементами існує тісна фізіологічна взаємозалежність. Ефективність кожного з цих антиоксидантів збільшується під час їхнього спільного вживання завдяки взаємному синергізму. Поєднання їх в одному препараті

значно посилює не лише антиоксидантний, а й імуномодулювальний ефект кожного з інгредієнтів. Перелічені антиоксиданти — вітаміни й мікроелементи — становлять основу антиоксидантних препаратів.

Одним із показників збалансованості антиоксидантного препарату є відповідність складу його інгредієнтів фізіологічній добовій потребі дорослої людини. Отже, що більша ця відповідність, то безпечніше й ефективніше тривале (понад 3—4 міс) профілактичне приймання цього препарату.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України — значна кількість препаратів з антиоксидантними властивостями. Серед них насамперед варто назвати антиоксидантні комплекси *Три-ві* і *Три-ві плюс* (США), що за вмістом та співвідношенням інгредієнтів щодо фізіологічної добової потреби дорослої людини є оптимальними. Обидва ці комплекси містять в одній таблетці 60 мг вітаміну С, 30 МО вітаміну Е, 5000 МО вітаміну А. Комплекс *Три-ві плюс* додатково містить 40 мг цинку у вигляді цинку оксиду, 40 мкг селену (селену натрію) і 2 мг міді (купрум оксиду). Синергічна дія компонентів зумовлює високу ефективність препаратів як із профілактичною, так і з лікувальною метою (табл. 61).

Антиоксидантні комплекси *Три-ві*, *Три-ві плюс* орієнтовані на RDA (Recommended Dietary Allowances), тобто, вміст у них вітамінів

Таблиця 61. Показання і спосіб призначення антиоксидантних вітамінів і мікроелементів

| Препарат | Показання | Спосіб призначення |
|-------------|---|---|
| Три-ві плюс | З профілактичною метою | По 1 таблетці на добу під час їди |
| Три-ві | —«— | По 1 таблетці (розжувати) на добу під час їди |
| Три-ві плюс | У період розпалу захворювання | По 2—3 таблетки на добу протягом 1—2 міс |
| Три-ві | —«— | |
| Три-ві плюс | У разі несприятливої екологічної і радіаційної ситуації | По 1 таблетці на добу перед їдою або під час їди протягом 3 міс з наступною місячною перервою |
| Три-ві | Для профілактики ускладнень після лікування пухлин, у період реконвалесценції після тяжких захворювань, операцій тощо | Чергувати: 1 міс — Три-ві, 1 міс — Три-ві плюс |

С, Е й А відповідає американським нормативам добової потреби. Комплекси збалансовані за своїм складом, а одночасне вживання кількох антиоксидантів значно перевищує захисний ефект цих речовин, узятих окремо.

Отже, якісний і кількісний склад антиоксидантних комплексів Три-ві і Три-ві плюс добре обґрунтований. Токсичність їхніх складових елементів дуже низька. Так, у разі багаторічного приймання вітаміну Е в дозі 200—300 мг майже не спостерігається побічних ефектів. Низька токсичність характерна і для вітаміну А: хронічні токсичні реакції відзначають у разі вживання препарату в дозах понад 100 000 МО на добу. Вживання міді до 10 мг на добу безпечно для дорослих, тому приймання 3 таблеток Три-ві плюс на день без обчислення вмісту міді в продуктах не призводить до токсичних проявів. Доза селену (40 мкг) також фізіологічна: чоловікам потрібно щодня до 70 мкг, жінкам — 55 мкг цього мікроелементу.

Щодо цинку, то Три-ві плюс містить 40 мг цього мікроелементу — більше, ніж будь-який інший препарат антиоксидантної групи. Це робить обґрунтованим його застосування в комплексному лікуванні цілої низки захворювань, які супроводжуються порушенням клітинного і гуморального імунітету.

Три-ві і Три-ві плюс не варто приймати хворим із підвищеним внутрішньочерепним тиском, тяжкими порушеннями функції печінки й нирок, у гострий період інфаркту міокарда, в I триместрі вагітності. Обережно призначати при декомпенсації функції серцево-судинної системи (унаслідок вад серця, кардіосклерозу). При підвищеній схильності до згортання крові, у разі тромбозів, тромбофлебітів рекомендують не більше ніж 1 таблетку на добу.

Серед інших антиоксидантних вітамінно-мінеральних комплексів можна рекомендувати цитогард-антиоксидант (США), мілтріум (США) тощо.

На завершення перелічимо загальні показання до призначення антиоксидантної терапії:

1. Проживання в районах із несприятливою екологічною (радіаційною) обстановкою.
2. Порушення імунітету.
3. Профілактика грипу, застудних та інфекційних захворювань.
4. Профілактика атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, колагенозів, паркінсонізму.
5. Профілактика онкологічних захворювань у пацієнтів груп підвищеного ризику.
6. Профілактика рецидивів після онкологічних операцій.

7. Масивна і тривала медикаментозна або променева терапія (супровідні препарати).
8. Уповільнення процесів старіння.
9. Дефіцит вітамінів у їжі.
10. Захворювання нервової системи.
11. Порушення зору і захворювання очей (катаракта тощо).
12. Прискорення репаративних процесів.

РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ

Препарати з рослин, які значною мірою є адаптогенами, також впливають на імунну систему й активність імунних реакцій.

В імунореабілітації найбільшого визнання одержали препарати з ехінацеї, елеутерококу, женьшеню, родіоли рожевої, аралії маньчжурської.

Виражені імуномодулівні властивості мають часник (індукує вироблення ендogenous інтерферону), квасоля, виноградне сушло, соєві боби, екстракт цибулі ріпчастої, алое; препарат силібін, отриманий із будяка колючого; флавіни і флавоноїди, що містяться в цитрусових, червоному перці й інших плодах, забарвлених у помаранчево-червоний колір.

Для імунокорекції широко використовують ехінацею (особливо *virgurea* і *pallida*) та її препарати.

Завдяки вмісту найважливіших мікроелементів (селен, цинк) і біологічно активних речовин (бетаїн, рутин, флавоноїдні глікозиди, ензими тощо), а також вітамінів А та С, препарати ехінацеї здатні стимулювати клітинні й гуморальні реакції неспецифічного імунітету шляхом активації фагоцитозу, посилення бактерицидної і цитотоксичної функції макрофагів, синтезу антитіл.

Під впливом ехінацеї макрофаги посилюють секрецію інтерферону, ПНФ і ІЛ-1. Отже, препарати ехінацеї справляють імуномодулівну дію. Протизапальна дія пов'язана з пригніченням циклооксигенази або 5-ліпооксигенази.

Велике значення має технологія виробництва лікарського засобу — збереження збалансованого природою співвідношення різних речовин.

Фармакологічна промисловість на Заході пропонує значну кількість препаратів з ехінацеї (понад 300).

Наведемо найвідоміші з них.

Манакс («Омніагро», Україна — Перу). Отриманий із перуанської ліани *Uncaria tomentosa* (котячий пазур). Випускають у таблетках

(30 в упаковці); 1 таблетка препарату містить 90 мг ліофілізованого екстракту.

Має імуномодульвні, протизапальні, антипроліферативні, адаптогенні, антиоксидантні, гіпотензивні й анальгезивні властивості. Таким широким спектром дії препарат зобов'язаний алкалоїдам перуанської ліани, основними з яких є:

1. Оксіндольні алкалоїди (зокрема мітрафілін, подібний за будовою до колхіцину та вінбластину/вінкристину) — антипроліферативний ефект.

2. Феноли і поліфеноли (зокрема кверцетин) — антиоксидантна й антимуутагенна активність.

3. Хінна кислота, тритерпени, стероїди — протизапальна й антивірусна активність. Показання: застосовують у складі комплексної терапії при радикуліті, ревматизмі, РА й інших системних захворюваннях, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, холециститі, коліті, порушенні обміну речовин і менструального циклу, системному кандидозі, порушеннях імунного статусу, герпетичних інфекціях, злоякісних процесах.

Найбільший в Україні досвід застосування манаксу як природного імуномодулятора в клінічній імунології має група авторів із Наукового центру радіаційної медицини АМН України (Д.А. Базіка і співавт., 1999). Під їхнім спостереженням перебували дві групи хворих.

• I — хворі, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, із хронічними бактеріальними інфекціями (затяжна пневмонія, трахеобронхіт, хронічний обструктивний бронхіт, хронічний фаринготрахеїт).

Клінічні та лабораторні показники:

- астеничний синдром;
- субфебрилітет;
- лейкоцитоз;
- лімфопенія;
- порушення субпопуляцій лімфоцитів;
- дисімуноглобулінемія;
- зниження проліферативної активності в РБТЛ.

Автори особливо відзначили, що в усіх обстежених хворих традиційна антибактеріальна терапія давала нестійку ремісію без істотних змін в імуограмі.

Курс лікування — по 90 мг 3 рази на день протягом 30 днів.

Тривалість спостереження — 3—12 міс.

Результати:

- відсутність ускладнень і побічних ефектів;
- нормалізація температури тіла;
- підвищення якості життя за індексом Карновського;

- підвищення працездатності;
- нормалізація вмісту Т-лімфоцитів і їхньої проліферативної активності;
- зникнення дисімуноглобулінемії;
- підвищення кількості ПК-клітин;
- бажання всіх хворих продовжити приймання препарату;
- II — хворі з рецидивними вірусними інфекціями різної етіології (цитомегаловірусна, спричинена герпесвірусами).

Клінічні та лабораторні показники:

- зниження індексу клініко-функціонального стану організму за шкалою Карновського;
- немотивований субфебрилітет;
- мимовільні аборти в ранні терміни вагітності;
- патологічні зміни нервової системи;
- астеничний синдром;
- перситування запального процесу;
- неефективність попереднього лікування (ацикловір, проти-герпетична вакцина);
- ознаки вторинного імунодефіциту.

Курс лікування — по 90 мг 3 рази на день від 1 до 3 міс.

Результати:

- нормалізація температури тіла;
- поліпшення загального стану;
- підвищення працездатності;
- зниження частоти рецидивів, особливо в хворих з інфекцією, спричиненою *Herpes simplex*;
- народження дітей у двох пацієток із цитомегаловірусною інфекцією та попередніми мимовільними абортами в анамнезі;
- поліпшення показників клітинного і гуморального імунітету.

Манакс призначають дорослим і дітям по 1 таблетці на добу за 30 хв до їди протягом 2—3 міс із тижневою перервою після кожного місяця. У тяжких випадках дозу збільшують до 3 і навіть до 6 таблеток на день.

Протипоказання. Вагітність, трансплантація органів, грудний вік. Приймання препарату припиняють за 1 міс до планованої вагітності.

Побічних явищ не виявлено.

Препарати коренів солодки є ефективними імуномодуляторами. Імунорегулювальний ефект солодки зумовлений присутністю гліциризинової кислоти.

Випускають такі препарати коренів солодки, як сироп, таблетки «Гліцирам», краплі у вигляді спиртової офіциальної настойки.

Призначають з метою активації функцій надниркових залоз для нормалізації ендокринно-імуноної регуляції. Цей механізм дії солодки реалізується шляхом посилення антивірусного й антимікробного імунітету за рахунок активації неспецифічних гуморальних і клітинних імунних реакцій.

ІМУНОДЕПРЕСИВНІ ЗАСОБИ

Сьогодні дедалі більшу увагу приділяють препаратам, які чинять імунодепресивний вплив. Значну кількість імунодепресивних препаратів пропонують на розгляд і для застосування в клінічній практиці не лише під час пересадження органів і тканин, а й з метою лікування різних аутоімунних захворювань.

У 50-ті роки імуносупресивні препарати були представлені насамперед азатіоприном і кортикостероїдами.

Азатіоприн (імуран). Після введення в організм азатіоприн перетворюється на 6-меркаптопурин і надалі — на 6-тіоінозинмонофосфат. Препарати азатіоприну здатні інгібувати різні ферментні системи, включаючи перетворення центрального інозинмонофосфату на аденозинмонофосфат. 6-Меркаптопурин пригнічує проліферацію лімфоїдних клітин переважно за рахунок зниження рівня аденозину.

Азатіоприн — порівняно неспецифічний інгібітор клітинної проліферації і його ефект поширюється не лише на лімфоцити, а й на інші клітини, що проліферують. Це призводить до появи побічних явищ, зокрема в разі дії препарату на кістковий мозок і печінку. Варто враховувати, що потенційно азатіоприн спричинює мутагенний ефект і може індукувати хромосомні ушкодження.

Застосовують у трансплантології в добовій дозі 2—3 мг/кг.

Кортикостероїди. Основний ефект кортикостероїдів, у тому числі синтетичних, — протизапальний.

У 60-ті роки до них приєднались антилімфоцитарна сироватка й антитимоцитарний імуноглобулін. Надалі, у 70-ті роки, відбувся справжній прорив, коли було запропоновано перші препарати другого покоління імуносупресорів — циклоспорин тощо.

Циклоспорин (Сандімун, Сандімун Неорал) було запропоновано як імунодепресивний препарат у 1982 р. Є циклічним ендекапептидом. Механізм дії циклоспорину надзвичайно цікавий. З'ясувалося, що в клітинах є білок — циклофілін, із яким специфічно зв'язується циклоспорин, що потрапив в організм. Комплекс, що утворився — циклоспорин із циклофіліном — діє на кальцинейрин-кальмодуліновий комплекс, блокуючи фосфорилування транскрипції гена ІЛ-2. Отже,

можна стверджувати, що в механізмі дії циклоспорину основним є пригнічення продукції ІЛ-2 Т-лімфоцитами-хелперами. Цей ефект циклоспорину пояснює той факт, що препарат не руйнує імунні клітини, а лише пригнічує продукцію ІЛ-2. Подібний механізм дії дав змогу застосовувати циклоспорин не лише під час пересадження органів, а й для лікування аутоімунної патології.

Нову форму циклоспорину А — *Сандімун Неорал* — отримано за новою мікроемальською технологією. Вона має поліпшені характеристики всмоктування і кращу фармакокінетику. У разі призначення цього препарату хворим треба враховувати, що циклоспорин А має нейро-, нефро- і гепатотоксичні властивості.

У 90-ті роки було запропоновано широку групу імунодепресивних засобів третього покоління. Перелічимо деякі з них.

У 1985 р. було описано імунодепресивні властивості циклічного макроліду, виділеного з мікроорганізмів (*Streptomyces tsukubaensis*) у Японії, який одержав назву такролімус, або FK-506. Препарат, що випускають в Японії, діючою речовиною якого є FK-506, називають програф. За механізмом дії FK-506 подібний до циклоспорину.

Було встановлено, що в лімфоїдних клітинах, зокрема в Т-лімфоцитах-хелперах, присутній ще один варіант білка імунофіліну — ФКБП-12. Цей білок специфічно внутрішньоклітинно зв'язується з FK-506. Комплекс, що утворився (FK-506 + ФКБП-12), блокує фосфорилювання цитоплазматичного компонента, необхідного для транскрипції гена ІЛ-2. Але в цьому разі комплекс FK-506 + ФКБП-12 впливає на комплекс кальцинейрин—кальмодулін. Такий механізм, як зазначалося, характерний і для циклоспорину А. У механізмі дії як циклоспорину, так і FK-506 передбачено також їхній вплив не лише на продукцію ІЛ-2, а й на пригнічення інших «ранніх» генів активації Т-клітин, які контролюють продукцію таких цитокінів, як, наприклад, ІЛ-3, ГМ-КСФ, ПНФ- α , γ -ІНФ тощо. FK-506 рекомендують застосовувати під час пересадження органів.

Токсичність FK-506 приблизно така сама, як і циклоспорину А, тобто, описано його нефро- і нейротоксичність, вплив на печінку, а також на метаболізм глюкози.

Рапаміцин — циклічний макролід з імунодепресивними властивостями, виділений з мікроорганізму *Streptomyces hydroporus*. У 1989 р. було запропоновано для лікування в разі реакції відторгнення пересаженого органа. За механізмом дії близький до FK-506, тобто, специфічно прикріплюється до білка із загальною назвою імунофілін, наявного в лімфоцитах. Однак, на противагу FK-506, що з'єднується з ФКБП-12, рапаміцин сполучається з ФКБП-25. Це має принципово

значення, оскільки FK-506, з'єднуючись із ФКБП-12, впливає на кальцинейрин-кальмодуліновий комплекс, а рапаміцин, з'єднуючись із ФКБП-25, — на наступний етап активації Т-клітин — з'єднання IL-2 з відповідним рецептором. Це, у свою чергу, призводить до пригнічення сигналу трансдукції, що індукується під час з'єднання цитокіну з його рецепторами, і таким чином відбувається пригнічення клітинного циклу розвитку на етапі G1-фази. Експериментальні й клінічні дані виявили дуже широкий спектр впливу рапаміцину на імунну відповідь, опосередковану Т- і В-лімфоцитами. Було доведено, що рапаміцин здатний пригнічувати *in vivo* реакцію відторгнення. Відзначено також, що рапаміцин не має нефротоксичних властивостей.

Мікофенолату мофетил (cellcept). За структурою відносять до ефірів мікофенолової кислоти. Під час введення в організм перетворюється на мікофенолову кислоту, що є специфічним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази — ключового ферменту в *de novo* шляху утворення пуринів. Мікофенолова кислота — один із найдавніших цвілевих антиметаболітів, виділених із пеніцилінів. Було встановлено, що лімфоцити надзвичайно залежні від цього шляху синтезу пуринів, і та обставина, що мікофенолату мофетил обриває цей шлях, проявляється в специфічній його дії на лімфоцити у вигляді антипроліферативного ефекту. Існує дві ізоформи інозинмонофосфатдегідрогенази: ізоформа 2 переважно експресується в лімфоцитах і моноцитах і чутливіша до дії мікофенолату мофетилу, тому його ефект вираженіший щодо цих клітин. Ізоформа 1 є головною ізоформою в нейтрофілах, але дія препарату на них менш виражена.

Крім того, має значення той факт, що утворена з мікофенолату мофетилу мікофенолова кислота пригнічує перехід фукози і манози в глікопротеїни, що є основою селективнів. Останні як молекули адгезії відповідалні за прикріплення лімфоцитів до ендотелію і сприяють наступній трансміграції лімфоцитів в екстравазальний простір. В експериментальних дослідженнях було виявлено дуже широкі спектри дії мікофенолату мофетилу на реакції, опосередковані Т- і В-лімфоцитами. Дослідження, проведені в клініці, показали, що препарат чинить ефективний профілактичний вплив, який пригнічує гостру реакцію відторгнення. Крім того, використання цього препарату в комплексі з іншими імунодепресивними засобами сприяє тому, що гострі кризи відторгнення, які важко піддаються купіруванню, перебігають легше.

Мізорибін (брединін) — виділений із культуральної рідини *Claviceps purpurea*. За структурою — нуклеозид імідазол. У 1984 р. в Японії було зареєстровано як препарат для лікування кризів відторгнення пересаженої нирки.

За механізмом дії мізорибін відносять до інгібіторів інозин-монофосфатдегідрогенази, тобто, його дія подібна до дії мікофенолату мофетилу, однак селективний вплив на лімфоцити виражений набагато слабше. Як і азатіоприн, мізорибін є потенційним мутагеном і може спричинювати хромосомні порушення. Цілком імовірно, що це пов'язано з пригніченням системи репарації ДНК.

Натрію бреквінар — синтетичний антиметаболіт. За структурою — флюороізоквінолін, а за механізмом дії — інгібітор дегідрооротат-дегідрогенази, що є ключовим ферментом *de novo* шляху синтезу піримідинів. Блокуючи синтез уридинмонофосфату, препарат перешкоджає утворенню уридину і цитидину, необхідних для синтезу РНК і ДНК. З цим пов'язаний антипроліферативний ефект бреквінару на лімфоцити. Однак ця дія неселективна. Бреквінар здатний впливати і на інші тканини, які проліферують (кістковий мозок, кишковий епітелій тощо), що зумовлює його побічний ефект. Зокрема, він може спричинювати тромбцитопенію. Проведені експериментальні клінічні дослідження виявили його здатність інгібувати реакцію, опосередковану Т- і В-лімфоцитами. Відзначено також його вплив на відторгнення трансплантата *in vivo*. Препарат має виражену проти-пухлинну активність.

Дезоксиспергуалін (спермідин) — природний продукт *Bacillus lactosporus*. За структурою він є гуанідиновим аналогом поліаміду за назвою «Спермідин». Механізм дії цього препарату поки не з'ясовано. Передбачається, що він зв'язується з внутрішньоклітинними білками, зокрема білками теплового шоку HSP70 і HSP90. Під впливом дезоксиспергуаліну пригнічується дозрівання Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, порушується презентація антигенів АПК. В експериментальних дослідженнях показано вплив дезоксиспергуаліну на Т- і В-лімфоцити, на відторгнення трансплантата, на гуморальну і клітинну відповідь *in vivo*. Під час дослідження препарату встановлено, що за його допомогою можна зупинити стероїдрезистентну реакцію відторгнення. В Європі проведено дослідження із застосування дезоксиспергуаліну під час лікування таких аутоімунних захворювань, як розсіяний склероз, РА. Препарат добре переносимий хворими.

Лефлюномід — синтетичний імунодепресивний препарат, що є дериватом ізоксазолу. Механізм дії полягає в здатності пригнічувати фосфорилування тирозину за рахунок інгібування двох лімфоцитспецифічних кіназ 156. Однак зауважують, що прямий механізм дії цього препарату остаточно ще не встановлено. Біологічний механізм дії може бути подібний до такої рапаміцину. Експериментальні дані свідчать про те, що лефлюномід має широкі

спектр дії на Т- і В-лімфоцити і здатність запобігати розвитку аутоімунних захворювань і відторгненню трансплантату. Проведено певні клінічні випробування дії препарату на розвиток РА.

Під час приймання цього препарату не спостерігають вираженої побічної дії. Пригнічення лефлюномідом фосфорилювання тирозину призводить до гальмування передавання сигналу, сприйнятого рецепторами до ІЛ-2, усередину клітини.

Необхідно зазначити можливість комбінування описаних препаратів з урахуванням їхнього механізму дії. Так, наприклад, циклоспорин і FK-506 за механізмом дії практично ідентичні, тому їхні комбінації недоцільні; можна обмежитися застосуванням якогось одного з них. Рапаміцин має своєрідний механізм дії на лімфокинову відповідь. З урахуванням нюансів його механізмів дії можна припустити, що він буде посилювати імунодепресивний ефект циклоспорину або FK-506.

Наступні чотири препарати — азатіоприн, мікофенолату мофетил, мізорибін і бреквінар — можна віднести до інгібіторів синтезу ДНК, пуринових або піримідинових основ. Азатіоприн з усіх згаданих препаратів є найменш селективним і найбільш токсичним, тому можна припустити, що в майбутньому його застосування буде замінено іншими препаратами цієї групи. Мізорибін, який справляє мутагенний ефект, буде найменш імовірним кандидатом на заміну азатіоприну. Швидше вибір буде зроблено між мікофенолатом мофетилу та бреквінаром. Унаслідок того, що дія бреквінару є не настільки лімфоцитспецифічною і супроводжується вираженішим побічним ефектом, ніж мікофенолату мофетилу, то останній, цілком імовірно, в майбутньому набуде широкого застосування, особливо з огляду на його здатність пригнічувати експресію молекул адгезії.

Біологічні імунодепресивні препарати. У середині 70-х років на ринку імунодепресивних препаратів з'явилася значна кількість поліклональних антитіл до Т-клітин, тимоцитів і Т-клітинних ліній або до пулу лімфоцитів, що містять Т- і В-клітини. Ці препарати було отримано шляхом імунізації або кролів, або коней за допомогою лімфоїдних клітин. Для імунодепресивної терапії широко застосовували АІС (антилімфоцитарну сироватку), особливо її глобуліни — АІГ. У центрах трансплантації на Заході використовують АТГ — антитимоцитарний глобулін. Позитивні результати при лікуванні гострих кризів відторгнення зумовлені комплементзалежною цитолітичною дією антитимоцитарних антитіл на Т-лімфоцити реципієнта.

На сьогодні запропоновано цілу низку біологічних імунодепресивних препаратів. До них належать *тимоглобін* і *лімфоглобін* (Pasteur-

Merilux), *АЛГ-Міннесота* (отриманий у Міннесотському університеті), *АТГ-Стендфорд* (отриманий у Стендфордському університеті), *пресимун* (Behring-Hoechst), *АТГ-фрезеніус* (Fresenius).

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що ці препарати дають виражений імуносупресивний ефект як *in vitro*, так і *in vivo*. Після введення цих препаратів у периферійній крові реєстрували різке зменшення кількості клітин, насамперед Т-лімфоцитів. Механізм дії поліклональних антитіл пов'язували: 1) із руйнуванням клітин-мішеней під впливом антитіл; 2) із нейтралізацією клітинних функцій, «осліпленням лімфоцитів» під впливом антитіл.

Дозування. Дози біологічних препаратів різняться широким діапазоном імунодепресивної дії. На підставі численних досліджень для конячих поліклональних біологічних препаратів прийнято фіксувати дозу 1—10 мг/кг, а для конячих поліклональних антитіл — 10—20 мг/кг. Водночас імунодепресивний ефект препаратів надзвичайно індивідуальний, тому вважають, що після їхнього введення необхідно проводити моніторинг кількості лімфоцитів. На думку більшості авторів, зниження кількості CD3⁺-лімфоцитів до 10 % фонового рівня клітин перед уведенням препарату буде ідеальним.

З 80-х років у клінічну практику почали впроваджувати біологічні препарати, отримані на основі моноклональних антитіл. Одним із перших був ОКТ-3 — моноклональні антитіла до CD3-структури ТАГРР.

У механізмі дії препарату розрізняють два моменти: 1) цитотоксичний ефект, що призводить до різкого зменшення кількості CD3⁺-Т-лімфоцитів; 2) блокувальний ефект, пов'язаний із блокадою CD3-структури ТАГРР і порушенням унаслідок цього трансдукції сигналу під час розпізнавання донорських антигенів. ОКТ-3 — один із найпоширеніших біологічних препаратів на основі моноклональних антитіл, що набув широкого застосування в клінічній практиці. Після першої ін'єкції препарату в периферійній крові різке зменшення кількості Т-лімфоцитів відзначають буквально протягом перших 30—60 хв. Воно пов'язане не лише зі зміною вмісту Т-лімфоцитів, а й з іншими ефектами, зокрема перерозподілом Т-клітин. Більше того, зменшення кількості CD3⁺-клітин не є комплементзалежним, а залучаються й інші можливі механізми, наприклад посилення фагоцитозу після опсонізації Т-лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл. Описано також посилення апоптозу Т-лімфоцитів після введення ОКТ-3-антитіл. Препарат широко використовують не лише під час пересадження органів, а й у клініці аутоімунних захворювань.

До препаратів на основі моноклональних антитіл, які сьогодні активно вивчають в експериментальних і клінічних дослідженнях, можна віднести *антитіла до ТАГРР, антитіла до рецептора ІЛ-2 і антитіла до адгезивних молекул.*

Побічні явища.

1. Сенсibiliзація внаслідок чужорідності моноклональних антитіл, що може знижувати ефект подібних препаратів.

2. У деяких випадках — розвиток неконтрольованої імунної супресії, що може призвести до появи інфекційних ускладнень. Особливо це можливо в разі комбінування біологічних імунодепресивних препаратів з хімічними.

3. У разі введення ОКТ-3, тобто препаратів проти CD3-структури антигенрозпізнавального рецептора, може спостерігатися активація Т-лімфоцитів.

Симулект (Novartis) — стерильний ліофілізований порошок для внутрішньовенних введень та ін'єкцій. Специфічний імунодепресант, що є моноклональними антитілами до α -ланцюгів рецептора до ІЛ-2 (CD25), що експресується на Т-лімфоцитах у відповідь на антигенну стимуляцію. Таким чином, ІЛ-2 не може зв'язатися з рецептором через його блокаду, і проліферація Т-клітин не відбувається.

Блокада рецептора до ІЛ-2 гарантована в разі концентрації активної речовини препарату в сироватці крові понад 0,2 мкг/мл.

Показання. Ефективний при трансплантації як засіб профілактики реакції відторгнення. Апробований під час пересадження нирки в комплексній імунодепресивній терапії разом із циклоспорином і глюкокортикоїдами.

Дозування. Стандартна загальна доза — 40 мг, вводять у два прийоми по 20 мг. Перші 20 мг — за 2 год до трансплантації, наступні — через 4 дні після неї. У разі розвитку реакції відторгнення другу дозу не вводять.

Сумарна доза симулекту, за спостереженнями, варіює від 15 до 150 мг. Відповідно до експериментальних даних, препарат зв'язується тільки з лімфоцитами і макрофагами/моноцитами. *In vitro* мутагенного ефекту не виявлено.

Немає даних про призначення дітям віком до 2 років.

Препарат безпечний, нетоксичний.

Побічні явища. Можуть спостерігатися інфекції сечовивідних шляхів, закрп, нудота, набряки, анемія, головний біль, гіперкаліємія.

Симулект рідко застосовують з азатиоприном, у комбінації з імунодепресантами можлива надмірна імунодепресія.

Зрештою варто коротко визначити основні механізми, що є мішенями під час впливу застосовуваних сьогодні імунодепресивних препаратів:

1. Пригнічення кальцієвого обміну, що призводить до порушення продукції ІЛ-2 Т-клітинами, — циклоспорин, FK-506 (такролімус).

2. Пригнічення синтезу нуклеотидів, зниження мітозу і кло-нальної експансії, що розвивається селективно в лімфоцитах під впливом мікофенолату мофетилу або неселективно під впливом азатиоприну.

3. Пригнічення функції ТАГРР — моноклональні анти-CD3-антитіла.

4. Порушення передачі сигналу від ІЛ-2 в ядро клітини за рахунок пригнічення рапаміцином його зв'язування з рецепторами до ІЛ-2.

5. Множинний механізм впливу, характерний для глюкокорти-коїдів і поліклональних антилімфоцитарних глобулінів.

6. Адгезивні молекули — інтегрини і селектини, гліколізація яких може бути пригнічена під впливом мікофенолату мофетилу.

7. Тирозинкінази, що асоціюються, наприклад, із ТАГРР або з цитокінами, або з іншими рецепторами, можуть бути пригнічені, зокрема лєфлюномідом.

Необхідно пам'ятати, що для будь-якого імунодепресивного агента характерні три типи ефектів, які необхідно враховувати клініцисту, що застосовує в своїй роботі імунодепресивні препарати:

1) імунодепресивна дія, тобто той терапевтичний ефект, що намагаються одержати, призначаючи хворому той або інший препарат;

2) неіммунна токсичність препарату, зумовлена його хімічною структурою (наприклад, нефротоксичність циклоспорину або FK-506). Цей тип впливу препаратів необхідно враховувати під час тривалого призначення підтримувальної імунодепресивної терапії як після трансплантації, так і при аутоімунній патології;

3) неадекватне пригнічення імунної відповіді, що сприяє розвитку вторинного імунодефіциту, і, як наслідок, спричинює інфекційні ускладнення або пухлини.

Як резюме наводимо табл. 62, що містить коротку інформацію про сучасні імунодепресивні препарати.

ІНТЕРФЕРОНИ

Найпоширеніші лікарські форми α -ІНФ:

Лейкоцитарний людський інтерферон — природний препарат, який застосовують у вигляді крапель для лікування і профілактики грипу

Таблиця 62. Характеристика імунодепресивних препаратів

| Препарат | Механізм дії | Примітки (використання, крім трансплантології) |
|--|--|---|
| Кортико- стероїди | Пригнічує: продукцію прозапальних цитокінів; індукцибельну фосфоліпазу A ₂ ; індукцибельну циклооксигеназу; індукцибельну синтетазу NO; адгезивні молекули. Посилює: продукцію ІЛ-10; експресію антагоніста рецептора до ІЛ-1 | Див. розділ 45 |
| Азатиоприн (імуран) | Алкілувальний агент, пригнічує проліферацію клітин, у тому числі лімфоцитів, за рахунок зниження рівня аденозину | Дає мутагенний ефект |
| Циклоспорин А (Сандіmun, Сандіmun Неорал) | Пригнічує продукцію ІЛ-2. Циклофілін + циклоспорин → кальцинейрин - кальмодуліновий комплекс → пригнічення фосфорилування транскрипції гена ІЛ-2 | Нефро-, гепато- і нейротоксичний. Застосовують для лікування хворих з аутоімунною патологією, бронхіальною астмою |
| FK-506 (програф) | Пригнічує продукцію ІЛ-2. Імунофілін (білок ФКБП-12) + FK-506, пригнічення фосфорилування транскрипції гена ІЛ-2 | Те саме |
| Рапаміцин (циклічний макролід) | Блокує етап зв'язування ІЛ-2 з рецептором до ІЛ-2 | Те саме |
| Мікофенолату мофетил (cellcept) | Пригнічує: утворення пуринів за рахунок інгібіції інозинмонофосфатдегідрогенази; експресію адгезивних молекул. Чинить порівняно специфічний антипроліферативний вплив на Т- і В-лімфоцити | Випробовують при аутоімунних захворюваннях |
| Мізорибін (брединін) | Інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, але, на відміну від мікофенолату мофетилу, має менш виражену селективність | Дає мутагенний ефект |
| Натрію бреквінар | Синтетичний антиметаболіт, пригнічує синтез піримідинів за рахунок інгібіції дегідрооротатдегідрогенази. Дія неселективна | Випробовували при аутоімунних уветах. Виражена протипухлинна активність |

| Препарат | Механізм дії | Примітки (використання, крім трансплантології) |
|---------------------------------------|---|--|
| Дезоксиспер- гуалін (спермідин) | Гуанідиновий аналог загального поліаміда спермідину. Пригнічує: дозрівання Т- і В-лімфоцитів; пригнічує функцію АПК | Випробовували у хворих на РА. Добре переноситься хворими |
| Лефлюномід | Пригнічує фосфорилування тирозину. Блокує етап зв'язування ІЛ-2 із рецептором до ІЛ-2 | Випробовували у хворих на РА |

й ГРВІ. Випускають у формі сухого порошку в ампулах по 2 мл. Доза — по 5 крапель у кожен носовий хід 2 рази на день.

Егіферон (Угорщина) — суміш підтипів α -ІНФ, одержуваних після оброблення лейкоцитів людини вірусом Сендай. Випускають в ампулах по 3 000 000 МО або у вигляді мазі в тубах по 2 г. Призначено для ін'єкцій або місцевого використання.

Показання. Гостра і хронічна форми вірусного гепатиту В; герпетичні ураження рогівки, губ, статевих органів; оперізувальний герпес.

Побічні явища. У разі тривалих курсів із застосуванням значних доз можливий розвиток транзиторної тромбоцитопенії.

Велферон (Англія) — людський лімфобластний інтерферон, суміш підтипів α -ІНФ, продукується лімфобластними клітинами, зараженими вірусом Сендай.

Випускають у флаконах у вигляді стерильного ліофілізованого препарату з активністю 3 000 000 МО.

Показання. Вірусні гепатити; ВІЛ-інфекція; папіломатозні вірусні захворювання.

Побічні явища: можливий грипоподібний синдром, вираженість якого залежить від дози.

Лаферон (Україна) — генно-інженерний людський рекомбінантний α -2b-ІНФ. Отриманий за допомогою фагозалежної генно-інженерної біотехнології.

Випускають в ампулах у вигляді сухого ліофілізованого порошку по 1 000 000 МО і 3 000 000 МО. Розчиняється в дистильованій воді для ін'єкцій.

Показання. Застосовують у комплексній терапії дорослих і дітей з такими захворюваннями, як гострий і хронічний вірусний гепатит В; гострі вірусні, бактеріальні і змішані інфекції; гострі і

хронічні септичні захворювання вірусної і бактеріальної етіології, включаючи септичні стани; герпетичні інфекції різної локалізації: оперізувальний герпес, шкірні герпетичні висипання, генітальний герпес, герпетичний кератокон'юнктивіт і кератоувеїт; папіломатоз гортані; розсіяний склероз; злоякісні пухлини; меланоми шкіри й ока; рак нирки, сечового міхура, яєчника, молочної залози, саркома Капоші, мієломна хвороба.

Дозування.

Гострий вірусний гепатит В: внутрішньом'язово по 1 000 000 МО (у тяжких випадках — по 2 000 000 МО) 2 рази на добу протягом 10 днів. Курс можна продовжити до 2—3 тиж (за показаннями) або вводити по 1 000 000 МО 2 рази на тиждень протягом кількох тижнів.

Хронічний вірусний гепатит В: внутрішньом'язово по 3 000 000—4 000 000 МО 3 рази на тиждень протягом 2 міс.

ГРВІ в дітей: інтраназально по 4—6 крапель у носові ходи 3—6 разів на день протягом 3—5 днів; для новонароджених — 20 000—50 000 МО/мл, для дітей віком понад 28 діб — 100 000 МО/мл. Можна ввести в носові ходи (по черзі) турунди з вати, змочені лафероном, на 10—15 хв.

ГРВІ в дорослих: інтраназально по 0,25 мл (100 000 МО/мл) у носові ходи 6—8 разів на день, підігріти до температури тіла.

Гострий діарейний синдром у новонароджених: параректально щоденні мікроклізми по 100 000 МО протягом 3—7 днів.

Гострі кишкові інфекції в дітей віком понад 28 діб: парентерально в дозі 10 000 МО/кг 3 рази через 48 год.

Гнійно-септичні стани, перитоніт: внутрішньовенно по 2 000 000—4 000 000 МО на добу, одноразово. Курс — 12 000 000—16 000 000 МО. Можливе ендолімфатичне введення.

Герпетичні інфекції: а) оперізувальний герпес — щодня 1 000 000 МО внутрішньом'язово + 2 000 000 МО в 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду підшкірно в декілька точок навколо зони запалення протягом 5—7 днів; б) шкірні герпетичні висипання — щоденно внутрішньом'язово або підшкірно навколо ділянки висипу в дозі 2 000 000 МО, можна застосовувати аплікації на герпетичні форми; в) генітальний герпес — щодня внутрішньом'язово 2 000 000 МО в поєднанні з аплікаціями на ділянку висипань; г) герпетичний кератокон'юнктивіт — розчин 1 000 000 МО в 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду закапувати в кон'юнктиву ока по 2—3 краплі через кожні 2 год протягом 7—10 днів, у разі поліпшення — закапувати рідше.

Папіломатоз гортані: внутрішньом'язово або перифокально в ділянку гортані 100 000—150 000 МО/кг на день протягом 20—25 днів. Курси повторювати з інтервалом 1—1,5 міс протягом 6 міс, потім через 2—3 міс — ще 6 міс. Поєднати з ретиноїдами (А-вітамінотерапія).

Розсіяний склероз: внутрішньом'язово 1 000 000 МО 2—3 рази на добу протягом 10—15 днів, потім 1 000 000 МО на тиждень протягом 6 міс.

Злоякісні пухлини: а) меланома шкіри — внутрішньом'язове введення по 3 000 000 МО на добу протягом 10 днів, курси повторювати кожні 1,5 міс протягом 6 міс, ендолімфатичне введення по 3 000 000 МО 4 рази через 48 год з наступним уведенням по 1 000 000 МО протягом 4 днів щомісяця; б) рак нирки — внутрішньом'язово по 3 000 000 МО на день протягом 10 днів, повторні курси кожні 3—5 тиж протягом 6 міс, потім — кожні 1,5—2 міс протягом року; в) рак сечового міхура — 5 000 000—10 000 000 МО внутрішньоміхурово 3—6 інстиляцій, на курс — 30 000 000 МО. Повторювати кожні 2—3 міс протягом 1—2 років; г) рак яєчника — 5 000 000 МО внутрішньоочеревинно під час операції і потім 5 днів — у дренаж. Далі внутрішньом'язово по 3 000 000 МО протягом 10 днів між курсами хіміотерапії (усього 2 курси лаферону). Загальна доза — 90 000 000 МО на день протягом 10 днів, повторюють кожні 2—3 міс протягом 1—1,5 року; д) рак молочної залози — внутрішньом'язово 3 000 000 МО на день протягом 10 днів. Повторні курси — кожні 1,5—2 міс протягом року, потім 2—3 міс. Чергувати з курсами хіміо- або променевої терапії; е) саркома Капоші — по 3 000 000 МО на день протягом 10 днів, повторні курси — 1 раз на місяць протягом 6 міс. Лікування поєднують із монохіміотерапією проспидином; є) мієломна хвороба — 3 000 000 МО на день протягом 10 днів курсами через 1,5—3 міс 4—6 разів на рік. Отже, при злоякісних новоутвореннях лаферон в основному вводять курсами по 3 000 000 МО на день протягом 10 днів, а курси повторюють протягом 1—2 років.

Останнім часом з'явилися дані про ефективність лаферону в лікуванні хворих на хронічний уrogenітальний хламідіоз.

Протипоказання. Тривале застосування лаферону у високих дозах (3 000 000 МО і більше); при алергійних захворюваннях і в період вагітності.

Побічні явища. Спочатку можливий короткочасний озноб, частіше в разі введення підвищених доз препарату. У період тривалих курсів іноді відзначають лейко- і тромбоцитопенію. Може розвинутися симптомокомплекс, що переходить у синдром підвищеної стомлюваності.

Інτροн А (США) — рекомбінантний α -2b-ІНФ. Створений на основі гена ІНФ- α -2b, що домінує в людській популяції. Завдяки цьому до нього не синтезуються нейтралізуючі антитіла, що забезпечує його стійкий терапевтичний ефект.

Випускають у вигляді ліофілізованого порошку у флаконах по 1 000 000, 3 000 000, 5 000 000, 10 000 000 або 30 000 000 МО. Використовують для внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньотканинного та внутрішньоміхурового введення.

Показання. Хронічний гепатит В, С, D (дельта); ларингопапіломатоз; волосатоклітинний лейкоз; хронічний мієлолейкоз; множинна мієлома; неходжкінська лімфома; саркома Капоші; нирковоклітинна карцинома; рак яєчників; злоякісна меланома; поверхневий рак сечового міхура; гострокінцева конділома; грипоподібний мікоз; базальноклітинна карцинома; старечий кератоз.

Дозування.

Хронічний гепатит С: по 3 000 000 МО 3 рази на тиждень підшкірно або внутрішньом'язово протягом 3—6 міс; критерієм є повна нормалізація рівня печінкової АЛТ.

Хронічний гепатит В: по 5 000 000 МО підшкірно або внутрішньом'язово щодня або по 10 000 000 МО 3 рази на тиждень протягом не менше ніж 16 тиж. Усього на курс — 30 000 000—35 000 000 МО. Критерієм є зниження маркерів HBsAg. За відсутності поліпшення після 3—4 міс лікування питання про призначення препарату варто переглянути.

Хронічний гепатит D: по 5 000 000 МО/м² поверхні тіла підшкірно 3 рази на тиждень або щодня протягом не менше ніж 3—4 міс.

Ларингопапіломатоз: по 3 000 000 МО/м² поверхні тіла підшкірно 3 рази на тиждень після хірургічної лазеротерапії протягом 6 міс і більше.

Волосатоклітинний лейкоз: по 2 000 000 МО/м² поверхні тіла підшкірно або внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 1—2 міс.

Хронічний мієлолейкоз: 4—5 000 000 МО/м² поверхні тіла підшкірно щодня або 3 рази на тиждень.

Множинна мієлома: 1 000 000 МО/м² поверхні тіла підшкірно 3 рази на тиждень, збільшуючи щотижня до максимально переносимої (5 000 000—10 000 000 МО/м² 3 рази на тиждень).

Саркома Капоші: 50 000 000 МО/м² поверхні тіла щотижня протягом 5 днів поспіль шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв. Після 9-денної перерви курс повторюють. Схема лікування необмежена за часом.

Злоякісна меланома: після хірургічного лікування по 20 000 000 МО/м² поверхні тіла внутрішньовенно 5 разів на тиждень протягом 4 тиж зі зниженням дози до 10 000 000 МО/м², що вводять підшкірно 3 рази на тиждень протягом 48 тиж. Також у вигляді мегадоз (15 000 000 МО/м²) застосовують у поєднанні з хіміотерапією 5 разів на тиждень протягом 3 тиж.

Гострокінцева конділома: вводять у вигляді ізотонічного розчину (10 000 000 МО в 1 мл стерильної води для ін'єкцій) — обколюють конділоми біля основи 3 рази на тиждень протягом 3 тиж із попереднім обробленням місця введення спиртовим розчином. Водночас обколюють не більше ніж 5 елементів. Максимальна доза на тиждень не повинна перевищувати 15 000 000 МО.

Базальноклітинна карцинома: застосовують ізотонічний розчин препарату (розведення до концентрації 10 000 000 МО в 1 мл стерильної води для ін'єкцій). Ділянки ураження перед уведенням препарату обробляють спиртом. У дрібні вогнища вводять 1,5 000 000 МО (0,15 мл розчину) 3 рази на тиждень протягом 3 тиж; у великі (понад 2 см у діаметрі) — по 0,5 000 000 МО/см² поверхні тіла 3 рази на тиждень протягом 3 тиж.

Поверхнева форма раку сечового міхура: вводять 100 000 000 МО інтрону А внутрішньоміхурово 1 раз на тиждень протягом 12 міс, а потім 1 раз на місяць протягом року.

Треба зауважити, що, на відміну від α -2a-ІНФ, препарат інтрон А показаний для лікування солідних пухлин завдяки його низькій здатності спричинювати утворення нейтралізуючих антитіл.

Побічні явища: гарячка, швидка стомлюваність і головний біль, які зазвичай пов'язані з дозою і швидко зникають після завершення терапії.

Досвід застосування інтрону А в дітей поки обмежений.

Як і всі препарати інтерферону, інтрон А варто призначати в першу добу після розведення. Зберігати за температури 2—8 °С.

У разі застосування інтрону А в гематології відзначено позитивні результати при лікуванні рефрактерних до загальноприйнятої терапії хворих із множинною мієломою, неходжкінською лімфою, лімфою шкіри. При волосатоклітинному лейкозі спостерігалася тривала ремісія у 89—100 % хворих. Отримано обнадійливі результати лікування хворих з аутоімунною тромбцитопенічною пурпурою.

Деякі генно-інженерні види лейкоцитарного інтерферону отримано в результаті вбудовування в плазмідну бактерій гена «а». Ці препарати відповідно позначають як α -2a-ІНФ. До них належать наступні.

Реаферон (Росія) — рекомбінантний α -2a-ІНФ. Отримано в процесі культивування бактеріального штаму *Pseudomonas spp.*

Випускають у вигляді ліофілізованого порошку в ампулах по 1 000 000 МО. Призначено для внутрішньом'язового, субкон'юнктивального і місцевого застосування.

Дозування. Призначають при вірусних герпетичних ураженнях — по 1 000 000 МО 10 разів на курс; при хронічному гепатиті В — 3 000 000 МО по 10–15 ін'єкцій курсами через 1 міс; при злоякісних пухлинах (рак сечового міхура, лейкоз) дозу збільшують до 10 000 000 МО. Препарат вводять внутрішньом'язово.

Віферон (Росія) — рекомбінантний α -2a-ІНФ. Випускають у вигляді супозиторіїв по 250 000 МО і 500 000 МО. Призначають при тяжких бактеріальних процесах по 1 000 000 МО на добу протягом 5 днів (2–3 курси), при герпетичній, хламідійній і цитомегаловірусній інфекціях — по 1 000 000 МО на день протягом 10 днів, далі — 3 рази на тиждень протягом 3–12 міс.

Реальдирон (реферген; Литва) — ліофільно висушений препарат людського рекомбінантного α -ІНФ, стабілізованого поліглюкіном (реальдирон) або альбуміном (реферген). Випускають в ампулах по 1 000 000, 3 000 000, 6 000 000, 10 000 000 і 18 000 000 МО.

Показання такі самі, що й для реаферону.

Роферон-А (Швейцарія) — рекомбінантний α -2a-ІНФ. При хронічному активному гепатиті В призначають по 4,5 000 000 МО підшкірно або внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 6 міс; при злоякісних процесах (рак нирки, Т-клітинна лімфома шкіри) мінімальна доза становить 3 000 000 МО, її поступово збільшують до мегадоз (18 000 000–36 000 000 МО на добу). Курс лікування триває мінімум 10–12 тиж.

Віаферон (Україна) належить до α -ІНФ. Випускають в ампулах по 1 000 000 МО і у флаконах по 1 000 000, 2 000 000 і 3 000 000 МО. Розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду із розрахунку 1 000 000 МО в 1 мл. Застосовують у вигляді ін'єкцій — внутрішньом'язових, субкон'юнктивальних та інтраназально.

Показання: ГРВІ; герпетичні ураження шкіри, слизових оболонок статевих і внутрішніх органів; вірусні й хламідійні ураження шкіри, слизових оболонок порожнини рота; гострі й персистувальні гепатити; цитомегаловірусна інфекція; онкологічні захворювання — ювенільні папіломи гортані, генітальні бородавки, солідні пухлини (рак легенів, нирки), хронічний мієлолейкоз і волосатоклітинний лейкоз, гострий лейкоз.

β -ІНФ синтезуються фібробластами. Для них характерні такі ефекти:

1. Активізація Т-лімфоцитів із посиленням синтезу ними γ -ІНФ.

2. Стимуляція синтезу клітинами мікроглії і макрофагами ПНФ- α і ІЛ-1.

Відомі наступні види β -ІНФ.

Ферон (Японія) — природний β -ІНФ людини. Випускають у флаконах по 1 000 000 і 3 000 000 МО. Застосовують при вірусних пневмоніях, вірусному гепатиті В та герпетичній інфекції; апробований на ВІЛ-інфікованих (результати позитивні).

Фрон (Італія) — природний людський β -ІНФ. Отримано шляхом суперіндукції людських фібробластів стимуляцією Poly IC у присутності інгібіторів обмінних процесів. Потім препарат піддають очищенню та концентрують.

Випускають у флаконах по 1 000 000 і 3 000 000 МО, а також у вигляді мазі по 5 г.

Показання. Призначають при ураженні вірусами герпесу (зокрема генітальні кондиломи); хронічному гепатиті В, С (ні А, ні В); пухлині шийки матки, лейкозі.

Дозування. При герпетичних процесах — по 2 000 000 МО протягом 10 днів; при гепатитах — по 8 000 000—10 000 000 МО тричі на день, тривалість курсу — до 6 міс.

Протипоказання. Хронічний вірусний гепатит із прогресуючим некомпенсованим цирозом печінки.

Проведено клінічні дослідження з порівняльного ефекту препаратів β -ІНФ в лікуванні розсіяного склерозу, де вони вважаються ефективним засобом лікування завдяки їхній здатності посилювати проліферацію клітин мікроглії. Було доведено істотний позитивний вплив препаратів Betaseron і Rebif, ефективність препарату ANOVEX виявилась обмеженою.

На особливу увагу заслуговують γ -ІНФ, які продукуються Т-лімфоцитами (зокрема Th1). Ці препарати підвищують експресію молекул HLA класу II на клітинах мікроглії і макрофагах, унаслідок чого посилюється їхня здатність до презентації антигенів. Цим пояснюється позитивний ефект γ -ІНФ при запальних процесах.

Відомі поодинокі препарати рекомбінантного γ -ІНФ.

Імукін (Германія) вирізняється значною активністю порівняно з α - і β -ІНФ. Призначають практично при всіх захворюваннях вірусної етіології, при злоякісних процесах, алергії (знижує синтез IgE), тяжких бактеріальних інфекціях. Випускають в ампулах по 3 000 000 МО.

Інтерферонлаген (Литва) — людський рекомбінантний γ -ІНФ. Випускають в ампулах по 1 000 000 і 3 000 000 МО.

Показання. РА і СЧВ.

Протипоказання. Алергійні реакції. Не рекомендується вагітним і жінкам, які годують груддю.

Побічні явища. Грипоподібний синдром, для зменшення проявів якого доцільне приймання парацетамолу.

У клінічній практиці дуже добре себе зарекомендував *лейкінферон* (Росія) — найефективніший препарат із групи інтерферонів для лікування гнійно-септичних ускладнень. Це цитокін, що містить інтерлейкіни, α -ІНФ і ПНФ.

Призначають по 10 000 МО внутрішньом'язово 2 рази на день протягом 10 днів як мінімум. Справляючи протиінфекційну та імуномодульну дію за рахунок активації синтезу цитокінів (у тому числі інтерферонів) Т-лімфоцитами, лейкінферон сприяє швидкій нормалізації клініко-лабораторних показників, прискорює видужання, сприяє нормалізації імунограми. Відзначено високу ефективність препарату під час лікування багатьох злоякісних новоутворень.

ЕНТЕРОСОРБЕНТИ

Останніми роками дедалі гострішою й актуальнішою стає проблема ендогенної інтоксикації (ендотоксикоз).

Відповідно до сучасних уявлень, ендотоксикоз є складним, багатофакторним патологічним процесом, який ґрунтується на системній гіпоксії тканин з усіма її складними метаболічними наслідками.

Ендогенна інтоксикація супроводжується підвищеною альтерацією тканин, посиленими процесами катаболізму, недостатністю функції печінки і нирок, розладами в системі макро- і мікроциркуляції, порушеннями водно-сольового, білкового й інших видів обміну.

Серед кінцевих продуктів метаболізму, потенційно небезпечних через розвиток ендотоксикозу, виділяють аміак, білірубін, жовчні кислоти, залишковий азот, сечовину, креатинін. Вплив на клітину пошкоджувального агента незалежно від його природи призводить до зміни властивостей її мембрани, що спричинює порушення внутрішньоклітинного гомеостазу і виділення токсичних продуктів порушеного метаболізму в інтерстиційний простір і загальний кровотік.

Дослідження останніх років показали, що відповідною реакцією організму на uszkodження і дію токсинів є вивільнення біологічно активних речовин, медіаторів неспецифічного запалення — гістаміну, серотоніну, плазмових і тканинних кінінів, простагландинів, лейкогрієнів, лізосомних ферментів, анафілотоксинів тощо. Це підвищує

проникність судин мікроциркуляторного руслу, спричинюючи грубі мікроциркуляторні розлади, що в свою чергу зумовлює гіпоксію тканин і порушення тканинного обміну. Циркуляторно-метаболічна гіпоксія, що розвивається таким чином, зумовлює локальну інтенсифікацію пероксидного окиснення ліпідів. Отже, тканинна гіпоксія лежить в основі ендотоксикозу, що є головним фактором клініки і патогенезу цілої низки захворювань — аутоімунних, інфекційних, гострих і хронічних захворювань печінки і нирок, сепсису тощо.

Тому дуже актуальними стають пошуки оптимальних засобів і методів детоксикації. З цією метою було створено своєрідну галузь детоксикаційних заходів — екстракорпоральне очищення крові. Однак ці методи (зокрема гемосорбція) мають низку серйозних протипоказань, технічно складні, нерідко супроводжуються побічними ефектами й ускладненнями, а на пізнішому етапі процесу неефективні, спричинюють негативні зрушення з боку мітохондрій і лізосомної системи печінки.

Одним із найпростіших і водночас досить результативним методом детоксикації є ентеросорбція.

Ентеросорбція — це метод, заснований на зв'язуванні і виведенні з травного тракту з лікувальною або профілактичною метою ендогенних і екзогенних речовин, надмолекулярних структур і клітин.

Ентеросорбенти — лікувальні препарати різної структури, що здійснюють зв'язування екзо- й ендогенних речовин у травному тракті шляхом адсорбції, абсорбції, іонообміну, комплексоутворення.

Класифікація сучасних ентеросорбентів ґрунтується на декількох принципах: лікарська форма, структура, природа матеріалу, вид взаємодії сорбівних матеріалів (сорбентів) і зв'язаної речовини (сорбіту).

Класифікація ентеросорбентів

1. *За лікарською формою та фізичними властивостями:*

- а) гранули (СКНП, АДБ, СКТ-6АВЧ);
- б) порошок (ентеросорб, хітин, холестирамін, каолін, карболен);
- в) таблетки (карболен, АУВ, «Дністер», гастросорб, лікувальний лігнін);
- г) пасти, гелі, суспензії, колоїди (ентеродез, поліфепан-паста, алмагель);
- д) волокна (вален — експериментальні зразки);
- е) інкапсульовані матеріали;
- є) харчові добавки (пектини, мікрокристалічна целюлоза, хітин, хітозан).

2. *За хімічною структурою:*

- а) активоване вугілля;
- б) силікагелі;
- в) цеоліти;
- г) алюмогель;
- д) алюмосилікати;
- е) окисні й інші неорганічні сорбенти;
- є) харчові волокна;
- ж) органо-мінеральні та композиційні сорбенти.

3. *За механізмом сорбції:*

- а) адсорбенти;
- б) абсорбенти;
- в) іонообмінні матеріали;
- г) сорбенти з поєднаними механізмами взаємодії;
- д) сорбенти з каталітичними властивостями.

4. *За селективністю:*

- а) селективні монофункціональні;
- б) селективні бі-, поліфункціональні;
- в) неселективні.

Основні медичні вимоги до ентеросорбентів. Сучасні ентеросорбенти мають відповідати наступним критеріям:

1. Не бути токсичними. У процесі проходження травним трактом препарати не повинні розщеплюватися до компонентів, які під час усмоктування здатні прямо або опосередковано впливати на органи й системи.

2. Не травмувати слизові оболонки. Треба усунути механічні, хімічні й інші види несприятливої взаємодії ентеросорбентів зі слизовою оболонкою порожнини рота, стравоходу, шлунка і кишок, що призводять до ушкодження органів.

3. Повинні евакуюватися з кишок, не спричинюючи розвиток процесів, які зумовлюють диспептичні явища.

4. Повинні мати високу сорбційну ємність щодо компонентів хімусу, що видаляються; щодо неселективних сорбентів — зведена до мінімуму можливість втрати корисних компонентів.

5. Не повинні зумовлювати десорбцію речовин у процесі евакуації і зміни рН середовища, здатні призвести до несприятливих проявів.

6. Повинні мати зручну фармацевтичну форму препарату без негативних органолептичних властивостей, що дає змогу застосовувати його протягом тривалого часу.

7. Повинен справляти сприятливий вплив або не чинити ніякого впливу на процеси секреції та біоценоз мікрофлори травного тракту.

Пероральне приймання сорбенту передбачає його присутність у порожнині кишки як відносно інертного матеріалу, тобто, реактивні

зміни в тканині кишок повинні бути мінімальними і такими, що стежються під час зміни раціону.

Механізми лікувальної дії ентеросорбентів залежать від виду сорбентів і структури сорбатів (токсинів і ксенобіотиків), шляхів надходження отрут в організм, стадії токсикозу, стану обміну між кров'ю й ентеральним середовищем.

Існує декілька визначень токсичних речовин, які справляють ушкоджувальну дію на організм. До токсинів (отрут) належать речовини, які незалежно від шляху проникнення спричинюють порушення функціонування біологічних систем (гомеостазу) на різних рівнях організації організму. Токсини — це неоднорідні за структурою і природою неорганічні й органічні речовини, продукти життєдіяльності бактерій, рослин і тварин. У кожному конкретному випадку існує різна тропність цих речовин до окремих видів адсорбентів, що необхідно враховувати в разі введення ентеросорбентів. За всіх шляхів проникнення в організм (через травний тракт, шкіру, слизові оболонки, органи дихання) токсини потрапляють у кров і розподіляються по органах і тканинах із можливою альтерацією в зоні проникнення, а також вибірковою дією на певний орган або систему. У процесі розподілу токсичні компоненти в нативному або трансформованому вигляді крізь секрет слизової оболонки, печінки і підшлункової залози надходять у просвіт шлунка і кишок, звідки знову можуть всмоктуватися в кров.

Для багатьох токсичних речовин характерна соматогенна стадія отруєння, коли первинні ушкодження збільшують накопичення в організмі ендогенних токсинів. До них належать: 1) бактеріальні екзо- й ендотоксини, які надходять у кров з ентерального середовища і гнійних вогнищ; 2) кінцеві метаболіти і проміжні продукти обміну речовин у високих концентраціях; 3) біологічно активні речовини різних класів у концентраціях, що перевищують фізіологічні; 4) пероксидні продукти; 5) протеолітичні, ліполітичні й інші види ферментів. Ендогенні продукти також здатні розподілятися між кров'ю, тканинами й ентеральним середовищем відомими шляхами масообміну.

Механізми лікувальної дії ентеросорбції пов'язані з прямим і опосередкованим ефектами.

Сьогордні в клінічній практиці широко застосовують ентеросорбенти різного походження. Як сорбенти частіше використовують харчові волокна (целюлозу, пектин, лігнін), вуглі, силікагелі, органічно-мінеральні й композиційні речовини.

Проводять активну роботу зі створення і практичного застосування комплексних препаратів природного походження. На

фармацевтичному ринку України представлено значну кількість ентеросорбентів.

Ентеросгель. У разі внутрішнього застосування справляє детоксикаційну дію.

Механізм дії: препарат адсорбує з кишкового вмісту і крові (крізьмембранно з капілярів ворсинок слизової оболонки кишок) токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму, інкорпоровані радіонукліди. Усуває прояви токсикозів, поліпшує функцію кишок, печінки, нирок, нормалізує показники крові й сечі, обволікає слизову оболонку шлунка і кишок, запобігає ерозивним процесам і захищає від них. Ентеросгель у кишках не всмоктується.

Показання. Застосовують для дезінтоксикації організму при урологічних захворюваннях (пієлонефрит, полікістоз нирок, нефролітіаз), що супроводжуються хронічною нирковою недостатністю; в разі токсико-інфекційних уражень печінки (токсичний гепатит А й В) і холестази різної етіології, що супроводжуються нирковою недостатністю й алергійними реакціями; при гестозах вагітних; при гастриті зі зниженою кислотністю й ентероколіті, шкірних захворюваннях (діатез, дерматит тощо); у фазу інтоксикації; при гнійно-септичних процесах, що супроводжуються інтоксикацією; діареї; харчових токсикоінфекцій; алкогольному синдромі.

Застосування. Перед прийманням 1 столову ложку ентеросгелю (15 г) розтирають у 30 мл води. Приймають усередину 3 рази на день за 1,5—2 год до їди або через 2 год після вживання їжі чи лікарських засобів. Добова доза препарату для дорослого — 45 г. Тривалість курсу лікування — 7—14 дб.

У разі тяжких форм захворювання протягом перших 3 днів призначають подвійну дозу, а за необхідності (механічна жовтяниця, цироз печінки) можливе тривале (понад 6 міс) застосування препарату.

Особливі вказівки. При гастриті з підвищеною кислотністю під час перших приймань препарату рекомендується за 15—20 хв вживати 1/2 чайної ложки питної соди.

Смекта. Активна речовина — діоктаедричний смектит. Випускають у вигляді сухої речовини для приготування суспензії в пакетиках по 10 або 30 штук в упаковці (1 пакетик містить 3 г активної речовини).

Механізм дії. Смекта — лікарський засіб природного походження, що характеризується високим рівнем плинності своїх компонентів і завдяки цьому — відмінною обволікальною здатністю.

Як стабілізатор слизового бар'єру проникає в слиз і збільшує тривалість його існування, створюючи фізичний бар'єр, що захищає

слизову оболонку травного тракту від негативної дії H^+ -іонів, кишкових мікроорганізмів, їхніх токсинів та інших подразників.

Смекта має виражені сорбційні властивості, що пояснюється її листоподібною структурою. Попри це, ефект набрякання виражений незначно.

Показання. Симптоматичне лікування болю, пов'язаного із захворюваннями стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, кишковою колікою; гостра і хронічна діарея, особливо в дітей.

Застосування. Дорослим звичайно призначають по 3 пакетики на день (розчинити їхній вміст у 1/2 склянки води). Для одержання однорідної суспензії потрібно поступово висипати в рідину порошок, рівномірно його розмішуючи.

Дітям віком до 1 року призначають 1 пакетик на день, від 1 до 2 років — 2 пакетики на день, віком понад 2 роки — 2—3 пакетики на день.

Уміст пакетика розчиняють у дитячому ріжку, розрахованому на 50 мл води, і розподіляють на декілька приймань протягом дня або добре розмішують із яким-небудь напіврідким продуктом (каша, компот, пюре, дитяче харчування).

Побічні явища. В окремих випадках можлива поява закрепу, що зникає після зменшення дози препарату.

Противоказання. Кишкова непрохідність; підвищена чутливість до компонентів препарату.

Особливі вказівки. Адсорбтивні властивості препарату можуть змінювати швидкість і (чи) ступінь всмоктування іншої лікарської речовини. Тому рекомендується давати будь-який інший лікарський засіб до або після приймання смекти. На це треба зважати під час використання будь-якого сорбенту.

Антрален — новий вітчизняний ентеросорбент. За хімічним складом — вуглецевий ентеросорбент з низьким вмістом зольних елементів. Випускають у вигляді таблеток по 0,25 г.

Механізм дії. У разі приймання всередину справляє дезінтоксикаційну дію, нормалізує загальноклінічні та біохімічні показники, знижує рівень білірубину (загального й непрямого), трансаміназ, холестерину, креатиніну, сечовини, підвищує загальний рівень білка. Препарат впливає і на імунну систему: підвищує рівень Т-лімфоцитів, знижує рівень ЦІК.

Отже, антрален дає детоксикаційний (адсорбує токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму) та імуномодульвний ефект.

Показання:

— гострі й хронічні захворювання печінки (гострий і хронічний гепатит, холецистит);

- захворювання нирок (піелонефрит, гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність);
- гострі отруєння;
- алергійні захворювання (алергійний дерматит, поліноз, бронхіальна астма);
- аутоімунні захворювання (РА, СЧВ, розсіяний склероз).

Застосування. Призначають по 3 таблетки 3 рази на день за 1,5 год до їди, запивати 1 склянкою води. В разі виражених проявів захворювання і гострих станів дозу можна збільшити до 5 таблеток 3 рази на день або призначити по 3 таблетки 5 разів на день протягом 2—3 днів, а потім перейти на звичайну дозу.

Протипоказання. Непрохідність кишок.

Особливі вказівки. Хворим зі схильністю до закрепи рекомендують дещо збільшити питний режим, дотримувати дієти зі споживанням клітковини, щодня робити очисні клізми.

Мікотон — новий вітчизняний препарат. Комплекс природних біополімерів, одержуваних із клітинних стінок вищих базидіальних грибів. Складається з хітину в мікрофібрилярній формі (70 %), β -1,3- і β -1,6-глюконатів в амфотерній формі (20 %), меланінових пігментів (10 %).

Механізм дії. Завдяки своєму хімічному складу (наявності макромолекул хітину, глюканів і меланінів) мікотон одночасно справляє комплексну сорбційну, антиоксидантну й імуномодульну дію.

Хітин додає мікотону унікально високих сорбційних властивостей щодо іонів важких металів (Pb, Hg, Bi, Cr) і радіонуклідів (U, Pu, Am, Ca), тому вживання цього препарату дає змогу виводити з організму важкі метали й радіонукліди, не порушуючи його електролітного обміну. Крім того, завдяки великій питомій поверхні мікрофібрил хітину (понад 1000 м² на 1 г матеріалу) мікотон сорбує багато ендотоксинів, що накопичуються внаслідок порушення функцій печінки, нирок, шлунка і кишок.

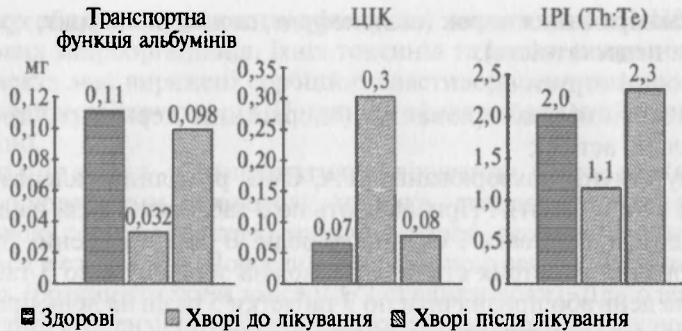
Імуномодульний ефект мікотону пов'язують з дією присутніх у препараті глюканів на макрофаги й Т-лімфоцити.

Меланіни, які містить мікотон, є потужними біопротекторами.

У разі призначення препарату хворим із хронічними захворюваннями печінки відзначалося посилення транспортної функції альбуміну, зниження рівня ЦІК, нормалізація ІРІ (мал. 57).

Показання:

- хронічні захворювання печінки (хронічний вірусний гепатит, цироз);



Мал. 57. Імунотропні ефекти мікотону в хворих з хронічними захворюваннями

- хронічні захворювання нирок (пієло-, гломерулонефрит);
- алергійні захворювання;
- гострі отруєння.

Застосовують також як перев'язувальний матеріал, кровоспинний, знеболювальний і протизапальний засіб, що прискорює загоєння ран, опіків, виразок при гострих отруєннях.

Дозування. Застосовують по 1 чайній ложці на 1/3 склянки води 3 рази на день за 1,5 год до їди. Курс лікування — 10 днів.

Протипоказань не зазначено.

Особливі вказівки. З обережністю вживати особам, які страждають на відкладення каменів у нирках і жовчному міхурі.

Серед інших ентеросорбентів можна відзначити карбоген, енсорал, белосорб, силард тощо.

ДЕЯКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРИНЦИПІВ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

1. Обов'язково варто попередньо оцінювати характер імунних порушень і ступінь їхньої вираженості.

2. Необхідно враховувати, на яку популяцію клітин впливає даний препарат, ступінь і селективність його впливу, його спрямованість (активація, супресія, модуляція).

3. Для досягнення максимального ефекту від призначеного препарату необхідно визначити оптимальну дозу, частоту приймання, шлях введення в організм, час початку лікування залежно від стадії хвороби.

4. Під час оцінювання імунограми і вибору препарату варто зважати на вік хворого, стать, біоритми, нейроендокринні фактори, генетичне тло тощо.

5. Зазвичай імунотропні препарати не застосовують самостійно, а ними доповнюють традиційну терапію. У цьому разі важливо враховувати ефект впливу традиційних лікарських засобів на імунну систему.

6. Вважають, що імунотропні препарати стимулювальної дії переважно не впливають на незмінні імунологічні показники.

7. Профільність дії імунотропних препаратів зберігається при різних захворюваннях, але лише за наявності однотипних імунних розладів.

8. Необхідно враховувати побічні ефекти імунотропних препаратів (наприклад, розвиток агранулоцитозу під час застосування декарису; розвиток стану, подібного до синдрому хронічної втоми, в разі тривалого лікування значними дозами інтерферонів).

9. Можливе одночасне застосування декількох препаратів, що впливають на різні ланки імунної системи.

10. Необхідно одночасно з імунотропними призначати і препарати, що містять вітаміни й мікроелементи, антиоксиданти.

11. Важливим, якщо не обов'язковим, доповненням імунотропної терапії є зниження ступеня ендогенної інтоксикації за допомогою сорбційної терапії.

12. Важливим є визначення відповіді *in vitro* імуноцитів хворих на той або інший імунотропний препарат для прогнозування ефективності його застосування, а також поетапний контроль імунограми.

13. За неможливості провести відповідне імунологічне дослідження імунотропні препарати як виняток можуть бути призначені на підставі клінічних ознак, що свідчать про наявність того чи іншого дефекту в роботі імунної системи.

14. Варто пам'ятати, що виражений клінічний ефект від застосування імуностимулювальних препаратів можна отримати за умови, коли клініко-імунологічний стан хворих найтяжчий.

15. Для вжиття імунореабілітаційних заходів, зменшення кількості рецидивів і хронізації захворювань перед виписуванням з клініки необхідно провести імунологічне обстеження хворого. У разі виявлення значних відхилень від норми, а також з урахуванням анамнезу такому хворому необхідно призначити імунотропне лікування з повторним обстеженням і консультацією в клінічного імунолога через 3 і 6 міс.

АЛЕРГОЛОГІЯ

РОЗДІЛ 33. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЙНИХ РЕАКЦІЙ

За останні два десятиліття частота алергійних захворювань істотно збільшилася, особливо в економічно розвинутих країнах і в країнах із неблагополучною екологічною ситуацією. За прогнозами деяких учених, ХХІ століття стане століттям алергійних захворювань. За нашого часу вже відомо понад 20 тис. алергенів, і їхня кількість продовжує збільшуватися.

Щодо причин підвищення частоти алергійних захворювань сьогодні фігурують різні фактори.

1. Зміна структури інфекційної захворюваності. Прийнято вважати, що в імунній системі людини при народженні в нормі превалює функція Th2. Це пов'язано з особливостями імунних механізмів, що регулюють взаємозв'язки в системі мати — плід у період вагітності. Однак після народження в період дозрівання імунної системи в нормі має відбутися зміна орієнтації в співвідношенні функції Т-лімфоцитів-хелперів на користь посилення функції Th1. Цьому сприяють вірусні й бактеріальні антигени, які, активуючи макрофаги, підтримують продукцію останніми ІЛ-12. У свою чергу ІЛ-12, впливаючи на Th0, зрушує їх диференціацію в бік Th1, що продукують γ -ІНФ і пригнічують функцію Th2. Хоча це і парадоксально звучить, поліпшення якості життя, зниження кількості вірусних і бактеріальних захворювань у дитинстві, в тому числі туберкульозу, призводить до посилення функції Th2 і розвитку алергійних реакцій у майбутньому.

2. Спадкові фактори. Установлено, що генетична схильність до алергії має полігонний характер і включає: а) генетичний контроль посиленої функції Th2 до продукції ІЛ-4 і ІЛ-5; б) генетичний контроль підвищеної продукції IgE; в) генетичний контроль гіперреактивності бронхів.

3. Фактори середовища. Останніми роками доведено, що вихлопні гази, тютюновий дим за рахунок вмісту в них таких політантів, як NO₂, SO₂ або NO, посилюють функцію Th2 і продукцію IgE. Крім того, впливаючи на епітеліальні клітини повітропровідних шляхів, вони сприяють їхній активації і продукції протизапальних цитокінів

(ІЛ-8, ПНФ- α , ІЛ-6), що в свою чергу справляють токсичну дію на епітеліальні клітини, зумовлюючи розвиток алергійного запалення.

Що ж таке алергія? У чому принципова особливість її фундаментальних механізмів і клінічних проявів?

Сьогодні алергію прийнято розглядати як прояви підвищеної чутливості імунної системи організму до алергену (антигену) в разі повторного з ним контакту. Клінічно це характеризується ушкодженням у першу чергу тих тканин організму, крізь які проникає алерген: слизової оболонки бронхів, травного тракту, носової порожнини, шкіри, сполучної оболонки ока. Уперше термін “алергія” було запропоновано в 1906 р. австрійським педіатром К. Пірке для визначення змін реактивності, які він спостерігав у дітей при сироватковій хворобі й інфекційних захворюваннях. К. Пірке писав: “Вакцинований ставиться до вакцини, сифілітик — до збудника сифілісу, туберкульозний — до туберкуліну, той, який отримав сироватку, — до останньої інакше, ніж індивідуум, який не зустрічався з цими антигенами колись. Він, однак, дуже далекий від стану нечутливості. Усе, що ми можемо про нього сказати, — це те, що його реактивність є зміненою. Для цього загального поняття зміненої реактивності я пропоную термін “алергія” (від грец. *allo* — інший; *ergon* — дія)”.

Отже, вже на самому початку розвитку вчення про алергію було помічено принципові моменти, умови появи зміненої реактивності, які пізніше стали трактувати як стадії прямої алергійної реакції:

1. Наявність первинного контакту імунної системи організму з алергеном (антигеном).

2. Наявність певного проміжку часу для зміни реактивності розвитку імунної відповіді, що в цьому контексті розуміють як появу сенсibilізації; завершується утворенням антитіл і (або) цитотоксичних сенсibilізованих Т-лімфоцитів.

3. Наявність повторного контакту з тим самим (специфічним) алергеном-антигеном.

4. І нарешті, розвиток характерних клінічних проявів, які ґрунтуються на тих або інших ефекторних імунних механізмах, про які згадувалося в загальній частині цієї книги, — тобто, розвивається власне алергійна реакція, дія, що призводить до ушкодження.

На підставі викладеного вище сьогодні визначають три стадії прямої алергійної реакції.

I. *Імунна стадія* триває від моменту первинного контакту імунної системи з алергеном до розвитку сенсibilізації.

II. *Патохімічна стадія* розвивається при повторному контакті імунної системи зі специфічним алергеном і характеризується вивільненням значної кількості біологічно активних речовин.

III. *Патофізіологічна стадія* характеризується порушенням функціонування клітин і тканин організму аж до їхнього ушкодження під впливом біологічно активних речовин, виділених імунною системою під час патохімічної стадії.

Можна говорити і про існування IV стадії — клінічної, що завершує патофізіологічну та є її клінічним проявом.

Таким чином, варто пам'ятати, що імунна система організму, розвиваючи імунну відповідь, реалізуючи гуморальні й клітинні реакції як захисні, спрямовані на підтримку імунного гомеостазу, в деяких випадках може спричинювати пошкодження власних клітин, тканин. Такі реакції, за історично сформованою традицією, називають алергійними, або реакціями гіперчутливості. Проте навіть у разі розвитку пошкодження алергійні реакції також розглядають як захисні, що сприяють локалізації алергену, який потрапив до організму, і його наступному видаленню з організму.

Усі реакції гіперчутливості, залежно від тривалості періоду між початком контакту сенсibilізованого організму з антигеном і появою зовнішніх (клінічних) проявів алергійної реакції, умовно поділяють на три типи.

1. *Алергійні реакції негайного типу* (гіперчутливість негайного типу — ГНТ) розвиваються протягом 15—20 хв (або раніше).

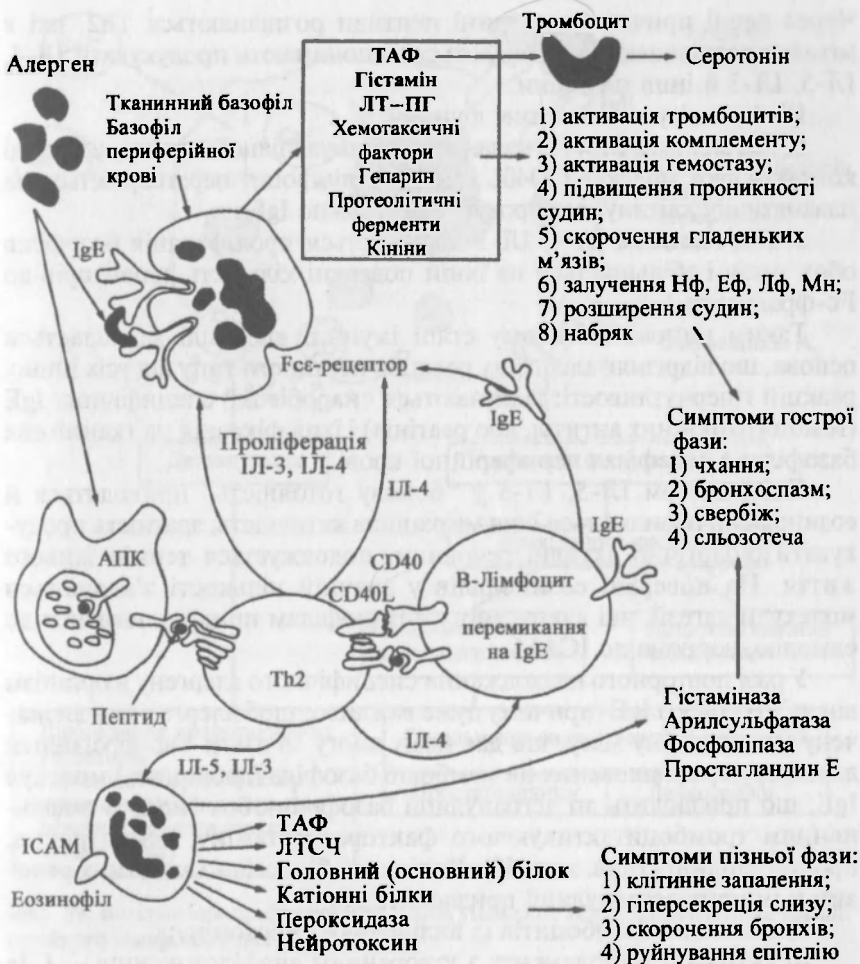
2. *Пізні (відстрочені) алергійні реакції ГНТ* розвиваються протягом 4—6 год.

3. *Алергійні реакції уповільненого типу* (гіперчутливість уповільненого типу — ГУТ) розвиваються протягом 48—72 год.

Сьогодні найчастіше застосовують класифікацію реакцій гіперчутливості за Джелом і Кумбсом (1964), що передбачає чотири типи. Останніми роками цю класифікацію доповнено п'ятим типом. Механізм реакції гіперчутливості I, II, III і V типів ґрунтується на взаємодії антигену з антитілами; реакції гіперчутливості IV типу залежать від присутності в організмі сенсibilізованих лімфоцитів, на поверхні яких розташовані структури, що специфічно розпізнають антиген. Нижче наведено характеристику різних типів реакцій гіперчутливості.

I. Анафілактичний тип реакцій гіперчутливості. Зумовлений утворенням особливого типу антитіл, що належать до IgE і мають високу спорідненість (афінність) до тканинних базофілів і базофілів периферійної крові. Ці антитіла називають ще гомоцитотропними завдяки їх здатності фіксуватися на клітинах того самого виду тварин, від якого їх отримано. На мал. 58 наведено схему розвитку алергійної реакції негайного типу (анафілактичної).

У разі первинного потрапляння алергену в організм він захоплюється АПК (макрофагами, В-лімфоцитами, дендритними кліти-



Мал. 58. Схема механізмів розвитку алергійної реакції негайного типу:

АПК — антигенпрезентувальна клітина; ЛТ — лейкотрієни; ПГ — простагландини; ТАФ — тромбоцитарноактивуючий фактор; ІСАМ — адгезивна молекула міжклітинної взаємодії; Нф — нейтрофіли; Еф — еозинофіли; Лф — лімфоцити; Мн — моноцити

нами) і піддається перетравлюванню (процесингу). Унаслідок перетравлювання під впливом лізосомних ферментів з алергену утворюється певна кількість пептидів, що завантажуються в пептид-зв'язувальні борозенки молекул ГКГ, транспортуються на поверхню АПК і презентуються для розпізнавання Т-лімфоцитам-хелперам.

Через певні причини алергенні пептиди розпізнаються Th2, які в момент розпізнавання активуються та починають продукувати ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-3 й інші цитокіни.

ІЛ-4 реалізує дві важливі функції:

1. Під впливом ІЛ-4 і за наявності костимуляційного сигналу у вигляді контакту двох молекул CD40L і CD40 В-лімфоцит перетворюється на плазматичну клітину, що продукує переважно IgE.

2. Під впливом ІЛ-4, ІЛ-3 посилюється проліферація базофілів обох типів і збільшується на їхній поверхні кількість рецепторів до Fc-фрагмента IgE.

Таким чином, на цьому етапі імунної відповіді закладається основа, що відрізняє алергійну реакцію негайного типу від усіх інших реакцій гіперчутливості: відбуваються “наробіток” специфічних IgE (гомocитотропних антитіл, або реагінів) і їхня фіксація на тканинних базофілах і базофілах периферійної крові.

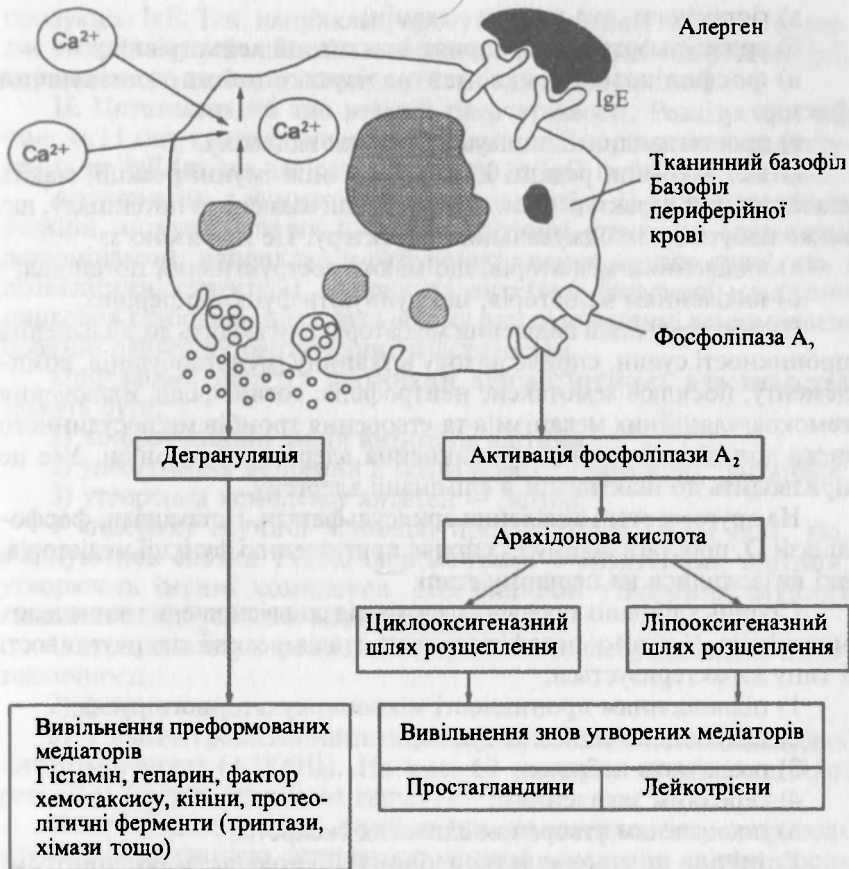
Під впливом ІЛ-5, ІЛ-3 у “бойову готовність” приводяться й еозинофіли: посилюється їхня міграційна активність, здатність продукувати біологічно активні речовини, подовжується термін їхнього життя. На поверхні еозинофілів у значній кількості з'являються молекули адгезії, які дають змогу еозинофілам прикріплюватися до епітелію, зокрема до ICAM.

У разі повторного надходження специфічного алергену в організм він зв'язується з IgE (причому дуже важливо, щоб алерген мав визначену молекулярну масу, що дає йому змогу зв'язати Fab-фрагменти двох поруч розташованих на мембрані базофіла (лаброцита) молекул IgE, що призводить до дегрануляції базофілів обох типів із вивільненням тромбоцитарного фактора, гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів (див. мал. 58). Виділення біологічно активних речовин у момент дегрануляції призводить до:

- а) активації тромбоцитів із виділенням серотоніну;
- б) активації комплементу з утворенням анафілотоксинів — C3a і C5a, активації гемостазу;
- в) виділення гістаміну й підвищення проникності судин;
- г) посилення скорочення гладенької м'язової тканини під впливом лейкотрієнів і простагландинів (зокрема ПГF_{2α}).

Усе це забезпечує розвиток гострої фази реакції і її клінічних симптомів: чхання, бронхоспазм, свербіж і сльозотеча.

Медіатори, що визволяються під час алергійної реакції I типу, поділяють на преформовані (тобто вже наявні в гранулах базофілів обох типів) і знову створені під впливом фосфоліпази A₂ в результаті розпаду арахідонової кислоти мембрани клітин (мал. 59).



Мал. 59. Вивільнення преформованих і знов утворених медіаторів алергійної реакції негайного (анафілактичного) типу

Участь еозинофілів в алергійних реакціях негайного типу характеризується двома функціями:

1. З еозинофілів виділяються медіатори, до яких належать основний білок еозинофілів, катіонні білки, пероксидаза, нейротоксин, тромбоцитарноактивуючий фактор, лейкотрієни. Під впливом цих медіаторів розвиваються симптоми пізньої фази — клітинне запалення, руйнування епітелію, гіперсекреція слизу, скорочення бронхів.

2. Еозинофіли продукують низку речовин, що сприяють пригніченню алергійної реакції, зменшенню наслідків її пошкоджувальної сили:

- а) гістаміназа, яка руйнує гістамін;
- б) арилсульфатаза, яка сприяє інактивації лейкотрієнів;
- в) фосфоліпаза D, яка нейтралізує тромбоцитаривуючий фактор;

г) простагландин E знижує виділення гістаміну.

Отже, алергійні реакції I типу, як і інші імунні реакції, мають діалектичний характер з погляду реалізації захисного потенціалу, що може набути пошкоджувального характеру. Це пов'язано з:

- а) виділенням медіаторів, що мають деструктивний потенціал;
- б) виділенням медіаторів, що руйнують функцію перших.

На першому етапі виділення медіаторів призводить до збільшення проникності судин, сприяє виходу в тканину імуноглобулінів, комплекменту, посилює хемотаксис нейтрофілів, еозинофілів. Включення гемокоагуляційних механізмів та утворення тромбів мікросудинного ложа локалізує вогнище проникнення алергену в організм. Усе це призводить до інактивації й елімінації алергену.

На другому етапі виділення арилсульфатази, гістамінази, фосфоліпази D, простагландину E₂ сприяє пригніченню функції медіаторів, які визволилися на першому етапі.

Ступінь клінічних проявів залежить від співвідношення зазначених механізмів. У цілому патофізіологічна стадія реакції гіперчутливості I типу характеризується:

- 1) підвищенням проникності мікроциркуляторного русла;
- 2) виділенням рідини із судин;
- 3) розвитком набряку;
- 4) серозним запаленням;
- 5) посиленням утворення слизових екскретів.

Клінічно це проявляється бронхіальною астмою, ринітом, кон'юнктивітом, кропив'янкою, ангіоневротичним набряком Квінке, шкірним свербіжем, діареєю, збільшенням кількості еозинофілів у крові й секретах.

Завершуючи розгляд алергійних реакцій I типу, слід зазначити, що алергени, які сприяють продукції IgE, мають молекулярну масу в межах 10—70 кD. Антигени (алергени) з молекулярною масою до 10 кD, якщо вони не полімеризовані, не в змозі зв'язати дві молекули IgE на поверхні базофілів обох типів, а отже, і не здатні "включити" алергійну реакцію. Антигени з молекулярною масою понад 70 кD не проникають крізь непошкоджені слизові оболонки і тому не можуть зв'язуватися з IgE, наявним на поверхнях клітин.

Цікаво, що деякі білкові антигени можуть існувати в природних джерелах одночасно з речовинами, які мають здатність посилювати

продукцію IgE. Так, наприклад, присутній у паразиті ад'ювант справляє свою стимулювальну дію на продукцію алергенспецифічного IgE, спрямованого проти білкових антигенів даного паразита.

II. Цитотоксичний тип реакцій гіперчутливості. Реалізується так само, як і I тип, гуморальними антитілами, однак реактантами виступають не IgE (як під час реакцій I типу), а IgG (крім IgG₄) та IgM.

Антигенами, з якими взаємодіють антитіла II типу алергійних реакцій, можуть бути як природні клітинні структури (антигенні детермінанти), наприклад у разі пошкодження клітин крові, так і позаклітинні структури, наприклад антигени базальної мембрани ниркових клубочків. Але в будь-якому разі ці антигенні детермінанти повинні набути аутоантигенних властивостей.

Причинами набуття клітинами аутоантигенних властивостей можуть бути:

- 1) конформаційні зміни антигенів клітини;
- 2) ушкодження мембрани й поява нових "прихованих" антигенів;
- 3) утворення комплексу антиген — гаптен.

У підсумку імунної відповіді продукуються IgG і IgM, які, з'єднуючись своїми F(ab)2-фрагментами з антигенами клітини, утворюють імунні комплекси. Під впливом утворення імунних комплексів відбувається активація:

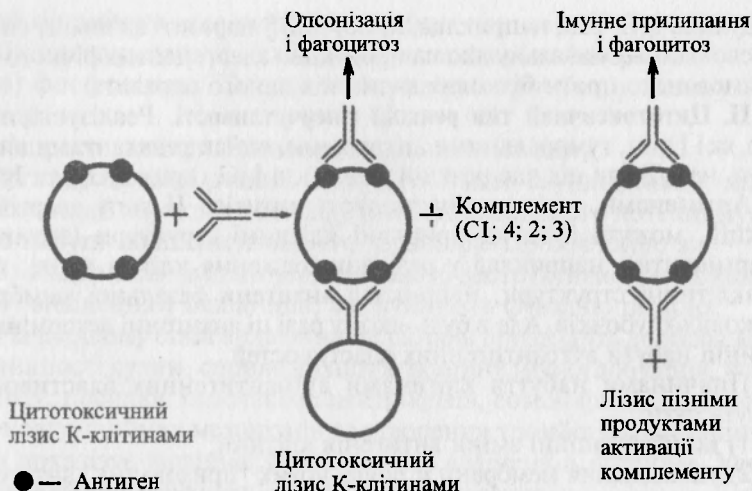
- 1) комплекменту і реалізації комплементопосередкованої цитотоксичності;
- 2) фагоцитозу;
- 3) K-клітин і реалізації антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКОЦ). На мал. 60 наведено схему алергійної реакції II (цитотоксичного) типу.

У період патохімічної стадії активація комплекменту супроводжується опсонізацією, активацією міграції запальних клітин, посиленням фагоцитозу, вивільненням гістаміну під впливом C3a, C5a, утворенням кінінів, руйнуванням мембрани клітин.

Активація нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів призводить до виділення з них лізосомних ферментів, утворення супероксидного аніон-радикала, синглетного кисню. Усі ці речовини беруть участь у розвитку ушкодження мембрани клітин, в ініціації й підтриманні ВРО ліпідів клітинних мембран.

Як клінічний приклад алергійних реакцій II типу можна навести аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний тиреоїдит, алергійний медикаментозний агранулоцитоз, тромбоцитопенію, нефротоксичний нефрит тощо.

III. Імунокомплексний тип реакцій гіперчутливості (мал. 61). Характеризується так само, як і II цитотоксичний тип, участю IgG і IgM. Але на відміну від II типу, тут антитіла взаємодіють із розчин-



Мал. 60. Схема розвитку алергійної реакції цитотоксичного типу

ними антигенами, а не з антигенами, розташованими на поверхні клітин. Унаслідок з'єднання антигену й антитіла утворюється ЦІК, який у разі його фіксації в мікроциркуляторному руслі призводить до активації комплементу, вивільнення лізосомних ферментів, утворення кінінів, супероксидних радикалів, вивільнення гістаміну, серотоніну, пошкодження ендотелію і до агрегації тромбоцитів з усіма наступними подіями, що спричиняють ушкодження тканин.

Прикладом реакцій III типу є сироваткова хвороба, місцеві реакції за типом феномена Аргюса, екзогенні алергійні альвеоліти (легені фермера, легені голубоводів), гломерулонефрит, деякі варіанти медикаментозної і харчової алергії, аутоімунна патологія.

Патологічний потенціал імунних комплексів алергійних реакцій III типу визначається наступними факторами:

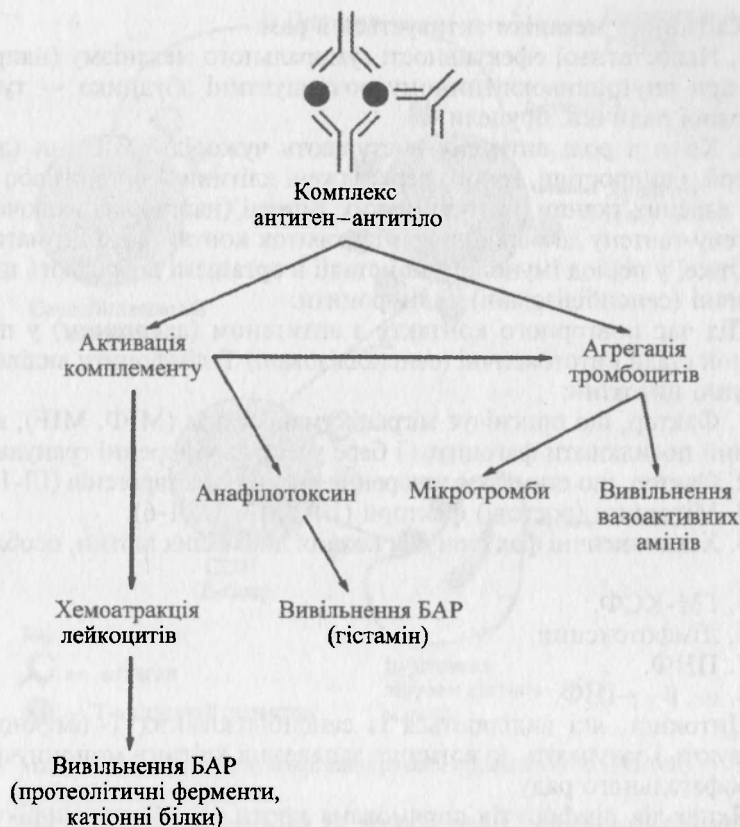
1. Імунний комплекс має бути розчинним, сформованим за незначного надлишку антигену, з молекулярною масою приблизно 900—1000 кD.

2. До складу імунного комплексу мають входити комплементактивуючі IgG і IgM.

3. Імунний комплекс повинен тривало циркулювати, що спостерігається за умов:

а) тривалого надходження в організм антигену;

б) порушення виведення імунних комплексів унаслідок переважання моноцитарно-макрофагальної системи, блокади Fc-, C3b- і C4b-рецепторів.



Мал. 61. Схема розвитку алергійної реакції імунотоксичного типу

4. Має бути підвищена проникність судинної стінки, що відбувається під впливом:

- вазоактивних амінів із базофілів обох типів і тромбоцитів;
- лізосомних ферментів.

За цього типу реакцій у вогнищі запалення спочатку переважають нейтрофіли, потім — макрофаги і нарешті — лімфоцити.

IV. Реакції гіперчутливості уповільненого типу (клітинно-опосередкована, або туберкулінова, гіперчутливість). Цей тип гіперчутливості ґрунтується на взаємодії цитотоксичного (сенсбілізованого) Т-лімфоцита зі специфічним антигеном, що призводить до вивільнення з Т-клітини цілої групи цитокінів, які опосередковують прояви уповільненої гіперчутливості.

Клітинний механізм активується в разі:

1. Недостатньої ефективності гуморального механізму (наприклад, при внутрішньоклітинному розташуванні збудника — туберкульозної палички, бруцели).

2. Коли в ролі антигену виступають чужорідні клітини (деякі бактерії, найпростіші, гриби, пересаджені клітини й органи) або клітини власних тканин, антигени яких змінені (наприклад включення алергену-гаптену до білків шкіри і розвиток контактного дерматиту).

Отже, у період імунологічної стадії в організмі дозрівають цитотоксичні (сенсibilізовані) Т-лімфоцити.

Під час повторного контакту з антигеном (алергеном) у патохімічній стадії цитотоксичні (сенсibilізовані) Т-лімфоцити виділяють наступні цитокіни:

1. Фактор, що пригнічує міграцію макрофагів (МІФ, MIF), який здатний посилювати фагоцитоз і бере участь в утворенні гранулом.

2. Фактор, що стимулює утворення ендогенних пірогенів (ІЛ-1).

3. Мітогенні (ростові) фактори (ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6).

4. Хемотаксичні фактори для кожної лінії білих клітин, особливо ІЛ-8.

5. ГМ-КСФ.

6. Лімфотоксини.

7. ПНФ.

8. α -, β -, γ -ІНФ.

Цитокіни, які виділяються із сенсibilізованих Т-лімфоцитів, активують і залучають до вогнища запалення клітини моноцитарно-макрофагального ряду.

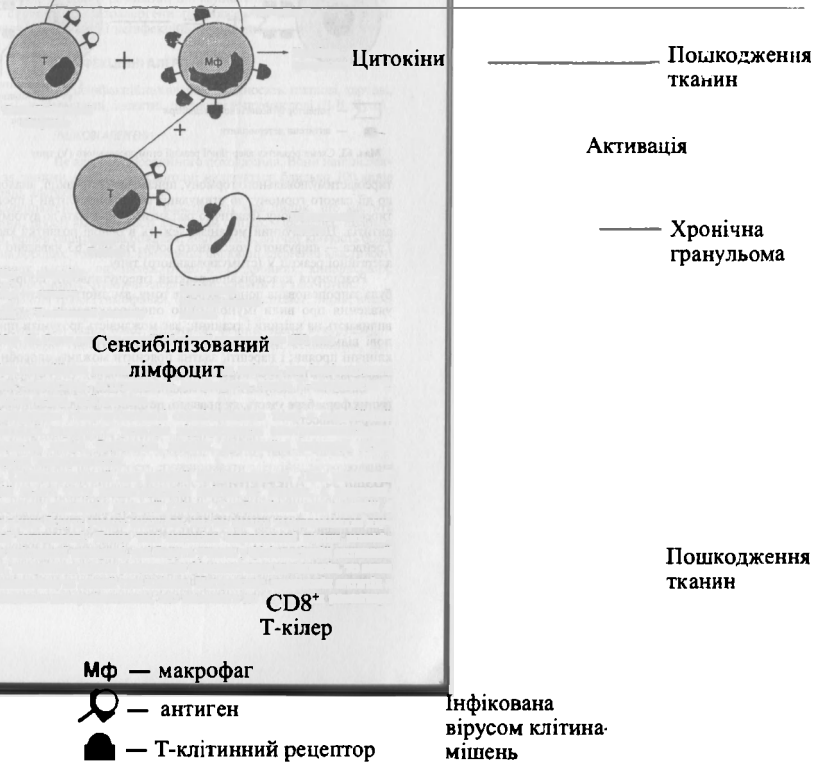
Якщо дія лімфоцитів спрямована проти вірусів, які інфікують клітини, або проти трансплантаційних антигенів, стимульовані Т-лімфоцити трансформуються в клітини, що мають властивості клітин-кілерів щодо клітин-мішеней, які несуть даний антиген. До таких реакцій належать: алергія, що формується в період деяких інфекційних захворювань; реакція відторгнення трансплантата; деякі види аутоімунних уражень. На мал. 62 наведено схему алергічної реакції ІV (сповільненого) типу.

Отже, у патофізіологічну стадію ушкодження клітин і тканин відбувається внаслідок:

1) прямої цитотоксичної дії Т-лімфоцитів;

2) цитотоксичної дії Т-лімфоцитів за рахунок неспецифічних факторів (прозапальні цитокіни, апоптоз);

3) впливу лізосомних ферментів та інших цитотоксичних речовин (NO, оксиданти) активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду.



Мал. 62. Схема розвитку алергійної реакції сповільненого (IV) типу

При алергійних реакціях IV типу серед клітин, що інфільтрують вогнище запалення, переважають макрофаги, потім T-лімфоцити і, в останню чергу, нейтрофіли.

Прикладом гіперчутливості сповільненого типу є алергійний контактний дерматит, реакція відторгнення алотрансплантата, туберкульоз, лепра, бруцельоз, мікози, протозойні інфекції, деякі аутоімунні захворювання.

V. Стимульовальний тип реакцій гіперчутливості. При реалізації реакцій цього типу пошкодження клітин не настає, а навпаки, відбувається активація функції клітин. Особливістю цих реакцій є те, що в них беруть участь антитіла, що не мають комплементзв'язувальної активності. Якщо такі антитіла спрямовані проти компонентів клітинної поверхні, які беруть участь у фізіологічній активації клітин, наприклад проти рецепторів фізіологічних медіаторів, то вони стимулюватимуть даний тип клітин. Наприклад, взаємодія антитіл з антигенними детермінантами, що належать до структури рецептора



Мал. 63. Схема розвитку алергійної реакції стимулювального (V) типу

тиреоїдстимулювального гормону, призводить до реакції, аналогічної до дії самого гормону: до стимуляції тиреоїдних клітин і продукції тиреоїдного гормону. Фактично такі антитіла належать до аутоімунних антитіл. Цей імунний механізм лежить в основі розвитку хвороби Грейвса — дифузного токсичного зобу. На мал. 63 наведено схему алергійної реакції V (стимулювального) типу.

Розглянута класифікація реакцій гіперчутливості, попри те що була запропонована понад 30 років тому, дає змогу скласти загальне уявлення про види імунологічно опосередкованих реакцій, що впливають на клітини і тканини; дає можливість зрозуміти принципи відмінності механізмів, на яких вони ґрунтуються, а також клінічні прояви; і нарешті, здатна пояснити можливі способи лікувального контролю за перебігом цих реакцій.

Важливо враховувати, що в механізмах розвитку окремих нозологічних форм бере участь, як правило, не один, а декілька типів реакцій гіперчутливості.

РОЗДІЛ 34. АЛЕРГЕНИ

Алергенами називають антигени і гаптени, здатні індукувати алергійні реакції. Алергенні властивості можуть мати речовини будь-якої природи: від простих сполук до складних — білкових і білково-полісахаридних комплексів.

Усі алергени поділяють на дві великі групи:

1. **Ендоалергени**, що утворюються всередині організму (ними

можуть бути клітини, ушкоджені інфекцією, хімічними, фізичними й іншими впливами).

2. Екзоалергени — речовини, що впливають на людину ззовні.

У свою чергу екзоалергени поділяють на дві великі групи: алергени інфекційної і неінфекційної природи.

НЕІНФЕКЦІЙНІ АЛЕРГЕНИ

До неінфекційних алергенів відносять: пилокві, харчові, побутові, епідермальні, інсектні, лікарські й промислові (Л.В. Лусс).

ПИЛКОВІ АЛЕРГЕНИ

Це алергени рослинного походження. Вони найчисленніші: за даними літератури, сьогодні налічується близько 100 видів пилоквих алергенів.

Найвираженіші алергенні властивості має пилок, що містить сапоніни, прості аміни, прості алкалоїди (пилок маренових, амарантових), ефірні олії (родина рожевих, айстрових), значну кількість білка (родина бобових, тонконіг). Найменше виражені алергенні властивості має пилок рослин, що належать до класу хвойних, кипарисових, тисових і соснових. Пилкові алергени поділяють на такі групи:

- 1) злакові трави (тимофіївка, ежа збірна, лисохвіст, пирій, вівсяниця тощо);
- 2) культурні злаки (овес, пшениця, ячмінь, жито, кукурудза);
- 3) рослини, що культивують (цукровий буряк, конюшина, шавель, соняшник);
- 4) дерева (дуб, клен, вільха, ліщина, береза, тополя, осика, сосна, ялина, липа тощо);
- 5) бур'яни (кульбаба, амброзія, подорожник, кропива, полин, лобода тощо);
- 6) фруктові дерева (яблуна, вишня, груша).
- 7) садові квіти (маргаритка, троянда, тюльпан, нарцис, лілея).

Установлено, що здатність спричинювати алергійні захворювання асоціюється з наступними властивостями пилку:

- 1) значна поширеність у регіоні проживання пацієнта;
- 2) наявність у повітрі в значних кількостях;
- 3) легке перенесення вітром (пилок трав, бур'янів, дерев тощо), тобто легкість та летючість;
- 4) алергенні властивості.

Роль різних пилоквих алергенів у розвитку алергійних захворювань (полінозів) у різних кліматогеографічних регіонах неоднакова.

Найбільш алергонебезпечним є пилок таких рослин:

1. Злакові трави (тимофіївка, вівсяниця, райграс, ежа збірна, лисохвіст, пирій, тонконіг, пажитниця, мітлиця, вівсець, овес порожній, ковил, житняк).
2. Культурні злаки (жито, пшениця, овес, кукурудза, просо).
3. Рослини, що культивують (соняшник, рицина), або рицинові (боби, горчивера, шавлія).
4. Бур'яни (кульбаба, подорожник, полин, лобода, амброзія, кропива).
5. Деревя (береза, вільха, ліщина, дуб, тополя, ясен).
6. Фруктові дерева (яблуна, вишня, персик, морель, груша).
7. Садові квіти (гвоздика, хризантема, нарцис, жоржина, маргаритка, календула, троянда, тюльпан, гладіолус, лілея, айстра).

ХАРЧОВІ АЛЕРГЕНИ

Ними можуть бути будь-які продукти харчування або речовини, що утворюються в результаті їх перетравлювання, кулінарного оброблення, тривалого зберігання.

Вважають, що найвираженішу алергенну активність мають продукти білкового походження (тваринні й рослинні білки). Жири, вуглеводи, мікроелементи частіше спричинюють псевдоалергійні реакції.

До найпоширеніших харчових алергенів належать: кава, какао, шоколад, цитрусові, полуниця, суниця, яйця, м'ясо тварин і птахів, мед, риба, ікра, краби, раки, молоко, морква, буряк, томати, гречана крупа, злаки (жито, пшениця, пшоно, рис, кукурудза), бобові, горіхи.

Молоко. Найвираженіші алергенні властивості має коров'яче молоко. При алергії до молока можливі алергійні реакції і на продукти, до складу яких воно входить (наприклад макаронні, кондитерські вироби тощо). Підвищення жирності молока й відсоткового вмісту білка збільшує алергенні властивості молока. Моноалергія до молока спостерігається рідко. Щодо перехресних алергійних реакцій на білки коров'ячого і козячого молока, думки вчених суперечливі.

Яйця. У структурі харчової алергії яйцям відведено значне місце як за поширеністю, так і за тяжкістю клінічних проявів.

Алергійні реакції індукуються яйцями різних птахів, однак на практиці частіше спостерігається алергія до курячих яєць. Алергенність яєць визначається білком, до складу якого належать, принаймні, чотири алергени: овальбумін, овомукоїд, кональбумін, лізоцим. Алергійні реакції можуть розвиватися і на продукти, до

складу яких входять яйця: майонез, соуси, кондитерські вироби, деякі макаронні вироби тощо.

Варто пам'ятати про можливість розвитку алергійних реакцій під час проведення щеплень вакцинами, що містять домішку тканин курячого ембріона або різних частин плідного яйця (наприклад, щеплення проти кліщового енцефаліту, жовтої гарячки).

Риба і рибні продукти. Риба, так само як молоко і яйця, належить до найпоширеніших і значних харчових алергенів, здатних спричинювати алергійні реакції різного ступеня тяжкості: від місцевих, шкірних, до тяжкого анафілактичного шоку зі смертельним наслідком.

Риба містить безліч антигенів, що мають виражену алергізівну активність. Здебільшого алергени риби стійкі до нагрівання (термостабільні), через це часто трапляються алергійні реакції як на сиру, так і на варену й смажену рибу. Нерідко алергія до риби поєднана з підвищеною чутливістю до раків, крабів, креветок і продуктів, виготовлених із них. Більше за інші вивчено алерген, виділений із тріски. Він термостабільний, стійкий до впливу ферментів і міститься переважно в білому м'ясі риб.

У паровому дистилаті, що утворюється під час варіння риби, було виявлено алерген, що одержав назву М-антигену. До нього чутливі 10 % усіх хворих з алергією до рибних продуктів. При алергії до М-антигену алергічна реакція з'являється не лише під час вживання риби й рибних продуктів, а й навіть у разі вдихання пари, яка виділяється при їхньому готуванні.

М'ясо. Алергійні реакції на м'ясо відзначають значно рідше, ніж на рибу, що пояснюється денатурацією їхніх білків і фізико-хімічних змін, які відбуваються під час термічного оброблення.

Можливий розвиток перехресних алергійних реакцій на м'ясо різних видів тварин і птахів. Наприклад, алергічна реакція на м'ясо кроля може поєднатися з алергією на куряче або інше м'ясо.

Варто враховувати і можливість розвитку перехресних алергійних реакцій на м'ясо тварин і сироваткові препарати, отримані від цих видів тварин (наприклад, на конячу, бичачу, протидифтеріїну сироватки, які застосовують з лікувальною і діагностичною метою).

Зернові продукти — часті харчові алергени рослинного походження, що пов'язано з білками, які належать до їхнього складу (наприклад, глютен, проламін). Із білків пшеничного борошна виділено до 40 алергенів, здатних зумовити алергію в людини (альбумін, глобулін, гліадин тощо). Пшениця — один із найзначніших харчових алергенів серед злакових культур.

Овочі та фрукти. Алергійні реакції на фрукти можуть мати перехресний характер. Так, у хворих на поліноз (алергія до пилку

рослин) можлива алергія на фрукти, що мають загальні алергенні структури з пилом відповідних дерев.

Алергія на фрукти частіше проявляється непереносимістю якогось одного виду плодів, однак вона може бути і полівалентною (наприклад, непереносимість різних сортів яблук, цитрусових, суниці тощо).

Алергія до овочів може бути самостійним проявом або поєднуватися з іншими алергійними захворюваннями. Так, у хворих на поліноз часто відзначається підвищена чутливість до моркви. Можлива алергія одночасно до декількох видів овочів. Більшість алергенів, що входять до складу овочів і фруктів, термолабільні і під час нагрівання (кип'ятіння) втрачають свою алергенну активність.

Бобові, горіхи. Раніше вважалося, що алергія до бобових (горох, квасоля, соя тощо) розвивається відносно рідко. Однак останнім часом споживання цих продуктів збільшилось, унаслідок чого почастишали випадки харчової алергії до них.

У країнах, де широко вживають сою і продукти з неї (молоко, масло, борошно тощо), випадки алергійних реакцій на сою досить часті.

Виражені алергенні властивості мають гриби, горіхи. При алергії до горіхів можуть розвиватися тяжкі алергійні реакції і на продукти, до складу яких входять горіхи навіть у мізерній кількості, аж до слідів (горіхова олія, косметичні засоби).

Варто пам'ятати, що при прямій алергії до кави і какао можливі перехресні реакції на бобові (квасоля, горох, сочевиця тощо).

ПОБУТОВІ АЛЕРГЕНИ

До них належать алергени домашнього пилу, пір'я подушки, бібліотечного пилу, групи матеріалів для виготовлення м'яких меблів (морська трава), акваріумних кормів.

Алергени домашнього пилу дуже різноманітні за своїм складом. Вони включають речовини тваринного, рослинного походження, продукти життєдіяльності грибів, комах, бактерій. Основною складовою частиною домашнього пилу є кліщі роду *Dermatophagoides*. Особливо активно розмножуються в жовтні й у березні-квітні.

За даними Інституту імунології (Росія), на алергію до домашнього пилу страждають 80 % хворих на бронхіальну астму, 11 % хворих на кропив'янку і 46 % хворих на алергійний риніт і кон'юнктивіт.

Основна роль в алергізівній активності домашнього пилу належить мікрокліщам роду *Dermatophagoides pteronyssinus*, які отримали назву пір'яних кліщів. Кліщі, які містяться в домашньому пилу, харчуються лусочками епідермісу, цвілевими грибами й іншими органічними продуктами.

Для їхньої життєдіяльності необхідні вологість у межах 70—80 %, температура повітря 20—25 °С та кисень.

В 1 г домашнього пилу міститься декілька тисяч особин. Важливо пам'ятати, що для розвитку алергії мають значення як живі, так і неживі кліщі, а також продукти їхньої життєдіяльності. В організм кліщі потрапляють інгаляційним шляхом (під час дихання).

Останніми роками як вітчизняними, так і зарубіжними дослідниками доведено значну роль тарганів у розвитку алергійних реакцій. Частинки їхнього тіла, яєць і продуктів життєдіяльності теж відносять до домашнього пилу.

ЕПІДЕРМАЛЬНІ АЛЕРГЕНИ

Ці алергени можуть входити до складу домашнього пилу й мати самостійне значення в розвитку клінічної картини алергійних захворювань. До них належать: лупа людини, коня, свині; шерсть собаки, кішки, кроля, морської свинки, миші; вовна, вілці, кози тощо.

Питання про наявність алергії до епідермальних алергенів особливо важливе для осіб, які постійно працюють із тваринами й птахами (зоотехніків, працівників віварію, лаборантів і науковців, що мають постійний контакт із тваринами).

Частота алергії до домашніх тварин становить від 1 до 4 % у дорослих і до 11 % у дітей. Частіше зустрічається підвищена чутливість до шерсті собак і кішок. Є дані щодо більшої алергізівної активності слини кішок і собак порівняно з їхньою шерстю.

Епідермальні алергени потрапляють в організм різними шляхами: інгаляційним, контактним (під час погладжування тварин) тощо. Розвиток алергійних реакцій на епідермальні алергени можливий не лише під час безпосереднього контакту людини з тваринами, а й у разі зіткнення з різними виробами (пухові й пір'яні ковдри, одяг з хутра тощо).

ІНСЕКТНІ АЛЕРГЕНИ

Це алергени комах, що містяться в їхній слині, отруті, тілі. Алергійна реакція з'являється під час укусів перетинчастокрилих, двокрилих і клопів, а також у разі контакту з виділеннями і частинками тіла комах або під час вдихання цих частинок.

Алергійні реакції на укус перетинчастокрилих комах відзначаються особливою тяжкістю клінічного перебігу й високим рівнем смертності.

Вважають, що алергія на укуси перетинчастокрилих комах частіше розвивається в осіб, які вже мають якусь форму алергійного

захворювання, наприклад гіперчутливість до пилку рослин, харчових і побутових алергенів. Алергійні реакції на укуси комах варто відрізнити від токсичних реакцій, що з'являються під час множинних укусів, особливо в ділянку обличчя й голови.

Найвираженішу алергенну активність має отрута перетинчастокрилик, що зумовлено вмістом у ній мелітину, фосфоліпази А, гіалуронідази, апаміну, кислотої фосфатази.

Отрута рудих мурашок так само, як і отрута перетинчастокрилик, містить фосфоліпазу А, гіалуронідазу, з якими пов'язана її алергізна активність. Після укусів рудих мурашок розвиваються прямі алергійні, псевдоалергійні й токсичні реакції, що можуть проявлятися як місцевими симптомами (набряки, свербіж, кропив'янка, печіння, біль тощо), так і системними, аж до анафілактичного шоку.

Алергійні реакції на укуси комарів становлять, за даними різних авторів, до 15 % від усіх випадків алергії до комах. Перебігають вони тяжко, проявляючись кропив'янкою, набряком Квінке, спазмом гладеньких м'язів бронхів (напад ядухи), алергійним ринітом, алергійним кон'юнктивітом.

Останніми роками нерідко з'являються повідомлення про алергійні реакції на укуси й контакт із клопами, тарганами, борошняними кліщами, жуками й багатьма іншими комахами.

МЕДИКАМЕНТОЗНІ АЛЕРГЕНИ

До них належать хімічні, ферментні препарати і продукти синтезу грибів. Лікарські препарати — це в основному гаптени, які стають прямими алергенами лише під час кон'югації з білком-носієм.

ПРОМИСЛОВІ АЛЕРГЕНИ

Це хімічні й біологічні забруднювачі навколишнього середовища. Серед хімічних речовин алергенами є метали та їхні солі, пестициди, синтетичні полімери. Вони спричинюють професійні алергійні захворювання.

ІНФЕКЦІЙНІ АЛЕРГЕНИ

До інфекційних алергенів належать алергени бактерій, вірусів, грибів, найпростіших і гельмінтів. Алергійні реакції виникають переважно під час контакту з умовно-патогенними й непатогенними мікроорганізмами, рідше — із патогенними.

Бактеріальні алергени

Ними можуть бути різні елементи бактеріальної клітини. Оскільки структура бактеріальної клітини складна і дотепер залишається нез'ясованим, які саме речовини, що входять до її складу, є переважно алергенами, то алергенність окремих компонентів бактерій у різних хворих може різнитися.

ВІРУСНІ АЛЕРГЕНИ

Алергени вірусів спричинюють алергічні реакції сповільненого й негайного типів. Алергію до вірусів виявляють шляхом внутрішньо-шкірного тестування і тестування *in vitro*.

АЛЕРГЕНИ ГРИБІВ

У світі величезна кількість видів грибів, які здатні сенсibilізувати організм людини. Однак стандартні алергени виготовляють лише зі 100 видів грибів (Л.В. Лусс, 1996).

АЛЕРГЕНИ ГЕЛЬМІНТІВ

До них належать алергени аскарид, ехінокока, трихінел. Найбільшу алергенність мають продукти життєдіяльності їхніх личинок.

РОЗДІЛ 35. ФАКТОРИ, ЩО СПРИЯЮТЬ РОЗВИТКОВІ АЛЕРГІЇ

Підґрунтям формування підвищеної чутливості до тих або інших речовин є значна кількість факторів.

Одним із головних факторів ризику розвитку вважають **спадкову схильність**. Давно було відзначено, що за наявності atopічних захворювань в обох батьків симптоми atopії з'являються у 75% дітей. Якщо на таке захворювання страждає один із батьків, то частота появи atopічного захворювання в дітей знижується до 50%. Підвищена чутливість у нащадків може з'явитися як до тих самих алергенів, що і в батьків, так і до інших. Тому принципово важливо говорити, що успадковується не конкретне алергічне захворювання, а лише схильність до нього.

Попри те що уявлення про існування генетичної схильності до atopії загальноприйняте, конкретні її механізми залишаються

невідомими. Сьогодні з упевненістю можна казати, що сімейна схильність до atopії пов'язана з полігенним успадкуванням, що залежить від взаємодії кількох генів у різних локусах.

Отримані дотепер дані дають змогу говорити про існування різних генів, наявність яких забезпечує:

— здатність імунної системи розвивати первинну імунну відповідь з утворенням IgE до певного алергену;

— здатність імунної системи “напрацювати” високий рівень специфічного IgE;

— високу функціональну активність Th2 в продукції IL-4 та IL-5;

— високу гіперреактивність бронхів (і, мабуть, шкіри).

Полігенна природа механізму генетичної схильності до atopії дає змогу вважати, що відсутність однієї з ланок схильності вже може забезпечити відсутність захворювання або слабковиражені його клінічні прояви.

Генетична схильність може реалізуватися:

1. На етапі вивільнення медіаторів алергії. Відомо, що у хворих під час дії стандартних стимулів медіатори алергії вивільнюються легше, ніж у практично здорових осіб.

2. На етапі реагування периферійних “шокових” тканин на медіатори алергії. Існують переконливі дані про існування більш високої чутливості, зокрема дихальних шляхів, на інгаляцію метахоліну в разі провокаційної проби у членів родин зі схильністю до алергії порівняно зі здоровими особами.

До цього можна віднести індивідуальні особливості ферментних систем інактивувати медіатори, що утворюються, і здатність регуляторних систем організму підтримувати стійкий фізіологічний стан.

3. На етапі проникності слизових покривів для алергенів. Сьогодні можна вважати доведеним, що стан бар'єрних тканин у здорових осіб забезпечує неможливість потрапляння алергену в організм і запобігає як розвитку сенсibiliзації організму, так і розвитку клінічних проявів. Наприклад, у хворих з atopією інгаляція аерозолу алергену, до якого в них не було раніше підвищеної чутливості, супроводжувалася сенсibiliзацією до нього алергену, тоді як для сенсibiliзації практично здорових осіб цього було недостатньо.

Відомості про значення патології бар'єрних тканин у формуванні схильності до алергії отримано під час вивчення механізмів абсорбції антигенів у травному тракті. Доведено, що в дитячому віці—дошкільного віку підвищені кількості чужорідних антигенів проникають в організм крізь бар'єр травного тракту, який ще не сформувався, й індукують схильність до алергії.

Крім генетичної схильності, надзвичайно важливими факторами, що сприяють розвитку алергії, є **фактори навколишнього середовища**:

- кількість і природа алергенів;
- кліматогеографічні умови;
- екологічна обстановка.

За даними одного дослідження, проведеного американськими вченими, було доведено, що частота бронхіальної астми й полінозу коливається від 17 % на північно-західній частині узбережжя Тихого океану до 20 % — на середньому заході і до 25 % — на північному сході США. Виявилось, що ці відмінності були чітко пов'язані з кількістю пилоквих частинок в атмосфері.

Із літературних джерел відомо, що вищий рівень захворюваності на поліноз населення Північної Америки порівняно з європейськими країнами залежить від поширеності в Америці бур'яну амброзії. З'ясувалося, що в дорослих іммігрантів, які не хворіли раніше на поліноз і переселилися до Північної Америки з Європи, ознаки амброзійного полінозу можуть з'явитися вперше через 3—5 літніх сезонів. Це свідчить про те, що саме повторна експозиція алергеном пилку амброзії може бути найістотнішим і єдиним етіологічним фактором появи захворювання в осіб зі спадковою схильністю.

Вплив різноманітних зовнішніх неалергенних несприятливих факторів на дихальні шляхи сприяє появі й клінічним проявам алергійного захворювання (зокрема бронхіальної астми). Мішенню цих факторів можуть бути епітеліальні клітини. Епідеміологічні дослідження показали, що періоди підвищення в повітрі вмісту поллютантів (таких як NO_2 або SO_2) збігаються з періодами загострення бронхіальної астми. Це пояснюється активацією поллютантами епітеліальних клітин бронхів з утворенням і секрецією з них протизапальних цитокінів IL-8 і ПНФ- α .

Частинки вихлопних газів також активують епітеліальні клітини дихальних шляхів із вивільненням прозапальних цитокінів.

Нарешті, відомо, що тютюновий дим у концентраціях, які визначають у приміщеннях для курців, справляє токсичну дію на епітеліальні клітини дихальних шляхів.

Останніми роками доведено важливе значення як фактора, що сприяє розвитку схильності до алергії, поведінки матері в період вагітності та пологів. Вплив на материнський організм у період вагітності (у тому числі в разі пасивного тютюнопаління) алкоголю, наркотиків, лікарських засобів, інфекцій, деяких продуктів, психоемоційних стресів створює умови, що призводить до появи схильності майбутньої дитини до алергії.

До цього можна додати наступні фактори:

- особливості харчування дитини, зокрема раннє переведення на штучне вигодовування;

— порушення режиму харчування в дорослих (нерегулярне вживання їжі, порушення співвідношення кількості продуктів, зловживання одним видом харчування тощо);

— супутні захворювання й рівень здоров'я в цілому.

РОЗДІЛ 36. ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

У діагностиці алергійних захворювань можна виділити п'ять етапів:

1. Збирання алергологічного анамнезу.
2. Клініко-лабораторне обстеження.
3. Проведення шкірних алергійних проб.
4. Провокаційні тести.
5. Імунологічне обстеження.

Перший етап — збирання алергологічного анамнезу.

Правильно зібраний алергологічний анамнез має важливе діагностичне значення.

Під час збирання алергологічного анамнезу ставлять такі завдання (Р.Я. Мешкова і співавт.):

1. Установлення алергійної природи захворювання, нозологічної форми.
2. Приблизне виявлення етіологічно значущого алергену.
3. Визначення факторів ризику, що сприяють розвитку алергійного захворювання:
 - а) спадкова схильність;
 - б) вплив навколишнього середовища;
 - в) клімат, погода, фізичні фактори, сезонність.
4. Виявлення супутньої патології.
5. Виявлення у хворого інших алергійних захворювань.
6. Вплив побутових факторів (скупченість, домашні тварини, птахи, вогкість у приміщенні, м'які меблі, килими тощо).
7. Установлення зв'язку загострень з іншими захворюваннями (органів травлення, ендокринної системи, центральної нервової системи).
8. Вплив професійних шкідливостей.
9. Установлення зв'язку захворювання з прийманням їжі.
10. Оцінювання клінічного ефекту від застосування антиалергічних засобів і (або) елімінації алергену.

Другий етап — клініко-лабораторне обстеження.

Проводять огляд хворого і призначають дослідження крові, сечі, носового секрету, мокротиння, рентгенографію грудної клітки, приносних пазух, визначають наявність і ступінь обструкції дихальних шляхів. За результатами другого етапу можна встановити:

- локалізацію процесу (ніс, очі, шкіра, бронхи, травний тракт);
- нозологію (поліноз, бронхіальна астма, дерматит);
- фазу захворювання (гостра фаза або ремісія).

Третій етап — проведення шкірних алергійних проб.

Виділяють такі види шкірних проб (Р.Я. Мешкова і співавт.):

1. Нашкірні (крапельні, аплікаційні).
2. Скарифікаційні.
3. Тест-уколом (prick-тест).
4. Внутрішньошкірні.

Вибір виду шкірної проби залежить від передбачуваної етіології захворювання, ступеня сенсibiliзації хворого.

Показаннями до проведення шкірних проб є дані анамнезу, що вказують на роль того чи іншого алергену або групи алергенів у генезі захворювання.

Проти показаннями до шкірного тестування є:

1. Гостра фаза алергійного захворювання.
2. Загострення супутніх хронічних захворювань.
3. Гострі інтеркурентні інфекційні захворювання.
4. Туберкульоз і віраж туберкулінових проб.
5. Декомпенсовані стани при хворобах серця, печінки, нирок.
6. Захворювання крові, онкологічні, системні й аутоімунні захворювання.
7. Період лікування антигістамінними препаратами і мембраностабілізаторами, гормонами, бронхоспазмолітиками.
8. Судомний синдром, нервові й психічні хвороби.
9. Вагітність, грудне вигодовування, перші 2—3 дні менструального циклу.
10. Вік до 3 років.
11. Анафілактичний шок, синдроми Лаелла і Стівенса—Джонсона в анамнезі.

1. Нашкірні проби. Крапельна проба. Застосовують при високій сенсibiliзації, особливо до хімічних речовин, іноді до лікарських засобів.

Техніка виконання: на знежирену згинальну поверхню передпліччя наносять краплю алергену і паралельно для контролю — краплю розфактора. Оцінюють через 20 хв (табл. 63).

Аплікаційна проба. Застосовують для діагностики професійної алергії, контактних дерматитів. Техніка виконання: на згинальну поверхню передпліччя, попередньо оброблену 70 %

Таблиця 63. Оцінювання крапельної проби

| Результат реакції | Місцева реакція шкіри |
|--------------------|---|
| Негативний | Відповідає контролю |
| Сумнівний | Незначна гіперемія |
| Слабкопозитивний | Гіперемія + свербіж |
| Помірно позитивний | Гіперемія + свербіж + папула (пухир) |
| Різно позитивний | Гіперемія + свербіж + папула + везикули |

Таблиця 64. Оцінювання аплікаційної проби

| Результат реакції | Місцева реакція шкіри |
|-------------------|-------------------------------|
| Негативний | Відповідає контролю |
| Слабкопозитивний | Гіперемія |
| Позитивний | Гіперемія + папула |
| Різно позитивний | Гіперемія + папула + везикули |

спиртом, кладуть марлевий клаптик, змочений у розчині алергену, і паралельно — клаптик з марлі з розфактором. Оцінюють через 30 хв (табл. 64).

II. Скарифікаційні шкірні проби. За їхньою допомогою виявляють причинний алерген і ступінь сенсibilізації до нього. Їх проводять з усіма інфекційними алергенами. Вважається, що одночасно можна ставити не більше ніж 10—15 проб.

Техніка виконання: шкіру згинальної поверхні передпліччя обробляють 70 % спиртом, потім наносять окремими шприцами по краплі 0,01 % розчину гістаміну, алергенів і тест-контрольної рідини на відстані 4—5 см одна від одної. Стерильними скарифікаторами роблять окремо через кожну краплю по 2 паралельні подряпини завдовжки 4—5 мм на відстані між ними 2 мм. Дітям віком до 5 років можна робити по одній подряпині.

Подряпини роблять поверхнево, порушуючи тільки цілість епідермісу, не травмуючи кровоносні судини. Через 10 хв обережно промокають кожну краплю окремим ватним тампоном, ще через 10 хв оцінюють проби (табл. 65).

Обов'язковою умовою є негативний результат із тест-контрольною рідиною й позитивний — із гістаміном.

При оцінюванні скарифікаційного шкірного тестування варто враховувати можливість появи *псевдопозитивної реакції*:

Таблиця 65. Оцінювання скарифікаційної проби

| Результат реакції | Місцева реакція шкіри |
|-------------------------------|--|
| Негативний | Відповідає контролю |
| Сумнівний | Гіперемія без пухири |
| Слабкопозитивний | Папула (пухир) розміром до 2–3 мм + гіперемія |
| Позитивний середнього ступеня | Папула (пухир) розміром до 5 мм + гіперемія |
| Різко позитивний | Папула (пухир) розміром до 5–10 мм + гіперемія + псевдоподії |
| Дуже різко позитивний | Папула (пухир) понад 10 мм + псевдоподії + гіперемія |

а) на тест-контрольну рідину — в разі підвищеної чутливості шкіри до механічного впливу, а також у разі появи реакції на компоненти, з яких складається тест-контрольна рідина (наприклад фенол);

б) на алергени — у разі порушення техніки виконання шкірного тестування (глибоко) і (або) підвищеної індивідуальної чутливості шкіри до механічного впливу.

Псевдонегативні реакції можливі:

а) на гістамін — у разі зниження індивідуальної чутливості до гістаміну або при проведенні шкірного тестування в період лікування антигістамінними чи гормональними препаратами;

б) на алергени — за відсутності повного серійного набору алергенів одного типу (наприклад домашнього пилу); у разі неправильного зберігання алергенів, порушення техніки введення алергену (надто поверхнево); у разі проведення шкірного тестування на тлі загострення алергічного або важкого соматичного захворювання; у разі приймання лікарських засобів (антигістамінних препаратів, мембраностабілізаторів, гормонів, бронхолітиків).

III. Проба тест-уколом (prick-тест). Сьогодні prick-тест є найпоширенішим тестом для проведення шкірних проб. Його виконують спеціальним пристроєм, у який вставлено голку, що дає змогу стандартизувати глибину уколу, виключає розчавлювання краплі під час уколу. Краплі алергену й контрольні наносять на оброблену шкіру передпліччя так само, як і в разі постановки скарифікаційного тесту. Результат тестування заміряють через 15–20 хв, реєструють у міліметрах (вимірюють найбільший діаметр папули прозорою лінійкою). Позитивною вважають реакцію, якщо діаметр становить 5 мм і більше, сумнівною — 3 мм, гіперергічною — 15 мм і більше.

IV. Внутрішньошкірні проби. Головним чином проводять з інфекційними алергенами (бактерії, гриби). З неінфекційними алергенами їх виконують лише тоді, коли аплікаційні або скарифікаційні тести негативні чи сумнівні, а анамнез чітко позитивний.

Техніка проведення: шкіру згинальної поверхні передпліччя або спини обробляють 70 % спиртом, після чого туберкуліновим або інсуліновим шприцом вводять 0,05–0,1 мл інфекційного алергену. Алерген, який вводять внутрішньошкірно, має бути в 10 разів меншої концентрації, ніж при скарифікаційному тестуванні. Для контролю вводять внутрішньошкірно тест-контрольну рідину і скарифікаційно — розчин гістаміну. Результати реєструють через 20 хв і 24–48 год (табл. 66).

Під час проведення внутрішньошкірних проб з неінфекційними алергенами їх вводять в об'ємі 0,02 мл.

Внутрішньошкірні проби менш специфічні й досить часто дають псевдопозитивні результати; крім того, вони можуть спровокувати небажані ускладнення, тому кількість алергенів при внутрішньошкірному тестуванні не повинна перевищувати 4–5.

Четвертий етап — провокаційні тести. Це досить вірогідний метод діагностики, що дає змогу досягти контакту шокового органа з алергеном. Їх застосовують у разі розбіжності даних анамнезу і результатів шкірного тестування. Залежно від виду алергену і способу його введення в організм розрізняють наступні провокаційні

Таблиця 66. Оцінювання внутрішньошкірної проби

| Результат реакції | Місцева реакція шкіри через 20 хв | Реакція уповільненого типу через 24–48 год |
|-------------------------------|--|---|
| Негативний | Відповідає контролю | Відповідає контролю |
| Сумнівний | Затримка розсмоктування | Слабка гіперемія без інфільтрації |
| Слабкопозитивний | Папула розміром 4–8 мм, оточена зоною гіперемії | Гіперемія, інфільтрат діаметром 5–10 мм |
| Позитивний середнього ступеня | Папула розміром 9–15 мм, оточена зоною гіперемії | Гіперемія, інфільтрат діаметром 11–15 мм |
| Різно позитивний | Папула розміром 16–20 мм із псевдоподіями, оточена зоною гіперемії | Гіперемія, інфільтрат діаметром 16–20 мм |
| Дуже різко позитивний | Папула розміром понад 20 мм із псевдоподіями, лімфангітом і везикулами | Гіперемія, інфільтрат діаметром понад 20 мм, можливі везикули |

тести: назальний, кон'юнктивальний, інгаляційний, під'язиковий, пероральний. Протипоказання до їхнього проведення такі самі, що й для шкірного тестування.

Назальний тест. Проводять із побутовими, епідермальними, пилковими, бактеріальними алергенами для діагностики алергічного риносиніту, трахеїту, бронхіту, бронхіальної астми в стадії ремісії.

Інгаляційний тест. Виконують у хворих на бронхіальну астму. Основними показаннями до його проведення є:

- 1) виявлення етіологічно значущих алергенів;
- 2) оцінювання ефективності медикаментозного лікування;
- 3) виявлення неспецифічних факторів, що спричинюють бронхоспазм;
- 4) визначення професійної придатності пацієнта (виявлення латентного бронхоспазму).

Проводять тест із побутовими, епідермальними, пилковими, бактеріальними алергенами, починаючи з 4—5-річного віку в разі негативного результату назального тесту або розбіжності даних анамнезу з результатами шкірного тестування.

Дослідження роблять у фазу ремісії в стаціонарі. Перед постановою тесту виконують спірографію — записують на спірограмі характер кривої форсованої життєвої ємкості легенів (ФЖЕЛ) і обчислюють її розмір за першу секунду — ФЖЕЛ₁. Обчислюють також коефіцієнт Тіффно (відношення ФЖЕЛ до ЖЕЛ) у відсотках. У здорових людей він становить 70—80%. Потім хворий вдихає через інгалятор розчин алергену (спочатку контрольний розчин), починаючи з дози мінімальної концентрації і досягаючи тієї, що дасть помітну реакцію. Щоразу записують спірограму. Якщо ФЖЕЛ₁ і коефіцієнт Тіффно знижуються на 20 %, пробу вважають позитивною.

Під'язиковий тест застосовують для діагностування харчової і медикаментозної алергії. Алерген наносять на слизову оболонку під'язикової ділянки. У разі харчової алергії застосовують натуральні продукти в розведенні 1:10, при медикаментозній — 1/8—1/4-разові дози розчиненої речовини. Тест вважають позитивним лише за наявності в під'язиковій ділянці гіперемії, набряку, свербіжу, а також у разі почастішання пульсу, висипу на шкірі, чхання, кашлю.

Елімінаційний тест застосовують для діагностування харчової алергії. Як алергени використовують натуральні продукти. За 2—3 дні до проведення тесту із раціону пацієнта виключають досліджуваний продукт. Потім знову вводять цей продукт у раціон, оцінюючи загальний стан і стан шокowego органа.

Пробу вважають позитивною лише за наявності реакції з боку шокowego органа протягом 1 год.

Лейкоцитопенічний тест застосовують для виявлення харчової, іноді медикаментозної алергії. В умовах елімінаційної дієти (натще або голодування) двічі протягом 1 год визначають кількість лейкоцитів у крові. Потім вводять алерген, після чого через 30, 60 і 90 хв підраховують кількість лейкоцитів. Якщо кількість лейкоцитів знижується більше ніж на $1 \cdot 10^9$ /л, тест вважають позитивним.

Провокаційні тести з алергенами (особливо інгаляційні) можна застосовувати лише в особливо складних діагностичних випадках, у разі повної готовності до можливого розвитку анафілактичних ускладнень.

П'ятий етап — імунолабораторне обстеження хворого.

Сьогодні імунолабораторні методи діагностики застосовують досить широко завдяки безлічі переваг:

1. Можливість проведення обстеження дітей віком до 2—3 років.
2. Можливість проведення дослідження в період загострення алергійного захворювання і при високому ступені сенсibilізації.
3. Виявлення полівалентної сенсibilізації, коли немає можливості провести тестування *in vivo* відразу з усіма передбачуваними алергенами, а терміни обстеження обмежені.
4. Можливість дослідження за зміненою реактивності шкіри (псевдопозитивний або псевдонегативний результат під час шкірного тестування).
5. Безпечні для хворого, тому що не спричинюють додаткової сенсibilізації.
6. Обстеження одночасно зі значною кількістю медикаментозних препаратів, іншими хімічними речовинами.

Для цього застосовують:

- радіоалергосорбентний тест (РАСТ) для визначення специфічних IgE-антитіл до різних алергенів;
- метод ПРИСТ для визначення концентрації загального IgE;
- тест Шеллі;
- тест дегрануляції тканинних базофілів;
- реакцію лейкоцитолізу;
- тест ушкодження нейтрофілів;
- реакцію гальмування міграції лейкоцитів;
- РБТЛ;
- метод ІФА для визначення специфічного IgE.

Із неспецифічних методів дослідження застосовують визначення:

- 1) концентрації гістаміну і гістамінази;
- 2) гістамінопексичної активності сироватки крові.

До сучасних методів дослідження належить *метод визначення рівня триптази* — специфічного протеолітичного ферменту тканинних базофілів, що виділяється під час дегрануляції останніх.

За необхідності оцінювання імунного статусу хворого застосовують усі можливі методи імунолабораторного обстеження для визначення кількості і функції популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, концентрації імунних комплексів, рівня імуноглобулінів, функції моноцитів/макрофагів, нейтрофілів, ПК-клітин тощо.

РОЗДІЛ 37. ГІСТАМІН І АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ

Гістамін — найважливіший біогенний амін із молекулярною масою 11кD, що є фізіологічним регулятором діяльності різних клітин і систем, включаючи імунокомпетентну систему. Крім того, гістамін — це медіатор алергійних реакцій негайного типу.

У 1907 р. уперше було здійснено синтез гістаміну в лабораторних умовах, а в 1910 р. гістамін було виділено з ріжків.

В організмі людини й тварин основним джерелом гістаміну є їжа, зокрема молоко, хліб, м'ясо; він також міститься в деяких овочах і рослинах (помідори, кропива). Гістамін утворюється з харчових білків шляхом декарбоксілювання гістидину під впливом ферменту гістидиндекарбоксилази і його кофактора піридоксальфосфату (мал. 64).

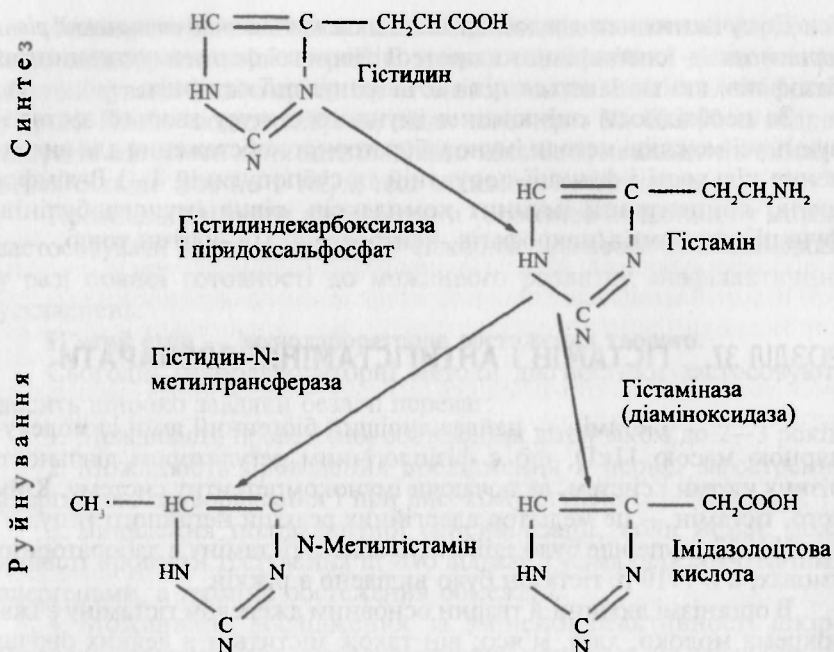
У 1920 р. вперше було сформульовано уявлення про гістамін як найважливіший медіатор алергії. У 1937 р. доведено участь гістаміну в алергійних реакціях у тварин.

Більша частина гістаміну в здоровому організмі швидко руйнується. На сьогодні відомо декілька шляхів метаболізму гістаміну (див. мал. 64), основні з яких — метилювання гістамінметилтрансферазою переважно в слизовій оболонці кишок, печінки, моноцитах і окисне дезамінування діаміноксидазою (гістаміназою) переважно в тканинах кишок, печінки, нирок, шкіри, плаценти, за груднинної залози, а також в еозинофілах і нейтрофілах.

Решта гістаміну в організмі здорових людей і тварин перебуває в зв'язаному (інертному) стані.

Гістамін — складовий компонент майже всіх органів, тканин, порожнинних рідин, секретів, крові; найбільший вміст його відзначається в шкірі (особливо повік, голови, шиї) і в легенях.

Основне депо гістаміну — базофіли обох типів, дещо менше його в тромбоцитах. Найбільший вміст тканинних базофілів (лаброцитів) у



Мал. 64. Схема синтезу і руйнування гістаміну

людини в легенях і шкірі (до $1 \cdot 10^6$ на 1 г тканини). Один тканинний базофіл людини містить $20-30 \cdot 10^{-12}$ гістаміну, базофіл крові — $1-2 \cdot 10^{-12}$, а тканинний базофіл брижі морської свинки — $3-8 \cdot 10^{-12}$.

У гранулах тканинних базофілів гістамін перебуває в комплексі з гепарином. Під час дегрануляції тканинних базофілів відбувається дисоціація цього комплексу з вивільненням гістаміну й гепарину, кожний із яких чинить свій вплив.

Виділення гістаміну з клітин, де він міститься, може бути зумовлено імунологічними (специфічними) і неімунологічними (неспецифічними) механізмами.

Імунологічний механізм полягає у взаємодії IgE (у деяких випадках IgG₄), фіксованих на базофілах обох типів, з антигеном (алергеном), що призводить до дегрануляції останнього і екзоцитозу (вивільнення) гістаміну. Екзоцитоз гістаміну — складний біохімічний процес із активацією ферментних систем. Під час алергійної реакції негайного типу з тканинних базофілів виділяється 20—35 % загального вмісту гістаміну в клітині. Гістамін, що вивільнився, за принципом зворотного зв'язку зумовлює подальшу секрецію гістаміну, причому

ефект інгібування реалізується вже на початкових етапах розвитку анафілактичної реакції. Основний регулятор цього процесу — цАМФ. Таким чином, речовини, що посилюють утримування цАМФ, пригнічують процес вивільнення гістаміну з клітини (до таких речовин належать метилксантини, катехоламіни, деякі бактеріальні токсини).

Неімунологічний механізм полягає в дії на базофіли обох типів речовин — лібераторів, які самі по собі, без специфічного IgE, здатні індукувати процес дегрануляції й вихід гістаміну. На сьогодні відомо понад 100 таких сполук, до яких належать речовини різного походження.

Принципово важливе значення в механізмі синтезу й секреції гістаміну мають:

1) утримування іонів кальцію в клітинах, що продукують гістамін;

2) проникність мембран клітин для цих іонів.

Отже, речовини, які посилюють трансмембранний перехід іонів кальцію й підвищують їхній вміст у клітині, можуть посилювати синтез і секрецію гістаміну. Цікаво, що подібно до кальцію можуть діяти йони стронцію. Певні речовини крові здатні зв'язуватися з гістаміном; ця їхня властивість одержала назву гістамінопекії. Фактор, відповідальний за зв'язування гістаміну, належить до γ -глобулінів. Гістамінопексична активність сироватки крові різко зменшується при багатьох патологіях: алергічні захворювання, туберкульоз, патології нервової системи тощо. Часто при atopічних захворюваннях білки сироватки крові таких властивостей не мають.

У 1966 р. Аш і Шілд довели гетерогенність гістамінових рецепторів. Це пояснило, що ефект гістаміну залежить від того, з яким рецептором він зв'язується.

Спочатку було виділено два типи гістамінових рецепторів — H_1 і H_2 , а потім третій тип — H_3 (табл. 67). H_1 -Рецептори містяться в основному на клітинах гладенької м'язової тканини і великих кровоносних судин. Їх активація спричинює спазм м'язової тканини трахеї, бронхів, збільшує судинну проникність, сповільнює атриовентрикулярну провідність, посилює свербіж. Через H_1 -рецептори реалізуються протизапальні ефекти завдяки посиленню виділення лізосомних ферментів із нейтрофілів. Ефект гістаміну реалізується при зв'язуванні з H_1 -рецепторами за рахунок підвищення рівня цАМФ. Антагоністами H_1 -рецепторів є так звані антигістамінні препарати першого й другого покоління.

H_2 -Рецептори присутні в різних тканинах. Зв'язування гістаміну з H_2 -рецепторами стимулює шлункову секрецію й синтез катехоламінів,

Таблиця 67. Залежність біологічного ефекту гістаміну від виду рецептора

| Рецептор | Ефект |
|--------------------------|--|
| H ₁ -Рецептор | Вазоконстрикція. Посилення судинної проникності. Звуження бронхів. Тахікардія. Посилення свербіжів. Посилення виділення лізосомних ферментів із нейтрофілів. |
| H ₂ -Рецептор | Вазодилатація. Розширення бронхів. Посилення шлункової секреції. Активация Т-лімфоцитів-супресорів. Інгібіція виділення лізосомних ферментів із нейтрофілів. |
| H ₃ -Рецептор | Пригнічення синтезу й вивільнення гістаміну в центральній нервовій системі |

розслаблює м'язи матки, посилює скорочення міокарда, розслаблює гладенькі м'язи бронхів. Протизапальний ефект гістаміну — інгібіція виділення лізосомних ефектів із нейтрофілів — реалізується через H₂-рецептори. Крім того, гістамін здатний посилювати функцію Т-супресорів, на яких є H₂-рецептор. Під впливом гістаміну Т-супресори продукують супресорні фактори, наприклад гістамін-індукований супресорний фактор.

Таким чином, Т-супресори справляють супресний вплив на імунну систему, підтримуючи толерантність.

Антагоністами H₂-рецепторів є буринамід, метиламід, циметидин, ранітидин тощо.

Останніми роками встановлено, що гістамін може синтезуватися в церебральних нервових закінченнях із гістидину. Гістамін, який утворився, зв'язується з H₃-рецептором, що призводить до пригнічення подальшого вивільнення гістаміну й його синтезу в центральній нервовій системі.

У 1942 р. було синтезовано перший антигістамінний препарат Phenbenzamine, а в 1957 р. Daniel Bovet одержав Нобелівську премію за синтез і дослідження антигістамінних властивостей цілої групи препаратів, частина з яких згодом увійшла до складу групи антигістамінних препаратів першого покоління.

Антигістамінні препарати першого покоління. Сьогодні до цієї групи відносять такі лікарські засоби:

- димедрол (Diphenhydramine);
- дименгидринат (дедалон, Diphenhydramine theoclat);
- фенкарол (Quifenadine);
- бікарфен (Sequifenadine hydrochloride);
- дипразин (піпольфен, Promethazine hydrochloride);

- димебон;
- діазолін (Mebhydrolini napadisylas);
- супрастин (Chloropyramine);
- тавегіл (клемастин);
- сетастин (лоредикс);
- ципрогептадин (перитол).

Антигістамінні препарати не запобігають дегрануляції базофілів обох типів. Механізм їх дії зумовлений тим, що вони, маючи структуру подібну до структури, гістаміну, конкурують з останніми й блокують H_1 -рецептори. Гістамін, який вивільнюється під час алергійної реакції, позбавлений можливості зв'язатися з достатньою кількістю H_1 -рецепторів, і його ефект набагато менше виражений або зовсім відсутній.

Клінічний досвід, накопичений за роки застосування антигістамінних препаратів першого покоління, показав, що, крім власне антигістамінного ефекту, ці препарати мають цілу низку особливостей, з яких найважливішими виявилися:

- 1) короткочасність терапевтичної дії (1,5—3 год);
- 2) неповне зв'язування з H_1 -рецепторами (~ 30 %);
- 3) прохідність через гематоенцефалічний бар'єр;
- 4) тахіфілаксія (звикання до 7—12-ї доби);
- 5) зв'язування з іншими рецепторами (неселективність дії) — M -холінорецепторами, α -адренорецепторами;
- 6) стимуляція апетиту;
- 7) потенціювання седативного ефекту під впливом алкоголю й депресантів центральної нервової системи.

Згодом з'ясувалося, що особливості дії антигістамінних препаратів першого покоління спричинили цілу низку серйозних небажаних ефектів:

- сонливість, відчуття втоми або порушення сну;
- порушення координації рухів, концентрації уваги;
- запаморочення, головний біль, зниження тиску, почастішання пульсу;
- відчуття сухості в роті, оніміння слизової оболонки порожнини рота;
- біль у шлунку, закреп, нудота, блювання;
- шкірні висипки;
- бронхоспазм, погіршення дренажування бронхів;
- порушення зору, сечовипускання;
- збільшення маси тіла.

На цій підставі сьогодні вироблено протипоказання до призначення H_1 -блокаторів:

- 1) робота, що вимагає психічної і рухової активності, концентрації уваги;
- 2) бронхіальна астма;
- 3) глаукома;
- 4) виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки;
- 5) аденома передміхурової залози, затримка сечовипускання;
- 6) приймання заспокійливих, снодійних препаратів, інгібіторів MAO, протидіабетичних засобів, вживання алкоголю, з якими не можна поєднувати застосування антигістамінних препаратів;
- 7) серцево-судинні захворювання, хвороби нирок;
- 8) ризик збільшення маси тіла.

Отже, такі протипоказання, безумовно, обмежують застосування H_1 -блокаторів першого покоління. Водночас, за прогнозами вчених, у найближчому майбутньому вони залишаться на фармакологічному ринку як препарати широкого клінічного застосування. Цьому будуть сприяти такі обставини:

- 1) величезний клінічний досвід їх використання;
- 2) наявність тих побічних ефектів, що в певних клінічних ситуаціях можуть стати бажаними, наприклад, той самий седативний ефект.

Антигістамінні препарати другого покоління. Наявність зазначених небажаних ефектів у класичних антагоністів гістаміну зумовила пошук нових H_1 -блокаторів. У 1977 р. з'явився новий антигістамінний препарат, який, маючи виражену здатність пригнічувати шкірну алергійну реакцію, практично не справляв седативного впливу. Так було покладено початок надходженню в клініку антигістамінних препаратів другого покоління:

- терфенадин (талдан, трексил, гістадил, бронал);
- лоратадин (klarитин);
- астемізол (гісманал, гісталонг, астемісан);
- цетиризин (зиртек, цетрин);
- акривастин (семпрекс);
- ебастин (кестин);
- азеластин (алергодил—назальний спрей);
- фексофенадин;
- левокабастин (гістимет).

Особливості дії H_1 -блокаторів другого покоління вигідно відрізняють їх від класичних H_1 -блокаторів. Цими особливостями є:

- 1) висока спорідненість до H_1 -рецепторів;
- 2) швидкий початок дії (за винятком астемізолу);
- 3) достатня тривалість дії (12—24 год);
- 4) відсутність блокади інших рецепторів;

- 5) низька прохідність гематоенцефалічного бар'єру або її відсутність — відсутність седативного ефекту;
- 6) відсутність залежності від їди;
- 7) відсутність тахіфілаксії в разі тривалого приймання;
- 8) відсутність посилення седативного ефекту під впливом алкоголю;
- 9) можливість поєднання з депресантами центральної нервової системи.

Порівняно з H_1 -блокаторами першого покоління переваги визначаються наступними особливостями їхньої дії:

1. Відсутністю седативного ефекту (можливість призначення школярам, людям розумової праці, операторам, водіям).
2. Відсутністю впливу на серцево-судинну систему, сечові органи, шлунок, кишечник, зір, слизові оболонки.
3. Уживанням раз на добу незалежно від їди.
4. Можливістю тривалого застосування без зниження терапевтичного ефекту.
5. Можливістю застосування за ширшими терапевтичними показаннями.

У табл. 68 наведено дані про клінічну ефективність деяких H_1 -блокаторів другого покоління.

Варто пам'ятати, що здебільшого антигістамінну активність мають не самі H_1 -блокатори другого покоління, а метаболіти, що з них утворюються (крім цетиризину, акривастину й фексофенадину, які метаболізму не піддаються, а діють самостійно).

Цим пояснюється варіабельність ефективності препаратів у різних осіб, що може бути пов'язане з індивідуальними особливостями метаболізму препаратів (як природженими, так і набутими).

У разі вираженого порушення метаболізму деяких H_1 -блокаторів другого покоління в організмі пацієнта може створюватися висока концентрація вихідної речовини з наступним розвитком у край небажаної побічної дії: кардіотоксичного ефекту.

Так було встановлено, що терфенадин і астемізол у тих випадках, коли через особливості метаболізму пацієнта або через взаємодію з іншими лікарськими препаратами їхній вміст у крові підвищувався, призводили до затримання реполяризації серця, збільшення інтервалу $Q-T$ шляхом блокади калієвих каналів і зрештою до порушення шлуночкового серцевого ритму аж до шлуночкової так званої веретеноподібної тахікардії й раптової смерті.

На сьогодні відомо фактори ризику, здатні збільшити в крові концентрацію антигістамінних препаратів другого покоління:

- передозування;

Таблиця 68. Клінічна ефективність антигістамінних препаратів

| Вид алергії й наявність клінічного ефекту препарату | Цетири- зин | Лората- лин | Терфе- надин | Фексо- фенадин | Ебас- тин | Асте- мізол |
|--|----------------|----------------|-----------------|-------------------|--------------|----------------|
| Сезонний алергійний риніт | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Алергійний риніт протягом року | ++ | ++ | ++ | — | ++ | ++ |
| Кропив'янка | +++ | +++ | +++ | — | — | +++ |
| Екзема | ++ | ++ | | | | |
| Початок дії | > 2 год | < 1 год | < 1 год | 1—2 год | 1 год | — |
| Тривалість дії | 24 год | 24 год | < 12 год | > 12 год | 24 год | 7—9 днів |
| Тахіфілаксія | Немає | Немає | Немає | — | — | Немає |
| Сонливість | Так | Немає | Немає | Немає | Немає | Немає |
| Адитивний ефект алкоголю | Так | Немає | Немає | Немає | Немає | Немає |
| Антихолінергічний ефект | Немає | Немає | Немає | Немає | Немає | Немає |
| Порушення ритму серця при одночасному прийманні з: кетоназолом еритроміцином | Немає Немає | Немає Немає | Так Так | Немає Немає | Немає — | Так Так |
| Збільшення маси тіла | Немає | Немає | Немає | Немає | — | Так |
| Сумісність із вживанням їжі | Суміс- ний | Суміс- ний | Суміс- ний | — | — | Немає |
| Зниження дози при патології: нирок печінки | Так Так | Немає Так | Немає Так | Так Немає | Так Так | Немає Так |

- порушення функції печінки;
- зловживання алкоголем;
- приймання антибіотиків (макроліди) — еритроміцину, кла-
ритроміцину;
- приймання протимікозних препаратів (назолів) — флуко-
назолу, ітроконазолу, кетоназолу, ніконазолу.

Варто пам'ятати й про фактори ризику, здатні збільшити інтервал $Q-T$:

- електролітні порушення (Mg, K);
- захворювання серця (ішемія, міокардит, кардіоміопатія);
- протиаритмічні препарати (хінідин, соталол, дизопірамід, кордарон);

- психотропні препарати (фенотіазини, трициклічні та тетрациклічні антидепресанти);

- антибактеріальні засоби (макроліди, бісептол тощо);

- поєднане застосування антигістамінних засобів, таких як терфенадин, астемізол. Серед антигістамінних препаратів другого покоління одним із найвивченіших і таких, що добре себе зарекомендували в багатьох країнах світу (близько 100 країн), є препарат *лоратадин (кларитин)*. Цікаво, що його протиалергійні властивості пояснюються не лише блокадою H_1 -рецепторів. Результати досліджень, проведених останніми роками, виявили значну кількість ефектів кларитину, які належать до так званих неантигістамінних. З'ясувалося, що протиалергійні властивості кларитину, крім антигістамінної дії, пов'язані з тим, що цей препарат:

1. Інгібує активуючі потоки Ca^{2+} у клітину.

2. Інгібує вивільнення гістаміну базофілами обох типів (мембраностабілізувальна дія).

3. Інгібує продукцію і вивільнення ПГД₂.

4. Інгібує утворення молекул адгезії різних класів, у тому числі ICAM-1 (маркер алергеніндукувального запалення).

5. Інгібує хемотаксис еозинофілів, їх накопичення в слизовій оболонці, агрегацію тромбоцитів.

6. Інгібує утворення супероксид-аніона.

7. Знижує проникність стінок судин.

Найважливішими із клінічних характеристик кларитину є:

1. Зменшення набряку слизової оболонки носа завдяки зниженню проникності стінок судин.

2. Помірний бронхолітичний ефект у хворих з atopічною бронхіальною астмою.

3. Зниження чутливості бронхів у хворих з atopічною бронхіальною астмою до гістаміну, причому цей ефект посилюється протягом кількох днів від початку приймання й зберігається протягом 5–6 днів після відміни препарату.

4. Запобігання в хворих з atopічною бронхіальною астмою як ранній, так і пізній фазі бронхіальної обструкції, спричиненої інгаляцією алергену.

5. Протикашльова дія у хворих із кашлем алергійної і неалергійної природи.

З огляду на механізм дії кларитину до нашого часу визначилося коло показань щодо його клінічного застосування:

- поліноз і алергійний риніт, кон'юнктивіт;
- гостра кропив'янка й ангіоневротичний набряк (Квінке);
- комплексне лікування сверблячих дерматозів (атопічний дерматит, хронічна екзема тощо);
- купірування гістамінергічних (псевдоалергійних) синдромів, спричинених застосуванням гістамінолібераторів, гістамінвмісних препаратів і вживанням певних продуктів;
- пригнічення алергійних реакцій на укуси комах;
- запобігання ускладненням при специфічній імунотерапії, вакцинопрофілактиці;
- як ад'ювантну терапію в комплексному лікуванні atopічної бронхіальної астми.

РОЗДІЛ 38. МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ

Завдяки застосуванню лікарських засобів від тяжких хвороб врятовано багато життів. За це людство розплачується появою не менш тяжких хвороб — алергійних, аутоімунних, імунодефіцитних.

Протягом останніх 10 років в Америці зареєстровано 15 млн випадків медикаментозно-зумовлених захворювань, із них 2/3 — алергійні. Смертність від медикаментозної алергії в США становить 30 %, в Австралії — 12 %. В 1 % осіб, які одержують медичні препарати, медикаментозні хвороби загрожують їх життю.

Насторожує той факт, що дуже часто ліки, які спричинювали смертельну реакцію, призначали з приводу розладів, що не становлять небезпеку для життя хворого.

Виходячи з сучасних уявлень, виділяють наступні види побічної дії лікарських засобів.

Класифікація побічних ефектів дії лікарських засобів

1. Токсичні реакції.

1. Унаслідок передозування.
2. Пов'язані з уповільненням метаболізму терапевтичних доз лікарських засобів.

3. Зумовлені функціональною недостатністю печінки або нирок.
4. Віддалені токсичні ефекти (тератогенність, канцерогенність).

II. Суперінфекції й дисбактеріози.

III. Реакції, пов'язані з масивним бактеріолізом під дією лікарських засобів.

IV. Реакції, зумовлені особливою чутливістю до лікарських засобів.

1. Незвичайні реакції, відмінні від фармакологічних, зумовлені, мабуть, ензимопатіями.

2. Алергійні реакції.

3. Псевдоалергійні реакції.

V. Психогенні реакції.

Алергійні реакції мають низку важливих особливостей, що відрізняють їх від інших видів небажаних впливів лікарських засобів:

— відсутність зв'язку з фармакологічними властивостями препарату;

— під час первинного контакту з лікарським засобом алергійна реакція не розвивається, що пов'язано з необхідністю розвитку сенсibiliзації до нього (період імунологічної стадії);

— за наявності сенсibiliзації алергійна реакція може розвиватись у відповідь навіть на незначні кількості препарату (мікрограми).

Медикаментозна алергія — патологічна реакція на медикament, яка ґрунтується на імунологічних механізмах.

Практично будь-який лікарський засіб може бути алергеном, за винятком деяких хімічних речовин, що є природними складовими біологічних рідин (глюкоза, натрію хлорид тощо).

Більшість лікарських засобів — прості хімічні речовини з молекулярною масою менше ніж 1000 D. Такі речовини небілкової природи є, в імунологічному розумінні, за рідкісним винятком, неповноцінними антигенами (гаптени). Отже, для сенсibiliзуювальної дії вони мають перетворитися на повний антиген.

Через це для розвитку медикаментозної алергії необхідні, щонайменше, три етапи:

1. Утворення гаптenu — перетворення лікарського препарату на таку форму, що може реагувати з білками.

2. Кон'югація утвореного гаптenu з білком певного організму або іншою відповідною молекулою-носієм, унаслідок чого утворюється повний антиген.

3. Розвиток імунної реакції організму на комплекс, що утворився, — гаптен — носій, який став для організму чужорідним.

Більшість лікарських засобів піддається в організмі метаболічним перетворенням. Це призводить до утворення сполук, що виділяються з організму або вже не розпадаються. Якщо внаслідок біотранс-

формації препарату утвориться речовина, що здатна з'єднуватися з білком організму, то створюється передумова для сенсibiliзації. Існує дуже багато доказів більшої значущості таких метаболічних змін для розвитку медикаментозної алергії, ніж первинної структури препарату.

Значення біотрансформації полягає, наприклад, у тому, що певні форми алергії до певних препаратів розвиваються переважно в осіб зі зниженою активністю ацетилтрансферази печінки (тепер це називають особливостями фенотипу ферментних систем).

Особливостями метаболізму пояснюється і той факт, що лише у визначеного відсотка хворих розвиваються алергійні реакції, а після лікування основного захворювання препарат здебільшого взагалі може не спричинювати алергію. Можна пояснити й такі випадки, коли медикамент протягом кількох років добре переносився хворим, а потім раптово зумовив алергійну реакцію.

Існуванням різних шляхів біотрансформації лікарських засобів пояснюється той факт, що сполуки, споріднені за хімічним складом, наприклад натрію саліцилат й ацетилсаліцилова кислота, мають різні сенсibiliзувальні властивості й рідко зумовлюють перехресні реакції. Водночас із реактогенністю гаптену важливу роль відіграє і здатність білків організму до кон'югації. Різні білки мають цю властивість у неоднаковій мірі, мабуть, більшою мірою вона притаманна ексудатам при запальних процесах. Так, відомо, що багато видів присипок і мазей частіше спричинюють сенсibiliзацію в результаті їх нанесення на подразнену поверхню шкіри.

У разі профілактичного застосування лікарських засобів алергійні реакції розвиваються рідше, ніж під час терапевтичного, наприклад у разі запальних процесів. Водночас локалізація алергійної реакції на ліки залежить від попередніх органних дефектів. Багато препаратів, як відомо, мають особливу спорідненість до певних органів й клітин.

У період розвитку імунної відповіді на лікарські засоби продукуються і гуморальні антитіла (у тому числі IgE), і сенсibiliзовані Т-лімфоцити. Тому з погляду імунопатогенезу, в розвитку медикаментозної алергії можуть брати участь усі чотири типи алергійних реакцій за Джеллом і Кумбсом.

Фактори ризику медикаментозної алергії:

1. Пов'язані з лікарським препаратом.
 1. Високі алергенні властивості конкретного препарату.
 2. Можливість конкретного препарату активувати або модулювати ефektorні системи.
 3. Шляхи введення.

4. Доза і тривалість терапії.

5. Частота курсів терапії.

II. *Пов'язані із супутніми захворюваннями.*

1. Бронхіальна астма.

2. Інфекція, спричинена EBV.

3. Порушення функції печінки.

4. СНІД.

5. Наявність хронічних інфекційних захворювань, що потребують тривалого і (або) частого застосування медикаментів; мікози шкіри, слизових оболонок тощо.

III. *Зумовлені хронічною інфекцією.*

1. Ендотоксини, суперантигени, суперносії.

2. Цитокінподібна активність патогенів.

3. Інгібітори функції комплементу.

IV. *Пов'язані із супутнім лікуванням.*

1. Препарати, що посилюють ефекторні системи.

2. Препарати, що пригнічують ефекторні системи.

V. *Пов'язані з організмом хворого.*

1. Наявність супутніх atopічних захворювань.

2. Генетичні фактори:

а) випадки медикаментозної алергії;

б) HLA-фенотип;

в) фенотип ферментних систем.

З наведеної нижче клінічної класифікації алергійних реакцій на ліки видно, що при їх розвитку можуть уражатися практично всі органи й системи.

Клінічна класифікація алергійних реакцій на лікарські засоби

I. *Системні реакції.*

1. Анафілактичний шок.

2. Васкуліти.

3. Сироваткова хвороба.

4. Лікарська гарячка.

5. Аутоімунні захворювання, індуковані лікарським засобом.

6. Комплексні мультисистемні реакції.

II. *Органні реакції.*

1. Шкірні реакції:

а) кропив'янка й ангіоневротичний набряк;

б) васкуліти;

в) фіксована лікарська висипка;

г) токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла);

д) синдром Стівенса—Джонсона;

- е) мультиформна еритема;
- є) ексфолювативний дерматит;
- ж) еритродермія;
- з) контактний дерматит;
- и) фотоалергійні реакції;
- і) макулопапульозна екзантема.

2. Гематологічні реакції.

3. Ураження:

- а) нирок;
- б) печінки;
- в) легенів;
- г) серця.

За даними Інституту імунології (Росія), частота розвитку прямих алергійних реакцій на різні лікарські засоби істотно варіює.

| <i>Препарат</i> | <i>Частота</i> | <i>Препарат</i> | <i>Частота</i> |
|---------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| Пеніцилін | ~ 70% | Бруфен | 41 % |
| Ампіцилін | 50 % | Напроксен | 43 % |
| Ампіокс | 40 % | Ацетилсаліцилова кислота | 38% |
| Синтетичний пеніцилін | 1—5 % | Новокаїн | ~ 40 % |
| Аміноглікозиди | ~ 40 % | Лідокаїн | 58 % |
| Тетрацикліни | ~ 14 % | Тримекаїн | 10 % |
| Левоміцетин | 3,6 % | Дикаїн | 0 % |
| Макроліди | 6,7 % | Но-шпа | 3 % |
| Сульфаніламідні препарати | ~ 60 % | Інсуліни | 0,5 % |
| Анальгін | 72 % | Преднізолон | 0,5 % |
| Амідопірин | 68 % | Гіпотензивні засоби | 3,5 % |
| Вольтарен | 10 % | Цитостатики | 0 % |
| Індометацин | 12 % | | |

Нижче наведено препарати, на які найчастіше розвиваються прямі алергійні реакції, а також препарати й деякі продукти, які спричинюють перехресні алергійні реакції (Л.В. Лусс; див. табл. 69).

Варто пам'ятати, що досить часто після перорального приймання або парентерального введення хіміотерапевтичних препаратів розвивається не пряма, а псевдоалергійна реакція.

Псевдоалергійна реакція — патологічний процес, клінічно подібний до прямої алергійної реакції, але без імунологічної стадії розвитку.

Таблиця 69. Хіміотерапевтичні препарати і деякі продукти, які спричиняють перехресні реакції

| Медикаменти | Препарати і продукти |
|---------------------------|--|
| Пеніцилін | Препарати пеніцилінового ряду: тіenam, цефалоспорини, сульфаміцилін (уназин), біцилін, екмоновоцилін, фенометилпеніцилін, метицилін, оксацилін, ампіцилін. Натрію нуклеїнат. Ферменти: ораза, сомілаза, солізим та ін. Продукти: гриби, дріжджі, продукти на дріжджовій основі, кефір, квас, шампанське тощо |
| Сульфаніламідні препарати | Новокаїн, ультракаїн, анестезин, дикаїн. Антидіабетичні засоби: антидіаб, антибед, діабетон, триампур. Параамінобензойна кислота |
| Анальгін | Нестероїдні протизапальні засоби (похідні ацетилсаліцилової кислоти). Продукти, що містять тартразин |
| Лінкоміцин | Кліндаміцин |
| Еритроміцин | Макроліди: рулід, сумамед тощо |
| Трентал | Похідні метилксантинів |
| Ципробай | Група хінолонів |
| Гентаміцин | Аміноглікозиди |
| Левоміцетин | Синтоміцин (хлорамфенікол) |
| Амідопірин | Бутадіон, анальгін, реопірин, антипірин, теофедрин |
| Барбітал | Фенобарбітал, барбаміл, санбутал, корвалол, теофедрин |
| Дипразин (піпольфен) | Ангізин, фінерган, аміназин, тизерцин, пропазин, фронагін, мілерил |
| Йод | Сергозин, кардіотраст, йодогност, йодоформ, білтраст, йодоліпол |
| Неоміцину сульфат | Канаміцин, мономіцин, стрептоміцин |
| Пітуїтрин | Окситоцин |
| Стрептоміцину сульфат | Пасоміцин, стрептосамозид, мономіцин, канаміцин |
| Тетрациклін | Окситетрацикліну гідрохлорид, морфоциклін |
| Кокарбоксілаза | Вітаміни групи В |
| Веронал | Мединал, момінал, барбаміл, сонтутал, етамінал-натрій, теофедрин |

Механізми псевдоалергії.

1. Гістаміновий механізм, зумовлений підвищенням концентрації гістаміну:

- а) унаслідок вивільнення під впливом різних лібераторів;
- б) у разі порушення механізмів його інактивації, зокрема в період тривалого приймання протитуберкульозних препаратів, анальгетиків, антибактеріальних засобів;
- в) у разі надходження гістаміну й інших амінів з їжею;
- г) під час посиленого його утворення з гістидину, фенілаланіну, тирозину кишковою мікрофлорою з декарбоксілювальною активністю, наприклад при дисбактеріозі.

2. Механізм, зумовлений порушенням активації системи комплекменту.

3. Механізм, зумовлений порушенням метаболізму арахідонової кислоти.

Описано значну кількість речовин, що відносять до так званих лібераторів гістаміну. Частина з них є речовинами неімунної природи, а частина — імунної.

Лібератори гістаміну*Неімунної природи:*

1. Ca^{2+} .
2. Аміноцукри бактеріальної стінки.
3. Вільні радикали.
4. Нейротензин.
5. Нейрокіні А, В.
6. Халідин.
7. Брадикінін.
8. Вазоактивний інтерстиційний пептид.
9. Соматостатин.
10. Осмотичні стимули (вода, манітол, декстроза).
11. Поліаміни.
12. Поліміксин А.
13. Хлортетрациклін.
14. Іонофор А 23/87.
15. Полісахариди (декстран).
16. Екзопростол.
17. Тритон Х-100.
18. Кодеїн.
19. Форболові ефіри.
20. Препарати сироваткового альбуміну людини.
21. Індометацин.

22. Ацетилхолін.
23. Карбохолін.
24. Морфін.
25. Тубокурарин.
26. Рентгеноконтрастні речовини.
27. Психічний стрес.
28. Фізичний стрес.

Імунної природи.

1. IgE, IgG₄.
2. ІЛ-1.
3. ІЛ-3.
4. Компоненти комплексу C5a>C3a>C4a.
5. Бактеріальні ліпополісахариди.
6. γ-ІНФ.
7. α-ІНФ.
8. Катіонний білок еозинофілів.

Будь-який лікар повинен пам'ятати і враховувати фактори, що сприяють розвитку алергійних реакцій (як прямих, так і псевдоалергійних) на лікарські засоби.

Фактори, що сприяють розвитку прямих алергійних реакцій на лікарські засоби:

- наявність обтяженого алергологічного анамнезу;
- наявність супутніх atopічних захворювань (atopічний дерматит у 50 %, atopічна бронхіальна астма тощо);
- наявність захворювань, що потребують тривалого і (або) частого застосування медикаментів;
- наявність супутніх мікозів шкіри, слизових оболонок, нігтьових пластинок тощо.

Фактори, що сприяють розвитку псевдоалергійних реакцій на лікарські засоби:

- поліпрагмація;
- наявність супутніх захворювань шлунка і кишок, печінки, нейроендокринної системи, обмінних порушень;
- пероральне призначення хіміотерапевтичних препаратів хворим із виразковим, ерозивним, геморагічним ураженням шлунка й кишечника;
- доза препарату, що не відповідає масі тіла й віку хворого;
- неадекватна терапія супутніх захворювань, температура розчинів, які вводять парентерально;

- одночасне введення несумісних лікарських засобів;
- зміна рН середовища.

Попри значну кількість інформаційного матеріалу щодо діагностики медикаментозної алергії, немає жодного методу (*in vivo* або *in vitro*), що дав би змогу лікарю досить вірогідно і без небезпеки для хворого встановити етіологічний діагноз медикаментозної алергії.

Ретельно зібраний анамнез, як і раніше, має важливе значення. Здебільшого він дає змогу розпізнати алерген із достатньою вірогідністю й робить зайвим проведення не завжди безпечних тестів із лікарськими препаратами. Хворого потрібно докладно опитувати про лікарські препарати, які він приймав напередодні розвитку алергійної реакції, а також про наявність сенсibilізації.

Перед призначенням будь-якого лікарського препарату хворому потрібно поставити такі запитання, що допоможуть лікарю з'ясувати наявність факторів ризику або сенсibilізації в нього:

1. Чи страждає сам хворий або його родичі на яке-небудь алергійне захворювання?
2. Чи одержував раніше хворий цей лікарський препарат, чи не було в нього алергійних реакцій під час його застосування?
3. Якими препаратами хворий лікувався тривалий час і в значних дозах?
4. Чи не було загострення основного захворювання, висипки, шкірного свербіжу після приймання лікарських засобів? Якщо так, то яких, через який час після початку приймання?
5. Чи одержував хворий ін'єкції сироваток і вакцин?
6. Чи має хворий мікоз шкіри і нігтів (епідермофітія, трихофітія)?
7. Чи має хворий професійний контакт із медикаментами?
8. Чи не спричинює загострення основного захворювання або появу алергійних симптомів контакт із тваринами?

У разі виявлення в анамнезі тих або інших проявів лікарської алергії лікар повинен в історію хвороби червоним олівцем зробити відповідний запис.

З'ясування питання ускладнюється, коли реакція з'явилася на тлі приймання двох (або більше) препаратів, що за сучасної поліпрагмазії зустрічається нерідко. Можлива "прихована" сенсibilізація (додавання антибіотика в корм сільськогосподарським тваринам; деяких речовин — у тонізувальні напої, зокрема хініну).

Звичайно навіть у сумнівних випадках лікарські препарати відмінюють. Швидко зникнення симптомів підтверджує приблизний діагноз, однак слід уточнити, який саме з лікарських препаратів є алергеном, особливо якщо необхідне тривале лікування. У разі

цілеспрямованих елімінаційних проб варто зважати на можливість перехресних реакцій і надходження лікарських речовин у складі комбінованих препаратів, а також у продуктах і харчових добавках. Однак варто враховувати, що негативний результат елімінаційної проби не виключає медикаментозної алергії, а також можливість розвитку її в майбутньому, а позитивний не завжди свідчить про алергійну реакцію. В останньому випадку рекомендується все-таки уникати застосування цього медикаменту.

У табл. 70 наведено диференціально-діагностичні критерії алергійних і псевдоалергійних реакцій на медикаменти.

До найтяжчих проявів алергійних реакцій на лікарські засоби відносять токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), багатоформну еритему (синдром Стівенса—Джонсона; так звані токсико-алергійні реакції).

У табл. 71 наведено деякі диференціально-діагностичні критерії синдромів. Слід зазначити, що останніми роками заперечується зв'язок зазначених синдромів із медикаментозною алергією. Висловлюють припущення про їхній зв'язок із бактеріальними, вірусними, мікоплазмовими збудниками й низкою інших факторів.

У разі потреби рекомендується наступний порядок проведення нашкірних тестів із медикаментозними алергенами:

1. Відміна антигістамінних H_1 -блокаторів за 24—78 год до тестування; гідразин — 28—72 год, астемізол — 4—6 тиж.

2. Послідовне проведення крапельної, скарифікаційної і внутрішньошкірної проб. Негативний контроль — із розфактором, позитивний — із 0,01% розчином гістаміну.

Крапельна проба. Початкова концентрація алергенів: а) у високо сенсibiliзованих — від 0,5 до 100 ОД/мл; б) в інших — 1000 ОД/мл.

На шкіру внутрішньої поверхні передпліччя, попередньо оброблену спиртом, наносять по одній краплі випробуваного лікарського препарату, розфактора й гістаміну. Через 20 хв реєструють місцеву й загальну реакції. Місцева реакція — папула (пухир) і гіперемія. Загальна реакція — непритомність, свербіж, слабкість. За негативної місцевої й позитивної загальної реакції пробу вважають позитивною.

Скарифікаційну пробу виконують у разі негативної крапельної проби в тому самому порядку (спочатку з незначною, а потім зі значною концентрацією алергену, не ушкоджуючи шкірні судини). Реєструють місцеву й загальну реакції.

Лише за відсутності реакції на контроль та позитивної на гістамін і лікарський алерген мова може йти про специфічність реакції.

Таблиця 70. Диференціально-діагностичні критерії алергічних і псевдоалергічних реакцій на медикаменти

| Критерії | Псевдоалергічні реакції | Прямі алергічні реакції |
|--|---|--|
| Алергічні захворювання в батьків | Як правило, відсутні | Характерний анамнез хворого з алергічним захворюванням; ознаки атопії |
| Наявність періоду сенсibilізації | Не вдається встановити | Встановлений період сенсibilізації або є "прихована" сенсibilізація |
| Кількість препарату, що спричинив реакцію | Частіше значна | Не має значення |
| Особливості клінічних проявів | Подібні до проявів реакцій гіперчутливості негайного типу (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм) | Можливий перебіг за будь-яким з 4 типів алергічних реакцій |
| Тривалість реакції | Короткочасна | Залежить від типу алергічної реакції (тривалість — від хвилин до тижнів) |
| Механізм розвитку | Ліберация медіаторів, активація комплементу, ензимопатії, пригнічення процесу інактивації гістаміну, патологія тканинних базофілів тощо | Прямі алергічні реакції за участю антитіл і сенсibilізованих Т-лімфоцитів |
| Результати лабораторних тестів визначення специфічного IgE | Негативні | Позитивні в 40—60 % випадків |
| Лікувально-профілактичні заходи | Терапія основного захворювання; зниження дози або відміна препаратів | Повне припинення контактів із визначеним алергеном, а також з перехреснореагуючими медикаментозними й харчовими алергенами |

Внутрішньошкірну пробу виконують у разі негативної скарифікаційної проби. Уведення лікарського препарату починають із незначної дози, поступово підвищуючи концентрацію.

Проти показання щодо проведення шкірних проб із лікарськими засобами:

Таблиця 71. Диференціальна діагностика синдромів Лаелла і Стівенса—Джонсона

| Клінічні ознаки | Синдром Стівенса—Джонсона | Синдром Лаелла |
|----------------------------|--|---|
| Початок захворювання | Прояв загального інфекційного захворювання за типом ГРВІ | Ураження дихальних шляхів може бути відсутнім |
| Ураження шкіри | <ol style="list-style-type: none"> 1. Висипання з'являються частіше через кілька днів (4—6) після початку гарячкового стану. Часта локалізація — кінцівки, особливо тильні поверхні кистей і стоп. 2. Коефіцієнт ураженої поверхні відносно всієї шкіри частіше не перевищує 30—40 % (але може бути й більше). 3. Водночас із майже суцільними елементами завжди наявні ізольовані. 4. Висипання поліморфні; можлива наявність окремих елементів, характерних для ексудативної поліморфної еритеми. 5. Пухирці різні за розміром (від дрібних до значних), переважно з напруженим покривом (значні пухирі можуть бути млявими) і характерним груповим розташуванням. Гама кольорів висипань характеризується переважанням різних відтінків багрово-фіолетового. Феномен Нікольського негативний | <ol style="list-style-type: none"> 1. Висипання вираженіше пов'язані з прийманням медикаментів: висипка з'являється через 24—48 год. Звичайної локалізації не спостерігають, але частіше висипання починаються з ділянки обличчя, грудей, спини, спускаються поступово вниз, нерідко симулюють корову висипку. 2. Коефіцієнт ураженої поверхні 80—90 % (тотальне ураження). 3. Характерне злиття елементів у великі групи. 4. Висипка спочатку має еритематозно-папульозний характер, потім набуває вигляду пухирців переважно значних із млявою зморшкуватою поверхнею і тонкими стінками. 5. Пухирці легко розкриваються, оголюючи поверхню, яка нагадує опік окропом (симптом обвареної шкіри). Феномен Нікольського різко позитивний |
| Ураження слизових оболонок | Висувається на передній план за часом появи, тяжкості й поширеності. Частіше уражуються слизові оболонки вхідних отворів | Зазвичай переважає ураження шкіри. Можливі, особливо при тотальному ураженні, значні виразково-некротичні ушкодження слизових оболонок |

Закінчення табл. 71

| Клінічні ознаки | Синдром Стивенса—Джонсона | Синдром Лаелла |
|----------------------|--|---|
| Початок захворювання | Прояв загального інфекційного захворювання за типом ГРВІ | Ураження дихальних шляхів може бути відсутнім |
| Інші зміни | Різні ураження внутрішніх органів, неодмінна участь нервової системи | Прояви, що свідчать про високий ступінь сенсibilізації: симетричне ураження суглобів, ангіоневротичний набряк. Часто обтяжений алергологічний анамнез |
| Наслідки | Смерть, нерідко за присутності явищ менінгоенцефаліту та міокардиту | Смерть настає в ранні терміни від септичних процесів |

1. За наявності безумовної алергійної реакції на препарат, зокрема при анафілактичному шоку.

2. Гострий період будь-якого алергійного захворювання.

3. Декомпенсовані хвороби серця, нирок, печінки, тиреотоксикоз, вагітність, тяжка форма цукрового діабету.

Профілактика та лікування. Профілактика медикаментозної алергії — складна проблема, для розв'язання якої вживають заходів загального й індивідуального характеру. До перших належить боротьба з поліпрагмазією, що набула останніми роками епідемічного характеру. До них варто віднести й заборону продажу ліків без рецептів. Небажане використання лікарських препаратів як консервантів (ацетилсаліцилової кислоти — для консервації фруктів, левоміцетину — під час заготівлі крові й плазми, пеніциліну — для зберігання в спеку).

До індивідуальних заходів профілактики належить насамперед уваження до анамнезу хворого. Описані в літературі випадки медикаментозного анафілактичного шоку з летальним наслідком пов'язані з тим, що хворого не запитали, чи лікувався він призначеним препаратом і як його переносив. Якщо в анамнезі є вказівки на алергійну реакцію, навіть легку (незначна кропив'янка, набряк і свербіж у місці введення), препарат варто замінити на інший. У цьому разі потрібно враховувати можливість перехресних антигенних властивостей.

Загальні принципи лікування при медикаментозній алергії

1. За будь-яких видів медикаментозної алергії необхідно відмінити всі лікарські препарати. Залишають лише життєво необхідні.

2. Призначити голодну паузу або гіпоалергенну дієту. Хворому показано багато пити (краще переварену воду). Якщо необхідно — очисна клізма, ентеросорбенти. Якщо шкірні прояви супроводжуються загальними реакціями (підвищенням температури тіла, ознобом), доцільне проведення інфузійної терапії.

3. Показане застосування антигістамінних препаратів. Якщо їх введення не дає позитивних наслідків, то вдаються до застосування глюкокортикоїдів (преднізолону) у середніх дозах. За відсутності ефекту збільшують дозу преднізолону або замінюють його на дексаметазон. При ангіоневротичному набряку небезпечної життєзагрозової локалізації (набряк гортані, головного мозку, кишечнику тощо) призначають преднізолон, дексаметазон. У разі розвитку асфіксії — негайна трахеотомія.

4. Посиндромна терапія основних проявів лікарської алергії.

5. Обов'язковий запис в історії хвороби про наявність медикаментозної алергії.

АЛЕРГІЯ ДО ПЕНІЦИЛІНІВ

Пеніциліни — одні із найпоширеніших лікарських препаратів. Підраховано, що лише в США щороку призначають 80 млн курсів пеніцилінотерапії. Можливо, саме тому пеніцилін виявився тим препаратом, який частіше за інші і в ширшому спектрі діє з побічними ефектами. Так, наприклад, у США підраховали, що з усіх реакцій на лікарські засоби 25 % відносять до явно алергійних і 90 % із них зумовлені пеніциліном. Перше повідомлення про смертельний наслідок, спричинений алергійною реакцією на пеніцилін, було зроблено в 1949 р. На сьогодні 75 % усіх смертей від анафілактичного шоку пов'язано з алергією до пеніциліну. Частота анафілактичних реакцій на пеніцилін коливається в США від 10 до 40 випадків на 100 тис. населення. Описано такі побічні реакції на пеніцилін:

- анафілаксія;
- кропив'янка (ангіоневротичний набряк);
- сироваткова хвороба;
- гемолітична анемія;
- тромбоцитопенія;
- гранулоцитопенія;
- васкуліт;
- макулопапульозна висипка;
- ураження внутрішніх органів — печінки, нирок тощо.

Найчастіше анафілактичний шок розвивається після парентального введення пеніциліну, хоч описано випадки розвитку його

після перорального, топічного або інгаляційного введення. Найчастіше анафілактичні реакції на пеніцилін розвиваються у віці від 20 до 50 років, хоча можливий їхній розвиток як у молодших за віком осіб, так і в старших. Однак летальний наслідок настає переважно в хворого літнього віку через небезпеку серцево-судинних розладів і приймання численних препаратів, включаючи β -адреноблокатори. Вважається, що менша частота алергії до пеніциліну в молодих осіб зумовлена наступними причинами:

- нечастим застосуванням пеніциліну;
- загальним зниженням алергійних механізмів, зумовленим їхньою незрілістю;
- менш вираженим продукуванням антитіл;
- віковими особливостями метаболізму лікарських препаратів.

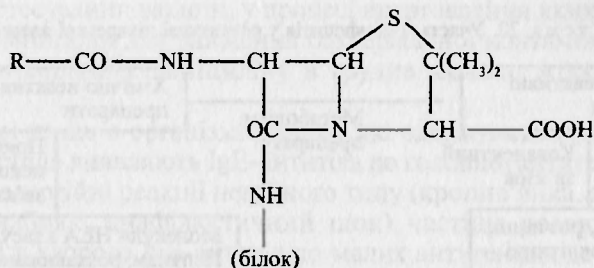
Не виявлено ймовірного взаємозв'язку між розвитком алергії до пеніциліну, з одного боку, і статтю, расовою приналежністю, HLA-фенотипом і atopією — з іншого. Відповідно до наявних даних у 85 % хворих, в анамнезі яких була алергія до пеніциліну, із часом розвинулася толерантність до препарату і при наступних його введеннях реакції були відсутні. Водночас зазначено, що хворі, в анамнезі яких рееструвалися реакції на пеніцилін, у 6 разів більше схильні до реакції на наступне введення, ніж хворі без реакції в минулому.

Молекула пеніциліну (мал. 65) має молекулярну масу 300 D. Містить 6-амінопеніциланікову кислоту, яка складається з тiazолідину і β -лактамного кільця і є її ядром. Саме β -лактамне кільце визначає антимікробну активність і алергенні властивості структури.

Відомо, що молекула пеніциліну через свої незначні розміри належить до гаптенів, тобто до речовин, що не володіють імуногенністю і не здатні індукувати імунну відповідь; здатності зумовлювати імунну відповідь пеніцилін набуває лише після зв'язування з білками організму. Здатність зв'язуватися з білками (причому досить активно) з'являється лише після того, як унаслідок метаболічних перетворень у його молекулі "відчиняється" β -лактамне кільце (мал. 66).



Мал. 65. Молекула пеніциліну



Мал. 66. Головна антигенна детермінанта пеніциліну (пеніцилоїл + білок)

Під час метаболізму молекули пеніциліну на частку його головної антигенної детермінанти, що називається пеніцилоїл, припадає 95 %. На частку інших продуктів деградації (метаболітів) пеніциліну залишається 5 %, їх названо “малі антигенні детермінанти” і містять вони бензилпеніцилін, бензилпеніцилоат, бензилпеніцилоат, бензилпеніцилоїламін і бензилпеніцилоїкову кислоту. Отже, терміни “головна антигенна детермінанта” і “малі антигенні детермінанти” означають лише порівняльні кількості продуктів, що утворюються в результаті метаболізму пеніциліну, і не мають нічого спільного з визначенням їхньої імунологічної важливості.

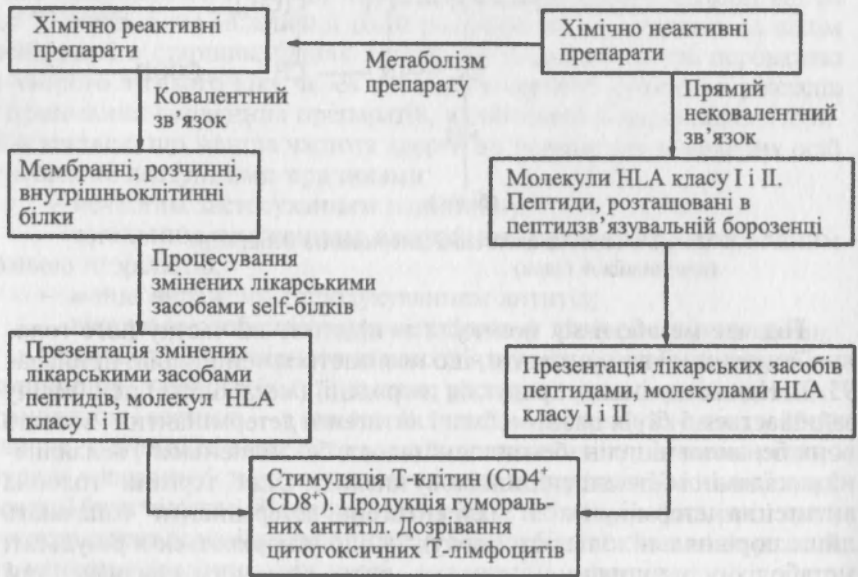
Отже, так само, як і інші гаптени, що утворилися, метаболіти пеніциліну набувають імуногенності під час спонтанного зв’язування з білками *in vivo*. Припускають існування двох варіантів такого зв’язування.

Перший варіант. Пеніцилін ковалентно зв’язується з поверхнею клітин або з розчинними білками, що згодом поглинаються АПК й піддаються процесуванню, унаслідок чого утворюються пеніцилін-вмісні пептиди, які завантажуються в пептидзв’язувальні борозенки молекул HLA. Надалі такий пептид презентується для розпізнавання, що призводить до індукування гуморальної і клітинної відповіді.

Другий варіант. Хімічно неактивні метаболіти пеніциліну можуть прямо, нековалентно зв’язуватися з молекулами HLA (без попереднього процесування) із наступною презентацією й стимуляцією Т-лімфоцитів. За будь-якого варіанту розпізнавання пептидів Т-лімфоцитами зумовлює індукування гуморальної та клітинної відповіді (схема 20).

Антибіотики пеніцилінового ряду можуть зв’язуватися з будь-яким білком, що містить лізин або гістидин у бічних ланцюгах, включаючи молекули HLA, пептиди, білки сироватки крові й клітинних мембран.

Схема 20. Участь Т-лімфоцитів у розвитку лікарської алергії



Антитіла до пеніциліну виявляються майже в 100 % людей, які приймали препарат, і можуть бути представлені всіма основними класами імуноглобулінів. Звичайно визначають у низьких титрах антитіла класу IgM, спрямовані проти головної антигенної детермінанти пеніциліну — пеніцилоїлу. Як відомо, алергійні реакції на пеніцилін зумовлені антитілами класу IgE. Однак наявність пеніцилінспецифічних IgE-антитіл ще не означає, що після введення препарату в такого хворого розинеться алергійна реакція. Чому це відбувається, поки не з'ясовано. Можливо, відіграє роль кількість IgE-антитіл, їхня специфічність щодо продукту метаболізму молекули пеніциліну, порівняльна афінність та інші причини.

Описано випадки розвитку алергійної реакції на пеніцилін у хворих, які раніше не одержували препарат. Наводимо кілька причин, що пояснюють прихований характер розвинутої сенсibiliзаці:

1. Надходження пеніциліну в організм із продуктами, обробленими препаратом для запобігання інфікуванню в разі тривалого зберігання.

2. Лікування великої рогатої худоби пеніциліном з наступним уживанням молока й м'яса від таких тварин.

3. Професійний контакт із пеніциліном.

4. Застосування вакцин, у процесі виготовлення яких було використано пеніцилін для зниження бактеріальної контамінації.

5. Потрапляння пеніциліну в грудне молоко жінки в період лактації.

Попри те що в організмі хворих, які одержували пеніцилін, набагато частіше виявляють IgE-антитіла до головної антигенної детермінанти, алергійні реакції негайного типу (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок) частіше розвиваються за наявності в хворого IgE-антитіл до малих антигенних детермінант.

Одна з основних гіпотез, що пояснює таку невідповідність, полягає в наступному. Одночасно з IgE у відповідь на головну антигенну детермінанту продукуються IgG-антитіла, що можуть діяти як блокувальні антитіла, здатні до конкурентного зв'язування антигену. Наявність таких блокувальних антитіл до незначних антигенних детермінант не описано.

Клінічні прояви алергії на пеніцилін за часом їхнього розвитку можна поділити на наступні групи:

1. *Негайні* (до 60 хв): а) анафілактичний шок; б) кропив'янка; в) ангіоневротичний набряк; г) ларинго-, бронхоспазм.

2. *Відстрочені* (60 хв — 72 год): а) кропив'янка (переважно); б) макулопапульозна висипка, свербіж, мультиформна еритема, бульозна еритема, еритродермія; в) сироваткова хвороба; г) гемолітична анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія; д) гостра інтерстиціальна нефропатія.

3. *Пізні* (понад 72 год): а) макулопапульозна висипка; б) контактний дерматит.

Негайні реакції на пеніцилін розвиваються протягом перших 30—60 хв і зумовлені переважно IgE-антитілами до малих антигенних детермінант. Клінічно вони зазвичай проявляються кропив'янкою, ангіоневротичним набряком і анафілактичним шоком.

Описано двофазові анафілактичні реакції на пеніцилін із розвитком другої фази через 1—8 год і навіть 5—32 год, а також розвиток під впливом IgE-антитіл до головної антигенної детермінанти відстроченої (через 2—36 год) і пізньої (через 8—21 день після введення препарату) кропив'янки зі зникненням симптомів в обох випадках через 1—5 днів.

Описано випадки, коли IgE-антитіла до пеніцилоату — однієї з малих антигенних детермінант — спричинили появу рецидивної, генералізованої кропив'янки, яка супроводжувалася ангіоневротичним набряком і розвинулася через 2—15 тиж після введення пеніциліну. Зазначено, що в таких хворих дуже значний ризик розвитку анафілактичного шоку в разі наступного введення пеніциліну.

Наявність IgM- і IgG-антитіл до головної антигенної детермінанти може бути причиною розвитку макулопапульозної висипки. Щодо інших побічних реакцій, пов'язаних з алергією до пеніциліну, то говорять про гемолітичну анемію, гострий інтерстиційний нефрит, токсичний гепатит тощо.

Необхідно враховувати, що в хворих з алергією на пеніцилін у багато разів частіше (приблизно в 10 разів) розвиваються алергічні реакції на інші антибіотики.

Шкірне тестування є найточнішим і зручним методом виявлення IgE-, але не IgG- або IgM-антитіл до різних метаболітів пеніциліну. Сьогодні застосовують два реагенти для шкірного тестування: пеніцилоїлу полілізин — для виявлення IgE-антитіл до головної антигенної детермінанти; пеніцилін G — для виявлення IgE-антитіл до однієї з малих антигенних детермінант. Під час виконання самого тесту необхідно пам'ятати про постановку негативного (розфактор) і позитивного (гістамін) контролів. Оскільки під час проведення шкірної проби можливий розвиток тяжких реакцій (аж до летального наслідку), необхідно, щоб процедура тестування виконувалася досвідченим лікарем у медичній установі з наявністю реанімаційної служби.

Варто пам'ятати, що шкірне тестування можна виконувати хворим не раніше ніж через 2 тиж після тяжких алергічних реакцій на пеніцилін.

D. Vervloet і співавтори (1999) рекомендують наступний алгоритм проведення шкірної проби.

Тестування починають із rгіск-тесту з пеніцилоїлу полілізином; якщо результати негативні, проводять внутрішньошкірний тест із цим самим проводять у такій самій послідовності, використовуючи малі антигенні детермінанти. Реєструють реакцію через 15–20 хв після проведення (табл. 72).

Якщо в анамнезі хворого є вказівка на наявність системної реакції на пеніцилін, шкірне тестування починають із малих антигенних детермінант у розведеннях 1:100 і 1:10.

Таблиця 72. Інтерпретація результатів шкірного тестування з пеніциліном

| Розмір пухиря | Оцінка результату |
|---------------|-------------------|
| 0–3 мм | Негативний |
| 3–5 мм | Сумнівний |
| 5–10 мм | Позитивний |
| > 10 мм | Різко позитивний |

У тих випадках, коли результати шкірного тестування із застосуванням головної і малих антигенних детермінант виявилися негативними, ризик розвитку анафілактичної реакції становить < 3 %.

За відсутності шкірної реакції на обидва тест-реагенти роблять

висновок про те, що в даного хворого відсутня сенсibilізація до пеніциліну.

За даними різних авторів, якщо в анамнезі хворих була реакція на пеніцилін, позитивні результати тесту коливаються в межах від 6 до 90 % і залежать від досліджуваної популяції, використаних для тестування реагентів, вірогідності анамнестичних даних, типу реакцій, початку реакції після введення пеніциліну й плинину часу після реакції. Під час постановки провокаційних тестів було виявлено, що приблизно в 25 % хворих із позитивним шкірним тестом на пеніцилін реакція на провокацію була відсутня.

Тестування на специфічні IgE-антитіла до пеніциліну необхідно проводити незадовго до його введення і повторювати перед кожним наступним курсом терапії антибіотиками β-лактамною групи за наявності IgE-опосередкованої реакції на пеніцилін в анамнезі хворого. Такий тип тестування визначає, чи присутні специфічні IgE-антитіла до пеніциліну конкретно під час введення препарату.

Умови проведення шкірних тестів за підозри на медикаментозну алергію на пеніцилін

1. Відмінити антигістамінні H₁-блокатори за 24—48 год до тестування, гідроксизин — за 48—72 год, астемізол — за 4—6 тиж.
2. Відмінити β-адренергічні блокатори (якщо можливо).
3. Поінформувати пацієнта про можливість алергійної реакції.
4. Упевнитися в професійній підготовленості персоналу.
5. Обов'язковий позитивний контроль із гістаміном. За негативного результату шкірний тест не проводять.
6. Обов'язковий негативний контроль із розфактором.
7. Зважати на те, що високі концентрації препарату під час шкірного тестування можуть спричинювати серйозні реакції, а низькі дози збільшують можливість одержання псевдонегативних результатів тестування.
8. Застосування спочатку prick-тесту, а потім внутрішньошкірного введення препарату.
9. Початкова доза алергену в хворих з обтяженим анамнезом (анафілаксія на пеніцилін) має бути в 100 разів меншою за стандартну.
10. Категорична заборона проведення тестування хворих, в анамнезі яких був ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса—Джонсона, синдром Лаелла.

Якщо застосовано відповідні методики й реагенти, а персонал має високу кваліфікацію, вважають, що такі серйозні реакції, як анафілаксія зі смертельним наслідком, є винятково рідкісними.

Проте є повідомлення про анафілактичні реакції та смерть під час постановки шкірних проб на пеніцилін. Однак усі ці випадки спричинені введенням більш високих, ніж було рекомендовано, доз або ж внутрішньошкірному введенню не передувало тестування за допомогою prick-тесту. Застосування пеніцилін-реагентів під час шкірного тестування не ресенсибілізує хворого.

Перед проведенням шкірного тестування для виявлення алергії до пеніциліну потрібно бути абсолютно впевненим у необхідності цієї процедури. Хворого треба дуже уважно й докладно розпитати про клінічні ознаки підвищеної чутливості до пеніциліну, які траплялися раніше. Якщо в анамнезі хворого не було таких реакцій, то в нього ризик розвитку побічної дії на пеніцилін становить менше ніж 1 %, і в таких випадках шкірне тестування рекомендують не проводити. Якщо ж в анамнезі хворого є вказівки на те, що приймання пеніциліну супроводжувалося побічною реакцією, такому хворому необхідно провести шкірне тестування з пеніцилоїлу полілізином і пеніциліном G (тобто, з головною антигенною детермінантою й однією з малих антигенних детермінант). Вважають, що в разі негативного результату шкірного тестування в таких хворих ризик розвитку негайної алергійної реакції становить 3 %. З огляду на це деяких хворих з ризиком розвитку анафілактичних реакцій не враховують. Якщо замість пеніциліну G під час тестування застосовуватимуть суміш малих антигенних детермінант і результати шкірної проби залишаться негативними, то ризик розвитку побічної реакції становитиме всього 1 %. Проте, незважаючи на низький відсоток ризику, все одно він залишається, тому введення препарату необхідно проводити з усіма запобіжними заходами. Рекомендується додатково перед уведенням пеніциліну провести пероральний провокаційний тест.

Якщо результати шкірного тестування на пеніцилін в анамнезі хворого позитивні, це є протипоказанням до використання пеніциліну або інших β -лактамних антибіотиків, оскільки ризик розвитку негайної алергійної реакції становить 50 % і більше. У таких випадках рекомендується діяти у такий спосіб:

1. Замінити пеніцилін на інший відповідний антибіотик, що не містить β -лактамного кільця.

2. Якщо хворому абсолютно показаний пеніцилін, варто провести десенсибілізацію. Прийнято вважати, що абсолютним показанням до призначення пеніциліну є ендокардит, спричинений *Streptococcus viridans*. До інших можливих клінічних ситуацій, коли призначення пеніциліну може бути виправдано, відносять загрозливі для життя стани, спричинені *Pseudomonas*, менінгококами, і, на думку деяких авторів, при нейросифілісі.

Десенсибілізацію проводять кількома методами — парентеральним, пероральним або підшкірним. З них пероральний метод найбезпечніший. Процедура десенсибілізації має проводитися лікарем в умовах стаціонару неодмінно за наявності відділення реанімації. Під час проведення десенсибілізації можуть виникнути системні реакції, однак, попри це, рекомендується не припиняти десенсибілізацію й наступну терапію пеніциліном; останню не можна переривати. Якщо допущено перерву в лікуванні пеніциліном понад 48 год, необхідно виконати нову процедуру десенсибілізації.

Схема десенсибілізації до пеніциліну:

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| Початок | — 100 ОД per os (пеніцилін V) |
| Через 15 хв | — 200 ОД —«— |
| —«— 30 хв | — 400 ОД —«— |
| —«— 45 хв | — 800 ОД —«— |
| —«— 60 хв | — 1600 ОД —«— |
| —«— 1 год 15 хв | — 3200 ОД —«— |
| —«— 1 год 30 хв | — 6400 ОД —«— |
| —«— 1 год 45 хв | — 12 800 ОД —«— |
| —«— 2 год | — 25 000 ОД —«— |
| —«— 2 год 15 хв | — 50 000 ОД —«— |
| —«— 2 год 30 хв | — 100 000 ОД —«— |
| —«— 2 год 45 хв | — 200 000 ОД —«— |
| —«— 3 год | — 400 000 ОД —«— |
| —«— 3 год 15 хв | — 200 000 ОД підшкірно (пеніцилін G) |
| —«— 3 год 30 хв | — 400 000 ОД —«— |
| —«— 3 год 45 хв | — 800 000 ОД —«— |
| —«— 4 год | — 1 000 000 ОД —«— |

У процесі виконання десенсибілізації необхідно передбачити наступні моменти:

1. Насамперед документально довести необхідність лікування пеніциліном, зробивши відповідний запис консультанта в історії хвороби.

2. Отримати згоду хворого.

3. Перевести хворого в палату інтенсивної терапії, попередити анестезіолога.

4. Провести профілактичну лікарську підготовку (антигістамінні препарати, ГКС).

5. Уводити хворому поступово, підвищуючи дози пеніциліну відповідно до обраної схеми.

6. Бути готовим до лікування реакцій середньої тяжкості (близько 30 % випадків).

7. Після успішно проведеної десенсибілізації — не переривати лікування.

Варто пам'ятати, що введення ампіциліну й амоксициліну, як правило, асоціюється з появою короподібної висипки в 5—13 % хворих. Цих хворих не варто розглядати як таких, які піддаються ризику загрози життю щодо реакції на пеніцилін, і тому вони не потребують проведення шкірної проби. Однак, якщо висипка на ампіцилін або амоксицилін — кропив'янка або якщо в анамнезі хворого була анафілаксія, його варто шкірно протестувати перед тим, як призначити йому курс пеніциліну. Карбапенеми (наприклад іміпенем) вважають перехреснореагуючими з пеніциліном.

Азтреонам, що є монобактамом, рідко зумовлює перехресну реакцію з пеніциліном. Хворі з алергією на β -лактамні антибіотики, крім пеніциліну, можуть мати антитіла ймовірно до структури бічних ланцюжків, ніж до β -лактамного кільця. Такі антитіла потенційно здатні спричинювати анафілаксію.

Цефалоспорини й пеніциліни мають загальну β -лактамну кільцеву структуру, за рахунок чого можуть зумовлювати різного ступеня перехресні реакції. Водночас у хворих з алергією на пеніцилін ризик алергійних реакцій на цефалоспорини є низьким (до 10 %). Перша генерація цефалоспоринів становить більший ризик, ніж друга або третя. Деякі анафілактичні реакції на цефалоспорини можуть бути наслідком дії антитіл, до специфічних бічних ланцюжків у цих молекулах, але не до β -лактамного кільця.

За підозри на наявність у хворого алергії до пеніциліну й у разі призначення йому цефалоспорину потрібно провести шкірне тестування на пеніцилін, щоб переконатися у відсутності пеніцилінспецифічних IgE-антитіл. Якщо в хворого раніше була негайна системна реакція на пеніцилін, необхідно провести шкірне тестування як на сильні, так і на слабкі детермінанти пеніциліну, щоб виявити, чи є в хворого пеніцилінспецифічні IgE-антитіла. Якщо шкірна проба негативна, хворий може одержувати цефалоспорин з таким самим ризиком, як і всі інші.

У разі розгляду питання про призначення цефалоспорину хворому з алергією на пеніцилін в анамнезі й позитивною шкірною пробою лікар може порадити один із наступних заходів:

1. Уведення відповідного альтернативного антимікробного препарату.

2. Обережне проведення дозованого провокаційного тестування (тест із дозуванням) із відповідним моніторингом, зважаючи на існування принаймні 5 % шансів спричинити анафілактичну реакцію.

3. Проведення десенсибілізації запропонованим цефалоспорином.

Хворі з анафілактичною реакцією на цефалоспорин, яким показаний пеніцилін, мають пройти шкірне тестування на пеніцилін. У разі негативних результатів тесту вони можуть одержувати пеніцилін; при позитивних вони мають отримувати альтернативний препарат або пройти десенсибілізацію до пеніциліну.

АЛЕРГІЯ ДО ЙОДОВІСНИХ РАДІОКОНТРАСТНИХ РЕЧОВИН

Частота реакцій на радіоконтрастні йодовмісні речовини досить висока й спостерігається в 5—8 % усіх хворих, яким вводять ці препарати. Зважаючи на те що діагностичні дослідження із застосуванням радіоконтрастних речовин досить поширені, з тенденцією до їхнього збільшення, стає зрозумілою важливість проблеми, пов'язаної з побічними реакціями на цей вид препаратів. Становище ускладнюється ще й тим, що побічні реакції цього виду розвиваються не під впливом IgE, тому шкірне тестування щодо сенсibilізованих хворих у цьому разі не придатне.

Високоосмолярні контрастні речовини зумовлюють частіші негайні побічні реакції (до 12,66 %), у тому числі і з тяжкими наслідками (до 0,4 %), ніж низькоосмолярні (до 3,13 і 0,016 %). Однак ризик розвитку негайних побічних реакцій у разі повторних уведень препаратів обох груп різко збільшується (до 35 %).

Уповільнені побічні реакції реєструють дещо частіше: для високоосмолярних — до 30 %, для низькоосмолярних контрастних речовин — до 5 %.

До факторів ризику, що сприяють розвитку побічних реакцій на радіоконтрастні йодовмісні речовини, належать:

- 1) бронхіальна астма;
- 2) медикаментозна й харчова алергія;
- 3) наявність побічних реакцій на контрастні речовини в анамнезі;
- 4) атопія;
- 5) застосування β -адреноблокаторів;
- 6) частіший розвиток і тяжчий перебіг анафілактоїдних реакцій переважно в жінок;
- 7) захворювання серця.

За ступенем вираженості клінічні прояви можна поділити на три види:

1. Слабовиражені (свербіж, обмежена кропив'янка, еритема), що не потребують лікування.

2. Помірно виражені (генералізована кропив'янка, ангіоневротичний набряк, ларингобронхоспазм), що потребують відповідного лікування.

3. Тяжкі (серцево-судинний шок, зупинка дихання й серцевої діяльності), при яких необхідна госпіталізація.

Найчастіше розвиваються реакції середнього ступеня тяжкості з помірно вираженими проявами, хоча мають місце й тяжкі, життєзагрозливі стани (близько 0,1 % з усіх хворих, які одержують радіоконтрастні препарати). Підраховано, що в разі введення радіоконтрастних препаратів спостерігається один смертельний випадок на 10 000 — 50 000 введень.

У хворих, яким ніколи не вводили радіоконтрастні речовини, можуть бути анафілактичні реакції на перше введення. Однак, якщо перше введення радіоконтрастної речовини не спричинило побічної реакції, це ще не означає, що в такого хворого цілком виключений ризик її розвитку під час уведення препарату в майбутньому.

Уповільнені реакції розвиваються не раніше ніж через 30 хв після введення препарату і можуть нагадувати грипоподібний синдром: швидка стомлюваність, слабкість, закладення верхніх дихальних шляхів, озноб, нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині, висипка, запаморочення, головний біль.

Механізми розвитку побічних реакцій на радіоконтрастні йодовмісні речовини до кінця не з'ясовано. Вважають, що радіоконтрастні речовини за рахунок своєї гіперосмолярності мають хемотоксичні, осмотоксичні й іонотоксичні властивості щодо мембран тромбоцитів, ендотеліальних клітин і базофілів.

Руйнування клітин супроводжується вивільненням вазоактивних речовин (гістамінів, лейкотрієнів, простагландинів) і структурними змінами молекул комплементу, факторів коагуляції, фібринолізу й кінінової системи, що призводить до утворення анафілотоксинів, брадикініну. На цій основі розвиваються відомі патофізіологічні зміни в організмі, що мають свої клінічні прояви. Отже, реакції, що розвиваються на радіоконтрастні йодовмісні речовини, відносять до псевдоалергійних.

Лікування: 1) заходи профілактики щодо розвитку побічних реакцій; 2) заходи щодо усунення клінічних проявів, які з'явилися.

Універсальна схема премедикації передбачає введення метилпреднізолону (32 мг) за 12 год і 2 год до введення радіоконтрастної речовини. Цей захід знижує частоту всіх реакцій від 9 до 6,4 %, а тяжких реакцій — від 2 до 1,2 %.

Якщо в анамнезі хворого є вказівки на побічні реакції щодо радіоконтрастних речовин, то в цьому разі рекомендують викорис-

товувати низькоосмолярні препарати й проводити премедикацію за наступною схемою (F. Graziano, R. Lemanske):

1) преднізолон — 50 мг per os за 13, 7 і 1 год до введення радіоконтрастної речовини;

2) дифенгідрамін — 50—100 мг per os за 1 год до введення речовини;

3) циметидин 300 мг або ранітидин 150 мг per os за 1 год до введення речовини;

4) ефедрин — 25 мг per os за 1 год до введення речовини.

Відзначено, що застосування зазначеної премедикації знижує ризик розвитку побічної реакції від 30 до 4 %, а можливість розвитку тяжкої реакції зменшується менше ніж на 1 %.

Алгоритм нагляду за хворим з ризиком розвитку анафілактичної реакції на радіоконтрастні йодовмісні речовини

1. Оцінити пряму необхідність виконання процедури з використанням радіоконтрастної речовини.

2. Поінформувати хворого про потенційний ризик, пов'язаний із повторним введенням препарату.

3. Поінформувати хворого про необхідність премедикації, що зменшить ризик розвитку реакції та її тяжкість (якщо вона з'явиться).

4. Використовувати низькоосмолярну радіоконтрастну речовину, якщо в хворого була реакція на високоосмолярний радіоконтрастний препарат.

5. Мати все необхідне для надання першої допомоги в разі тяжкої системної реакції.

6. Застосовувати премедикацію.

7. Якщо можливо, відмінити приймання β -блокаторів.

АЛЕРГІЯ ДО АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ (АСПІРИНУ) І НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) і нестероїдні протизапальні препарати відносять до лікарських засобів, які широко й тривало використовують у разі різних запальних захворювань і больових синдромів.

Установлено, що в дорослих хворих у 10 % випадків ацетилсаліцилова кислота спричинює розвиток бронхіальної астми; під впливом

аспірину в здорових осіб кропив'янка розвивається в 0,3 % випадків, а в людей з хронічною кропив'янкою аспірин зумовлює рецидив у середньому в 23 % випадків.

До факторів ризику розвитку алергійних реакцій на аспірин і нестероїдні протизапальні препарати належать: атопія, жіноча стать, наявність у HLA-фенотипі антигену DQw2 і зниження частоти HLA-антигену DRB1 0401.

Клінічні прояви можна поділити на такі групи:

1. *Загальні* — анафілактоїдні реакції, що частіше розвиваються під впливом зомепіраку, толметину, диклофенаку.

2. *Ринокон'юнктивіт і бронхіальна астма* — хронічний еозинофільний риносинуїт із назальними поліпами або без них і вторинною гнійною інфекцією; астма звичайно тяжка й кортикозалежна. Класична тріада — риніт з назальними поліпами, бронхіальна астма і чутливість до ацетилсаліцилової кислоти.

3. *Шкірні* — хронічна кропив'янка, ангіоневротичний набряк, ізольований періорбітальний набряк, синдром Лаєлла (фенбруфен, індометацин, піроксикам); пурпура (фенілбутазон, саліцилати); фотодерматит (напроксен, піроксикам, тіапрофенікова кислота, беноксапрофен).

4. *Гематологічні* — еозинофілія, цитопенія.

5. *Респіраторні* — пневмоніти (гарячка, кашель, легеневі інфільтрати), що частіше розвиваються у хворих з артритами під впливом напроксену, суліндаку, ібупрофену, азапропазону, індометацину, піроксикаму, фенілбутазону, оксифенілбутазону, диклофенак-натрію.

У клінічному плані описано нову тріаду: атопія, чутливість до нестероїдних протизапальних препаратів і розвиток анафілаксії під впливом домашнього пилу (аероалерген).

У разі виявлення алергії до ацетилсаліцилової кислоти і нестероїдних протизапальних препаратів застосування шкірного тестування виявилось малоєфективним. Виявлення специфічних IgE-антитіл *in vitro* також виявилось суперечливим (вплив IgE-антитіл до тромбоцитарних антигенів, саліцилоїлу й O-метилсаліцилоїлу).

Сьогодні вважають "золотим стандартом" для діагностики гіперчутливості до нестероїдних протизапальних препаратів контролювану пероральну провокаційну пробу (D. Vervloet і співавт., 1999). Виконувати її рекомендують у такий спосіб.

Підозра на аспіринову кропив'янку

1-й день — плацебо;

2-й день — 100, 200 мг ацетилсаліцилової кислоти;

3-й день — 325, 650 мг ацетилсаліцилової кислоти.

Кількість уртикарних висипок контролюють кожні 2 год.

Підозра на аспіриновий риносинусит/bronхіальну астму

- 1-й день — 08.00 — плацебо;
11.00 — —«—;
14.00 — —«—.
- 2-й день — 08.00 — ацетилсаліцилова кислота — 30 мг;
11.00 — —«— — 60 мг;
14.00 — —«— — 100 мг;
- 3-й день — 08.00 — —«— — 150 мг;
11.00 — —«— — 325 мг;
14.00 — —«— — 650 мг.

За наявності гіперчутливості у 86 % хворих реєстрували зниження ОФВ₁ більше ніж на 20 % (тобто, розвивалася бронхоконстрикція) і (або) появу назоокулярної реакції.

Рекомендують також інгаляційний провокаційний тест із лізин-ацетилсаліциловою кислотою, що, на думку авторів, просто виконується й не спричинює тяжких бронхозвужувальних реакцій. Рекомендують використовувати наступні розведення порошку лізинацетилсаліцилового кон'югату у воді, мг: 11,25; 22,5; 45; 90; 180; 360.

Для інших нестероїдних протизапальних препаратів рекомендують наступні концентрації, мг:

- парацетамол — 100; 250; 500 із 60-хвилинним інтервалом;
ізоніксин — 100; 400 із 60-хвилинним інтервалом;
сальсалат — 500; 1000 із 60-хвилинним інтервалом;
дифлюнізал — 100; 500 із 60-хвилинним інтервалом;
мефенамінова кислота — 50; 125; 250 із 60-хвилинним інтервалом;
клоніксин — 50; 125 із 60-хвилинним інтервалом;
диклофенак-натрій — 25; 50 із 120-хвилинним інтервалом;
піроксикам — 10; 20 із 120-хвилинним інтервалом;
кетопрофен — 10; 25; 50 із 120-хвилинним інтервалом.

Вивчення механізмів, що є підґрунтям гіперчутливості до саліцилатів, визначило важливу роль лейкотрієнів, гістаміну й триптазу, які вивільняються з клітин у таких хворих під впливом зазначених препаратів. Уведення їм аспірину сприяло зрушенню метаболізму арахідонової кислоти в бік 5-ліпоксигеназного шляху з наступним синтезом лейкотрієнових сульфідопептидів (LTC₄, LTD₄, LTE₄), які, як відомо, дають сильний бронхозвужувальний ефект. Привертає увагу те, що в патогенезі аспіринової астми певну роль відіграють і тромбоцити, які вивільняють вільні радикали кисню і цитотоксичні медіатори у відповідь на контакт із нестероїдними протизапальними препаратами. Тромбоцити, отримані від хворих із чутливістю до салі-

цилатів, набували цитотоксичності за присутності ацетилсаліцилової кислоти. У хворих з аспіриновою астмою виявлено підвищений рівень ІЛ-5, еозинофілію й вищий рівень еозинофільного катіонного білка порівняно з астматиками, у яких є толерантність до аспірину.

Лікування. Основним у лікуванні хворих із гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти й нестероїдних протизапальних засобів є припинення ними приймання всіх лікарських препаратів зазначеної групи.

Десенсибілізувальні заходи можуть бути вжиті в наступних випадках:

1) у разі неконтрольованого запального процесу в дихальних шляхах, незважаючи на адекватну терапію (локальні й системні кортикостероїди);

2) за необхідності повторного хірургічного лікування синуїтів;

3) при артритах.

Показано, що ефективна десенсибілізація до аспірину супроводжується під його впливом зниженням продукції лейкотрієнових сульфидопептидів (LTE₄).

Варто пам'ятати, що у хворих з аспіриновою гіперчутливістю дуже високий ризик розвитку бронхоспазму в разі використання топічних офтальмологічних препаратів (кеторолак, флурбіпрофен, сипрофен і диклофенак-натрій).

Серед нестероїдних протизапальних засобів, які найліпше переносяться хворими з гіперчутливістю, рекомендують німезулід (інгібує циклоксигеназу 2) й імідазол (інгібує синтез тромбоксану А₂, уникаючи циклоксигеназного шляху).

АЛЕРГІЯ ДО ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ

Останніми роками в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією й захворюваннями серця значного поширення набули інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). З перших років застосування інгібіторів АПФ стали з'являтися повідомлення про розвиток під їхнім впливом різних побічних реакцій. Сьогодні відомо, що найчастіше під впливом інгібіторів АПФ розвиваються:

1) кашель (15 % хворих);

2) висипка (6 % хворих);

3) ангіоневротичний набряк (7 випадків на 1000 реакцій);

4) диспное й утруднене дихання — у 10 разів частіше, ніж кашель.

Частіше зазначені побічні реакції фіксували в жінок, осіб, які не палять, у хворих з природженим ангіоневротичним набряком. Бронхіальна астма не є фактором ризику в розвитку кашлю під впливом інгібіторів АПФ.

Клінічні прояви можна поділити на:

1) *респіраторні*:

— закладеність і виділення з носа, синусити;
— пневмоніти;
— кашель непродуктивний, сухий, лоскотний, що може посилюватися вночі й у положенні лежачи на животі; у середньому з'являється через тиждень після початку приймання лікарського препарату й зникає через 3—6 днів після його відміни.

2) *шкірні*:

— висипка макулопапульозна, зазвичай на руках і верхній частині тулуба, супроводжується свербіжем. Як правило, висипання з'являються протягом перших кількох днів після початку лікування, мають транзиторний характер, зникаючи через кілька годин або днів, і рідко бувають причиною відміни лікування;

— ангіоневротичний набряк: класичні зони локалізації — обличчя, губи, язик. Одночасно можуть розвинути симптоми порушення дихання. Часто розвивається після приймання перших доз препарату або протягом перших днів лікування.

Діагностика. Хворим із загальними й шкірними проявами чутливості до інгібіторів АПФ рекомендують проводити або внутрішньошкірний тест, або шкірний, так званий patch-тест.

Внутрішньошкірний тест. Вводять 0,5 мл чистого каптоприлу в розведеннях, мг/мл: 0,1; 1 і 10. Реєструють реакцію через 15 хв. Частота позитивних результатів у хворих зі шкірними проявами гіперчутливості — 60 %.

Patch-тест. Чистий каптоприл у вазеліні в концентраціях 0,1; 1 і 10 % наносять на поверхню спини хворого. Реєструють реакції через 48 і 72 год. Позитивні результати — у 30 % хворих зі шкірними проявами.

Вивчення механізмів розвитку кашлю під впливом інгібіторів АПФ виявило, що каптоприл підвищує рівень простагландинів, які, зокрема простагландин E, прямо стимулюють у легенях утворення кашльового рефлексу в нервових закінченнях початкового хімічного медіатора. Крім того, відбувається накопичення брадикініну, що збільшує утворення простагландинів і лейкотрієнів.

У механізмах кашлю, індукованого інгібіторами АПФ, беруть участь також тахікініни, зокрема субстанція P і нейрокінін A.

Відомо, що субстанція Р метаболізується в тканинах під впливом АПФ. Тому приймання інгібіторів АПФ знижує метаболізм субстанції Р, що є важливою нейрогенною складовою запалення, яке розвивається, і забезпечує функціональний взаємозв'язок нервової та імунної систем через тканинні базофіли (лаброцити) різних тканин, включаючи легені й шкіру.

У механізмах розвитку ангіоневротичного набряку важливу роль відіграє порушення метаболізму брадикініну під впливом інгібіторів АПФ. Накопичення брадикініну й інших споріднених кінінів сприяє розвитку ангіоневротичного набряку.

Лікування хворих із гіперчутливістю до інгібіторів АПФ полягає в елімінаційній терапії й доборі інших антигіпертензивних препаратів.

АЛЕРГІЯ ДО β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Так звані β -адреноблокатори — велика група лікарських засобів, які широко використовують для лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії, а також для локального лікування глаукоми.

Найчастіші ускладнення під час приймання β -блокаторів — розвиток бронхоспазму в осіб, які страждають на астму й хронічний бронхіт. Наприклад, у США описано 13 смертельних випадків і 200 тяжких реакцій у хворих з бронхіальною астмою, які використовували для лікування глаукоми очні краплі малеату тимололу.

Описано такі **клінічні прояви**, що розвинулися під впливом β -блокаторів:

а) **респіраторні**: астма, бронхоспазм, диспное, апное в дітей, зупинка дихання;

б) **системні**: анафілактичний шок, що характеризується брадикардією, незважаючи на колапс, і недостатнім ефектом у разі введення терапевтичних доз адреналіну;

в) **очні**: екзема повік, контактний кон'юнктивіт.

Діагностику гіперчутливості до β -блокаторів проводять в основному на підставі клінічних даних. У хворих із бронхіальною астмою додатковим методом є спірометрія. Хворим з екземою повік рекомендують провести шкірний patch-тест із нерозведеними очними краплями β -блокатора.

Точні механізми розвитку бронхоспазму під впливом β -блокаторів поки невідомі.

Роль β -адреноблокаторів у розвитку анафілактичного шоку можна представити в такий спосіб:

1) пригнічення продукції АМФ і зниження порогу чутливості базофілів обох типів до вивільнення медіаторів анафілаксії;

2) пригнічення секреції ендogenous адреналіну (блокування β_2 -адренорецепторів у синапсах) і перешкоджання позитивному впливу на серцевий м'яз ендogenous й екзогенного адреналіну (блокада β_1 -адренорецепторів).

Лікування.

1. Якщо β -адреноблокатори необхідні, а у хворого — бронхіальна астма, варто призначити селективний β_1 -адреноблокатор. Крім того, в умовах стаціонару перші приймання препарату варто провести під контролем спірометрії в такому порядку:

1-й день — 1/10 дози препарату;

2-й день — 1/5 дози;

3-й день — 1/2 дози;

4-й день — повна доза препарату.

2. Якщо β -блокатор у вигляді очних крапель необхідно призначити хворому з бронхіальною астмою, рекомендують наступний діагностичний тест: закачують одну краплю 0,5 % розчину малеату тимололу в кожне око; через 20 хв закапування повторюють.

До закапування і через 15, 30, 60 і 120 хв після нього проводять аускультацию легенів, підраховують пульс, вимірюють артеріальний тиск, проводять спірометричні виміри.

На думку авторів, кращим селективним β_1 -адреноблокатором є бетаксол.

3. Якщо у хворого під впливом β -адреноблокаторів розвинувся анафілактичний шок, рефрактерний до адреналіну, рекомендують використовувати ізопреналін, допамін або глюкагон, а також інфузії значних кількостей кровозамінників (до 6—7 л).

У хворих із виявленою гіперчутливістю до β -блокаторів наперед варто відмовитися від проведення шкірних тестів і спроб десенсибілізації як профілактичних заходів.

За необхідності хірургічного втручання варто перервати приймання β -адреноблокаторів за 48 год до операції.

У разі розвитку контактної екземи під впливом очних крапель β -адреноблокаторів відбувається елімінація. Варто пам'ятати про високий ризик рецидиву екземи в разі використання іншого локального β -адреноблокатора.

АЛЕРГІЯ ДО М'ЯЗОВИХ РЕЛАКСАНТІВ

Для проведення загальної анестезії широко застосовують групу препаратів під загальною назвою "м'язові релаксанти": суксаметоніум, векуроніум, панкуроніум, цизатракуріум, атракуріум, мівакуріум, рокуроніум.

Частота алергійних реакцій, що розвиваються під впливом м'язових релаксантів (міорелаксанти), досить значна: 60—70 % усіх реакцій, що з'являються під час проведення загальної анестезії. На 10 000 загальних анестезій спостерігають один випадок анафілак-тичного шоку; 10 % із усіх випадків анафілактичного шоку виявляються летальними.

Найчастіше (80 % випадків) алергійні реакції на м'язові релаксанти розвиваються в жінок і осіб, в анамнезі яких є вказівки на подібні реакції. Атопію не відносять до факторів ризику.

Клінічні прояви гіперчутливості до м'язових релаксантів поділяють на наступні групи:

- 1) *загальні* — колапс, тахікардія, аритмія, зупинка серця;
- 2) *респіраторні* — бронхоспазм;
- 3) *шкірні* — почервоніння, загальна еритема, дифузна кропив'янка, ангіоневротичний набряк;
- 4) *кишкові* — діарея;
- 5) *гематологічні* — ДВЗ-синдром.

Для діагностування гіперчутливості до міорелаксантів рекомендують застосовувати шкірне тестування: внутрішньошкірний тест і ргіск-тест.

Рекомендовані концентрації нерозведених препаратів для проведення внутрішньошкірного тесту, мкг/мл:

- суксаметоніум — < 100;
- панкуроніум — < 200;
- рокуроніум — < 100;
- мівакуріум — < 2;
- векуроніум — < 400;
- атракуріум — < 10;
- цизатракуріум — < 200.

Крім того, розроблено RAST-метод для визначення специфічних ІgE-антитіл до кураре і суксаметоніуму.

Застосовують також метод *in vitro* специфічного вивільнення гістаміну під впливом міорелаксантів.

Серед механізмів, на яких ґрунтуються реакції на міорелаксанти, фігурують як опосередковані специфічними ІgE-антитілами (справжні алергійні), так і не пов'язані з ІgE (псевдоалергійні). Однак у будь-якому разі розвивається дегрануляція базофілів обох типів із вивільненням відомих медіаторів і розвитком клінічних проявів.

Варто зважати, що специфічні ІgE-антитіла до міорелаксантів можуть давати перехресні реакції з різними анестетиками, які містять кураре.

Здатність впливати на мембрану мастоцитів й індукувати їхню дегрануляцію багато в чому пов'язана зі структурою молекули міорелаксанту, до складу якої входить іон четвертинного амонію. Так звані рухливі молекули препаратів із простим вуглецевим зв'язком, наприклад суксаметоніум, здатні інтенсивніше стимулювати сенсibiliзовані мастоцити до вивільнення медіаторів, ніж препарати з "ригідною" молекулою (наприклад панкуроніум). Варто пам'ятати, що у хворих з алергією до міорелаксантів можуть з'являтися перехресні реакції з іншими препаратами, до складу яких належить іон четвертинного амонію (деякі антигіпертензивні препарати, антисептики, антибіотики, косметичні препарати й мила).

Лікування. Насамперед рекомендують використовувати міорелаксанти, такі як панкуроніум, а не препарати, подібні до суксаметоніуму.

На жаль, дотепер не розроблено високоінформативний тест, за допомогою якого можна було б проводити скринінг-тестування загальної популяції хворих, яким має бути введено міорелаксанти.

Водночас у хворих з анафілактичною реакцією на міорелаксанти в анамнезі рекомендують проводити передопераційне шкірне тестування з усіма міорелаксантами.

Якщо результат шкірного тесту позитивний, даний препарат використовувати заборонено.

У разі негативного результату нашкірного тесту препарат можна використати (зазначають високу інформативність негативного результату).

Установлено, що превентивна терапія не гарантує пригнічення анафілактичної реакції у хворих із гіперчутливістю до міорелаксантів.

РОЗДІЛ 39. БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Упродовж останніх десятих років у всьому світі спостерігають підвищення захворюваності на бронхіальну астму (БА) й летальності від неї.

Так, наприклад, згідно з даними американських джерел в Америці налічується понад 14 млн хворих з БА (включаючи 4 млн дітей). Протягом одного року це зумовлює:

- понад 14 млн візитів до поліклініки;
- понад 445 000 госпіталізованих осіб;
- 1,2 млн викликів швидкої допомоги;

- 10 млн днів, пропущених у школі;
- 28 млн пропущених робочих днів;
- понад 5000 смертей.

Через це протягом кількох років робилися спроби узгодження думок учених щодо методів діагностики й лікування БА.

У результаті в 1991 р. групою експертів кількох національних інститутів охорони здоров'я США було розроблено «Довідник з діагностики й лікування бронхіальної астми», на основі якого було підготовлено міжнародну доповідь, прийняту в 1992 р., і «Звіт про міжнародну угоду з діагностики й лікування бронхіальної астми».

Зі згаданого звіту випливає, що БА — це генетично-детерміноване запальне захворювання дихальних шляхів, яке вирізняється:

- наявністю зворотної обтурації бронхів;
- наявністю алергійного процесу в ділянці слизової оболонки бронхів;
- чутливістю бронхіального дерева до різних факторів середовища — гіперреактивністю бронхів. У цьому визначенні привертають увагу два елементи, що мають важливе практичне значення для лікування БА:

1) захворювання трактують не як епізодичне (нападopodobне), а як хронічний процес, що перебігає також у безсимптомні періоди;

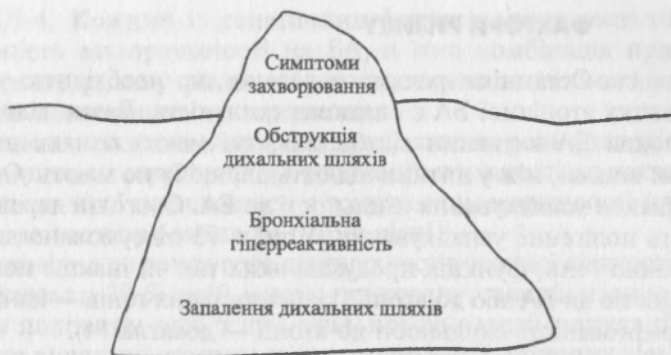
2) астму визначають як захворювання алергічну-запальної етіології, що ґрунтується наявності (навіть у легких випадках) у слизовій оболонці бронхів клітинних інфільтратів, які містять еозинофіли, тканинні базофіли (лаброцити) і лімфоцити.

Таке розуміння сутності БА сприяє радикальній зміні трактування імунопатогенезу захворювання й терапевтичних впливів. Отже, основною метою лікування стає не усунення симптомів хвороби (нападів ядухи), як це було дотепер, а пригнічення запального процесу, на якому ґрунтуються ці симптоми.

БА образно можна уявити у вигляді айсберга, верхівку якого формують утруднене дихання, кашель і диспное. Основу цього айсберга занурено глибоко в море і вона представлена запаленням слизової оболонки дихальних шляхів, бронхіальною гіперреактивністю й обструкцією дихальних шляхів (див. мал. 67).

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Найтиповіша ознака БА — напад експіраторної ядухи, що виникає як під час впливу на організм алергену, так і в разі подразнення рецепторів трахеї й великих бронхів яким-небудь неалергійним фактором (холод, різкий запах). Головна роль у



Мал. 67. Схематичне відтворення клінічних проявів і патогенезу БА

формуванні чітко вираженого нападу ядухи належить поширеному бронхоспазму. Тому напад астми починається раптово й швидко припиняється після застосування лікарського препарату, який розширює бронхи. У багатьох хворих розиткові нападу ядухи передують продромальні явища — вазомоторні порушення носового дихання, сухий нападopodobний кашель, відчуття дертя по ходу трахеї й у гортані. Іноді напад ядухи починається вночі, хворий прокидається від відчуття стиснення в грудях, у нього виникає ядуха, він змушений сісти в постелі; на відстані чути свистячі хрипи.

Під час нападу вдих швидкий і рвучкий. За коротким і сильним вдихом — тривалий, дуже утруднений активний видих. У диханні беруть участь допоміжні м'язи пояса верхніх кінцівок, м'язи передньої черевної стінки. Грудна клітка ніби застигає в положенні вдиху. Під час об'єктивного дослідження відзначають ознаки гострого здуття легенів із підвищеною їх повітряністю (коробковий перкуторний звук, опущення нижніх меж легенів, послаблення дихальних шумів). У легенях на тлі послабленого везикулярного або жорсткого дихання вислуховують різнометрові сухі свистячі хрипи. У більшості хворих на момент нападу ядухи мокротиння не відкашлюється. Лише після купірування нападу починає відходити в'язке мокротиння у мізерній кількості.

У деяких хворих, особливо в осіб літнього віку, чітко виражені напади ядухи можуть бути відсутні, а спостерігається пролонгована минуша експіраторна задишка. Хворі відзначають утруднення дихання, що триває протягом годин, днів і навіть тижнів. Нерідко подібний перебіг захворювання відзначають при сенсibiliзації організму до продуктів (нутритивна БА), а також при алергії до домашнього пилу.

ФАКТОРИ РИЗИКУ

Останніми роками доведено, що необхідною умовою для розвитку atopічної БА є спадкова схильність. Давно відомо, що ризик появи БА в дитини від батьків, які мають ознаки atopії, у 2--3 рази вищий, ніж у дитини від батьків, які їх не мають. Описано різні варіанти успадкування схильності до БА. Сьогодні переважним вважають полігенне успадкування. У табл. 73 підсумовано дані про найзначніші гени, функція продуктів яких так чи інакше пов'язана зі схильністю до БА або до atopії (кількість таких генів — кандидатів на детермінованість схильності до atopії — досягла 14).

На підставі наведених даних вважають, що генетична основа схильності до БА представлена комбінацією генетично незалежних складових хвороби: схильність до розвитку atopії, продукції IgE-антитіл певної специфічності і бронхіальної гіперреактивності. Ще раз відзначимо, що гіперреактивність дихальних шляхів — це відповідь дихальних шляхів у вигляді спазму на різні хімічні, фізичні або фармакологічні подразники. Основні гени схильності містяться в хромосомах 5 і 11, причому особливу роль відіграє кластер (сукупність)

Таблиця 73. Локалізація й функція найзначніших генів, що зумовлюють схильність до atopії

| Ген | Локалізація | Функція |
|-------------------|-------------|---|
| Рецептор до ІЛ-2 | 1р | Цитокіновий рецептор |
| CD28 | 2q | Костимулятор проліферації Т-клітин |
| ІЛ-3, 4, 5, 9, 13 | 5q | Переключення В-клітин на продукцію IgE. Проліферація тканинних базофілів (лаброцитів). Посилення міграції і виживаності еозинофілів |
| ADRB2 | | β ₂ -Адренорецептор |
| GRL | | Глюкокортикоїдний рецептор |
| HLA-регіон | 6р | Антигенна презентація |
| ІНФ | | Медіатор запалення |
| 5-Ліпоксигеназа | 10q | Центральний фермент у синтезі лейкотрієнів |
| FcεR/beta | 11q | Рецептор до IgE високої афінності |
| NO-синтаза | 12q23.2 | Прозапальний агент. Бронходилататор |
| γ-ІНФ | | Інгібітор продукції ІЛ-4 |
| Рецептор до ІЛ-4 | 16р | Посилення продукції IgE під впливом ІЛ-4 |

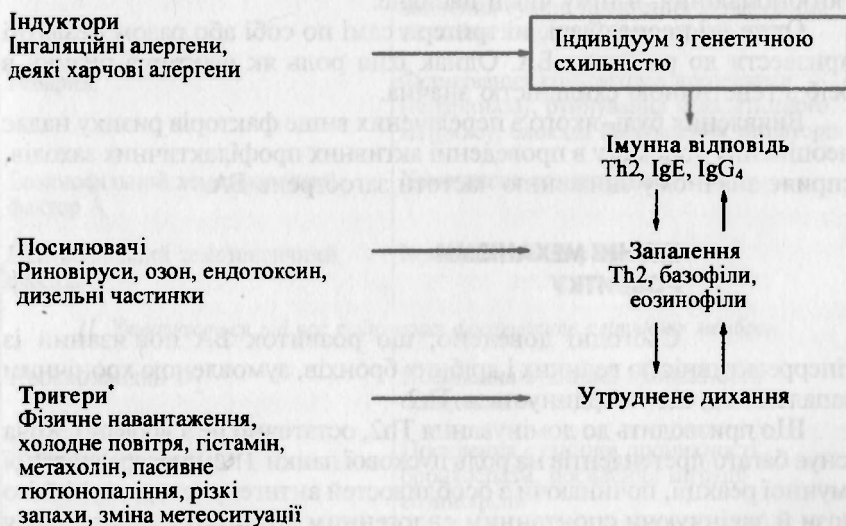
генів IL-4. Кожний із генетичних факторів схильності підвищує ймовірність захворюваності на БА, а їхня комбінація призводить до високого ризику реалізації захворювання за мінімальної участі факторів навколишнього середовища.

Водночас також визначається дуже важлива роль факторів ризику навколишнього середовища в реалізації схильності до захворювань (значущість якої посилюється з урахуванням можливості профілактики появи захворювання на цьому рівні).

Відповідно до результатів шкірних тестів значної кількості досліджень близько 30 % осіб мають приховану сенсibilізацію. Однак лише у половини осіб з цієї схильної до алергії популяції наявні клінічно виражені симптоми алергопатології, причому тільки 1/4 з них (тобто, в цілому близько 5 % від усієї популяції) мають симптоми БА, у тому числі у вигляді симптоматичної бронхіальної гіперреактивності. Отже, навіть незважаючи на наявність сенсibilізації до побутових алергенів (що є головним фактором ризику розвитку БА), лише незначна частина таких осіб хворіють на БА.

Сьогодні всі зовнішньосередовищні фактори ризику появи БА поділено на три великі групи: індуктори, посилювачі й тригери (схема 21).

Схема 21. Роль індукторів, посилювачів, тригерів у розвитку БА



* Індуктори й посилювачі за певних умов діють як тригери

Індуктори — чужорідні білки або хімічні частинки з незначною молекулярною масою, які здатні в індивіда з генетичною схильністю індукувати імунну відповідь, активуючи Th2 й продукцію IgE, IgG₄.

До групи індукторів належать усі інгаляційні алергени, деякі харчові алергени, а також гриби *Aspergillus*, *Alternaria*, дерматофіти тощо. Доведено, що повторний контакт з індукторами призводить до локального збільшення кількості еозинофілів у стінці дихальних шляхів і розвитку алергійного запалення.

Посилювачі — агенти, присутні в навколишньому середовищі, що мають здатність посилювати або навіть спричинювати запалення дихальних шляхів. Їхня основна відмінність від індукторів полягає в тому, що вони нездатні спричинювати імунну відповідь із переважанням функції Th2 й продукцією IgE. Найпоширенішими представниками посилювачів є риновіруси, ендотоксини, озон і дизельні частинки.

До традиційних **тригерів** належать агенти, здатні посилювати гіперреактивність дихальних шляхів на короткий період часу без прискорення розвитку запальної реакції в стінці дихальних шляхів. До таких агентів належать гістамін, метахолін, дистильована вода й гіпертонічний розчин. Крім того, до них належать фізичні вправи, особливо за умов сухого повітря, вдихання холодного повітря, а також тютюнопаління, в тому числі пасивне.

Отже, ні посилювачі, ні тригери самі по собі або разом нездатні призвести до розвитку БА. Однак їхня роль як факторів ризику в осіб з генетичною схильністю значна.

Виявлення будь-якого з перелічених вище факторів ризику надає неоціненну допомогу в проведенні активних профілактичних заходів, сприяє значному зниженню частоти загострень БА.

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ

Сьогодні доведено, що розвиток БА пов'язаний із гіперреактивністю великих і дрібних бронхів, зумовленою хронічним запаленням, що координується Th2.

Що призводить до домінування Th2, остаточно не з'ясовано. Хоча існує багато претендентів на роль пускової ланки Th2-опосередкованої імунної реакції, починаючи з особливостей антигену (алергену) і його дози й закінчуючи спонтанним ендогенним розвитком лаброцитів у напрямку Th2 під впливом відповідного цитокінового тла, наявного в організмі (насамперед ІЛ-4).

Як уже неодноразово згадувалося, Th2 характеризуються особливим профілем секреції цитокінів, зокрема ІЛ-4 і ІЛ-5, що відіграють ключову роль у розвитку алергійного запалення. ІЛ-4 є основним цитокіном, що забезпечує переключення В-лімфоцита на синтез ІgЕ. Останні, зв'язуючись із FcεR1 тканинних базофілів (лаброцитів), призводять при наступному зв'язуванні з алергеном до вивільнення медіаторів, що спричинюють гострі алергійні прояви й готують розвиток пізньофазової реакції із залученням запальних клітин.

Медіатори ранньої фази алергійної реакції I типу та їхній біологічний ефект подано в табл. 74.

ІЛ-5 вибірково активує еозинофіли, які є другими основними ефекторними клітинами алергійного запалення. Перший тканинний базофіл (лаброцит) та еозинофіл у процесі активації продукують набір

Таблиця 74. Медіатори ранньої фази алергійної реакції I типу та їхній біологічний ефект

| Медіатори | Біологічний ефект |
|--|---|
| <i>I. Виділяються з гранул базофілів обох типів</i> | |
| Гістамін | Вазодилатація, посилення судинної проникності, свербіж, бронхоспазм |
| Протеази-триптази | Руйнування базальної мембрани кровоносних судин, посилення вивільнення гістаміну й міграції еозинофілів |
| Гепарин | Формування комплексу з протеазами (гепариназа), руйнування міжклітинного матриксу, блокада вивільнення медіаторів |
| Еозинофільний хемотаксичний фактор А | Хемотаксис еозинофілів |
| Нейтрофільний хемотаксичний фактор | Хемотаксис нейтрофілів |
| <i>II. Утворюються під час руйнування фосфоліпідів клітинних мембран</i> | |
| Простагландин D ₂ | Посилення судинної проникності, бронхоспазм |
| Лейкотрієни C ₄ , D ₄ , E ₄ | Посилення судинної проникності, бронхоспазм, посилення міграції еозинофілів |
| Тромбоцитарний активуючий фактор (ТАФ) | Бронхоспазм, залучення (атракція) еозинофілів |

Таблиця 75. Основні пари адгезивних молекул і їхній ефект

| Лімфоцити | Ендотеліальні клітини | Ефект |
|---------------------------|--------------------------------------|--|
| CLA (глікопротеїн) | ELAM-1 (родина селектинів) | Уповільнення руху клітин (rolling) |
| VLA-4 (родина інтегринів) | VCAM-1 (суперродина імуноглобулінів) | Прилипання (адгезія) клітин |
| LFA-1 (родина інтегринів) | ICAM-1 (суперродина імуноглобулінів) | Адгезія і діapedез (трансмiграція клітин у міжклітинний простір) |

Таблиця 76. Клітини й цитокіни, що беруть участь у пізній фазі алергiйного запалення в слизовій оболонці дихальних шляхів

| Клітини | Цитокіни |
|---------------------------------------|---|
| Макрофаги | IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, GM-KCF |
| Th1 | IL-2, γ -ИФ, GM-KCF, ПИФ |
| Th2 | IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, GM-KCF |
| Тканинні базофіли (лаброцити) | IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, ПИФ, GM-KCF |
| Еозинофіли | GM-KCF, IL-3, IL-5, IL-4, IL-8, TФP- β |
| Епітеліальні клітини дихальних шляхів | IL-1 β , IL-6, GM-KCF, ПИФ- α , еотаксин, RANTES |

цитокінів, подібний до того, що продукують Th2. Тим самим вони підтримують утворення Th2, синтез IgE, сенсiбілізацію тканинних базофілів і участь еозинофілів у розвитку запалення.

В активації еозинофілів беруть участь такі цитокіни, хемокіни й протизапальні медіатори, як IL-5, GM-KCF (IL-3), еотаксин, ТАФ, С5а і С3а. Під впливом хемокінів еозинофіли прямують до вогнища запалення. Водночас під впливом цитокінів на еозинофілах і ендотеліальних клітинах з'являються молекули адгезії, які спочатку сприяють зупинці еозинофілів, потім їхньому тісному прикріпленню до ендотеліоцитів і наступному проникненню (трансмiграції) у тканину. Сьогодні роль адгезивних молекул у розвитку запалення (у тому числі алергiйного) дуже активно вивчається як з погляду пояснення механізмів взаємодії клітин, так і в аспекті пошуку нових підходів до лікування запального процесу. У табл. 75 наведено основні пари адгезивних молекул, які

з'являються на ендотеліальних клітинах і лімфоцитах, а також ефект від взаємодії клітин під впливом цих молекул.

У місці запалення еозинофіли вивільнюють токсичні білки: катіонний білок еозинофілів, основний білок, еозинофільний нейротоксин і реактивні зразки кисню. Усе це призводить до пошкодження тканин і підтримання запалення.

У підтриманні й подальшому розвитку запалення в слизовій оболонці дихальних шляхів також беруть участь Т-лімфоцити, макрофаги, епітеліальні клітини і цитокіни, що продукуються цими клітинами. У табл. 76 наведено назви клітин і цитокінів, які вони секретують, що беруть участь у реалізації пізньої фази алергійного запалення.

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

БА характеризується ушкодженням миготливого епітелію; збільшенням кількості еозинофілів, тканинних базофілів і бокалоподібних клітин, лімфоцитів і макрофагів; проліферацією міофібробластів; відкладенням колагену в базальній мембрані та її стовщенням; гіпертрофією і гіперплазією гладенької м'язової тканини бронхів; набряком слизової оболонки, склерозуванням підслизового прошарку й перибронхіальної тканини.

Таким чином, запальна реакція дихальних шляхів, що почалась як алергійна реакція I типу, згодом набуває всіх ознак алергійної реакції IV типу.

Розрізняють чотири механізми бронхіальної обструкції:

- 1) гострий бронхоспазм;
- 2) підгострий набряк;
- 3) хронічне формування слизових пробок;
- 4) незворотна перебудова бронхіальної стінки.

КЛАСИФІКАЦІЯ І ДІАГНОСТИКА

Сьогодні найчастіше наводять дві класифікації.

Класифікація за етіологією (відповідно до МКХ 10-го перегляду, ВООЗ, 1992):

1. *Переважно алергійна астма:*

- а) алергійний бронхіт;
- б) алергійний риніт з астмою;
- в) атопічна астма;
- г) екзогенна алергійна астма;
- д) сезонна гарячка з астмою.

2. *Неалергійна астма:*

а) ідіосинкразійна;

б) ендогенна.

3. *Змішана астма.*

4. *Нез'ясована астма.*

Класифікацію за ступенем тяжкості (відповідно до «Звіту про міжнародну угоду з діагностики й лікування бронхіальної астми», 1992) засновано на комбінованому врахуванні клінічних даних, показників функції зовнішнього дихання й препаратів для контролю над захворюванням.

Виділяють легку інтермітвну, помірну персистувальну, середньотяжку персистувальну й тяжку персистувальну форми БА.

Відповідно до погляду більшості вчених, класифікація БА за ступенем тяжкості є найраціональнішою.

Для діагностики й оцінювання ступеня тяжкості БА вирішальне значення має дослідження дихальної функції легенів.

Об'єктивне вимірювання функції зовнішнього дихання як моніторинг при БА аналогічне відповідним вимірюванням при інших хронічних захворюваннях (наприклад, вимірювання артеріального тиску при артеріальній гіпертензії, визначення рівня глюкози в крові при цукровому діабеті тощо). З огляду на це кожному хворому з підозрою на наявність бронхоспазму необхідно виконати спірометрію (спірографію), за допомогою якої можна визначити легеневі об'єми і дані, що характеризують повітряні потоки при видиху (відповідно — статичні й динамічні показники).

ЖЕЛ — це максимальний об'єм повітря, що потрапляє в легені при вдиху або виходить із них при видиху. ЖЕЛ може змінюватися в разі ушкодження паренхіми легенів зі зменшенням їх розтягнення, при захворюваннях, що супроводжуються послабленням дихальних м'язів, порушенням прохідності дихальних шляхів, а також при довільному зусиллі. Щоб установити, чи є зменшення ЖЕЛ наслідком обструкції дихальних шляхів, вимірюють об'ємну швидкість потоку повітря при форсованому диханні (максимальні розміри даних показників у різні періоди щодо ЖЕЛ можуть визначити рівень ушкодження).

Найпоширенішими показниками форсованого потоку видиху є **ОФV₁** (англійська аббревіатура — FEV₁) — *об'єм форсованого видиху за першу секунду* (максимальний об'єм повітря, видихуваного за першу секунду після повного вдиху); а також **ПШВ** (англійська аббревіатура — PEF) — *пікова швидкість видиху* (показник максимального потоку, що формується за час форсованого видиху). ОФV₁ більш інформативний показник оцінки ступеня обструкції дихальних шляхів, хоч і ПШВ є простим методом, що також дає змогу оцінити вираженість обструкції й досить добре корелює з ОФV₁. Співвідношення ОФV₁/ЖЕЛ =

ШФВ (FER) — *швидкості форсованого видиху*, що є раннім і чутливим індикатором обструкції дихальних шляхів. Найчастіше для оцінювання ступеня обструкції дихальних шляхів застосовують визначення ПШВ (в силу доступності). Визначати ПШВ можна за допомогою простого й дешевого приладу — пікфлоуметра.

Моніторинг ПШВ є важливим клінічним дослідженням, що застосовують у кабінеті лікаря, відділенні невідкладної терапії, стаціонарі й удома. Це дослідження дає змогу оцінити тяжкість захворювання, ступінь добових коливань легеневої функції, що дасть можливість судити про ступінь гіперреактивності дихальних шляхів. Воно також допомагає оцінити ефективність терапії під час гострого нападу, виявити порушення легеневої вентиляції, яке є ще клінічно безсимптомним, і вжити заходів ще до того, як стан хворого стане більш серйозним. Це дослідження дає змогу оцінити реакцію на постійне лікування й підтвердити його результативність, а також виявити пускові механізми (наприклад фізичне навантаження) і (або) індуктори (наприклад сенсibiliзувальні речовини, з якими хворий стикається на роботі).

Щоденні або добові коливання ПШВ визначають ступінь тяжкості БА.

Для більшої об'єктивності вимірювання ПШВ варто робити два рази на день: вранці, відразу після підйому, а потім через 10—12 год, до і після застосування бронхорозширювальних засобів у разі їх використання. У разі вимірювання ПШВ один раз на день його потрібно робити завжди в один і той самий час, відповідно до або після приймання бронхолітичного препарату.

Дуже важливо встановити найліпші значення параметра для даного хворого й мінімальні добові коливання, що буде свідчити про достатню ефективність призначеного лікування. Під час моніторингу, що триває 2—3 тиж, хворий повинен реєструвати результати ПШВ не менше двох разів на день: до і після приймання бронхолітика.

Найліпшим результатом для хворого вважатиметься найбільше значення ПШВ, отримане за період, коли захворювання було під контролем. Якщо в хворого під час ранкового вимірювання значення даного показника становить менше ніж 80 % від прогнозованого на тлі адекватної терапії бронхолітичним препаратом або (і) щоденні коливання перевищують 15 % навіть після адекватної терапії бронхолітиком, то варто призначити інтенсивніше лікування й продовжувати щоденні вимірювання.

Розмір відхилення під час щоденного вимірювання ПШВ є вірогідним показником стабільності захворювання і (або) тяжкості перебігу астми. Відхилення ПШВ може бути обчислене на підставі щонайменше двох значень (уранці й увечері) до і після приймання

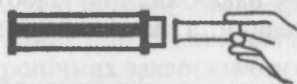
бронхорозширювальних препаратів (якщо хворий їх застосовує) за такою формулою:

$$\text{Денне відхилення} = \frac{\text{найбільша ПШВ (А)} - \text{найменша ПШВ (Б)}}{\text{найбільша ПШВ (А)}} \cdot 100.$$

Визначення найбільшої ПШВ.

Хворому варто пояснити, як робиться визначення ПШВ за допомогою пікфлоуметра (мал. 68). Після відпочинку повторити вимірювання, використовуючи більш високий показник із двох визначень. Отримані результати порівнюють із:

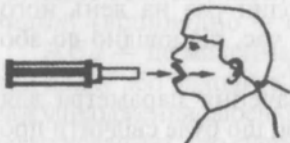
1) фізіологічним рівнем показників для відповідного віку, маси тіла і статі (за допомогою таблиць, які звичайно додаються до приладу);



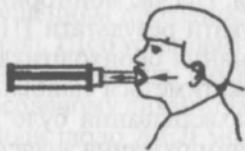
1. Під'єднайте мундштук до пікфлоуметра.



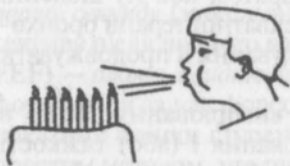
2. Переконавшись, що бігунок перебуває на нульовій позначці шкали, встаньте і тримайте пікфлоуметр горизонтально.



3. Глибоко вдихніть, обхопіть губами мундштук і видихніть у нього якнайшвидше.



4. Запишіть результат. Повторіть процедури 2—4. Виберіть найкращий результат і занесіть його до щоденника самоспостереження. Порівняйте отримані результати з нормою.



5. Дітям необхідно пояснити, що видихати потрібно так, ніби гасиш свічки на торті.

Мал. 68. Визначення ПШВ за допомогою пікфлоуметра

2) добовим розмахом гіперреактивності (як правило, реактивність бронхів вища і, відповідно, показники пікфлоуметра нижчі в нічні і ранкові години). Для визначення ефективності дії бронхорозширювальних препаратів визначення показника проводять до і після їх інгаляції.

За допомогою пікфлоуметра хворий може самостійно одержати принципово важливу інформацію про поточну (щоденну) динаміку захворювання (С.І. Ялкуп, 1998).

1. Оцінювання власної функції дихання в зіставленні з фізіологічними належними показниками (для тих самих статі, віку й зросту). Для цього за результатами декількох визначень встановлюємо максимальну ПШВ. Показник визначається в задовільному стані, тобто, при стійкій ремісії БА, у тому числі на тлі постійної підтримувальної лікарської терапії. У табл. 77 та 78, що часто додаються до пікфлоуметра, знаходимо відповідний показник норми й обчислюємо відхилення від нього показника хворого. Наводимо приклад розрахунку.

Приклад. Чоловік — 55 років, зріст — 162 см, хворіє на БА протягом 10 років, нині хвороба в стадії ремісії, стан підтримується 4 вдихами бекотиду на добу. Показник норми ПШВ (А) за таблицею для чоловіків цього віку й зросту становить 505 л/хв. За кількома визначеннями у нашого хворого за добу максимальний показник пікфлоуметрії становить 410 л/хв (Б). Обчислення проводять за формулою 1:

$$\frac{A(505) - B(410)}{A(505)} \cdot 100 = 18,8 \%$$

Отже, можливості дихання хворого за результатами пікфлоуметрії порівняно з нормою обмежені приблизно на 19 %, тобто, становлять 81 % від норми. Порівнюючи цей показник протягом тривалого часу, можна визначити, наскільки перебіг БА (за оптимального контролю або, навпаки, несприятливого перебігу) впливає на стан дихальної системи.

2. Визначення добового розмаху гіперреактивності бронхів. У здорових людей тонус бронхів у нічні години вищий, ніж удень. Тому в більшості хворих на БА активність захворювання вища вночі. Підтримувальне лікування можна вважати оптимальним, якщо добові коливання показників у хворого — у межах 10—20% (нормальні). Розмах добових коливань понад 20 % свідчить про активність (тобто загострення) хвороби. Наводимо приклад добового розмаху гіперреактивності бронхів.

Таблиця 77. Швидкість видиху: нижня межа норми, л/хв для чоловіків¹

| Вік, роки Зріст, см | 5 | | 8 | | 11 | | 15 | | 20 | | 25 | | 30 | | 35 | | 40 | | 45 | | 50 | | 55 | | 60 | | 65 | | 70 | | 75 | | 80 | | 85 | | | | | | | |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | | | | | | | |
| 100 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | | | | |
| 105 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | | | | | |
| 110 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | 77 | | | | |
| 115 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | 104 | | | |
| 120 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | | | |
| 125 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 | | | |
| 130 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | 183 | | | |
| 135 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | 209 | | |
| 140 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | 236 | | |
| 145 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | 262 | |
| 150 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | 289 | |
| 155 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | 315 | |
| 160 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 |
| 165 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 | 368 |
| 170 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 | 394 |
| 175 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 | 421 |
| 180 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 185 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 190 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |

¹ Дано наведено за джерелами для дітей — Good (тау et al. Brit. J. Dis. Chest. — 64 (15).— 1970; для дорослих — I. Gregg, A.J. Nunn. — Brit. Med. J., 1969, 29 §: 1064—1070 (цит. за С.І. Ялукт. 1998).

Таблиця 78. Швидкість видиху: нижні межі норми, л/хв для жінок¹

| Вік, роки | Зріст, см | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 5 | 8 | 11 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | |
| 100 | 39 | 39 | 39 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 105 | 65 | 65 | 65 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 110 | 92 | 92 | 92 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 115 | 118 | 118 | 118 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 120 | 145 | 145 | 145 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 125 | 171 | 171 | 171 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 130 | 197 | 197 | 197 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 135 | 224 | 224 | 224 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 140 | 250 | 225 | 250 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 145 | 276 | 276 | 276 | 348 | 369 | 380 | 384 | 383 | 379 | 371 | 362 | 352 | 340 | 328 | 316 | 302 | 289 | 276 | 276 |
| 150 | 303 | 303 | 303 | 360 | 382 | 393 | 397 | 396 | 391 | 384 | 375 | 364 | 352 | 340 | 327 | 313 | 300 | 286 | 286 |
| 155 | 329 | 329 | 329 | 366 | 388 | 399 | 403 | 402 | 397 | 390 | 381 | 370 | 358 | 345 | 332 | 318 | 304 | 290 | 290 |
| 160 | 356 | 356 | 356 | 371 | 393 | 405 | 409 | 408 | 403 | 396 | 386 | 375 | 363 | 350 | 337 | 323 | 309 | 295 | 295 |
| 165 | 382 | 382 | 382 | 376 | 398 | 410 | 414 | 413 | 403 | 401 | 391 | 380 | 368 | 355 | 341 | 327 | 313 | 299 | 299 |
| 170 | 408 | 408 | 408 | 381 | 403 | 415 | 419 | 413 | 403 | 406 | 396 | 385 | 372 | 359 | 346 | 331 | 317 | 303 | 303 |
| 175 | 435 | 435 | 435 | 385 | 408 | 420 | 424 | 423 | 418 | 411 | 401 | 389 | 377 | 364 | 350 | 335 | 321 | 307 | 307 |
| 180 | — | — | — | 390 | 413 | 425 | 429 | 428 | 423 | 415 | 405 | 394 | 381 | 368 | 354 | 339 | 325 | 310 | 310 |
| 185 | — | — | — | 394 | 417 | 429 | 433 | 432 | 427 | 419 | 409 | 398 | 385 | 372 | 355 | 343 | 328 | 314 | 314 |
| 190 | — | — | — | 398 | 421 | 433 | 438 | 436 | 432 | 424 | 414 | 402 | 389 | 375 | 361 | 347 | 332 | 317 | 317 |

¹ Дані наведено за джерелами: для дітей — Good Gray et al. Brit. J. Dis. Chest. — 64 (15).— 1970; для дорослих — I. Gregg, A. J. Nunn. — Brit. Med. J., 1989; 298: 1064—1070 (цит. за С.І. Ялкул, 1998).

П р и к л а д. Жінка віком 30 років, зріст 155 см (показник норми ПШВ за таблицею — 403 л/хв), хворіє протягом двох років. Перші ознаки утрудненого дихання з'явилися після грипу й наступного перебування в сирому приміщенні. Після санаторно-курортного лікування вважала себе швидко здоровою, нападів ядухи не спостерігалася, медикаментами не користувалася. Показники пікфлоуметрії в цей час: уранці мінімальні (B) — 400 л/хв, увечері максимальні (A) — 420 л/хв. Добовий розмах коливань визначають за формулою 2:

$$\frac{A(420) - B(400)}{A(420)} \cdot 100 = 5$$

За формулою 1 визначаємо функцію дихання хворої: максимальний показник хворої — 420 л/хв, показник норми — 403 л/хв, отже, показник хворої перевищує показник норми на 4 %, функція дихання швидко збережена.

Улітку хвора жінка відпочивала в селі. Декілька днів йшли дощі, у будинку було сиро. Уночі в хворої спостерігався напад утрудненого дихання. Показники пікфлоуметрії за наступну добу були такими: уранці (B) — 300 л/хв, увечері (A) — 400 л/хв. Підрахунок за формулою 2: показник гіперреактивності бронхів становив 25 %, що дає змогу оцінити стан хворої як початок загострення БА.

Таким чином, розмах добової гіперреактивності є визначальним і найбільш раннім показником, що дає можливість невідкладно розпочати профілактику й лікування загострення захворювання.

Важливо пам'ятати, що пікфлоуметрія обов'язково має проводитися перед прийняттям бронхорозширювальних препаратів, тому що вони поліпшують показники функції дихання і не дають можливості правильно оцінити ситуацію. Спочатку варто провести пікфлоуметрію, а потім застосувати необхідні лікарські препарати.

3. Визначення причини бронхоспазму, ефекту лікарських препаратів, тяжкості стану хворого. Визначення проводять за наведеною нижче формулою 3, але в різних варіантах, залежно від мети визначення:

а) шляхом зіставлення результатів до і після дії передбачуваного подразника або алергену (для того щоб визначити його вплив на розвиток нападу ядухи);

б) до і після приймання бронхорозширювальних препаратів (при цьому можна визначити їхній максимальний ефект і порівняти індивідуальний ефект різних засобів, наприклад беротеку і салбутамолу);

%

в) на тлі погіршення стану хвороби, щоб визначити вираженість загострення:

$$\frac{A - B}{A} \cdot 100 = B, \%$$

де A та B — показники пікфлоуметрії відповідно: для варіанта a — після і до дії подразника; для варіанта b — до і після приймання бронхорозширювального препарату; для варіанта c — індивідуальна норма хворого в стані ремісії і показники в період поточного загострення.

Бронхітичні хрипи з'являються, якщо добовий розмах коливань прохідності бронхів — на рівні 20 % і більше. Таким чином, пікфлоуметрія є чутливішим методом порівняно з аускультациєю легенів.

При епізодичному відхиленні показників до і після дії подразників застосування пікфлоуметрії дає змогу точно встановити подразнювальний (алергенний) фактор на робочому місці, вдома, під час дії метеорологічних факторів (холоду, вологості), в разі харчової алергії (визначення даних пікфлоуметрії до і після приймання певних продуктів).

У разі постійного і прогресуючого зменшення показників можна визначити стан загострення БА ще до появи виражених клінічних симптомів, вчасно змінити характер і обсяг терапії, чітко встановити ступінь тяжкості стану і необхідність вжиття відповідних заходів, у тому числі використання лікарських засобів.

Добові коливання показників пікфлоуметрії від 100 до 80 % не є тривожним симптомом, і підтримувальну терапію, якщо її проводять, варто вважати достатньою. Зниження показників до 80—60 % свідчить про небезпеку загострення захворювання і необхідність зміни підтримувальної терапії (збільшення дози або застосування ефективніших протизапальних препаратів). Зниження показників більше ніж до 70—60 % вимагає звернутися до лікаря і, можливо, потребує госпіталізації. Важливо зважати, що підтримка (або навіть поліпшення) рівня показників приладу за допомогою частого використання інгаляційних бронхолітичних препаратів у край небезпечна: ці ліки, зумовлюючи тимчасове полегшення дихання, маскують розвиток загострення БА.

Як правило, до пікфлоуметра додається аркуш паперу для реєстрації показників. Таким чином, можна відзначити результати визначення, не перераховуючи їх постійно за формулою, і лише в разі їхнього відхилення від індивідуальної норми, збільшення добового розмаху показників зробити відповідний розрахунок.

Деякі типи пікфлоуметра мають шкалу з триколірною розміткою — зеленою, жовтою й червоною (так званий світлофор). Кожен колір дає орієнтовне уявлення (без урахування фізіологічних можливостей дихання в людей різних віку, статі, зросту) про стан захворювання на момент обстеження. Такий прилад зручний для дітей, щоб не помилитися при оцінюванні показників.

Показник у межах зеленого кольору — астма під контролем (на рівні добового розмаху коливань показників до 20 %); жовтого — виходить з-під контролю (понад 20 %), потребує зміни терапії; червоного (понад 40—50 %) — загострення набуває загрозливого характеру, хворий потребує постійного лікарського контролю, госпіталізації.

ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖКОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Розглядаючи питання про тяжкість захворювання, варто враховувати анамнез (частота, тяжкість і тривалість нападів ядухи і їхніх еквівалентів, ефективність лікувальних препаратів і процедур), а також дані фізичного, інструментального і лабораторного обстеження хворого (табл. 79).

Таблиця 79. Критерії тяжкості перебігу БА

| Критерії | Форма захворювання | | |
|--|---|---|--|
| | Легка інтермітивна | Помірна і середньотяжка персистивна | Тяжка персистивна |
| Частота нападів | Не частіше ніж 1—2 рази на тиждень | Частіше ніж 1—2 рази на тиждень | Кілька разів на тиждень або щодня |
| Клінічна характеристика нападів | Епізодичні, швидко зникають, легкі | Напади середньої тяжкості, перебігають з явними порушеннями функції зовнішнього дихання | Постійна наявність симптомів тяжких нападів, астматичний стан, госпіталізація в минулому |
| Нічні напади | Відсутні або спостерігаються рідко (не більше ніж 2 рази на місяць) | Частіше ніж 2—3 рази на місяць | Майже щоночі |
| Переносимість фізичного навантаження, активність і порушення сну | Не змінена | Зниження переносимості фізичного навантаження | Значно знижена переносимість фізичних навантажень, порушення сну |

Закінчення табл. 79

| Критерії | Форма захворювання | | |
|--|--|---|--|
| | Легка інтерміттивна | Помірна і середньотяжка персистивна | Тяжка персистивна |
| Показник ОФВ ₁ і ПШВ у період загострення | Понад 80 % від норми і більше | 60—80 % від норми | Менше ніж 60 % від норми |
| Добові коливання бронхопрохідності | Не більше ніж 20 % | 20—30 % | Більше ніж 30 % |
| Характеристика періодів ремісії | Симптоми відсутні, нормальна функція зовнішнього дихання | Неповна клініко- функціональна ремісія | Неповна клініко- функціональна ремісія (дыхальна недостатність різного ступеня вираженості) |
| Тривалість періодів ремісії | 3 міс і більше | Менше ніж 3 міс | 2—1 міс |
| Фізичний розвиток (для дітей) | Не порушений | Не порушений | Можливе відставання і дисгармонійність фізичного розвитку |

ПРОФІЛАКТИКА

Розрізняють первинну профілактику БА — запобігання появі захворювання (особливо в осіб з atopією) і вторинну — запобігання розвитку загострень у тих, хто вже страждає на астму.

Особливу увагу варто звернути на ідентифікацію факторів навколишнього середовища, що спричинюють або посилюють запальний процес у бронхах. У більшій частині хворих на БА тлом є екзогенна алергія, тому ретельно зібраний анамнез і алергологічні дослідження дають змогу виявити специфічні фактори, що спричинюють запальний процес у бронхах, такі як алергени домашнього пилу, тваринної шерсті, цвілі або пилку рослин. У такій обстановці можливе вжиття профілактичних заходів, наприклад у формі програми боротьби з домашнім пилом. Обмеження контакту з алергенами може сприяти зниженню активності запалення в бронхах і зменшенню гіперреактивності бронхів і тим самим зменшенню симптомів астми.

Іншим впливом, спрямованим на специфічний фактор (алерген), що зумовлює захворювання, є специфічна імунотерапія (десенсибілізація або гіпосенсибілізація). Ефективність специфічної імунотерапії

при атопічній формі БА залежить від багатьох факторів, наприклад тяжкості астми, ступеня сенсибілізації. Важливою є елімінація з навколишнього середовища хворого неспецифічних подразнювальних факторів, таких як тютюновий дим, аерозолі, які застосовують у домашньому господарстві, забруднення робочого середовища, оскільки вони можуть спричинювати загострення захворювання. Турбота про запобігання поширенню інфекцій (особливо вірусних) також є елементом профілактики астми.

Нижче наведено основні профілактичні заходи щодо елімінації шкідливих факторів із навколишнього середовища, важливість ужиття яких лікар зобов'язаний роз'яснити хворому.

1. Видалити килими зі спальні.
2. Видалити пір'яні подушки і перини.
3. Користуватися ковдрами, що не пропускають пил.
4. Прати постільну білизну у воді за температури не нижче ніж 60 °С.
5. Застосовувати засоби, що ліквідують сапрофіти.
6. Не тримати в квартирі тварин (кішки, собаки, хом'яки, птахи).
7. Не палити в приміщеннях, де перебувають хворі на БА.
8. Запобігати розвиткові інфекцій дихальних шляхів і за необхідності проводити своєчасне їх лікування.

ЛІКУВАННЯ

Вважають, що лікування БА має бути тривалим процесом, запланованим індивідуально для кожного пацієнта і з урахуванням специфіки захворювання. Мета ефективного лікування БА — не лише купірування симптомів ядухи й запобігання розвиткові загострень, а й підтримання нормальної (або оптимальної) життєвої активності пацієнта, збереження легеневої вентиляції на рівні, найбільш близькому до належних значень.

Досягнення такої мети стає можливим лише в разі тісного співробітництва лікаря з пацієнтом (а в дітей — також і з їхніми батьками), і тому на перший план висувається необхідність інформування хворих щодо сутності їхнього захворювання, а також укладення індивідуального плану лікування за участі самого пацієнта з урахуванням активності його захворювання.

Мета лікування:

- мінімізація або усунення симптомів БА;
- досягнення нормалізації або поліпшення показників функції зовнішнього дихання;
- запобігання прогресуванню БА;

— відновлення і (або) підтримання життєвої активності (відповідно до віку), включаючи переносимість фізичних навантажень.

Відповідно до сучасного розуміння патофізіології БА, лікарські засоби, які застосовують при цьому захворюванні, можна поділити на дві групи: протизапальні й спазмолітичні. Останніми роками ці препарати дедалі частіше називають «препаратами для контролю за хворобою» і «препаратами для контролю за симптомами астми» відповідно.

I. *Протизапальні* — «препарати для контролю за хворобою»: кортикостероїди, кромолін-натрій, недокроміл-натрій, модифікатори лейкотрієнів.

II. *Спазмолітики* — «препарати для контролю за симптомами астми»: β_2 -агоністи, метилксантини, антихолінергічні речовини.

Протизапальні лікарські речовини (препарати для контролю за хворобою).

Лікарські препарати цієї групи істотно впливають на перебіг хвороби, гальмуючи в бронхах розвиток запального процесу, і тому сьогодні вони посідають перше місце в лікуванні БА. Хоча їхня дія не є миттєвою (для одержання ефекту потрібні дні, а іноді — і тижні), однак це призводить до тривалого гальмування й пригнічення розвитку симптомів хвороби.

Протизапальні лікарські засоби необхідно застосовувати систематично протягом тривалого періоду, незважаючи на відсутність симптомів хвороби, аж до згасання запального процесу. На жаль, навіть ці лікарські засоби не гарантують повного видужання, тобто припинення лікування може призвести до рецидиву симптомів.

Інгаляційні кортикостероїди — найефективніші протизапальні лікарські засоби, які застосовують при БА. У разі тривалого застосування вони зменшують симптоми захворювання, сприяють поліпшенню показників легеневої вентиляції, пригнічують гіперреактивність бронхів, гальмуючи запальний процес у слизовій оболонці.

Клінічний ефект проявляється лише після тривалого застосування (тижні), а потім потрібне постійне застосування для підтримання отриманого ефекту. Залежно від тяжкості захворювання використовують низькі, середні й високі дози препаратів. У табл. 80 наведено градацію добових доз інгаляційних кортикостероїдів (у мікрограмах) залежно від віку хворих (за даними американських авторів, проф. L. DuBuske та ін.).

У разі введення інгаляційних кортикостероїдів можливі наступні *локальні побічні ефекти*, вираженість яких залежить від дози, частоти застосування, способу приймання препарату.

Таблиця 80. Градація добових доз інгаляційних кортикостероїдів, мкг

| Препарати | Вік | Дози | | |
|------------------------------|---------|----------|-----------|--------|
| | | низькі | середні | високі |
| Беклометазону дипропіонат | Дорослі | 188—604 | 604—840 | > 840 |
| | Діти | 84—336 | 336—672 | > 672 |
| Будезолід (турбохалер) | Дорослі | 200—400 | 400—600 | > 600 |
| | Діти | 100—200 | 200—400 | > 400 |
| Флунізолід | Дорослі | 500—1000 | 1000—2000 | > 2000 |
| | Діти | 500—750 | 1000—1250 | > 1250 |
| Флетиказону пропіонат | Дорослі | 88—264 | 264—660 | > 660 |
| | Діти | 88—176 | 174—440 | > 440 |
| Тріамцинолону ацетонід | Дорослі | 400—1000 | 1000—2000 | > 2000 |
| | Діти | 400—800 | 800—1200 | > 1200 |

1. Дисфонія — найчастіший локальний побічний ефект, що є зворотним і зустрічається в 1/3 хворих.

2. Кандидоз порожнини рота:

а) частіше зустрічається у хворих, які використовують інгаляційні кортикостероїди понад 2 рази на день;

б) частіше спостерігається в осіб літнього віку.

Запобіжні заходи: використання спейсерів (спеціальних пристроїв, що полегшують приймання препарату) і полоскання порожнини рота після інгаляції.

3. Спорадичний кашель унаслідок подразнення верхніх відділів дихальних шляхів.

Можливі також системні побічні ефекти внаслідок застосування інгаляційних кортикостероїдів. Серед клінічно важливих виокремлюють наступні:

1. Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему (розвиток адреналової недостатності).

2. Вплив на кісткову тканину (збільшення випадків переломів).

3. Вплив на ріст (зниження зросту).

4. Вплив на орган зору (катаракта, глаукома).

Пероральні кортикостероїди варто призначати лише тоді, коли виявляються неефективними інші методи лікування, у тому числі інгаляційні кортикостероїди у високих дозах. Лікування пероральними кортикостероїдами варто продовжувати лише в разі можливості істотно зменшити хронічну симптоматику або знизити частоту появи

тяжких загострень. Тривала терапія за допомогою пероральних кортикостероїдів при тяжкій астмі обмежена високим ризиком розвитку серйозних побічних ефектів. Хоча й рідко, але можливий розвиток недостатності надниркових залоз (у разі раптового припинення приймання препарату після тривалого приймання супресивних доз системних кортикостероїдів).

Кромолін-натрій (інтал, кромолін, кромоген тощо). Лікарський препарат із передбачуваним нестероїдним протизапальним механізмом дії, гальмує дегрануляцію тканинних базофілів (лаброцитів), активацію еозинофілів і невrogenні механізми. У разі тривалого застосування (тижні, місяці) справляє протизапальну дію, зумовлюючи пригнічення симптомів захворювання і зменшення гіперреактивності бронхів. Не справляє спазмолітичну дію, але якщо застосовувати заздалегідь, запобігає появі бронхоспазму після фізичного навантаження й контакту з алергеном.

Форма випуску. Інтал-капсули для інгаляцій по 20 мг; кромоген-аерозоль у дозаторі по 5мг/доза.

Дозування: інтал — 4 рази на день по 1 капсулі; кромоген — 4 рази на день по 1 дозі.

Для профілактики: аерозоль безпосередньо перед фізичним навантаженням.

Побічна дія. Загальна — відсутня; місцева — кашель після інгаляції.

Недокроміл-натрій — похідне піранохіноліну з нез'ясованим механізмом протизапальної дії, близьким до такого кромолін-натрію, однак ефективніше від останнього. Гальмує активацію тканинних базофілів (лаброцитів), еозинофілів і нейтрофілів; зменшує гіперреактивність бронхів. Запобігає бронхіальній реакції після контакту з алергеном і фізичного зусилля.

Форма випуску. Аерозоль у дозаторі (2 мг/доза).

Дозування. Регулярно 2—4 рази на день по 1 дозі.

Побічні явища. Неприємний присмак у роті.

Антилейкотрієнові препарати. Завдяки доведеній ролі лейкотрієнів у формуванні найважливіших патогенетичних ланок БА хворим із БА легкого і середнього ступеня тяжкості призначають антилейкотрієнові препарати, представлені двома групами сполук:

1) інгібітори синтезу (пригнічують активність 5-ліпоксигенази) — *зилетон*;

2) блокатори рецепторів до лейкотрієнів — *зафірлукаст, монтелукаст*.

Лікарські засоби, що справляють спазмолітичну дію на м'язову оболонку бронхів (бронхолітики; препарати для контролю за симп-

томами астми). До цієї групи належать лікарські засоби, що дають безпосередній (але тимчасовий) ефект у вигляді зменшення або запобігання obturacii бронхів і тим самим швидко припиняють напади ядухи. Вони мають дуже важливе значення в повсякденному лікуванні хворих на БА завдяки сприянню швидкому полегшенню, але не впливають на сутність запального процесу, що відбувається в бронхах. Сьогодні вважають, що їх не варто застосовувати для монотерапії (тобто, без одночасного протизапального лікування). Рекомендується їх застосування тільки в разі потреби. Констатація необхідності частого приймання таких «рятувальних» препаратів є для лікаря і хворого показником недостатнього контролю за БА й необхідності модифікації плану лікування.

Інгаляційні симпатоміметичні засоби (β -агоністи, адренергічні агоністи). Стимулювання β_2 -адренорецепторів справляє значну безпосередню спазмолітичну дію на м'язову оболонку бронхів, що згодом ліквідує ядуху. Інгаляційні симпатоміметики, які застосовують перед очікуваним нападом ядухи (наприклад контакт з алергеном, фізичне навантаження), запобігають його появі. Однак вони не чинять ніякого впливу на процес запалення. Є повідомлення про те, що в разі регулярного тривалого застосування (без одночасного введення протизапальних лікарських засобів) вони можуть навіть негативно впливати на перебіг БА. Нові β_2 -міметики пролонгованої дії (до 12 год) — сальметерол і ормотерол — особливо ефективні в запобіганні нічній ядузі.

Установлено, що лікування β_2 -агоністами у формі аерозолу або інгаляційного препарату за ефективністю не поступається пероральній терапії і навіть перевершує її щодо досягнення бронхолітичного ефекту; при цьому відзначають і менше системних побічних ефектів, таких як серцевосудинна стимуляція, тремор скелетних м'язів, гіпокаліємія.

Вважають, що часте або регулярне застосування інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії під час постійного лікування БА не забезпечує адекватного контролю за симптомами БА, а також такими показниками, як відхилення ПШВ і гіперреактивність дихальних шляхів. За будь-якої складнішої симптоматики, ніж рідкі нетяжкі напади БА, рекомендують призначати протизапальні препарати, а β_2 -агоністи короткої дії застосовувати за необхідності.

Почастішання використання або щоденне застосування інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії вказує на погіршення перебігу захворювання, і в таких випадках рекомендують розпочати або посилити регулярне протизапальне лікування.

П р е п а р а т и. Аерозолі в дозаторах— сальбутамол (вентолін), сальметерол (серевент), фенотерол (беротек), тербуталін; порошок для інгаляцій — сальбутамол (вентодиск), тербуталін (турбохалер).

Дозування. У разі ядухи або для профілактики (наприклад, перед фізичним навантаженням) — 1–2 дози з дозатора. Тривале застосування — тільки разом із протизапальними препаратами.

Побічні явища. М'язове тремтіння, тахікардія.

Метилксантини пероральні. Основний препарат цієї групи — теофілін — є бронхолітиком, що справляє також і позалегенеу дію.

Діє спазмолітично на м'язову оболонку бронхів, інотропно й запобігає стомленню дихальних м'язів. Сьогодні застосовують препарати пролонгованої дії, що забезпечують підтримання рівномірних терапевтичних концентрацій теофіліну.

Через підвищений ризик розвитку побічних ефектів (відсутність апетиту, нудота, підвищена збудливість, безсоння, тахікардія) і труднощів, пов'язаних із забезпеченням моніторингу лікування, в деяких країнах теофілін розглядають як препарат резерву в разі недостатньої ефективності інгаляційних кортикостероїдів та інгаляційних β_2 -агоністів. В інших країнах теофілін призначають на ранніх стадіях лікування і вводять регулярно за схемою, оскільки він є бронхолітиком, особливо ефективним для контролю за симптомами нічної астми.

Антихолінергічні (холінолітичні) засоби. Іпратропіуму бромід (атровент) блокує мускаринові рецептори в бронхах і шляхом зменшення активації блукаючого нерва зумовлює розширення бронхів: діє слабше від симпатоміметиків. В інгаляційній формі рекомендується особам, які не переносять симпатоміметики.

Форма випуску. Аерозоль у дозаторі (20 мкг/доза).

Дозування. 3–4 рази на день по 1–2 вдихи або в надзвичайному порядку — у разі ядухи.

Побічні явища. Відчуття сухості в порожнині рота.

СТУПІНЧАСТИЙ ПІДХІД ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Початок фармакологічного лікування БА, а також вибір і дозування лікарських засобів повинні залежати від оцінки тяжкості захворювання і стану хворого. Для полегшення оцінки статусу хворого й ухвалення рішення про обсяг лікування в «Звіті про міжнародну угоду з діагностики й лікування бронхіальної астми» виділяють 4 ступені тяжкості (активності) хвороби. Відповідно до цієї класифікації тяжкості астми оцінюють, виходячи з посилення клінічних симптомів (частота появи ядухи), потреби в спазмолітичних препаратах, що діють безпосередньо на м'язову оболонку бронхів, а також на підставі оцінки стану прохідності бронхів шляхом вимірювання, наприклад ПШВ, зробленого пацієнтом удома.

Ступінчаста терапія полягає в збільшенні дози й кількості застосовуваних лікарських засобів одночасно з підвищенням тяжкості хвороби — відсутність ефективності лікування на даному етапі вимагає переходу до лікування на один ступінь вище, тобто посилення фармакотерапії. Досягнення контролю над хворобою на даному етапі лікування протягом тижнів або місяців сприяє переходу на один ступінь нижче — зменшенню фармакотерапії. Метою такого впливу є зменшення або усунення симптомів хвороби в разі застосування мінімальної кількості лікарських засобів. Нижче наведено коротку характеристику ступенів перебігу астми й лікування, що рекомендують.

Ступінь I. Легка інтермітентна астма.

Клінічна картина. Симптоми астми (ядуха, свистяче дихання, кашель) спостерігають не частіше ніж 1—2 рази на тиждень, а нічні напади ядухи — не більше ніж 2 рази на місяць. Значення ПШВ перевищує 80 % від норми, а її добова варіабельність — до 20 %.

Рекомендоване лікування:

- 1) симпатоміметики у формі інгаляцій у разі потреби;
- 2) кромолін-натрій або симпатоміметики профілактично (наприклад перед фізичним навантаженням).

Ступінь II. Помірна персистувальна астма.

Клінічна картина. Симптоми астми проявляються частіше ніж 2 рази на тиждень, а нічні напади ядухи — частіше ніж 2 рази на місяць, часті інгаляції симпатоміметиків. З'являється обмеження життєвої активності й сну. Значення ПШВ: 60—80 % від норми, а її добова варіабельність — 20—30 %.

Рекомендоване лікування:

- 1) протизапальна терапія кортикостероїдами у формі інгаляцій (наприклад, беклометазону дипропіонат по 200—500 мкг на добу або кромолін-натрій, або недокроміл-натрій);
- 2) симпатоміметики в разі потреби.

Ступінь III. Середньої тяжкості персистувальна астма.

Клінічна картина. Така сама, як і при ступені II, однак лікування, рекомендоване для цього ступеня захворювання, є неефективним.

Рекомендоване лікування:

- 1) збільшення дози кортикостероїдів в інгаляції до 800—1000 мкг на добу;
- 2) додавання препаратів теофіліну пролонгованої дії;
- 3) за необхідності — інгаляційні бронходилататори короткої дії — β_2 -агоністи.

Ступінь IV. Тяжка персистувальна астма.

Клінічна картина. Сталість і виражений характер симптомів, часті нічні напади, різке обмеження фізичної активності хворого, часті

загострення, виражене порушення сну. Значення ПШВ нижче ніж 60 % від норми, варіабельність — понад 30 %.

Рекомендоване лікування:

1) збільшення (порівняно зі ступенем III) дози інгаляційного кортикостероїду (більше ніж 1000 мкг на добу);

2) додавання перорального кортикостероїду (наприклад, спочатку 20—40 мг преднізолону протягом кількох днів із поступовим зниженням дози);

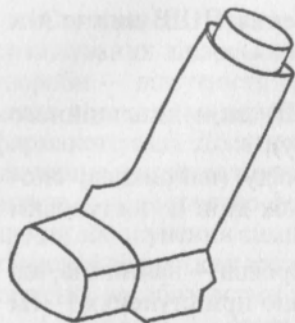
3) тривала підтримувальна доза кортикостероїдів — найнижча, що дає змогу контролювати перебіг хвороби. Якщо при ступенях I—III метою лікування має бути пригнічення хвороби і, отже, практично елімінація симптомів, то при ступені IV найчастіше досягають лише пом'якшення проявів і зменшення обмеження життєвої активності.

Наведені рекомендації не можна вважати універсальними для кожного пацієнта. До них, мабуть, варто ставитись як до вказівок, що дають змогу скласти індивідуальний план лікування, зважаючи на стан пацієнта й власний досвід лікаря. Окремого розгляду вимагають особливі обставини, такі як астма в період вагітності, аспіринова астма або інфекції, що загострюють перебіг захворювання.

СПОСОБИ ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Оскільки БА — захворювання насамперед бронхів, то інгаляційний шлях уведення лікарських засобів сьогодні визнано найкращим. Такий спосіб уведення забезпечує безпосереднє проникнення препаратів у місце дії і як результат — підвищення їхньої ефективності. Одночасно це дозволяє уникнути або зменшити побічні симптоми, пов'язані із системним прийманням препаратів. Більшість лікарських засобів, що застосовують під час лікування БА, випускають у формі інгаляторів, що містять препарат у вигляді дозованого аерозолю або сухого порошку.

Дозовані аерозолі (аерозольні балончики; мал. 69). В аерозольних балончиках лікарські засоби містяться у вигляді суспензії в розрідженій суміші під тиском робочих газів. Такі дозовані розпилювачі закриваються спеціальними клапанами, що вивільнюють у разі їх активації точно задану кількість суміші медикаменту і робочих газів. У результаті миттєвого виділення газу в повітря окремі частинки визволяються із суміші й інгалюються під час вдиху пацієнта. При користуванні дозованими аерозолями дуже важливим моментом є правильне виконання техніки інгаляцій (див. мал. 69). Установлено, що навіть під час правильного дихального руху (інгаляція під час



1. Зніміть захисний ковпачок і струсніть інгалятор.
2. Плавно видихніть.
3. Обхопіть мундштук губами і починайте повільно і глибоко вдихати, натисніть на балончик і продовжуйте глибоко вдихати.
4. Затримайте дихання приблизно на 10 с.
5. Зачекайте 30 с, перш ніж почати другу інгаляцію.

Мал. 69. Методика застосування дозованого інгалятора

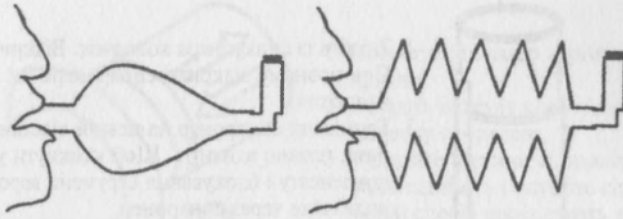
глибокого вдиху з наступною затримкою дихання на певний час) усередину бронхів проникає лише 30—35 % лікарського препарату, а за іншого маневру дихання (подавання речовини до вдиху) — лише близько 15 %. Тому необхідно, щоб лікар (або інший медичний працівник) докладно пояснив пацієнту, як варто поводитися з дозованими аерозолями.

Для хворих, які мають утруднення під час користування інгалятором, що містить дозований аерозоль, пропонують використовувати спейсер — спеціальний пристрій, що полегшує подавання бронхорозширювального засобу. Під час застосування спейсера лікарський засіб, що викидається з інгалятора, потрапляє до спеціальної камери, у якій частинки препарату містяться у вигляді суспензії, протягом 3—5 с. За цей час хворий встигає інгалювати лікарський засіб.

Спейсери гальмують швидкість частинок лікарського засобу в момент його викидання з інгалятора, при чому обмежується подразнювальна дія аерозолю. У разі застосування спейсера пригнічується також осідання препарату на слизовій оболонці порожнини рота й ротової частини глотки, послаблюється кашель, а також знижується імовірність розвитку кандидозу порожнини рота.

На мал. 70 зображено два варіанти спейсерів, яких сьогодні існує більше ніж десять різновидів, а на мал. 71 — загальний вигляд одного з варіантів спейсерів (волюматика) і наведено методику його застосування для хворих, які при цьому не потребують сторонньої допомоги.

Додатковими пристроями для застосування дозованих інгаляторів є синхронер і аутохалер. *Синхронер* — мініспейсер, зрізаний зверху для спостереження самим пацієнтом за розпиленням газу під час вдиху, що дає можливість контролювати правильність маневру



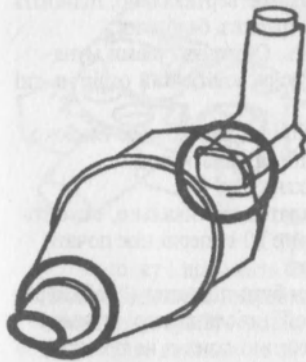
Мал. 70. Варіанти спейсерів

вдиху (мал. 72). Синхронер призначено для проведення інгаляцій із тайледом (фірма «Rhone-Poulenc Roger»).

Аутохалер — пристрій, що подає аерозоль пацієнту з дозованого балончика після початку вдиху (спрацьовує пристрій після початку вдиху; мал. 73). Вони, на жаль, виключають використання спейсерів. Аутохалер розроблено для розпорошування беклометазону дипропіонату (фірма «Asta Medica»).

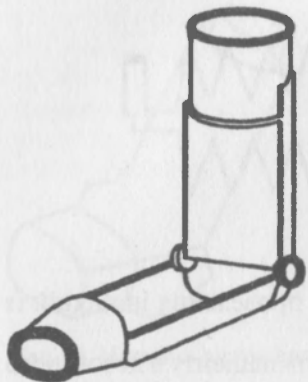
Порошкові розпилювачі. В інгаляторах, що містять сухий порошок, не використовують фреон як газовитискач. Ці інгалятори за ефективністю не поступаються стандартним інгаляторам з дозованим аерозолем. Інгалятори, що містять сухий порошок, застосовують дещо інакше, ніж ті, які містять дозований аерозоль, і вони простіші у використанні.

Застосування порошкових розпилювачів порівняно з дозованими інгаляторами має перевагу в тому, що частинки препарату інгалюються поступово за рахунок вдиху пацієнта. Вони менше осідають у ротовій частині глотки за рахунок відсутності значного прискорення, що спостерігається під час вивільнення частинок з аерозольних



1. Зніміть кришку з інгалятора, стряхніть його.
Вставте інгалятор у спеціальний отвір приладу.
2. Обхопіть губами мундштук.
3. Натисніть на балончик для отримання дози препарату.
4. Почніть повільно і глибоко вдихати.
5. Затримайте дихання на 10 с, а потім видихніть у мундштук.
6. Вдихніть ще раз, не натискаючи на балончик.
7. Наступну інгаляцію починають через 30 с.

Мал. 71. Методика застосування спейсера (волюматика)



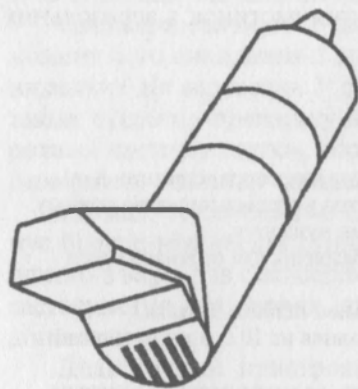
1. Зніміть із синхронера ковпачок. Відкрийте його.
2. При повному відкритті синхронера Ви почуєте клацання.
3. Тримаючи синхронер на певній відстані від рота, плавно вдихніть. Щоб уникнути утворення конденсату і блокування струменя аерозолю, не видихайте через синхронер.
4. Закинувши голову назад, вставте мундштук у рот і щільно обхопіть його губами.
5. Почніть повільно і глибоко вдихати. Натисніть на металевий балончик і продовжуйте вдихати.
6. Після вдиху затримайте дихання на 10 с, вийнявши прилад з рота, а потім повільно видихніть.

Мал. 72. Методика застосування синхронера

балончиків. Крім того, виключена токсична дія фреонів на слизову оболонку дихальних шляхів, що неминуче під час застосування дозованих балончиків.

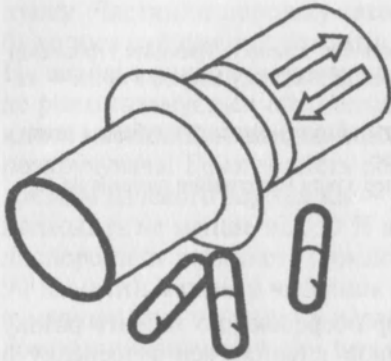
Для ефективного введення дози порошку в легені застосовують три інгалятори найпоширеніших конструкцій: капсульний спінхалер, блістерний дискхалер і дозований турбохалер.

У *спінхалері* (мал. 74) желатинова капсула з разовою дозою лікарського препарату вставляється в тримач на осі вільнообертової мініатюрної турбіни і проколюється металевими голками. Під час вдиху через інгалятор турбіна розкручується повітряним потоком, у



1. Відкрийте захисний мундштук і відкиньте його назад.
2. Тримаючи інгалятор вертикально, підніміть важіль, потім струсніть балончик.
3. Плавно вдихніть. Обхопіть губами мундштук, не блокуючи повітряний отвір на дні аутохалера.
4. Видихайте рівно і не припиняйте глибоко дихати навіть після клацання.
5. Затримайте дихання на 10 с.
6. Тримаючи інгалятор вертикально, опустіть важіль. Зачекайте 60 с, перш ніж почати другу інгаляцію.
7. Важіль повинен бути піднятий ("on") перед і опущений ("off") після кожної інгаляції. В іншому положенні прилад не працює.

Мал. 73. Методика застосування аутохалера

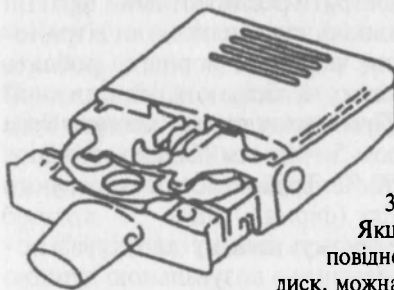


1. Поставте спінхалер вертикально і відкрийте.
2. Вкладіть капсулу кольоровим кінцем у чашечку пропелера.
3. З'єднайте частини спінхалера і кілька разів підніміть і опустіть сіру муфту. У такий спосіб проколюють капсулу.
4. Видихніть, закиньте голову і візьміть спінхалер у рот.
5. Вдихніть якнайглибше.
6. Після інгаляції затримайте дихання на 10 с.

Мал. 74. Методика застосування спінхалера

який крізь отвори в стінках капсули потрапляє порошок лікарського препарату. У процесі зіткнення частинок порошку з лопатями турбіни і стінками повітряного каналу відбувається руйнування агрегатів і утворення респірабельної (придатної для дихання) фракції частинок. До основних недоліків даної конструкції варто віднести неповний вихід (50 %) вмісту капсули в процесі інгаляції й можливість влучення уламків желатинової капсули в дихальні шляхи людини. Спінхалер фірми «Rhone-Poulenc Roger» застосовують для інгаляцій інталу.

У *дискхалері* (мал. 75) розмішені білестери — диски з алюмінієвої фольги з аксіально виконаними заглибленнями для разових доз, заповнені порошком і герметично запечатані другим шаром фольги.



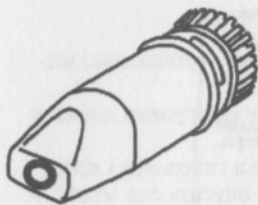
1. Зніміть кришку мундштука, потім — білу кришку і обережно витягніть білий виступ.
2. Покладіть диск із фольги білестерами всередину, у колесо, і верніть виступ у первинне положення. У такий спосіб повертається диск.

3. Білестер потрапляє в спеціальне віконце.

Якщо диск має 8 доз, то повертайте його до відповідної позначки (8). Якщо правильно розмістити диск, можна взнати, скільки доз залишилось.

4. Тримаючи дискхалер на горизонтальному рівні, підніміть голку і проколите білестер. Опустіть голку.
5. Плавню видихніть і візьміть мундштук у рот, не затуляючи спеціальний повітряний отвір збоку. Зробіть якнайглибший вдих.
6. Затримайте дихання на 10 с.

Мал. 75. Методика застосування дискхалера



1. Відкрутіть і зніміть білу кришку. Тримайте турбохалер вертикально і поверніть нарізку вперед, а потім — назад до кінця.
2. Плавню видихніть, обхопіть мундштук губами і вдихніть якнайглибше.
3. Вийміть турбохалер з рота і затримайте дихання на 10 с.

Мал. 76. Методика застосування турбохалера

Після встановлення диска в інгалятор осередок, що містить разову дозу, проколюється голкою, а порошок висипається з осередку в приймач, звідки під час вдиху потрапляє в дихальні шляхи людини. Недоліком цієї конструкції є відсутність такого важливого вузла, як диспергатор, призначеного для руйнування агрегатів частинок порошку. Це зумовлює низький вихід частинок, які досягають нижніх відділів бронхіального дерева. Дискхалер застосовують для введення сальбутамолу (вентодиску) і бекламетазону дипропіонату (бекодиску; фірма «Glaxo Wellcome»).

Турбохалер (мал. 76) містить бункер із порошком у вигляді рухливого диска з дозувальними отворами і диспергатор у вигляді спіральної вставки в повітряному каналі. Під час вдиху через інгалятор повітряний потік проходить крізь дозувальні отвори й захоплює із собою частинки порошку, що надходять у диспергатор, де за рахунок численних зіткнень між собою й зі стінками повітряного каналу руйнують агрегати і формують респірабельну фракцію. До недоліків цього пристрою варто віднести значні втрати респірабельної фракції в порожнині рота, що зумовлено сильною закрученістю повітряного потоку. Під дією відцентрової сили частинки порошку роблять дрейфовий рух у радіальному напрямку й осідають на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. При цьому втрати можуть бути дуже значними. Так, частинки розміром 5—10 мкм осідають цілком, а розміром 3 мкм — приблизно на 50 %. Турбохалер застосовують для подання пульмікورتу й бриканілу (фірма «Asta»).

Російський інгалятор *циклохалер* містить змінну капсулу з порошком, дозатор у вигляді рухливої пластини з дозувальною лункою й диспергатор у вигляді прямооточного циклону з тангенціальним ходом повітряного потоку, у підставці якого є отвір для введення дози порошку, а на виході встановлено пластинчастий розкручувач повітряного потоку. У процесі інгаляції повітряний потік надходить до циклону крізь тангенціальні сопла. Вихровий плин повітря, що виникає в циклоні, крізь отвір у підставці потрапляє в дозувальну

лунку. Частинки порошку захоплюються потоком у циклон, де відбувається руйнування агрегатів і формування респірабельної фракції. На виході з циклону аерозольний потік проходить крізь розкручувач, де різко гальмується обертальний рух потоку й додатково диспергуються частинки внаслідок їхніх інерційних зіткнень із пластинками розкручувача. Ефективність російської конструкції не поступається зразкам далекого зарубіжжя — у нижні відділи бронхіального дерева надходить не менше ніж 50 % вихідної інгалювальної дози, причому дисперсність активного компонента — 1–10 мкм (не менше ніж 90 % маси), а розмір частинок наповнювача становить 400 мкм, що зумовлює їхнє осідання у верхніх відділах дихальної системи. Циклохалер призначений для інгаляції сальбену й бенакорту (російські сальбутамол і будесонід). Передбачено застосовувати його і для тровентолу (російський аналог атровенту).

Дослідження седиментації частинок діаметром 6 мкм показали, що основна їхня частина осідає в бронхах діаметром понад 0,8 мм (бронхи до 12-го порядку), тоді як теоретично вони повинні досягати бронхів діаметром 0,4 мм (бронхи 16-го порядку). При всіх типах бронхіальної обструкції місце осідання медикаментів зміщується в бік проксимальних відділів бронхіального дерева. Лише повільний вдих у цьому разі дає змогу частинкам аерозолу досягти пошкоджених ділянок бронхіального дерева.

Частинки діаметром понад 10 мкм цілком осідають у глотці й роті, діаметром 7 мкм — на 60 % у глотці й роті, лише частинки з діаметром не більше ніж 5 мкм осідають переважно в гортані, трахеї та бронхах.

Що швидше пацієнт робить вдих, то більша частина аерозолу затримується в роті, глотці й великих бронхах. У разі швидкого вдиху аерозоль гірше проникає в уражені ділянки бронхіального дерева. Отже, необхідно зробити повільний глибокий вдих до досягнення максимально можливого об'єму легенів, наступну затримку дихання зробити на 5–10 с і потім — швидкий видих. Така техніка дихання зумовлює максимально можливе осідання аерозолу всередині бронхів.

Слід ще раз назвати препарати, що застосовують для лікування БА.

Протизапальні засоби

ГКС — беклометазону дипропіонат (беклофорт, альдецит, бекломет, бекотид, беконазе); флунізолід (інгакорт, кеналог); будезонід (пульмікорт, гаракорт); триамцинолон (беклокорт, тріакорт, азмакорт); флютиказону пропіонат (фліксотид).

Кромолін-натрій (інтал, ломудал, кромолін, кромоген, хайкром).
Недокроміл-натрій (тайлед). У разі інгаляційного введення в 4—10 разів перевершує кромолін-натрій за здатністю запобігати бронхоспазму.

Бронхолітичні засоби

β_2 -*Адреноміметики інгаляційні короткої дії*: орципреналіну сульфат (алуpent, астмопент); гексопреналін (гіпрадол) — тривалість дії препарату становить 3—5 год; сальбутамол (альбутерол, вентолін, астматол) — інгаляції препарату рекомендують виконувати епізодично для купірування нападів ядухи; фенотерол (беротек, арутерол) — за тривалістю ефекту (7—8 год) перевищує інші препарати, вважається ефективнішим і менш токсичним.

β_2 -*Адреноміметики інгаляційні тривалої дії*: сальметерол (серевент); формотерол (форадил); тербуталін (бриканіл, бретин).

β_2 -*Адреноміметики таблетовані*: сальбутамол (волмакс, вентолін); тербуталін (бриканіл, бретин); кленбутирол (спіропент).

Необхідно обережно застосовувати препарати цієї групи в лікуванні осіб літнього віку з ІХС, гіпертонічною хворобою.

Протипоказані хворим на тиреотоксикоз, за наявності судомної готовності.

Метилксантини

Застосовують перорально й парентерально. Препарати теофіліну короткої дії (максимальна концентрація досягається через 30—60 хв після приймання) — еуфілін (амінофілін, діафілін, синофілін) — використовують для одержання швидкого ефекту.

У разі тривалого лікування краще застосовувати препарати пролонгованої дії — теофіліну ангідрид (теодур, теопек, дурофілін).

Антихолінергічні засоби

Зазвичай застосовують аерозольні похідні атропіну без побічних дій.

Іпратропіуму бромід (атровент, арутропід) — пролонгований профілактичний засіб; ефективніший при терапії хворих літнього віку незалежно від форми БА.

Окситропіуму бромід (вентилат) — препарат тривалішої дії.

Комбіновані препарати

Беродуал — фенотерол (беротек) та іпратропіуму бромід (атровент). Комбіноване введення за допомогою спейсера може зумовити більш виражений бронхорозширювальний ефект, ніж у разі застосування кожного препарату окремо.

Дитек — комбінація кромолін-натрію й фенотеролу.

Бекловент — комбінація беклометазону й сальбутамолу.

РОЗДІЛ 40. АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

Анафілактичний шок (анафілаксія, анафілактична реакція, системна анафілаксія, АШ) — це системна алергійна реакція негайного типу, що з'являється внаслідок швидкого масивного IgE-опосередкованого виділення медіаторів із тканинних базофілів (лаброцитів) і базофілів периферійної крові в разі повторного контакту організму з антигеном (алергеном).

Спочатку анафілаксію вважали сууго експериментальним феноменом. Уперше її описали P. Portier і C. Richet у 1902 р., спостерігаючи в собак незвичайну, іноді смертельну реакцію на повторне введення їм екстракту із шупальців актиній; вони й дали назву цій реакції — «анафілаксія» (від грец. *ana* — зворотний і *philaxis* — захист). Дещо пізніше, у 1905 р., російський учений Г.П. Сахаров описав розвиток подібної реакції в морських свинок у разі повторного введення їм конячої сироватки. Далі аналогічні реакції стали описувати в людей і називати їх «анафілактичний шок». Термін «анафілактоїдна реакція» застосовують у тих випадках, коли виділення медіаторів із базофілів обох типів не пов'язане з утворенням комплексу специфічний IgE — алерген, а зумовлене впливом гістаміну на клітини лібераторів. Отже, АШ є системним проявом анафілаксії, яка ґрунтується на алергійній реакції негайного типу.

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Під час розтину тіл померлих від АШ виявляють наступні морфологічні зміни:

1. набряк верхніх дихальних шляхів (гортані) незапального характеру.

2. бронхоспазм нижніх дихальних шляхів, що супроводжується посиленням секреції слизу, набряком підслизового прошарку, судинним застоєм й еозинофільною інфільтрацією.

3. набряк легенів, іноді легенева кровотеча й ателектаз.
4. посилення судинної проникності з виходом плазми із судинного русла, розширення периферійних судин, ішемія міокарда.
5. збільшення печінки, селезінки й стовщення стінки кишок.
6. набряк шкіри (дерми) і розширення судин.
7. у разі відстроченого смертельного наслідку — ішемічні зміни в серці, кишках, нирках тощо. У більшості померлих (70 %) переважали порушення в органах дихання, у частини (25 %) — у серцево-судинній системі. У 15 % випадків на аутопсії не вдалося виявити істотних патологічних порушень. Припускають, що в цих випадках смерть наставала внаслідок порушень ритму серця.

ПАТОГЕНЕЗ

Патофізіологічні механізми АШ зумовлені переважно фізіологічними й фармакологічними ефектами швидкого виділення преформованих і знову синтезованих медіаторів у значних кількостях із тканинних базофілів (лаброцитів) і базофілів крові.

Розрізняють два головних механізми дегрануляції значної кількості тканинних базофілів (лаброцитів):

- 1) ІgE-залежний (дійсно алергійний);
- 2) незалежний від ІgE (псевдоалергійний).

ІgE-залежна дегрануляція ініціюється специфічними алергенами, які, потрапивши до організму, зв'язуються з молекулами ІgE, фіксованими на поверхні базофілів обох типів. Як відомо, фіксація ІgE відбувається за рахунок існування на поверхні мастоцитів спеціального рецептора високої афінності до Fc-фрагмента ІgE (FcεRI). Нижче наведено приклади алергенів, роль яких у розвитку дійсно алергійного АШ доведено.

Алергени, роль яких у розвитку дійсно алергійного (ІgE-залежного) АШ доведено

Повні білкові антигени.

1. Харчові — яйця, коров'яче молоко, горіхи, ракоподібні, моллюски, бобові.
2. Отрути — бджоли, оси тощо.
3. Вакцини — кору, грипозна, правцева.
4. Гормони — інсулін, кортикотропін, тиреотропін.
5. Антисироватки — коняча, антигемолітична, антилімфоцитарна, антиглобулін, проти отрут.
6. Ферменти — стрептокіназа, хемопапаїни.
7. Латекс — хірургічні рукавички, ендотрахеальні трубки.

8. Алергенні екстракти — домашній пил, лупа тварин, пилок трав.

Гаптени.

1. Антибіотики — пеніцилін, цефалоспорини, м'язові релаксанти.

2. Вітаміни — тіамін.

3. Цитостатики — цисплатин, циклофосфамід, цитозину арабінозид.

4. Опіати.

Полісахариди.

1. Декстран.

2. Залізовмісний декстран.

3. Полігемін.

Зв'язування специфічного алергену з IgE формує сигнал, що передається через FcεRI і «вмикає» біохімічний механізм активації мембранних фосфоліпідів із продукцією інозитолтрифосфату й діацилгліцеролу, активації фосфокінази з наступним фосфорилуванням різних цитоплазматичних білків. Вони змінюють співвідношення цАМФ і цГМФ, що призводить до посилення утримування цитозольного Ca²⁺. Унаслідок описаних змін гранули базофілів обох типів переміщуються до поверхні клітин; мембрани гранул і мембрана клітин зливаються, і вміст гранул викидається в позаклітинний простір, тобто, на цьому етапі настає дегрануляція вмічених у гранулах так званих преформованих біологічно активних речовин, що мають протизапальні властивості. Головним із них є гістамін, який зумовлює розширення судин; підвищення судинної проникності з виходом плазми із судинного русла в тканини й розвитком набряку; спазм бронхів; гіперсекрецію слизу в бронхах і соляної кислоти в шлунку; посилення перистальтики кишок; посилення активності парасимпатичної нервової системи. Крім того, під впливом гістаміну посилюється експресія адгезивних молекул, зокрема P-селектину, на поверхні ендотеліальних клітин.

Серед інших преформованих факторів, присутніх у гранулах базофілів обох типів, варто назвати триптази, хімази, карбоксипептидазу А, гепарин, хемотаксичні фактори. Є дані, що в гранулах тканинних базофілів (лаброцитів) і базофілів крові як преформованих факторів можуть міститися ПНФ та ЛІ-4.

Після викиду преформованих факторів активовані тканинні базофіли й базофіли крові починають синтезувати й визволяти нові фактори, до яких належать, насамперед, продукти, що утворюються з мембранних фосфоліпідів (простагландини, лейкотрієни й ТАФ), а також значна кількість різних цитокінів — ЛІ-3, ЛІ-4, ЛІ-5, ЛІ-10, ГМ-КСФ, ЛІ-6 тощо.

Таблиця 81. Клітини та їхні медіатори, що беруть участь у патогенезі АШ

| Клітини | Медіатори |
|---|---|
| Моноцити-макрофаги | ІЛ-1, лейкотрієн В ₄ , вільні радикали, ІЛ-6; ПНФ-α |
| В-Лімфоцити, плазматичні клітини | ТАФ, серотонін, вільні радикали |
| Тканинні базофіли (лаброцити) і базофіли периферійної крові | Гістамін, триптази-хімази, карбоксипептидаза А, гепарин, лейкотрієн С ₄ , простагландин G ₂ , ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-3, ІЛ-10, ІЛ-6, ТАФ, ПНФ-α |
| Нейтрофіли | Еластаза, лейкотрієн В ₄ , мієлопероксидаза |
| Еозинофіли | ТАФ, лейкотрієн С ₄ , еозинофільний катіонний білок, еозинофільна пероксидаза, головний основний білок еозинофілів |

Варто пам'ятати, що в патогенезі АШ беруть участь біологічно активні речовини, що виділяються й іншими клітинами імунної системи (табл. 81).

Щодо незалежної від ІgЕ дегрануляції лаброцитів (псевдоалергійний механізм), то в її реалізації, як відомо, беруть участь найрізноманітніші фактори. Нижче наведено фактори, що зумовлюють активацію базофілів обох типів.

Фактори, що індукують механізми активації базофілів обох типів

I. ІgЕ-залежні (дійсно алергійні) фактори.

Зв'язування специфічного алергену з ІgЕ на поверхні лаброцитів і базофілів із наступною передачею активаційного сигналу всередину клітини через рецептор високої афінності до Fc-фрагмента ІgЕ (FcεRI).

II. Незалежні від ІgЕ (псевдоалергійні) фактори.

1. Продукти комплементу — C3a, C5a.
2. Хемокіни — MCP-1, MIP-1A, RANTES, ІЛ-8.
3. Інтерлейкіни — ІЛ-3, ГМ-КСФ.
4. Лікарські препарати — опіати, цитостатики, аспірин, нестероїдні протизапальні, радіоконтрастні речовини, міорелаксанти.
5. Аутоантитіла до ІgЕ.
6. Аутоантитіла до FcεRI.

7. Фізичні фактори.
8. Холод, ультрафіолетове опромінення, фізичне навантаження.

КЛІНІЧНА КАРТИНА І ЛІКУВАННЯ

Клінічно АШ характеризується генералізованими реакціями, що швидко розвиваються: свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (особливо набряк гортані), артеріальна гіпотензія, свистяче дихання і бронхоспазм, нудота, блювання, біль у животі, пронос, скорочення м'язів матки і (або) порушення функції серця (у тому числі аритмія). Такі клінічні прояви можуть бути моносимптомними або в різних комбінаціях і зазвичай розвиваються відразу після впливу подразника. Однак варто пам'ятати про можливість появи ознак і симптомів АШ через 30–60 хв після впливу, а в деяких випадках — більше ніж через годину. Прояви АШ можуть бути затяжними і по-різному реагують на лікування. Іноді перебіг АШ має двофазовий характер. За такої ситуації ранні симптоми або спонтанно, або після лікування зникають, однак можуть знову з'явитися через декілька годин. Звичайно тяжкість АШ залежить від дози подразника, однак описано випадки розвитку тяжких реакцій після впливу незначних кількостей алергену у високочутливих осіб (анафілактоїдні реакції залежать від системного впливу провокувальних агентів, кількість яких при цьому значно більша, ніж та, що здатна спричинити анафілаксію).

Для визначення природи клінічної картини, проведення диференціальної діагностики й ідентифікації специфічної причини АШ надзвичайно важливий правильно зібраний анамнез.

Із самого початку контакту з хворим необхідно з'ясувати принаймні два питання:

1. Чи зумовлена клінічна картина саме анафілактичною реакцією або якоюсь іншою?
2. Чи існує причинно-наслідковий взаємозв'язок між реакцією та ідентифікувальним агентом?

Оскільки більшість анафілактичних реакцій з'являється відразу після контакту з алергеном, анамнез має бути сконцентровано на встановленні можливих причинних агентів, що впливали на хворого безпосередньо перед реакцією. Може виявитися корисною інформація від членів родини, друзів, інших осіб, яка особливо важлива у разі знепритомнення хворого при анафілактичній реакції. Важлива інформація від медичних працівників, які лікували хворого, включаючи документацію щодо явних клінічних проявів реакції, дихання, пульсу й температури тіла, проведеного лікування й відповіді

на нього. Необхідно звертати увагу на кожний епізод анафілаксії у хворих із рецидивами.

Анафілактичні реакції можуть варіювати від помірних до тяжких. Зазвичай вони з'являються через кілька хвилин після впливу причинного агента й прогресують вибухоподібно. Як правило, до первинних ознак належать відчуття близької смерті, генералізованого тепла або припливу крові до обличчя з шумом у вухах або свербіжем шкіри, особливо долонь рук і (або) підшов, а також губ і ділянки статевих органів. Скарги на відчуття клубка і напруження у горлі, хрипкий голос або утруднення під час ковтання, дихальний стридор, відчуття стиснення в грудях. Свистяче або скорочене дихання мають насторожити медперсонал щодо можливого розвитку критичного стану у хворого, який вимагає надання невідкладної допомоги для усунення АШ.

До інших проявів анафілаксії (анафілактоїдної реакції), що потребують негайного діагностування й відповідного лікування, належать кардіоваскулярні симптоми (запаморочення, непритомний стан і сильне серцебиття), абдомінальні симптоми (дузтя живота, нудота, блювання й тенезми), симптоми ураження верхніх дихальних шляхів (закладеність носа, ринорея й чхання).

Відомо, що за частотою смертельних наслідків, спричинених АШ, перше місце (74 %) займають респіраторні порушення, друге (24 %) — серцево-судинні.

Під час огляду хворого необхідно звернути увагу на наступні ознаки: почервоніння обличчя; кропив'янку; набрякання губ, піднебінного язичка, язика або інших ділянок; свистяче дихання на видиху і (або) стридор на вдиху; шаноз й артеріальну гіпотензію. Особливо важливим для лікаря є негайне оцінювання стану серцевої й дихальної систем щодо виявлення обструкції дихальних шляхів, бронхоспазму або шоку.

Під час лабораторного дослідження специфічні IgE-антитіла на підозрюваний алерген можна виявити за допомогою шкірних тестів і (або) імунолабораторних проб. Шкірне тестування є методом вибору при АШ на отруту від укусів комах або пеницилін (анафілактоїдні реакції, за визначенням, з'являються незалежно від IgE-антитіл, тому їх не можна виявити за допомогою шкірних тестів або імунолабораторних проб).

Лабораторні дослідження можуть допомогти встановити діагноз анафілаксії або відрізнити її від інших захворювань (звичайно, якщо на це є час). За підозри на кариніоїдний синдром або феохромоцитому необхідно перевірити рівень серотоніну крові (5-гідрокситриптамін), 5-оксіндолоцтової кислоти (5-HIAA) у сечі,

катехоламінів. Якщо хворого спостерігають невдовзі після появи анафілаксії, необхідно визначити рівень гістаміну в плазмі крові й сечі (чи метаболітів гістаміну) або триптази сироватки. Рівень гістаміну в плазмі крові досягає максимуму на 10—15-й хвилині й повертається до вихідного рівня через 30—60 хв. У сечі рівень гістаміну і його метаболітів залишається підвищеним протягом тривалішого часу, і його визначення може бути інформативнішим.

Останніми роками для підтвердження анафілаксії застосовують *метод визначення рівня β -триптази*.

β -Триптаза — це нейтральна протеаза, що зберігається в секреторних гранулах тканинних базофілів людини й виділяється ними під час дегрануляції. У нормі в крові β -триптаза не визначається (< 1 нг/мл). Підвищені рівні β -триптази в крові свідчать, що відбувається активація тканинних базофілів із виділенням медіатора або під впливом IgE (і тоді це — анафілаксія), або під впливом лібераторів (і тоді це — анафілактоїдна реакція). Що тяжче перебігає реакція, то більша ймовірність підвищення рівня β -триптази сироватки.

Рівень триптази сироватки не підвищується при деяких анафілактоїдних реакціях, що не супроводжуються активацією тканинних базофілів (наприклад, у разі активації комплементу). Рівень β -триптази сироватки досягає піка через 1—2 год після початку анафілаксії, а потім знижується з періодом напіврозпаду близько 2 год. Підвищений рівень β -триптази можна використовувати для диференціації анафілаксії від інших явищ із подібними клінічними характеристиками, особливо при артеріальній гіпотензії. Найінформативнішим є визначення рівня триптази сироватки через 1—1,5 год після появи симптомів, але залежно від максимального рівня триптази підвищену кількість її іноді виявляють через 6—12 год.

Персонал кожного закладу, де працюють з препаратами, на які може розвинути анафілактична реакція (насамперед медикаментозна алергія), повинен мати в своєму розпорядженні наступне устаткування й медикаменти для надання допомоги:

1. Стетоскоп і сфігмоманометр.
2. Турнікети, шприци, голки для підшкірних і внутрішньовенних інфузій.
3. Розчин адреналіну гідрохлориду 0,1 %.
4. Кисень і устаткування для його подавання.
5. Розчини для внутрішньовенних інфузій і відповідне устаткування.
6. Пероральні повітропроводи.
7. Дифенгідрамін (димедрол).

8. Бронхолітичні засоби для введення внутрішньовенно або шляхом інгаляції.

9. Кортикостероїди для внутрішньовенного введення.

10. Судинозвужувальні засоби.

11. Засоби для підтримання серцевої діяльності.

Вважають, що правильне застосування перелічених вище устаткування й лікарських засобів професійно підготовленим персоналом забезпечить ефективне первинне лікування в більшості (якщо не в усіх) випадків гострих анафілактичних реакцій.

Рекомендують наступну стратегію лікування при АШ (у разі потреби вона може бути модифікована):

1. Діагностувати наявність або підозру на наявність АШ.

2. Надати хворому горизонтального положення тіла з піднятими нижніми кінцівками.

3. Часто (кожні 2—5 хв) перевіряти параметри життєво важливих функцій.

4. Уводити 0,1 % розчин адреналіну гідрохлориду: дорослим — 0,01 мл/кг до максимальної дози 0,2—0,5 мл кожні 10—15 хв за необхідності; дітям — 0,01мл/кг до максимальної дози 0,2—0,5 мл підшкірно або внутрішньом'язово, за необхідності — повторювати кожні 15 хв, аж до двох доз. Адреналін як активатор α - і β -адренергічних рецепторів залишається першим препаратом вибору при лікуванні АШ. Вплив адреналіну на α -адренорецептори сприяє звуженню судин і зниженню проникності мембрани капілярів. У свою чергу, впливаючи на β -адренорецептори, адреналін усуває спазм гладеньких м'язів дихальних шляхів. Крім того, підвищуючи рівень АМФ у клітинах, адреналін тим самим пригнічує процес дегрануляції тканинних базофілів.

5. Давати кисень зазвичай 8—10 л/хв; нижчі концентрації можуть бути достатніми для хворих із хронічним обструктивним ураженням легенів.

6. Підтримувати вільну прохідність дихальних шляхів.

7. Уводити антигістамінні препарати: дорослим — 25—50 мг дифенгідраміну (димедролу), дітям — 1—2 мг/кг, зазвичай парентерально.

8. Якщо АШ розвинувся після ін'єкції лікарського препарату, ввести 0,15—0,3 мл 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду в місце попередньої ін'єкції, щоб інгібувати наступну абсорбцію введеного препарату.

9. За наявності некерованої артеріальної гіпотензії або персистенції бронхоспазму в разі надання допомоги в амбулаторних умовах хворого необхідно госпіталізувати.

10. При артеріальній гіпотензії внутрішньовенно вводити заповнювальні розчини, застосовувати судинозвужувальні засоби.

11. При лікуванні бронхоспазму переважно застосовувати β_2 -агоніст з інтервалами або безперервно; можливе застосування еуфіліну внутрішньом'язово (1—2 мл 24 % розчину) або внутрішньовенно повільно (10 мл 2,4 % розчину).

12. Вводити 5 мг/кг гідрокортизону (або близько 250 мг) внутрішньовенно (у помірно виражених випадках можна дати 20 мг преднізолону перорально). Основна мета — знизити ризик рецидиву або подовження анафілактичної реакції. За необхідності ці дози можна повторювати кожні 6 год.

13. У рефрактерних випадках, якщо відсутній вплив адреналіну, наприклад, через те, що хворий одержував β -адреноблокатор, рекомендують ввести внутрішньовенно одноразово 1 мг глюкагону; за необхідності можна вводити безперервно 1—5 мг глюкагону за 1 год.

14. Хворим, які одержують β -адреноблокатор і не реагують на адреналін, глюкагон, внутрішньовенні розчини й іншу терапію, іноді призначають ізопротеренол (β -агоніст із характеристиками не α -агоніста). Варто враховувати, що ізопротеренол хоч і здатний гальмувати зниження скоротливої здатності міокарда, спричинене β -адреноблокаторами, однак він може посилити артеріальну гіпотензію, зумовивши периферійну вазодилатацію, а також спричинити розвиток аритмії серця й інфаркту міокарда. Саме тому необхідний контроль за діяльністю серця.

15. Медичні заклади, в яких можливий розвиток у хворих АШ, повинні проводити періодичні навчальні заняття медичного персоналу з діагностики й лікування цього стану.

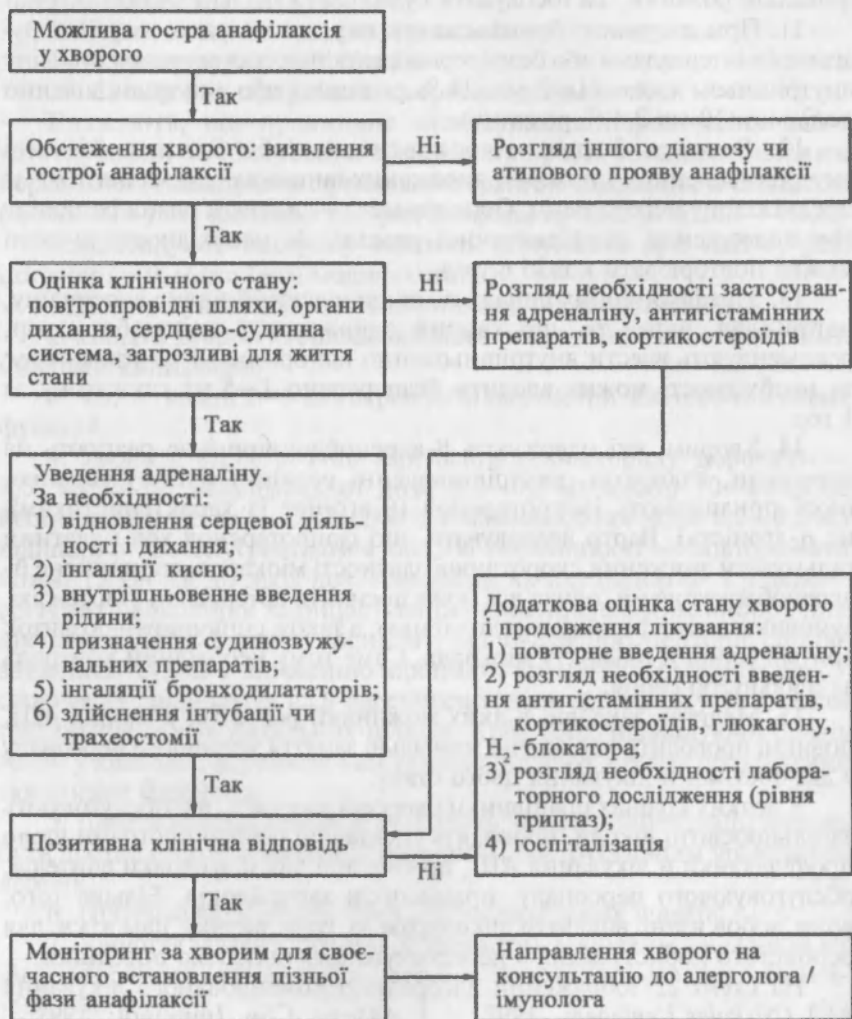
У деяких країнах працівники охорони здоров'я, які обслуговують загальноосвітні школи, проводять спеціальні освітні програми щодо профілактики й лікування АШ, призначені для підготовки вчителів, обслуговуючого персоналу, працівників харчоблоків. Більше того, вони зобов'язані видавати школярам із груп ризику пам'ятки для особистого користування з передбачуваною тактикою поведінки.

На схемі 22 зображений алгоритм рекомендованого лікування АШ (*Nickolas i snivavt.*, 1998. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, — V. 101. — №. — P. 2).

Надзвичайно важливо якнайшвидше за клінічною картиною встановити (хоча б приблизно) діагноз АШ. Як правило, динаміка симптомів така:

а) у хворого спочатку з'являється еритема або свербіж, що прогресують до кропив'янки й ангіоневротичного набряку, які супроводжуються відчуттям наближення смерті;

Схема 22. Алгоритм лікування при гострій анафілаксії



б) потім приєднуються запаморочення або непритомний стан з артеріальною гіпотензією або без неї;

в) і (або) з'являються диспептичні явища, включаючи нудоту, блювання, тенезми й пронос.

Обструкція верхніх відділів дихальних шляхів може проявитися захрипністю голосу, дисфонією або утрудненим диханням; нижніх

відділів — стридором і напруженням м'язів грудної клітки. Крім того, часто спостерігається свербіж у носі, очах, піднебінні. У деяких випадках першою ознакою анафілаксії може бути знепритомнення або навіть конвульсії.

У разі виявлення ознак АШ необхідно оцінити стан верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів (набряк, стридор, задишка, апное), серцево-судинної системи (артеріальна гіпотензія або непритомність), травного тракту (блювання й пронос), а також стан свідомості.

Симптоми гострої системної анафілаксії різноманітні. Наприклад, анафілаксія може проявитися нез'ясованим синкопе, гострим серцевим нападом або раптовою смертю, а також кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, задишкою, стридором, диспепсією або артеріальною гіпотензією. АШ варто диференціювати від гострої кропив'янки, ангіоневротичного набряку, БА, синдрому гіпервентиляції або нападу паніки, вазовагального кризу, ішемічної хвороби серця, аритмії серця, карциноїдного синдрому й мастоцитозу.

Треба постійно пам'ятати, що у хворого з гострою системною анафілаксією загрозові для життя симптоми можуть розвинути протягом декількох хвилин після початку реакції. До них належать: стридор, порушення дихання, свистяче дихання, артеріальна гіпотензія, аритмія серця, знепритомнення й шок. Такі хворі потребують негайної допомоги й лікування (насамперед введення адреналіну, антигістамінних препаратів і кортикостероїдів).

Якщо перебіг анафілаксії набуває загрозового для життя характеру, крім негайного введення адреналіну необхідно вжити інших термінових заходів для підтримання роботи серця, стану дихальних шляхів. У разі порушення діяльності серця або дихання необхідно їхнє відновлення. Може знадобитися дихальний апарат або трахеотомія для підтримання дихання. Хворому варто дати кисень. У разі артеріальної гіпотензії хворому призначають судинозвужувальні препарати і вводять внутрішньовенно значну кількість рідини, щоб компенсувати периферійну вазодилатацію і втрату внутрішньосудинної рідини. Бронхоспазм усувають за допомогою інгаляційних бронходилататорів та еуфіліну.

Хворим із загрозовим для життя АШ, які слабко реагують на первинні дози адреналіну, потрібні частіші або значніші дози. Якщо хворий не реагує на кілька доз підшкірних уведень адреналіну, можна вдатися до внутрішньовенного його введення (із розрахунку 0,5 мл 0,1 % розчину в 100—200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). У хворих, яким вводять внутрішньовенно адреналін, необхідний контроль за роботою серця, диханням і артеріальним тиском.

Під час лікування хворих з АШ необхідно визначити, чи є клінічна відповідь на лікування повною. У разі ж часткової відповіді на лікування або за підозри на біфазову анафілактичну реакцію потрібний постійний контроль. Антигістамінні препарати можуть бути ефективними при анафілаксії, особливо за наявності таких її симптомів, як кропив'янка, ангіоневротичний набряк або в обох випадках. H_2 -Блокатор, застосований разом із H_1 -блокатором, можна використовувати при артеріальній гіпотензії, стійкій до адреналіну. Кортикостероїди (наприклад 200 мг гідрокортизону внутрішньовенно) можуть знизити ризик рецидиву або затяжної анафілаксії.

Хворі з анафілаксією не завжди можуть адекватно реагувати на разову ін'єкцію адреналіну, що характеризується швидким початком, але короткою тривалістю дії. Водночас виділення медіаторів з ефекторних клітин (наприклад базофілів обох типів) може бути пролонгованим, зумовлюючи біфазову або затяжну анафілактичну реакцію. Тому хворі, які одержують адреналін для лікування АШ, можуть одужати неостаточно, тобто, потім їхній стан знову погіршується. Можуть знадобитися додаткові дози адреналіну, в тому числі для внутрішньовенного введення.

Хворі, які одержують β -адреноблокатори і не реагують на адреналін і на поповнення рідини, можуть відреагувати на глюкагон. Хворі, які одержують інгібітори АПФ-I, піддаються значному ризику появи анафілаксії. Є повідомлення про хворих, які отримували АПФ-інгібітор і не реагували на адреналін, але відреагували на введення ангіотензінаміду.

Хворі із сильними проявами анафілаксії в разі ураження верхніх і (або) нижніх відділів дихальних шляхів можуть відреагувати на вдихувані β -агоністи. Аерозольні β -агоністи особливо ефективні в тих випадках, коли анафілаксія пов'язана з бронхоспазмом і не реагує на адреналін.

Якщо хворий адекватно не реагує на адреналін, необхідно його госпіталізувати й вжити заходів щодо врятування його життя.

У хворих з явищами АШ може виникнути ризик появи запізнілих реакцій. Тому бажані спостереження й моніторинг за ними у медичному закладі (деякі автори наполягають на обов'язковій госпіталізації всіх хворих, навіть із підозрою на анафілаксію).

Після первинного лікування з приводу гострих проявів анафілактичної реакції хворий повинен перебувати під ретельним контролем через можливість рецидиву. Контроль за хворим означає повне обстеження й складання плану тривалого лікування. Алерголог/імунолог повинен детально оцінити клінічну картину, скоорди-

нувати лабораторні й алергологічні дослідження, визначити ризик і ефективність терапевтичних заходів і дати пораду хворому щодо запобіжних заходів.

Хворі мають перебувати під спостереженням алерголога/імунолога в усіх випадках, коли:

1. Діагноз сумнівний або неповний.
2. Симптоми рецидивують або не піддаються контролю.
3. Необхідна допомога під час оцінювання дії призначених лікарських засобів або побічних ефектів.
4. Потрібна допомога в лікуванні або дотриманні вказівок лікаря.
5. Потрібна допомога в разі постановки шкірного тестування, IgE-опосередкованих реакцій або ідентифікації алергійних тригерів.
6. Хворий є кандидатом на специфічну імунотерапію.
7. Хворий потребує щоденних препаратів для профілактики.
8. Хворий потребує інтенсивного навчання вжиттю запобіжних заходів або лікуванню.
9. Необхідна допомога з дотримання режиму й схеми лікування.
10. Необхідна допомога щодо нової терапії.
11. Не досягнуто мети лікування.
12. Анафілаксія ускладнюється іншим патологічним станом.
13. Анафілаксія ускладнюється психологічними факторами.
14. Хворий потребує надання консультації.

Надзвичайно важливою проблемою є доля хворих, в анамнезі яких були ті чи інші симптоми анафілактичної реакції. На схемі 23 наведено рекомендований алгоритм первинної оцінки хворих з анафілаксією в анамнезі. Ретельне й повне вивчення анамнезу хворих, які знають або припускають, що в них була анафілактична реакція, може виявити такі її симптоми, як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, приплив крові до обличчя, свербіж, обструкція верхніх або нижніх відділів дихальних шляхів, диспепсія, непритомність, артеріальна гіпотензія, запаморочення.

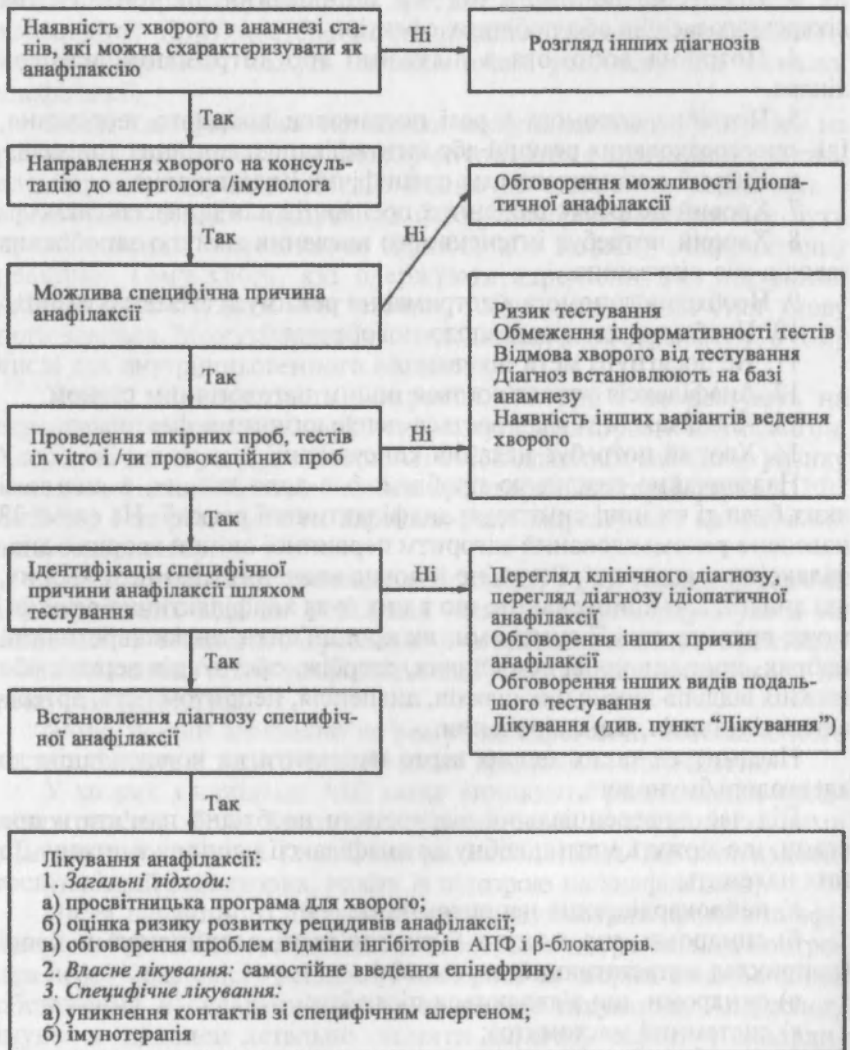
Насамперед таких хворих варто направити на консультацію до алерголога/імунолога.

Під час диференціальної діагностики необхідно пам'ятати про стани, що можуть мати подібну до анафілаксії клінічну картину. До них належать:

- а) нейрокардіогенна непритомність;
- б) синдроми, що можуть бути пов'язані з припливами крові (наприклад метастатичний карциноїд);
- в) синдроми, що з'являються після їди;
- г) системний мастоцитоз;

- д) порушення психіки у вигляді нападів паніки або синдром порушення функції голосових зв'язок;
 е) ангіоневротичний набряк (наприклад спадкова його форма);
 є) інші види шоку (наприклад кардіогенний);
 ж) інші кардіоваскулярні або респіраторні симптоми.

Схема 23. Алгоритм первинної оцінки хворого з анафілаксією в анамнезі



Під час детального й повного опитування можна припустити специфічну причину анафілаксії: укуси комах, продукти, лікарські препарати (наприклад пеніцилін), алергенні вакцини, біопрепарати (наприклад інсулін), вакцини (наприклад на основі яєць), тест-діагностичні матеріали (наприклад радіоконтрастні), латекс, сім'яна рідина або фізичне навантаження. У разі підтвердження й ідентифікації причини анафілаксії корисними можуть також виявитися щоденники хворих, ведення яких можна вважати обов'язковим.

Шкірне тестування, визначення *in vitro* специфічних IgE-антитіл і (або) провокаційні тести можуть бути корисними під час з'ясування причини анафілаксії.

Однак у деяких випадках клініцист може прийняти рішення продовжити лікування на підставі лише анамнезу й фізикального обстеження, без застосування зазначених вище методів виявлення специфічних причин анафілаксії.

Наприклад, клінічний анамнез анафілаксії на специфічний агент може бути настільки вираженим, що тестування не потрібне (або небезпечне). І навпаки, прояви анафілаксії можуть бути помірними або слабковираженими, і тоді лікування можна продовжити і без тестування. Тестування може не знадобитися і за можливості легко і безпечно виконати профілактичні заходи.

Іноді може бути відсутня можливість проведення тестування за допомогою реагентів на підозрюваний алерген або виникає сумнів щодо точності тесту. Крім того, у хворих з анафілаксією провокаційні тести (і меншою мірою шкірні тести) можуть бути небезпечними.

Шкірна проба чутливіша, ніж тестування *in vitro*, і є діагностичною процедурою вибору в разі визначення найімовірніших причин анафілаксії (наприклад пеніцилін, укуси комах, продукти). Для одержання вірогідних даних щодо агентів, які спричинюють анафілаксію, важливо використовувати правильну методику шкірного тестування. За можливості варто застосовувати стандартизовані алергенні екстракти. Якщо екстракт для шкірного тестування не стандартизований, клінічна інформативність результатів може бути неточною. Шкірні проби треба проводити під контролем лікаря, який має великий досвід у виконанні цієї процедури за наявності медикаментів і відповідного устаткування з надання невідкладної допомоги.

Точність тестування *in vitro* залежить від надійності методу, здатності інтерпретувати результати й наявності стандартизованих алергенів для тестування.

Якщо тести на специфічні IgE-антитіла (тобто, шкірна проба, проби *in vitro* або обидві проби) не дають змоги з цілковитою впев-

неністю стверджувати про причину анафілаксії, можна розглянути варіант проведення провокаційних проб із передбачуваним агентом. Провокаційні проби з підозрілими агентами повинні обережно виконувати досвідчені люди, експерти.

На цій стадії обстеження хворого дуже важливо розглянути пускові фактори і діагнози. Необхідно зважати на історію хвороби й результати досліджень. Потрібно провести подальше тестування на специфічні IgE-антитіла. До лабораторних досліджень, що можна для цього застосовувати, відносять визначення рівня триптази в сироватці крові, а також 5-гідроксиіндолоцтової кислоти в сечі, метилгістаміну й катехоламінів.

Ідіопатична анафілаксія є діагнозом, який можна встановити тільки після розгляду інших причин анафілаксії і проведення диференціальної діагностики.

Якщо доведено наявність фактора, що спричинив анафілаксію (наприклад продукти, медикаменти або укуси комах), необхідно навчити хворих поводженню з тими агентами, які в майбутньому можуть зумовити анафілактичні реакції, і вжиттю заходів для запобігання їм.

Хворі з анафілактичними реакціями на продукти повинні навчитися читати маркірувальні етикетки з вказівкою на харчові інгредієнти, щоб ідентифікувати продукти, яких їм варто уникати. Хворих з анафілаксією на лікарські препарати необхідно інформувати про всі перехреснореагуючі препарати, небезпечні для них. Хворим з анафілактичною реакцією на укуси комах необхідно вживати запобіжних заходів, щоб знизити такий ризик. Якщо анафілаксію зумовлено впливом несприятливих факторів і хворі перебувають поза досяжністю медичного закладу, вони повинні мати з собою адреналін для самостійного введення, а також — антигістамінні засоби й ГКС, які можна використовувати на додаток до адреналіну. Хворим також можна рекомендувати мати при собі ідентифікаційні карти або браслети із зазначенням схильності до анафілаксії й агента, що її спричинює. Варто пам'ятати, що у хворих, які приймають інгібітори АПФ або β -блокатори, підвищений ризик розвитку анафілактичних реакцій.

Анафілактичний шок — це стан, що потенційно загрожує життю, рецидиву якого необхідно запобігати всіма можливими заходами. Щодо цього велике значення має співробітництво алерголога/імунолога й самого хворого.

Активне залучення алерголога/імунолога до ідентифікації підозрілого агента, навчання хворого запобіжним заходам, забезпечення невідкладного лікування, можлива специфічна імунотерапія або

десенсибілізація могли б знизити захворюваність і смертність від анафілаксії.

За першої підозри на анафілаксію або анафілактоїдні реакції варто наполегливо рекомендувати хворому якнайшвидше проконсультуватися в алерголога/імунолога. Анафілактоїдні реакції можна запідозрити в період появи в хворого вперше одного або кількох симптомів: кропив'янки, почервоніння шкіри, свербіж та ангіоневротичного набряку, судинного колапсу, утрудненого дихання, диспепсії і порушення роботи серця, що швидко розвиваються після впливу пускового агента. Роль алерголога/імунолога особливо важлива, коли тригерний агент невідомий.

Дуже важливо виявити підозрілі агенти, якими можуть бути:

а) лікарські засоби (включаючи антибіотики, аспірин, нестероїдні протизапальні препарати, місцеві та загальні анестетики, інсулін, протамін і прогестерон);

б) вакцини, особливо на основі яєць;

в) компоненти крові або біологічні рідини (наприклад γ -глобулін або сім'яна рідина);

г) діагностичний тестувальний матеріал (наприклад рентгеноконтрастні речовини);

д) продукти;

е) укуси комах;

є) латекс;

ж) алергенні екстракти.

До інших тригерів, менш доступних для ідентифікації, відносять фізичне навантаження, холод і сонячне світло. Як тільки визначено причинний фактор за допомогою анамнезу й відповідного тестування, алерголог/імунолог повинен навчити хворого запобіжним заходам, способам невідкладного лікування, а також ознайомити з перевагами профілактичного застосування специфічної імунотерапії.

АНАФІЛАКТИЧНІ РЕАКЦІЇ НА ВВЕДЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ЕКСТРАКТІВ ПІД ЧАС ШКІРНОГО ТЕСТУВАННЯ І ПРОВЕДЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

Існує думка, що найчастіше анафілактичні реакції розвиваються при медикаментозній алергії й при алергії на продукти.

Щодо ризику смертельних наслідків анафілаксії після введення алергенних екстрактів під час проведення специфічної імунотерапії, то він дуже низький; ризик таких реакцій після шкірного тестування на алергію ще нижчий.

Підраховано, що в США роблять 7—10 млн ін'єкцій алергенних екстрактів на рік. Це означає, що кількість людей, які одержують специфічну імунотерапію або піддаються шкірному тестуванню, у цій країні дуже значна. У спеціальних оглядах зазначено, що в США з 1945 по 1984 рр. було зареєстровано 6 випадків смерті від анафілаксії у разі шкірного тестування і 24 — під час проведення специфічної імунотерапії. З 1985 по 1989 рр. ці самі показники становили відповідно 0 і 17 випадків.

Відсутність стандартизації алергенних екстрактів — одна з можливих причин анафілактичних реакцій.

Нестандартизовані алергенні екстракти звичайно забезпечені етикеткою із зазначенням або вмісту протеїну на мілілітр (PNU), або маси на одиницю об'єму. Жодна з цих етикеток із показниками концентрації не пов'язана з біологічною потенцією (алергенністю) екстракту. Тому безпечна й ефективна доза однієї серії нестандартизованого алергену не може бути прирівняна до іншої серії того самого нестандартизованого продукту. Більше того, різні виробники алергенних екстрактів використовують різну сировину або технологію, а маркують екстракти однаково. Отже, існує можливість посилення системних реакцій, наприклад у разі використання нової серії екстракту або перенесення процедури імунотерапії з одного медичного закладу до іншого без повторної перевірки чутливості хворого з урахуванням алергенних матеріалів, що будуть використані під час наступної імунотерапії. Вважають, що існує менший ризик несприятливих реакцій у разі впливу стандартизованих алергенів через більшу передбачуваність їхньої потенції.

До факторів ризику розвитку системних реакцій під час специфічної імунотерапії належать:

- а) нестабільна ГКС-залежна БА;
- б) високий рівень алергійної реактивності, виявлений діагностичними тестами;
- в) наявність в анамнезі системних реакцій на алергенну імунотерапію;
- г) використання нової ампули алергенного екстракту;
- д) наявність астматичних синдромів безпосередньо перед ін'єкцією алергенного екстракту;
- е) супутнє лікування β -адреноблокаторами;
- е) екстракти пилку, що можуть справляти особливу дію в періоди найбільшого впливу навколишнього середовища з аероалергенами;
- ж) швидке збільшення дози алергенного екстракту за високого ступеня чутливості хворого. Крім того, вважають, що хворі з вира-

женими симптомами алергії, гарячкою або інфекцією верхніх дихальних шляхів під час приймання алергенних екстрактів також може підвищитися ризик розвитку анафілактичних реакцій.

Щоб звести до мінімуму ризик розвитку системних реакцій під час шкірного тестування й специфічної імунотерапії у хворих зі схильністю до анафілактичних реакцій, рекомендують уживати наступних заходів;

1. Довести необхідність шкірної проби. Якщо таке тестування показане, потрібно провести його спочатку за допомогою ріск-тесту, а потім — внутрішньошкірного методу.

2. Ретельно зважувати аргументи, що характеризують перевагу й ризик проведення специфічної імунотерапії. Щодо цього потрібно особливу увагу звертати на хворих із підвищеним ризиком розвитку анафілаксії.

3. Проводити специфічну імунотерапію під керівництвом спеціально навченого лікаря й кваліфікованого медичного персоналу з безпосереднім доступом до устаткування з надання невідкладної допомоги. Лікар, який проводить імунотерапію із застосуванням ін'єкцій, повинен розпізнати ранні симптоми й ознаки анафілаксії й надати невідкладну допомогу, якщо це необхідно. Кваліфікований медичний персонал зобов'язаний перебувати на місці, знати, як регулювати дозування алергенного екстракту, розпізнати й лікувати системні реакції й бути здатним відновлювати діяльність серця й дихання.

4. Спостерігати хворих, які отримали ін'єкцію алергенного екстракту, протягом не менше ніж 20 хв після неї, з оглядом ділянки уколу в присутності лікаря. Хворих оглядають перед наступною ін'єкцією алергену щодо виявлення реакцій або системних симптомів, що з'являються через 20—30 хв. Для більшої ефективності варто проінструктувати хворого.

5. Точно визначати інтервал між ін'єкціями алергенного екстракту з урахуванням зниження його дозування, якщо це відбувається між ін'єкціями пізніше терміну, визначеного схемою.

6. Регулювати дозування алергенного екстракту в разі появи симптомів анафілаксії.

7. Регулювати дозу екстракту в період розвитку інтенсивних локальних реакцій.

8. Використовувати більш низькі концентрації первинних алергенних екстрактів для хворих із підвищеною чутливістю, виявленою під час збирання анамнезу і (або) проведення шкірних проб на специфічні IgE-антитіла.

9. Обстежувати хворого з урахуванням загального медичного стану на період ін'єкції (наприклад, інфекція верхніх дихальних шляхів або загострення БА).

10. Вжити заходів щодо уникнення канцелярських помилок і помилок під час догляду за хворим.

Лікування анафілаксії, спричиненої введенням алергенних екстрактів, переважно таке саме, як і зумовленої іншими агентами.

Ще раз зауважимо, що особливої уваги потребують хворі з анафілаксією, які приймають β -адреноблокатори й інгібітори АПФ. Є дані про те, що в таких хворих ризик розвитку анафілактоїдних реакцій збільшується в 6 разів; крім того, можливий розвиток рецидивної анафілаксії. Такі хворі мають перебувати під тривалим наглядом через можливий пізній початок анафілактичних реакцій.

АНАФІЛАКТИЧНІ РЕАКЦІЇ НА ПРОДУКТИ

Відомо, що білки, які входять до складу багатьох продуктів і приправ, зумовлюють розвиток алергії і, як наслідок, можуть спричинювати анафілактичні реакції. Найбільшу кількість анафілактичних реакцій зумовлюють арахіс й інші бобові, горіхи, риба, краби, устриці, молоко і яйця, особливо в дітей. Не варто вважати, що в разі реакції на один вид продуктів обов'язково розвинеться така сама реакція й на інший. Перехресна реактивність може бути значнішою між продуктами й рослинами, здавалося б, зовсім не пов'язаними між собою (хрестовник луговий і диня, латекс і банан), ніж між продуктами явно однієї родини (бобові, арахіс і горох). Чутливість до латексу асоціюється з багаторазовою й різною харчовою чутливістю.

Як і в інших випадках, важливе значення для діагностики має докладно зібраний анамнез у хворих, які перенесли загрозливу для життя анафілактичну реакцію, що, можливо, була спричинена продуктами. Анамнез може бути недвозначним, якщо, наприклад, невдовзі після спожитого продукту з'являються симптоми анафілаксії. У високочутливих хворих анафілактичний шок може розвинутися навіть під час вдихання харчових алергенів; однак у більшості хворих з анафілаксією продукти, що спричинили реакцію, відразу можуть бути і не ідентифіковані. Якщо анафілаксія повторюється й підозрюється наявність харчової алергії, може стати необхідним складання списку інгредієнтів їжі, спожитої перед появою цих явищ, з метою пошуку спільних складових.

Анафілактичні реакції на продукти, як правило, з'являються відразу після їди. Потім симптоми можуть згаснути й знову з'явитися

через декілька годин. Крім того, можливий розвиток біфазової анафілактичної реакції.

Спізніла або пізня анафілактична реакція на продукти спостерігається винятково рідко і може виникнути головним чином через спізнілий акт дефекації.

За підозри на харчову алергію дуже важливо враховувати додаткові фактори, що підвищують можливість розвитку анафілактичних реакцій, такі, наприклад, як фізичне навантаження після їди. Припускають, що вживання алкоголю також може підвищити шанс появи анафілактичних реакцій на продукти в хворих із харчовою алергією.

Для профілактики анафілактичних реакцій на продукти дуже важливим є своєчасне виявлення в хворого харчової алергії.

Нині до найінформативніших діагностичних тестів для виявлення харчової алергії відносять визначення специфічних IgE-антитіл до харчових алергенів (in vitro або за допомогою шкірного тесту), а також провокаційні проби на продукти. Визначення in vitro за допомогою RAST або ELISA специфічних IgE до харчових алергенів залишається найбезпечнішою процедурою, яку можна застосувати під час скринінгу на харчову алергію.

Якщо проводять шкірний тест, необхідно ретельно підготувати досліджуваний алергенний екстракт, особливо в тих випадках, коли стандартизовані харчові алергенні екстракти відсутні. Виконувати шкірний тест повинен досвідчений лікар у відділенні, оснащеному відповідним реанімаційним обладнанням і медикаментами.

У тих випадках, коли анамнез і діагностичне тестування дають однозначну відповідь, провокаційну пробу не проводять.

Якщо не можна виявити причину анафілактичної реакції, а підозра на харчову алергію залишається, іноді доводиться вдаватися до проведення провокаційної проби на продукти, тому що ідентифікація харчового алергену може в майбутньому врятувати життя хворого.

Починати постановку проби рекомендують із незначної кількості підозрілих продуктів і негайно припинити провокацію в разі появи перших симптомів алергійної реакції. Першою скаргою після провокації підозрілими продуктами часто (але не завжди) є свербіж тканин ротової порожнини або нудота. Необхідно враховувати, що навіть незначна кількість харчового алергену може індукувати розвиток анафілактичного шоку.

Іноді провокаційні проби проводять із незначною кількістю продукту, взятого з однієї якоїсь страви, щоб визначити, була пов'язана анафілактична реакція з одним із компонентів цієї конкретної страви чи ні. Якщо провокаційну пробу проводять з окремими продуктами-

ми, то починати рекомендують із найменш підозрілого й поступово переходять до підозріліших.

Надзвичайно важливим є навчання хворого, як уникнути анафілактичної реакції і що робити в разі випадкового вживання продуктів, які можуть її спричинити.

Насамперед хворих із харчовою алергією варто навчити правильно читати й тлумачити маркірувальні ярлики на продуктах й радити їм запитувати про харчові інгредієнти в стравах ресторанів.

Приймання їжі в навчальних закладах небезпечно для деяких учнів із харчовою алергією. Якщо в анамнезі дитини є тяжкі реакції на певні продукти, то про це має бути проінформований персонал школи.

У разі появи першої алергійної харчової реакції хворим необхідно рекомендувати вести реєстрацію реакцій на різні види продуктів. Хворі, в анамнезі яких була загрозна для життя харчова реакція, повинні мати при собі адреналін. Це стосується й тих, у кого були якісь респіраторні симптоми або зниження тиску крові під час харчової реакції.

Якщо хворому запропоновано адреналін, лікар повинен переконати його завжди мати цей препарат при собі. Необхідно постійно нагадувати хворим дітям і підліткам, за яких відповідають дорослі, про необхідність дотримувати режиму й схеми лікування. Якщо анафілактична реакція розвинулася в дитини в навчальному закладі і настільки тяжка, що потрібен адреналін, хворого варто терміново госпіталізувати.

Рекомендується інструктувати хворих про важливе значення їхніх повідомлень своєму лікареві про будь-яку з усіх анафілактичних реакцій якомога швидше після їхньої появи. Якщо точну причину таких реакцій не з'ясовано, необхідно обговорити цю подію з лікарем. Це може допомогти виявити специфічний продукт, що спричинив таку реакцію.

РОЗДІЛ 41. ПОЛІНОЗ

Поліноз — алергійне захворювання, спричинене пилком рослин; клінічно проявляється ринokon'юнктивальним синдромом (нежить, кашель, свербіж очей, слъзотеча), іноді супроводжується розбитком БА й інших симптомів. Є одним із найпоширеніших алергійних захворювань.

Перше офіційне повідомлення «Про випадок періодичного ураження очей і грудей» зроблено Бостоком (G. Bostok) у 1819 р. у Лондонському медико-хірургічному товаристві. Босток назвав це

ураження «сінною гарячкою» і пов'язав період його найгостріших проявів із періодом запилення рослин і косовиці, вважаючи за причину квітковий пилок і, можливо, сіно.

Пропонували й інші назви цього захворювання — «літній катар», «трав'яна астма», «осінній катар» тощо. У зарубіжній літературі й донині користуються терміном «сінна гарячка».

У 1872 р. Вімен (M. Wyman) описав 181 випадок осіннього катару, вважаючи, що в США його спричинює амброзія. Вімен сам страждав на сезонний нежить та ставив досліди на собі. Він піднімався в гори й відзначав припинення симптомів хвороби. Потім вдихав узятий із собою пилок амброзії — відразу починався напад.

Найпереконливіші докази щодо пилку рослин, який спричинює сінну гарячку, навів англійський лікар Блеклі (С.Н. Blackly) у 1873 р. Хворіючи на сінну гарячку, він спричинив у себе загострення нежитю й кон'юнктивіту взимку вдиханням або закладанням за повіку незначних кількостей пилку злаків. Він також наносив на шкіру легкі подряпини й накладав на них пилок. Через кілька хвилин після цього в місцях нанесення деяких видів пилку розвивалося почервоніння шкіри, з'являвся свербіж, виникав пухир, подібний до опіку кропивою. Блеклі встановив залежність між кількістю пилку в повітрі й вираженістю симптомів хвороби. Він розробив простий метод підрахунку пилкових зерен, що осідають на липку поверхню скла, яке встановлювали в повітрі на різній висоті над землею. Багато чого з досліджень Блеклі стало підґрунтям сучасних методів вивчення полінозу (гравіметричний метод підрахунку пилкових зерен у повітрі, метод специфічної діагностики, провокаційні проби).

Перше повідомлення про сінну гарячку в Росії зробив Л. Силович (1889) на засіданні товариства російських лікарів. Доповідь називалася «Про нервовий нежить, літній нежить, сінну гарячку, Rhinitus vasomotoria». Вона ґрунтувалася не лише на аналізі літератури, а й на спостереженні конкретних випадків захворювання в Петербурзькій, Тверській і Нижньогородській губерніях у літні місяці. Л. Силович помітив, що хвороба частіше розвивається в нервових людей («хвороба аристократів»). Тепер це підтверджено відомими фактами появи захворювання переважно серед працівників розумової праці, жителів великих міст, тобто, серед людей, схильних до нервових переваг. Сама назва доповіді Л. Силовича доводить, що автор пов'язує захворювання з нервовим фактором, сезонністю клінічних проявів, відзначає вазомоторний (тобто судинний) характер реакції з боку слизової оболонки носа, а причинним фактором вважає розвіюваний вітром пилок трав і дерев. Точніше визначити причину й природу захворювання на той час було важко.

Лише в 1906 р. Вольф-Ейснер (Wolff-Eisner) уперше висловив припущення про те, що сінна гарячка людини подібна до анафілаксії в експериментальних тварин і може з'являтися внаслідок підвищеної чутливості (сенсibiliзації) до білка, що міститься в пилку рослин.

Пізніше, у 1911 р., Нун (Noon) і Фрімен (Freeman) своїми працями підтвердили правильність досліджень Блеклі, його висновків про причинну роль пилку рослин і започаткували вивчення сінної гарячки з алергологічних позицій. Відтоді полінози почали інтенсивно вивчати. Досліджували пилки рослин (зовнішні ознаки різних видів, здатних спричинювати сенсibiliзацію, їхню будову), виділяли речовини, які мають антигенні властивості (білки, ліпіди, вуглеводи, пігменти, поліпептиди). Вивчали закономірності циркуляції пилку в повітрі, його антигенні властивості, характер антитіл, які організм виробляє для нейтралізації антигенів; розробляли методи специфічної діагностики й лікування.

Як і багато інших алергійних хвороб, поліноз останніми роками стає дедалі поширенішим захворюванням. Одним із головних факторів, що впливають на підвищення рівня захворюваності на поліноз, є забруднення навколишнього середовища, тому хворіють на нього частіше міські жителі.

Поліноз характеризується наступними особливостями (А.І. Поляк, І.А. Тимошевська, 1996):

- 1) починається, як правило, у віці 8—20 років;
- 2) до полінозу схильні люди з алергійною налаштованістю організму. Як правило, у дитячому віці в них відзначають ексудативно-катаральний діатез, у підлітковому та юнацькому — непереносимість деяких продуктів. Проявляється це періодичною появою висипки, порушенням функції травного тракту. Хворі дуже часто не переносять такі лікарські засоби, як новокаїн, анальгін, аспірин, антибіотики пеніцилінового ряду. Крім того, у них майже завжди спостерігають алергійні реакції у вигляді нежитю, шкірної висипки, неприємних відчуттів у ділянці шлунка під час уживання деяких сортів меду, халви, насіння соняшнику, дині, кавунів;
- 3) початок хвороби збігається з періодом цвітіння рослин, до пилку яких у хворого алергія, і симптоми захворювання повторюються щороку в один і той самий час;
- 4) у разі припинення контакту з пилком, що спричинив алергійні прояви, симптоми купіруються;
- 5) значну роль у розвитку полінозу відіграє спадковість.

Знаючи календар цвітіння окремих видів рослин у кожному регіоні й зіставляючи початок цвітіння тих або інших рослин із початком захворювання, можна встановити групу пилкових алергенів, на які реагує хворий.

Для кожного регіону характерний свій календар запилення рослин. Для України загалом він такий:

весна (квітень-травень) — запилення дерев (береза, вільха, горішник, дуб, ясен, клен, тополя, ліщина, в'яз, верба);

літо (червень-липень) — запилення злаків (тимофіївка, ежа, вівсяниця, лисохвіст, костер, пирій, тонконіг, райграс, кукурудза тощо), дерев (ліпа);

літо-осінь (липень-вересень) — запилення складноцвітих (полін, амброзія, кульбаба тощо), маренових (лобода, конопля, цикламен).

В Україні одним з основних видів пилку, що спричинюють поліноз, є пилок злакових трав.

Із кількох тисяч видів рослин лише близько 50 продукують пилок, що є алергенним. Це поширені в даній місцевості вітрозапилювані рослини, пилок яких має деякі властивості: легкість, певні розміри. Рослини з яскравим забарвленням і приємним запахом, що запилюються комахами, рідко спричинюють алергію.

Здатність пилку рослин зумовлювати алергійне захворювання визначається наступними якостями:

1. Алергенними властивостями, що пов'язують в основному з білками й небілковими сполуками, які містять азот. Установлено, що пилок рослин має фактор проникності, необхідний для запилення. Він сприяє проникненню пилку крізь епітелій слизової оболонки порожнини носа людини, схильної до алергійних захворювань.

2. Легкістю і летючістю. Поліноз, як правило, спричинюється пилом вітрозапилюваних рослин, що зумовлено їх розмірами й шароподібною формою. Поліноз від пилку комахозапилюваних рослин (соняшник), зустрічається набагато рідше, переважно в осіб, які постійно контактують із ними (бджолярі, рільники, квіткарі).

3. Приналежністю до рослин, поширених у даному регіоні. Наприклад, у середній смузі Росії — пилок тимофіївки, у Середній Азії — полину, на Північному Кавказі — амброзії. Описано підвищення частоти мігрені під час цвітіння каштанів (так звана каштанова мігрень) у Києві.

4. Певною концентрацією в повітрі. Зазвичай перевищення концентрації пилку понад 25 зерен на 1 см³ повітря призводить до спалаху полінозу. Кількість пилку в повітрі змінюється залежно від часу доби й метеорологічних умов. Найбільша його кількість викидається рослиною в ранкові й денні години, у сухий сонячний день. У дощову погоду пилок цілком зникає з повітря.

5. Певним розміром. Пилок діаметром до 25 мкм проникає глибоко в дихальні шляхи й спричинює їхню алергізацію, а діаметром понад 30 мкм — затримується у верхніх дихальних шляхах.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез полінозу ґрунтується на алергійній реакції негайного типу. Пилок рослин, на який реагує хворий, є для нього алергеном. Після потрапляння алергену на слизову оболонку того або іншого органа (носа, ока, бронхів тощо) у хворих, що страждають на поліноз, починають вироблятися антитіла — IgE. Вони, з'єднуючись з алергенами (пилком рослин) у разі повторного їхнього потрапляння, спричинюють IgE-залежну активацію тканинних базофілів (лаброцитів) із вивільненням з ушкоджених клітин низки біологічно активних речовин: гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів (ПГD₂), фактора активації тромбоцитів (ФАТ), брадикініну. Виникає алергійне запалення, у якому беруть участь в основному CD4⁺-Т-лімфоцити, еозинофіли, базофіли й нейтрофіли. Важливу роль у розвитку полінозу відіграє гістамін. Унаслідок алергійного запалення відбувається підвищення секреції слизу, пригнічується функція миготливого епітелію дихальних шляхів. Вплив гістаміну на кровеносні судини призводить до їх розширення, унаслідок чого знижується кров'яний тиск. Розширення артеріол мозку зумовлює підвищення тиску спинномозкової рідини й появу головного болю. У разі підвищення концентрації гістаміну в крові на шкірі може з'явитися кропив'янка, підвищитися температура тіла, можливе утруднене дихання внаслідок набряку слизової оболонки дихальних шляхів і спазму гладеньких м'язів. Також відзначають тахікардію, підвищене слиновиділення. Такою неспецифічною дією гістаміну пояснюють значну частину загальних симптомів полінозу.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Скарги хворих на поліноз численні й різноманітні (А.І. Поляк, І.А. Тимошевська, 1996). Найтиповіший прояв хвороби — *рино-кон'юнктивальний синдром*. Починається він з ураження внутрішнього кута очей, відчуття стороннього тіла в оці, потім виникають сльозотеча й світлобоязнь, що супроводжуються почервонінням очей (кон'юнктиви й склери), розширенням поверхневих судин, набряком повік. Виділення з кон'юнктиви спочатку прозорі, а потім унаслідок інфікування можуть бути гнійними, густими. З'являються скарги на різкий колочий та стисний біль в очах. Частіше уражуються обидва ока, але ступінь їхнього ураження може бути різним. Гострота зору при захворюванні не змінюється. Одночасно спостерігають сильний свербіж у ділянці носа і носової частини глотки, напади болючого чхання з відділенням

рідкого секрету. Напади чхання чергуються з нападами майже повної закладеності носа. До процесу поступово залучаються слизова оболонка носової частини глотки, слухових труб, з'являється біль у вухах, голос стає хрипким, підвищується чутливість до подразників — холоду, різких запахів, дорожнього й домашнього пилу.

Багато хворих саме вночі не можуть нормально дихати, що заважає їм спати. У деяких хворих із пилковим ринітом під час сну можуть з'являтися напади зупинки дихання, що купіруються самостійно. Інтенсивність симптомів риніту вночі звичайно вища, ніж удень. Однак у деяких хворих, навпаки, відзначається поліпшення, щойно вони лягають у ліжку. Характерним є поліпшення стану хворих у дощові, похмурі, безвітряні дні.

Гостре алергійне запалення слизової оболонки дихальних шляхів, кон'юнктиви можуть поєднуватися з ураженням органів травлення, шкіри, серцево-судинної й нервової систем. Часто описані скарги поєднуються зі скаргами загального характеру (загальна слабкість, головний біль, швидка стомлюваність, запаморочення, сонливість, зниження пам'яті, підвищення температури тіла).

Одним із найтяжчих клінічних проявів полінозу є БА, що характеризується загостреннями, які супроводжуються кашлем, хрипами, відчуттям стиснення (важкості) у грудній клітці й утрудненим диханням, які зазвичай оборотні.

Існує низка ознак, що дають змогу запідозрити в хворих із сезонним пилковим ринітом імовірність розвитку БА (так звана стадія передастми). У них, крім класичних ознак пилкового риніту (закладеність носа, нападоподібне чхання, виділення з носа, що супроводжуються звичайно свербежем у носі, глотці, вухах), з'являються додаткові симптоми захворювання: нападоподібний кашель, відчуття важкості й стиснення в грудній клітці (особливо під час фізичного навантаження), періодичний біль у грудях під час дихання, звучне дихання. Одним із головних симптомів передастми вважають нападоподібний надривний кашель, не характерний для хворих з ринітом.

Зазвичай початку БА передує ринокон'юнктивальний синдром протягом декількох днів. Рідше поліноз починається безпосередньо з БА. Найхарактерніша риса пилкової БА — чітка, із року в рік повторювана сезонність, що збігається з періодом полінації відповідних рослин. У сезон захворювання симптоми розвиваються в певній послідовності: спочатку нежить і кон'юнктивіт, іноді в поєднанні з ураженням шкіри, і лише потім, у період максимальної полінації рослин, — астматичні напади. У деяких хворих напади ядухи з'являються тільки під час контакту з пилком — у спекотні сонячні, але вітряні дні або в разі виїзду за місто.

Зникають симптоми в зворотній послідовності, тобто, спочатку БА, а пізніше — риніт і кон'юнктивіт. У дощові дні більшість хворих відчувають полегшення, що пояснюється різким зниженням концентрації пилку в повітрі. У хворих із пилковою БА, як і в усіх осіб з іншими формами астми, різко підвищена чутливість бронхів не лише до специфічного алергену (у даному разі — до пилку певних рослин), а й до неспецифічних подразників (механічне подразнення, холод, зміна атмосферного тиску, погоди, психоемоційні перевантаження тощо). Відомі випадки, коли хворі, які страждають на пилкову БА, раптово вмирали під час проведення бронхоскопії в сезон запилення: механічне подразнення бронхів під час процедури сприяло появі нападу ядухи. Гострий алергійний пилковий риніт дуже часто (у 50—60 % випадків) супроводжується запаленням (алергійним, немікробним за своєю природою) слизової оболонки приносних пазух. У цьому разі, як правило, до процесу залучаються верхньощелепні (гайморові) пазухи. Звичайно під час рентгенологічного дослідження у таких хворих візуалізується досить різноманітна картина — від легкої завуальованості й набряково-пристінкового набухання слизових оболонок до інтенсивного гомогенного затемнення. Така змінена слизова оболонка дуже сприйнятлива до банальної інфекції, що призводить до розвитку гнійного гаймориту.

Варто зважати, що пилкові алергени мають перехресну реактивність із деякими продуктами й фітопрепаратами (табл. 82).

Таблиця 82. Можливі варіанти непереносимості споріднених рослинних алергенів, продуктів і фітопрепаратів при полінозі

| Рослини, пилок яких спричинює поліноз | Алергени, здатні зумовлювати перехресні реакції | | |
|---------------------------------------|---|--|---|
| | Пилок, листя, стебла рослин | Рослинні продукти | Лікарські рослини |
| Береза | Ліщина, вільха, яблуня | Березовий сік, яблука, черешня, вишня, слива, персики, лісові горіхи, морква, селера, картопля | Березовий лист (бруньки), вільхові шишки |
| Злакові трави | — | Злаки (овес, пшениця, ячмінь тощо), шавель | Усі злакові трави |
| Полин | Жоржина, рум'янок, кульбаба, соняшник | Цитрусові, цикорій, насіння соняшнику (масло, халва), мед | Полин, рум'янок, календула (нагідки), мати-й-мачуха, череда, оман |
| Лобода | — | Буряк, шпинат | — |
| Амброзія | Соняшник, кульбаба | Насіння соняшнику (масло, халва), диня, банани | — |

Уживання зазначених продуктів або лікарських рослин усередину або місцево у вигляді примочок, компресів може призвести до загострення алергійного риніту, кон'юнктивіту, появи кропив'янки, ангіоневротичного набряку Квінке, нападів ядухи й інших симптомів полінозу, у тому числі в «несезонний» час. Це може трапитись у хворих, які страждають на алергію до пилку дерев, під час вживання яблук, горіхів, вишні, черешні, морель, кон'яку; у хворих з алергією до злакових трав — пшеничного й житнього хліба, пшеничної горілки, а у хворих з алергією до групи бур'янів — халви, соняшникової олії, насіння, динь, кавунів. Антигени, що перехресно реагують, виділені з листя тютюну, порошку какао, зерен кави й пилку амброзії полинолистової.

Описано алергійні реакції в людей, які застосовують з лікувальною метою продукти життєдіяльності бджіл, наприклад прополіс. У прополісі виявлено значну кількість пилку кульбаб, амброзії полинолистової, соняшнику, хризантем.

Спільні алергенні компоненти мають пасльонові (томати, зелений і червоний перець, пасльон) і конденсат тютюнового диму. Усім хворим на поліноз заборонено вживати мед, тому що він містить до 10 % пилку рослин.

Хворі з алергією до полину можуть бурхливо відреагувати на календулу, рум'янок, мати-й-мачуху; а особи, які страждають на алергію до пилку дерев, — на березові бруньки або вільхові шишки тощо.

ДІАГНОСТИКА

У діагностиці полінозу застосовують традиційні підходи, до яких належать:

- 1) анамнез;
- 2) алергійні шкірні тести;
- 3) лабораторні методи;
- 4) провокаційні алергійні проби.

Важливу роль у діагностиці полінозу відіграє збір анамнезу. Ретельно зібраний анамнез дає змогу визначити сезонний характер захворювання, терміни максимального прояву симптомів хвороби, наявність сезонно повторюваних симптомів (понад 2 роки поспіль).

Якщо симптоми полінозу проявляються в хворого протягом короткого терміну, наприклад з останніх чисел травня до середини липня, то причиною захворювання є пилок злакових трав, максимальне цвітіння яких припадає на цей період. Відповідно поява симптомів захворювання наприкінці квітня й у травні відбувається у відповідь на

цвітіння дерев. У деяких хворих симптоми захворювання з'являються в період цвітіння дерев, потім зникають на місяць, і виникають знову в період цвітіння складноцвітих і бур'янистих трав.

Для того щоб точно визначити алерген, на який реагує хворий, варто провести (за відсутності протипоказань) шкірне тестування з набором пилоквих алергенів, поширених у тій місцевості, де він мешкає. Постановка шкірних проб із набором алергенів є практично точним, простим і швидким тестом, що дає змогу встановити спектр алергенів у хворого. За необхідності визначають рівні загального й специфічних IgE в сироватці крові.

- Протипоказання до проведення алергійних шкірних проб:
- 1) період загострення основного захворювання;
 - 2) наявність астматичних нападів або кропив'янки;
 - 3) гострі інфекційні захворювання (ГРВІ, ангіна, грип);
 - 4) тяжкі серцево-судинні захворювання;
 - 5) тяжкі захворювання крові;
 - 6) тяжкі захворювання печінки й нирок;
 - 7) вагітність;
 - 8) туберкульозний процес будь-якої локалізації в період загострення;
 - 9) гостра стадія ревматизму;
 - 10) психічні захворювання в період загострення;
 - 11) тривале лікування глюкокортикоїдами.

Постановку алергійних шкірних проб здійснюють у період ремісії, тобто, коли цілком відсутній контакт із пилом. У цей час концентрація алергійних антитіл у шкірі максимальна. Дуже важливо до постановки шкірних проб не вживати протиалергійних препаратів (антигістамінні, кортикостероїди, медикаментозні засоби, що містять ефедрин тощо).

РОЗДІЛ 42. РИНИТ

Вище йшлося про риніт як прояв полінозу, тобто, про пиловку алергію. Відповідно до сучасної класифікації, такий риніт сьогодні ототожнюють із сезонним. Щодо проблеми ринітів у широкому плані, слід зазначити значну поширеність в усьому світі різних форм цього захворювання (у тому числі й алергійних), основною причиною якого вважають забруднення навколишнього середовища. За останні 10—15 років у європейських країнах частота алергійного риніту (сезонного і цілорічного) збільшилася і досягає

20 % (за даними останнього року). Якість життя хворих з алергійним ринітом (особливо з цілорічним) може бути гіршою, ніж у хворих із легким і навіть середнім ступенем БА. Важливість проблеми алергійного риніту доводить, що кількість хворих з алергійним ринітом у європейських країнах досягає 47 млн чоловік, і це лише зареєстровані випадки. За даними проф. Б.М. Пухлика, який провів епідеміологічні дослідження у Вінницькій області, за період, що минув після аварії на Чорнобильській АЕС, кількість хворих з алергійним ринітом збільшилася вдвічі. Проблема алергійного риніту набуває дедалі більшої соціальної значущості з огляду на кількість днів непрацездатності й різних виплат (лікарняний листок, вартість ліків тощо). Наведені дані свідчать про важливість своєчасного виявлення й лікування хворих з алергійним ринітом. Для розробки рекомендацій з діагностики й лікування різних форм риніту було створено міжнародну робочу групу з провідних фахівців і дослідників, які займаються вивченням проблеми риніту. Учасники робочої групи спільно обговорили механізми розвитку риніту й узагальнили матеріал з його діагностики й лікування в спеціальному звіті.

Звіт про міжнародний консенсус з лікування ринітів призначений головним чином для лікарів загальної практики, але, безумовно, він має важливе значення й для ринологів, алергологів та інших фахівців. У зазначеному документі наведено загальну позицію на основі медичної практики в різних країнах світу, тому ми вважаємо за доцільне навести нижче його основні положення.

ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

Риніт — запалення слизової оболонки порожнини носа, що супроводжується наступними симптомами (одним або більше): закладеність носа, ринорея, чхання й свербіж.

Розрізняють:

I. *Алергійний риніт:*

- 1) сезонний (поліноз);
- 2) цілорічний.

II. *Інфекційний риніт:*

- 1) гострий;
- 2) хронічний:
 - а) специфічний;
 - б) неспецифічний.

III. *Інші:*

- 1) ідіопатичний;
- 2) професійний;

- 3) гормональний;
- 4) медикаментозний;
- 5) спричинений речовинами з подразливою дією;
- 6) аліментарний;
- 7) психогенний;
- 8) атрофічний.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез алергійного риніту ґрунтується на реакціях гіперчутливості негайного типу за Желлом і Кумбсом, реалізованих, як відомо, IgE.

Нагадаємо коротко етапи патогенезу алергійного риніту. У період імунологічної стадії під впливом алергену, який потрапив до організму, відбувається вироблення специфічного IgE. Він фіксується на тканинних базофілах (лаброцитах), які локалізуються в слизовій оболонці носа. Надалі, в разі повторного потраплення алергену, настає його зв'язування з IgE, фіксованим на тканинних базофілах, і розвивається їхня дегрануляція з вивільненням гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, брадикініну, ТАФ. Медіатори, що виділилися, сприяють розвитку симптомів гострого риніту:

- 1) чхання;
- 2) свербіж;
- 3) виділення з носа;
- 4) закладеність носа.

Крім того, алерген, що потрапив до організму, активує Th2, які продукують серію цитокінів: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-3, ГМ-КСФ. Під впливом цих цитокінів настає активація еозинофілів, що інфільтрують слизову оболонку носа, виділяють цілу серію власних прозапальних медіаторів і призводять до розвитку й персистенції симптомів хронічного риніту:

- 1) закладеність носа;
- 2) деструкція епітелію;
- 3) втрата сенсорної чутливості;
- 4) розвиток гіперреактивності, що характеризується підвищеною відповіддю на неспецифічні подразники, наприклад тютюновий дим, різні запахи тощо.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Залежно від клінічної картини деякі автори поділяють хворих із ринітом на дві групи. Хворі першої групи — частіше особи з алергійним ринітом і з типовою клінічною картиною:

1. Чхання, частіше нападаподібне.

2. Виділення з носа (рідше в носову частину глотки), що вирізняються водянистістю.

3. Свербіж у носі.

4. Вираженість симптомів варіює протягом дня, однак хворий почуває себе гірше в денний час.

5. Симптоми риніту часто супроводжуються кон'юнктивітом.

6. Уперше симптоми захворювання з'являються, як правило, у дитинстві або в юнацькому віці.

7. Часто в родинях таких хворих діагностують atopічні захворювання.

Під час лабораторного дослідження у хворих цієї групи виявляють:

1. Збільшення кількості еозинофілів у крові.

2. Переважання еозинофілів у виділеннях із носа.

3. Помірне підвищення рівня загального IgE в крові.

4. Позитивні провокаційні проби.

5. Наявність у крові специфічного IgE.

У хворих другої групи, які здебільшого страждають на неалергійний риніт, клінічна картина дещо відрізняється й характеризується такими проявами:

1. Чхання (рідко або цілком відсутнє).

2. Виділення з носа у вигляді густого слизу, що частіше стікає в глотку.

3. Відсутність свербежу в носі.

4. Закладеність носа, часто виражена.

5. Вираженість симптомів протягом дня, як правило, постійна, із деяким можливим посиленням у нічний час.

6. Симптоми риніту, як правило, не супроводжуються кон'юнктивітом.

7. Уперше симптоми захворювання з'являються у віці понад 30 років.

8. У родинях таких хворих рідко виявляють atopічні захворювання.

Під час лабораторного дослідження у хворих цієї групи встановлюють:

1. Підвищення вмісту еозинофілів у крові.

2. Переважання еозинофілів у виділеннях із носа.

3. Загальний IgE у крові — в межах норми.

4. Негативні шкірні проби з передбачуваними алергенами.

5. Негативні провокаційні назальні тести.

6. Відсутність у сироватці крові специфічного IgE.

Для цілорічного алергічного риніту характерні наступні ознаки:

1. Наявність симптомів захворювання протягом усього року з деякою можливою тимчасовою кореляцією загострення після контакту з алергеном (домашній пил, спори цвілі, дупа тварин тощо).
2. Регулярна, повторювана з року в рік, поява симптомів під час відвідування певних місць, наприклад школи, робочого місця, будинку батьків, магазинів, місць відпочинку тощо.

ДІАГНОСТИКА

У діагностичному й диференціально-діагностичному плані застосовують класичний підхід (частково для сезонного риніту це описано вище), що включає:

- 1) збір анамнезу;
- 2) ЛОР-дослідження;
- 3) алергічні шкірні проби;
- 4) лабораторні методи:
- а) виявлення специфічних IgE-антитіл;
- б) цитологічне дослідження мазків із носа (виявлення еозинофілів, базофілів підтверджує наявність алергічного риніту; виявлення нейтрофілів свідчить про приєднання бактеріальної інфекції). Під час збирання анамнезу необхідно звернути увагу на такі особливості:
 1. Фактори, із якими пов'язана поява симптомів захворювання, — перенесена інфекція, початок нового сезону, домашня тварина, інші зміни в навколишньому середовищі.
 2. Наявність у хворого специфічних симптомів — ринореї, закладеності, чхання, свербіжу, кон'юнктивіту.
 3. Характер виділень із носа.
 4. Сезонна повторюваність симптомів.
 5. Вираженість симптомів залежно від періоду доби.
 6. Частота появи симптомів, їхня тяжкість.
 7. Наявність специфічних пускових причин (тригерів) — пилку, пилу, тварин, погоди, змін температури повітря, тютюнового диму, запахів тощо.
 8. Супутні захворювання — atopічний дерматит, харчова алергія, БА, рецидивний синусит, рецидивний середній отит.
 9. Ефективність і побічні ефекти попередньої терапії, якщо її проводили.
 10. Родинний анамнез (алергічні захворювання в батьків).

ЛІКУВАННЯ

Традиційна терапевтична стратегія при алергійних (сезонних і цілорічних) ринітах включає:

- 1) елімінацію алергенів;
- 2) фармакотерапію;
- 3) специфічну імунотерапію.

ЕЛІМІНАЦІЯ (ВИДАЛЕННЯ) ПИЛКОВИХ АЛЕРГЕНІВ

Для зменшення вираженості симптомів полінозу (сезонного риніту) в першу чергу необхідно вжити заходів, спрямованих на обмеження контакту з пилом. Можна порадити хворому дотримувати наступних рекомендацій:

1. Найбільша концентрація пилку в повітрі спостерігається рано вранці і в сухі спекотні дні, тому в цей період краще перебувати в приміщенні.

2. На роботі і вдома не варто відчиняти вікна, особливо в ранні години, і бажано користуватись очисниками повітря, що вловлюють пилок рослин.

3. Уникати поїздок на природу, де наявна висока концентрація пилоквівих алергенів, на які хворий реагує.

4. У разі виходу на вулицю користуватись затемненими окулярами.

5. Частіше приймати душ, змиваючи пилок.

6. Щільно зачиняти вікна в машині, особливо перебуваючи за містом.

7. Плануючи чергову відпустку, необхідно довідатися про терміни цвітіння рослин у районі обраного хворим курорту. У повітрі на морському узбережжі й у горах вміст пилку нижчий.

8. Рекомендувати хворому вивчити список родинних рослинних алергенів, продуктів і фітопрепаратів.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Для лікування алергійного риніту або для запобігання його загостренню застосовують такі групи лікарських засобів:

- а) антигістамінні препарати;
- б) судинозвужувальні засоби (деконгестанти);
- в) комбіновані препарати (поєднання антигістамінних засобів і деконгестантів);
- г) препарати натрію кромоглікату в ніс;

- д) глюкокортикоїди, насамперед інтраназально;
- е) антигістамінні препарати місцево;
- є) інтраназальні антихолінергічні препарати;
- ж) зволожувальні засоби.

Обираючи тактику лікування залежно від домінуючого симптому, зважають на ефективність різних препаратів щодо пригнічення того або іншого симптому (табл. 83).

Для усіх видів риніту характерна наявність запалення слизової оболонки носа, від вираженості якого залежить тяжкість клінічної симптоматики. У свою чергу, виходячи з тяжкості перебігу риніту, міжнародний консенсус рекомендує наступний ступінчастий підхід до лікування риніту (табл. 84).

У разі неефективності лікування необхідна консультація ЛОР-фахівця для вирішення питання про можливе хірургічне втручання.

Судинозвужувальні препарати (деконгестанти). При вираженій закладеності носа виникає необхідність місцевого застосування судинозвужувальних засобів — стимуляторів β -адренорецепторів. Найчастіше призначають одне з похідних імідазолу: *оксиметазолін* (африм), *ксилометазолін* (галазолін, отривін), *нафазолін* (нафтизин, санорин). Тривалість лікування судинозвужувальними краплями, як правило, не повинна перевищувати 3—5 днів через небезпеку розвитку медикаментозного риніту.

Варто враховувати, що тривале застосування судинозвужувальних препаратів може спричинювати у хворого занепокоєння, серцебиття, головний біль, сухість і подразнення слизових оболонок, нудоту.

Таблиця 83. Ефективність різних препаратів під час лікування алергійного риніту в дорослих

| Препарат | Свербіж/ чхання | Виділення з носа | Закладеність носа | Порушення нюху |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| Натрію кромоглікат | + | + | +/- | - |
| Антигістамінні засоби per os | +++ | ++ | +/- | - |
| Місцеві судино- звужувальні засоби | - | - | +++ | - |
| Кортикостероїди місцево | +++ | +++ | ++ | + |
| Кортикостероїди per os | +++ | +++ | +++ | ++ |

Примітки: “+” — ефективність препарату, “-” — відсутність ефекту.

Таблиця 84. Ступінчастий підхід до лікування ринітів

| Вид риніту і характер перебігу | Лікування |
|--|---|
| Сезонний алергійний риніт Легкий перебіг захворювання або епізодичні симптоми | Приймання швидкодіючих пероральних неседативних блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів. Антигістамінні препарати або препарати натрію кромоглікату місцево в очі або ніс |
| Середньотяжкий перебіг із вираженими проявами з боку порожнини носа | Щодня глюкокортикоїди інтраназально (починати лікування на початку сезону). Антигістамінні препарати або препарати натрію кромоглікату місцево в очі |
| Середньотяжкий перебіг із вираженими проявами з боку очей | Пероральні неседативні блокатори H_1 -гіста- мінових рецепторів щодня або глюкокорти- коїди інтраназально, антигістамінні або препарати натрію кромоглікату місцево в очі |
| Тяжкий перебіг | Те саме, що й при середньотяжкому пере- бігу + системні стероїди на короткий час. Специфічна імунотерапія. Симптоматичне лікування |
| Цілорічний алергійний риніт | Лікування риніту в дорослих |
| Інтерміттивний (хвилеподібний) перебіг захворювання | Пероральні неседативні блокатори H_1 -гістамінових рецепторів. Епізодичне застосування деконгестантів |
| Тривалий перебіг захворювання | Глюкокортикоїди інтраназально + пероральні неседативні блокатори H_1 -гістамінових рецепторів |
| Тривалий перебіг захворювання, рефрактерний до лікування топічними глюкокортикоїдами й антигістамінними препаратами | Короткий курс системних глюко- кортикоїдів + специфічна імунотерапія (деконгестанти, топічні антихолінергічні препарати) |

Крім топічних судинозвужувальних препаратів під час алергійного риніту застосовують і системні агоністи адренорецепторів. Найвідоміший *псевдоефедрин* (судафед), що є стимулятором α_1 - і α_2 -адренорецепторів. Під час приймання всередину в дозі 0,06 г 2—3 рази на добу зумовлює судинозвужувальний ефект й істотно зменшує набряклість слизової оболонки порожнини носа.

Порівняно з ефедрином значно менше впливає на частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і на центральну нервову систему.

Деконгестанти не рекомендують призначати хворим з:

- 1) артеріальною гіпертензією;
- 2) цукровим діабетом;
- 3) ішемічною хворобою серця;

- 4) підвищенням внутрішньоочного тиску;
- 5) гіперфункцією щитоподібної залози;
- 6) порушенням функції нирок;
- 7) гіпертрофією передміхурової залози.

Протипоказання до призначення деконгестантів:

- 1) вузькокутова глаукома;
- 2) затримка сечовивипускання;
- 3) виражена артеріальна гіпертензія;
- 4) виражена коронарна недостатність;
- 5) тяжкі реакції непереносимості (безсоння, запаморочення, слабкість, тремор, аритмія).

Комбіновані препарати — антигістамінні препарати в поєднанні з псевдоефедрином. Серед них у нашій країні найвідоміші клариназе й актифед.

Клариназе (лоратадин по 0,05 г і псевдоефедрину сульфат по 0,12 г); випускають по 14 таблеток в упаковці. Дорослим і дітям віком понад 12 років варто приймати по одній таблетці 2 рази на день після їди, запиваючи однією склянкою води. Тривалість лікування не повинна перевищувати 12 днів. Одноразове приймання препарату забезпечує клінічний ефект при алергійному риніті протягом 12 год. Бажано приймати препарат не пізніше ніж о 19 год.

Побічні явища, пов'язані з наявністю псевдоефедрину: безсоння, дратівливість, запаморочення, головний біль (особливо в людей літнього віку), агресивність у дітей, відчуття втоми (дуже рідко), сухості в роті, анорексія, нудота, біль у надчеревній ділянці, підвищення артеріального тиску, розвиток аритмії, порушення сечовиділення, шкірна висипка.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, щитоподібної залози, глаукома, тахікардія, вік до 12 років, одночасне приймання інгібіторів MAO. Не рекомендують застосовувати вагітним і жінкам, які годують груддю.

Актифед випускають у таблетках (2,5 мг трипролідину гідрохлориду і 0,06 г псевдоефедрину) і у вигляді сиропу по 200 мл. Дорослим і дітям віком понад 12 років призначають по 1 таблетці або 10 мл сиропу 3 рази на добу; дітям віком від 2 до 5 років — по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу.

Побічні явища. Порушення сну, рідко галюцинації, алергійні реакції у вигляді шкірної висипки, тахікардія, відчуття сухості в роті, горлі.

Протипоказання. Артеріальна гіпертензія тяжкого перебігу, ішемічна хвороба серця, підвищена чутливість до якогось із

компонентів препарату. З обережністю варто призначати препарат хворим на цукровий діабет, з гіпертиреозом, підвищенням внутрішньоочного тиску, гіпертрофією передміхурової залози, порушеннями функції печінки, нирок, а також вагітним. Не можна комбінувати актифед із фуразолідоном.

Препарати натрію кромоглікату. Застосовують місцево у вигляді назальних спреїв і крапель (ломузол, кромоглін), очних крапель (оптикром, хай-кром), інгаляцій (інтал).

Кромолін-натрій є безпечним і ефективним при лікуванні алергійного риніту. Завдяки тому що препарат впливає на гіперчутливість на ранній і пізній фазах, у разі його застосування послаблюється інтенсивність таких симптомів, як свербіж у носі, чхання, гіперсекреція і назальна блокада.

Кромолін-натрій доцільніше використовувати для профілактики алергії. Завдяки значному інтервалу безпеки його часто призначають людям літнього віку, дітям і вагітним, які страждають на сезонну або цілорічну алергію. Препарат практично неефективний при неалергійному риніті. Характеризується високою ефективністю при очних симптомах.

Недокроміл-натрій, як і кромолін-натрій, використовують для впливу на алергійну реакцію в ранній і пізній фазах. На відміну від кромоліну, недокроміл-натрій можна застосовувати для профілактики алергійної реакції і впливу на вже наявну алергію. Призначення недокроміл-натрію дає змогу значно зменшити симптоми ринореї, закладеність носових ходів, чхання. Цей препарат справляє майже в 10 разів потужнішу дію, ніж кромолін-натрій. Рекомендована регулярність застосування — 2—4 рази на день.

Як і кромолін-натрій, має високу ефективність при блокуванні симптомів у разі використання безпосередньо до очікуваного впливу алергену.

Антигістамінні препарати місцевого застосування можуть гальмувати розвиток назальних симптомів, індукованих алергенами, включаючи чхання й ринорею. Побічні ефекти (печіння, свербіж у носі й іноді в глотці) мають локальний характер і спостерігаються в 7—30 % пацієнтів.

Алергодил (ацеластин) — назальний спрей, перший антигістамінний препарат місцевого застосування для лікування алергійного риніту.

Завдяки місцевому способу застосування й низькій дозі алергодил забезпечує швидке настання ефекту (не більше ніж 15 хв від моменту впорскування), а також не зумовлює реакції з боку центральної нервової системи й травного тракту.

Окрім вираженої антигістамінної алергодил справляє помірну протизапальну дію.

Механізм дії алергодилу комплексний і має такі особливості:

- 1) пригнічує виділення й активність гістаміну;
- 2) справляє місцеву протизапальну дію;
- 3) пригнічує виділення вільних радикалів;
- 4) пригнічує виділення лейкотрієнів і (ФА);
- 5) пригнічує надходження кальцію в цитоплазму;
- 6) пригнічує вивільнення внутрішньоклітинного кальцію;
- 7) знижує експресію молекул міжклітинної адгезії (наприклад ICAM).

Алергодил найефективніший при алергійному риніті легкої й середньої форми тяжкості. У разі вираженого набряку слизової оболонки при тяжкому перебігу цілорічного риніту ефективність алергодилу на початковому етапі терапії підвищується за рахунок поєднаного застосування із назальними вазоконстрикторами (за 30—60 хв до впорскування алергодилу). При тяжких формах сезонного алергійного риніту (наприклад амброзійного полінозу) показане поєднання алергодилу з назальними кортикостероїдами.

До небажаних проявів препарату відносять печіння в носі й зміну смаку.

Левакабастин— потужний антигістамінний засіб, що випускають у вигляді препарату, який розпорошується, для носа й очних крапель. В разі місцевого застосування незначних кількостей цього поєднання досить для одержання антиалергійного ефекту.

З урахуванням безпеки антигістамінні препарати місцевого застосування можна використовувати для полегшення (зменшення) симптоматики з боку носа й очей у пацієнтів із сезонною алергією легкого та середнього ступеня тяжкості.

Ацеластин і левакабастин не справляють седативної дії.

Інтраназальні антихолінергічні препарати. *Іпратропію бромід* — це антихолінергічна сполука, що діє на холінергічні рецептори залоз у носовій порожнині; послаблює ринорею звичайно через 30 хв; дія препарату триває 8—12 год. Водночас цей препарат не усуває закладеності носових ходів, чхання або свербежу.

Сухість у носі — основний побічний ефект використання антихолінергічних препаратів місцевої дії — можна зменшити шляхом регулювання дози. Хоча високі дози зазначених препаратів застосовують рідко, варто враховувати, що вони можуть спричинювати небажані системні явища.

Інтраназальні антихолінергічні препарати можна застосовувати для послаблення ринореї, що супроводжує алергійний або неалергійний риніт, наприклад аліментарний або ідіопатичний риніт (так званий ніс лижника). При цілорічній формі риніту набряк носових ходів

незначний або зовсім відсутній, а інші методи лікування не дають ефекту. Інтраназальні антихолінергічні препарати можуть також сприяти послабленню ринореї, спричиненої звичайною застудою.

Зволожувальні засоби. Інтенсивність різних симптомів цілорічного риніту (наприклад закладеності носа, чхання, ринореї й утрудненого носового дихання) може бути послаблена шляхом розбризкування сольових розчинів або розчину суміші пропіленгліколю й поліетиленгліколю. Хоча зволожувальні речовини діють повільно, відсутність побічних ефектів дає змогу застосовувати такі препарати для лікування деяких пацієнтів.

Використання зволожувальних засобів показане для зняття подразнення слизових оболонок або усунення сухості в носі, профілактики атрофії слизових оболонок і видалення кірок або згустків слизу. Можливе застосування таких засобів безпосередньо перед інтраназальним введенням кортикостероїдів, що дає можливість запобігти або послабити побічний вплив локально застосовуваних препаратів.

Глюкокортикоїди. Нині більшість авторів топічні назальні глюкокортикоїди визнають найефективнішими фармакологічними препаратами для лікування ринітів як алергійних, так і неалергійних.

Під час лікування сезонного алергійного риніту виражений ефект розвивається через 2—4 дні й у більшості хворих за допомогою топічних глюкокортикоїдів стає можливо контролювати назальні симптоми. Курс лікування може тривати 2—3 міс.

Виражений ефект дає топічна глюкокортикоїдна терапія і в хворих із цілорічним алергійним ринітом, а також у хворих із носовими поліпами.

Варто пам'ятати, що основна невдоволеність хворих назальними глюкокортикоїдними препаратами пов'язана з уповільненим початком їхньої дії і відсутністю впливу на симптоми кон'юнктивіту, які доволі часто супроводжують алергійний риніт. Це варто пояснити хворому й врахувати під час укладання індивідуального плану лікування.

РОЗДІЛ 43. СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Особливе місце в лікуванні алергологічних хворих і насамперед хворих із полінозом займає специфічна імунотерапія (СІТ). Мета її — домогтися зниження специфічної чутливості конкретного хворого до конкретного причинного алергену (або

алергенів), тобто індукувати в хворого специфічну гіпосенсибілізацію. Це досягається шляхом введення хворому (наприклад із полінозом) причинного алергену (алергенів), починаючи з малих доз із поступовим їхнім підвищенням. У разі позитивного ефекту хворий стає несприйнятливим до впливу цих алергенів, і така несприйнятливність може тривати 3—5 років і більше.

Роботу зі створення першої пілкової вакцини було розпочато в 1907 р. російським ученим А.М. Безредьком.

У практичній алергології імунотерапію за допомогою алергенів уперше застосовано в 1911 р. У Росії розвиток методів гіпосенсибілізації пов'язаний з ім'ям академіка А.Д. Адо і його школою.

ВООЗ для назви методу імунотерапії алергійних захворювань рекомендує замість термінів “специфічна гіпосенсибілізація”, “специфічна імунотерапія”, “алергенспецифічна імунотерапія” використовувати такі дефініції: імунотерапія за допомогою алергенів, специфічна вакцинація алергії, специфічна алерговакцинація, алергенні вакцини або терапевтичні вакцини для алергійних захворювань (WHO Position paper in Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases, січень 1997 р.).

Алергенні вакцини (терапевтичні вакцини для алергійних захворювань) — очищені водно-сольові екстракти алергенів або виділені з них окремі алергенні компоненти. Відповідно до вимог Комітету зі стандартизації алергенів при Міжнародному союзі імунологічних товариств терапевтичні вакцини для алергійних захворювань стандартизують за їхньою біологічною активністю (міжнародні одиниці — МО). Для контролю за якістю алергенів для лікування використовують міжнародні еталони або внутрішні референс-препарати. Стандартизацію алергенної активності засновано на тестах *in vitro*, що визначають IgE-відповідь, і на тестах *in vivo* — шкірних пробах з урахуванням гістамінового еквівалента.

Для дозування лікувальних доз застосовують одиниці NOON (об'єм антигену, що екстрагують з 1 мкг пілку), загального (TNU) або білкового азоту (PNU); 1 PNU відповідає 0,00001 мг білкового азоту в 1 мл. Приблизна еквівалентність — 1 PNU = 2,6 TNU = 2 од. NOON. Останніми роками з метою посилити імуногенні властивості вакцин для лікування алергійних захворювань використовують алергени, які були піддані різним модифікувальним впливам.

Механізми СІТ дуже складні і тепер їх посилено вивчають. Доведено, що під впливом СІТ в організмі відбуваються наступні зміни:

1. Підвищення вмісту алергенспецифічних блокувальних IgG₁- і IgG₄-антитіл.

2. Зниження в сироватці крові рівня алергенспецифічних IgE-антитіл, що спостерігається протягом декількох років.
3. Гальмування вивільнення гістаміну з тканинних базофілів.
4. Підвищення активності супресорних клітин.
5. Зниження концентрації моноцитарних факторів, що сприяють вивільненню гістаміну.
6. Підвищення вмісту клітин, що продукують ІЛ-12.
7. Посилення функції Th1 (за продукцією ІЛ-2 і γ -ІНФ).
8. Зниження функції Th2 (за продукцією ІЛ-4, ІЛ-5).

СІТ діє практично на всі патогенетичні значущі ланки алергійного процесу, справляє гальмівну дію на клітинний і медіаторний компоненти алергійного запалення, гальмує ранню й пізню фази IgE-опосередкованої алергії. Зміни, які з'являються під час СІТ, у тому числі пригнічення ознак алергійного запалення, зберігаються протягом тривалого часу. Переваги СІТ зумовлені терапевтичною дією, що поширюється на всі етапи алергійної відповіді; таке поширення відсутнє у відомих фармакологічних препаратів.

Способи застосування СІТ. Здійснюють СІТ за допомогою препаратів алергенів тільки в алергологічних кабінетах під наглядом лікаря-алерголога.

Залежно від способу введення алергену розрізняють підшкірний, внутрішньошкірний, аплікаційний методи і метод шкірних квадратів; пероральну, сублінгвальну, інтраназальну, кон'юнктивальну, інгаляційну СІТ.

Залежно від тривалості курсів — цілорічну, передсезонну й сезонну СІТ.

Вибір методу (передсезонна, сезонна, цілорічна) визначається етіологією алергійного захворювання. *Цілорічну* СІТ проводять при побутовій алергії. Ін'єкцію побутового алергену роблять звичайно 2 рази на тиждень до досягнення оптимальної дози, а потім переходять на підтримувальну терапію, під час якої цю дозу алергену вводять одноразово за 10—14 днів протягом 3—5 років.

Передсезонну СІТ застосовують переважно при полінозах і завжди при алергійних реакціях на укуси комах. *Цілорічне* введення пилоквих алергенів зі зменшенням дози алергену, який вводять у період полінації, дає вираженіший клінічний ефект.

Після ретельної алергодіагностики для кожного хворого підбирають індивідуальну схему лікування. Класичний метод полягає в підшкірному введенні поза періодом загострення алергену серійного виробництва, що містить в 1 мл 10 000 — 20 000 PNU. Початкову дозу підбирають шляхом алергометричного титрування. Алерген

у розведенні з 10^{-6} до 10^{-4} вводять у дозі 0,1–0,2–0,4–0,8 мл щодня або через день. Потім роблять розведення 10^{-3} і 10^{-1} у дозі 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9 мл з інтервалами 7–10 днів із наступним уведенням підтримувальної дози (як правило, вона становить 1000–1500 ОД).

Існують методи *прискореної* СІТ, наприклад:

- 1) короткострокова імунотерапія;
- 2) прискорена СІТ із підшкірним введенням алергену 2–3 рази на день;
- 3) блискавичний метод — уведення всієї дози алергену протягом 3 днів підшкірно через 3 год (рівні дози) з адреналіном;
- 4) шок-метод — введення курсової дози алергену протягом доби підшкірно через 2 год (рівні дози з адреналіном).

Останні два методи застосовують тільки в стаціонарі.

Для зменшення антигенного навантаження на період СІТ рекомендують заходи, спрямовані на елімінацію алергену (очищення повітря), виключення неспецифічних подразників (тютюнопаління активне й пасивне, подразливі запахи тощо).

СІТ можна поєднувати з базисною й симптоматичною терапією алергійних захворювань (антигістамінні, препарати натрію кромоглікату, інгаляційні глюкокортикоїди, β_2 -агоністи, холінолітики, метилксантини).

Особи, які отримують СІТ, можуть бути вакциновані за епідеміологічними показаннями АДС-М-, АДС-препаратами, протиполіомієлітною вакциною через 2–4 тиж після введення чергової дози алергену з наступним продовженням СІТ через 4–5 тиж після вакцинації в дозі, що передує профілактичному щепленню; шкірні алергійні проби можуть бути проведені за 10–15 днів до або через 1,5–2 міс після введення вакцинних протиінфекційних препаратів.

Показання:

- 1) неможливість припинення контакту хворого з алергеном;
- 2) чітке підтвердження ролі алергену (пилки рослин, побутові алергени, кліщі домашнього пилу, отрута перетинчастокрилих, гриби, бактерії);
- 3) підтвердження ІgЕ-залежного механізму сенсibilізації;
- 4) обмежений спектр причинно-значущих алергенів (не більше ніж 3);
- 5) вік від 5 до 50 років;
- 6) СІТ проводять при полінозі, атопічній формі БА, алергічному риніті, кон'юнктивіті, інсектній алергії у фазі ремісії.

При медикаментозній алергії СІТ призначають у край рідко, у тих випадках, коли препарат життєво необхідний хворому (наприк-

лад інсулін при цукровому діабеті). При харчовій алергії — якщо вилучення харчового алергену призводить до тяжких наслідків (наприклад молоко в дітей). При епідермальній алергії СІТ показана в тих випадках, коли виключення контакту з тваринами пов'язане зі зміною професії (зоотехніки, ветеринари, лаборанти) або тяжкою психологічною травмою при розлученні з тваринами.

Обмеженнями щодо застосування СІТ є:

- 1) низька індивідуальна мотивація пацієнта;
- 2) тривалість алергійного захворювання (після 6 міс безперервного загострення і двох сезонів пилкової алергії ефективність СІТ знижується);
- 3) вік понад 50 років;
- 4) значні порушення функцій зовнішнього дихання (показники нижчі ніж 70 % від належних розмірів);
- 5) клінічні прояви у вигляді хронічної кропив'янки, atopічного дерматиту;
- 6) сенсibilізація до харчових, медикаментозних, хімічних алергенів;
- 7) одночасне використання в курсі СІТ чотирьох алергенів і більше. Тривалість лікування й значна кількість ін'єкцій обмежують свободу пересування пацієнта в період лікування.

Протипоказання:

- 1) загострення основного алергійного захворювання;
- 2) наявність виражених ускладнень основного алергійного процесу (емфізема легенів, пневмосклероз);
- 3) легеневе серце з явищами хронічної недостатності функції зовнішнього дихання й кровообігу;
- 4) вагітність;
- 5) пухлини;
- 6) хронічні інфекції в стадії загострення (туберкульоз, бруцельоз, сифіліс);
- 7) тяжкі захворювання внутрішніх органів, нервової й ендокринної систем із порушенням їхніх функцій (наприклад, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, панкреатит, гепатит, цироз печінки, гломерулонефрит, декомпенсований цукровий діабет, облітеруючий ендартеріт, розсіяний склероз);
- 8) психічні захворювання у фазі загострення, гострі інфекційні захворювання, хвороби крові.

Побічні явища. Розрізняють місцеві й загальні побічні реакції.

Загальні побічні реакції звичайно пов'язані з порушенням правил виконання СІТ: перевищенням дози алергену, що вводять,

проведенням лікування ненавченим персоналом, неправильною технікою введення, влученням алергену безпосередньо в судину, проведенням алерговакцинації на тлі недиагностованої інфекції, відсутністю контролю за життєво важливими показниками перед вакцинацією (артеріальний тиск, пульс, фоновий рівень піка експіраторного потоку).

Загальні побічні реакції можуть бути конституціональними й системними.

Системна реакція розвивається через 10–40 хв після ін'єкції алергену й проявляється симптомами різного ступеня тяжкості — від помірно виражених (кашлю, чхання, головного болю, кропив'янки, набряку обличчя) до синдромної реакції з боку шоківих органів — кон'юнктивіту, риніту, нападу БА. Частота загальних реакцій коливається від 0,1 до 21 %.

Конституціональна реакція може проявлятися анафілактичним шоком.

Летальні випадки у разі правильного проведення СІТ є казуїстикою. Однак у Великобританії, де СІТ проводили лікарі загальної практики, а не алергологи, із 1957 по 1986 рр. описано 26 летальних випадків. Це пов'язано з несвоечасним початком вжиття антианафілактичних заходів, відсутністю протишоківих засобів.

Місцеві побічні реакції проявляються утворенням на місці ін'єкції набряку, іноді значного, безболісного, з явищами легкого свербежу й гіперемії. Небезпеки для пацієнта не становлять, зникають під дією антигістамінних препаратів і (або) локальних ГКС протягом декількох годин. Частота виникнення — 25–35% (А.Д. Адо).

Необхідна ретельна реєстрація місцевих реакцій для прийняття рішення про повторення дози алергену, яку вводять, до зникнення місцевої реакції.

Профілактика ускладнень СІТ передбачає:

1. Забезпечення взаємопорозуміння й співробітництва лікаря й пацієнта.

2. Одержання інформованої згоди пацієнта на СІТ із дотриманням раціонального способу життя (відмова від вживання алкоголю, дотримання гіпоалергенної дієти, режиму праці й відпочинку).

3. Використання високоочищених стандартизованих і стабілізованих алергенів без домішок баластових речовин.

4. Поступове збільшення дози алергену, повторення попередньої дози або зниження її в разі появи сильної місцевої реакції (діаметр гіперемії — понад 25 мм).

5. Зменшення дози на один шабель у разі використання свіжо-приготовлених розведень.

6. Запобігання внутрішньом'язовим і внутрішньовенним ін'єкціям (після введення голки під шкіру потягнути поршень шприца на себе; щойно з'явиться в шприці кров — вийняти голку й зробити ін'єкцію в іншу точку).

7. Перебування під наглядом лікаря після ін'єкцій не менше ніж 20 хв (небезпечні для життя тяжкі реакції розвиваються, як правило, у зазначений інтервал часу).

8. Перед кожною ін'єкцією контролювати прізвище хворого, відповідність алергену дозі, яку вводять. Для СІТ треба використовувати стерильний градуйований туберкуліновий шприц. Провісниками генералізованої реакції при СІТ є чхання, кашель, відчуття стиснення в грудях, генералізована гіперемія, відчуття поколювання й свербіжу на шкірі.

Кожен лікувальний заклад, де проводять СІТ, повинен мати набір протишокових засобів.

Невідкладна допомога при побічних реакціях:

1. Накласти джгут вище від місця ін'єкції (через 15 хв джгут ослабити).

2. Увести в місце введення алергену 0,2 мл адреналіну в розведенні 1:1000 (0,01 мл/кг для дітей).

3. Дати пацієнту подвійну дозу антигістамінного препарату.

4. Можна ввести під шкіру іншої руки 0,3 мл адреналіну в розведенні 1:1000 (0,01 мл/кг для дітей).

5. У разі появи проявів анафілактичного шоку починають вводити сольові розчини; пацієнт повинен лежати горизонтально так, щоб його голова була розташована нижче, ніж ноги. Адреналін у розведенні 1:100 000 вводять повільно (5—10 мкг/хв). Стежать за артеріальним тиском, загальним станом. Якщо введення рідини з адреналіном не сприяє нормалізації артеріального тиску, починають обережно вводити вазопресорні препарати, потім — антигістамінні засоби (наприклад дифенгідрамін — димедрол, клемастин-тавегіл — 2 мг (2 мл) і глюкокортикоїди — целестон, Солу-Медрол, метипред у дозі, еквівалентній 60—90 мг преднізолону).

6. За наявності бронхоспазму ввести внутрішньовенно 10 мл 2,4 % розчину еуфіліну або теофілін. Хворим, які перенесли тяжкі побічні реакції, варто залишатися під наглядом у стаціонарі протягом 24 год після нормалізації стану.

Після будь-якої генералізованої реакції нова доза алергену має бути знижена до 1/3—1/4 попередньої дози, а наступне підвищення дози відбуватиметься з інтервалом 0,03—0,05 мл. Ефективність СІТ може варіювати залежно від:

1) виду сенсибілізації, виду й якості препаратів, які вводять;

- 2) кількості алергенів, які вводять;
- 3) способу введення алергенів;
- 4) кількості курсів лікування, їхньої тривалості;
- 5) віку пацієнта, його індивідуальних особливостей;
- 6) нозологічної форми atopічного захворювання.

Найбільшої ефективності досягають у разі проведення СІТ з використанням отрути комах при сенсibiliзації до укусу перетинчастокрилих (до 95 % відмінних і хороших результатів); при алергії до пилку (90—80 %), побутовій (80—70%) і зумовленій мікозами (60—70 %).

Ефективність СІТ може підвищуватися в разі використання модифікованих алергенів-алергоїдів.

На ефективність СІТ впливає кількість лікувальних алергенів, які вводять. Найвищий середній бал — 4,2 (відмінний результат — 5 балів, хороший — 4, задовільний — 3, без ефекту — 2 бали) спостерігався в пацієнтів, яким вводили 1 алерген. Нижчий — 3,79, коли пацієнту вводили водночас понад 5 алергенів.

З усіх способів уведення алергенів (парентеральний, ентеральний, інтраназальний, інгаляційний) перевагу віддають ін'єкційному способу підшкірного введення АГ.

Найліпші результати СІТ спостерігають, як правило, у разі досягнення оптимальної сумарної концентрації антигену після трьох курсів СІТ. Цілорічне введення алергену ефективніше, ніж періодичні курси, навіть при сезонних формах atopії.

Після завершення ефективних курсів СІТ зберігається тривала ремісія. Ретроспективний аналіз показує, що в майже 75% хворих на БА з результативною СІТ не спостерігають симптомів захворювання понад 20 років; не розширюється спектр непереносимих алергенів; не відбувається трансформація легких клінічних проявів у тяжчі (наприклад, алергійного риніту — у БА); зменшується потреба в протиалергійних лікарських препаратах; зберігається досить повноцінна фізична і соціальна активність пацієнта.

РОЗДІЛ 44. КРОПИВ'ЯНКА І АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК

Кропив'янка — поширене захворювання, яке характеризується появою на шкірі досить чітко обмежених, інтенсивно сверблячих папул або пухирів червоного чи блідо-рожевого кольору з наявністю по краях еритеми, що зникають у разі натискування;

діаметр їх — від декількох міліметрів до десятків сантиметрів. Висипання виникають досить швидко і можуть призвести до формування гігантської кропив'янки. Зворотний розвиток гострої кропив'янки триває декілька годин, тоді як хронічна кропив'янка може персистувати до 24 год.

Ангіоневротичний набряк (уперше описано Квінке в 1882 р.) характеризується ураженням глибших шарів шкіри. Основний клінічний прояв — набряк, що часто локалізується в ділянці голови, шиї, кистей стоп або зовнішніх статевих органів. Шкіра в ділянці набряку — в нормі, і хворі звичайно скаржаться більше на дискомфорт, ніж на свербіж.

Кропив'янка й ангіоневротичний набряк розвиваються внаслідок одних і тих самих причин і ґрунтуються на однакових патофізіологічних механізмах. Дотепер у літературі відсутні вказівки на те, що між механізмами, що лежать в основі кропив'янки й ангіоневротичного набряку, існують будь-які специфічні відмінності. Поєднаний розвиток кропив'янки й ангіоневротичного набряку відзначено в 46—49 % випадків.

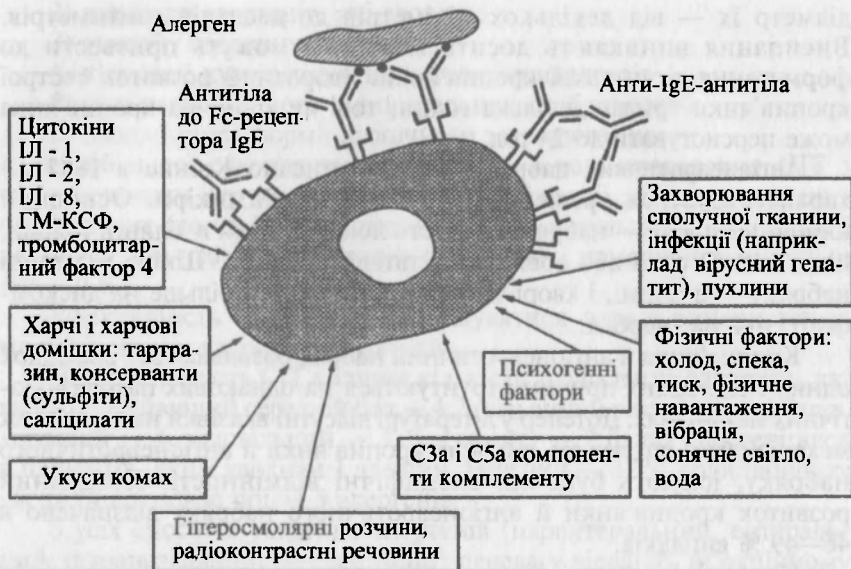
Кропив'янка й ангіоневротичний набряк зазвичай розвиваються гостро і мають, як правило, доброякісний перебіг. Однак потрібно пам'ятати про можливість смертельного наслідку в тих випадках, коли ці захворювання спричинюють непрохідність кишок, набряк гортані й анафілактичний шок.

Частота кропив'янки й ангіоневротичного набряку досить висока. Підраховано, що протягом життя від 15 до 25 % населення земної кулі мало хоча б один епізод кропив'янки і (або) ангіоневротичного набряку.

ПАТОГЕНЕЗ І КЛАСИФІКАЦІЯ

Основну роль у патогенезі кропив'янки й ангіоневротичного набряку відіграють медіатори, що виділяються під час дегрануляції тканинних базофілів і базофілів крові. Під їхнім впливом розширюються судини, настає вазодилатація, підвищується судинна проникність і розвивається свербіж.

Описано величезну кількість причин, здатних спричинювати дегрануляцію тканинних базофілів (мал. 77). Щодо механізмів, за допомогою яких реалізується дегрануляція тканинних базофілів під впливом цих причин, то вони не завжди зрозумілі. Найбільше вивчений механізм IgE-опосередкованої дегрануляції тканинних базофілів. У цьому разі алерген, який потрапив до організму,



Мал. 77. Причини, здатні зумовити дегрануляцію тканинних базофілів (лаброцитів) з наступним розвитком кропив'янки

зв'язується зі специфічним IgE, наявним на поверхні тканинних базофілів, і запускає механізм дегрануляції.

Кропив'янку/ангіоневротичний набряк, які розвинулися в таких випадках, називають дійсно алергійними. В основі дійсно алергійних кропив'янки й ангіоневротичного набряку можуть лежати алергійні реакції не лише I типу, а й II, III і IV типів відповідно до класифікації Джелла і Кумбса.

Щодо інших факторів, під впливом яких відбувається дегрануляція (див. мал. 77), то всі вони або діють прямо на тканинні базофіли (так звані лібератори гістаміну), або попередньо активують комплемент або калікреїн-кінінову систему. Кропив'янка й ангіоневротичний набряк, що розвиваються в таких випадках, одержали назву псевдоалергійних.

На думку В.І. Пицького й співавторів (1999), принципово існує всього дві патогенетичні форми кропив'янки й ангіоневротичного набряку:

- 1) алергійна (яка має імунологічний механізм утворення медіаторів);
- 2) псевдоалергійна (із дією тих самих медіаторів, але без участі імунологічного механізму).

Слід зазначити, що в англомовній літературі рідше зустрічається термін «псевдоалергійна реакція» в його клінічному застосуванні, наприклад, «псевдоалергійна кропив'янка», «псевдоалергійна медикаментозна реакція» тощо. Можливо, це пов'язано з тим, що в будь-якому разі чи то дійсно алергійна, чи псевдоалергійна реакція, з погляду механізмів, що призводять до дегрануляції тканинних базофілів, кінцеві медіатори, які індукують патофізіологічні прояви, будуть однаковими. Зазвичай це зумовлює й однакові клінічні прояви кропив'янки й ангіоневротичного набряку (алергійних і псевдоалергійних). Водночас, на нашу думку, щодо лікувальних заходів, надзвичайно важливо враховувати патогенетичну форму захворювання, зокрема кропив'янки й ангіоневротичного набряку, тому що в більшості хворих з псевдоалергійною формою кропив'янки виявляють порушення функції гепатобіліарної системи ізольовані або в поєднанні із захворюваннями органів травлення (В.І. Пицький і співавт., 1999). Ця обставина має бути врахована під час розроблення плану лікування конкретного хворого. Саме на цій підставі автори розробили власну класифікацію форм і клініко-патогенетичних варіантів кропив'янки.

I. Алергійна кропив'янка:

1. Без супутніх захворювань органів травлення.
2. Із супутнім захворюванням органів травлення.

II. Псевдоалергійна кропив'янка:

1. Зумовлена раніше перенесеними гепатотоксичними впливами (інфекції— гепатит А та В, малярія, черевний тиф, шигельоз, сепсис тощо).

2. Пов'язана з підвищеною чутливістю до ненаркотичних анальгетиків (похідні саліцилової кислоти, піразолону; нестероїдні протизапальні препарати), тартразину.

3. Зумовлена паразитарними захворюваннями.

Інші існуючі класифікації кропив'янки ґрунтуються переважно на етіологічному принципі, наприклад класифікація S. Fineman (1984).

1. *Імунологічна* кропив'янка (тип I, тип II, тип III).

2. *Анафілактоїдна* кропив'янка: а) природжений ангіоневротичний набряк; б) підвищена чутливість до гістаміну.

3. *Фізична* кропив'янка: а) дерматографія; б) холодова; в) теплова; г) вібраційна; д) холінергічна; е) сонячна; є) від механічного стискання; ж) аквагенна.

4. *Змішана* форма: а) папульозна кропив'янка; б) пігментна кропив'янка; в) мастоцитоз системний; г) прояв інфекційних захворю-

вань; д) прояв системних хвороб сполучної тканини, деяких пухлин, ендокринних порушень; е) ідіопатична; є) психогенна.

У класифікації Fineman відсутній термін «псевдоалергійна» і немає вказівок на можливий її зв'язок із патологією печінки й органів травлення (проте, за певних застережень, імунологічну форму може бути віднесено до алергійної, а всі інші форми — до псевдоалергійної). Однак під час формування діагнозу й укладання плану лікування надзвичайно важливо врахувати причини розвитку кропив'янки. З огляду на викладене, гадаємо, що оптимальним було б створення класифікації кропив'янки, яка враховуватиме як етіологічні фактори, так і патогенетичні механізми розвитку захворювання. Саме з урахуванням цього ми наводимо обидві класифікації, щоб читач міг використовувати позитивні характеристики обох.

ГОСТРА КРОПИВ'ЯНКА І АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК

На думку більшості авторів, кропив'янка й ангіоневротичний набряк, які перебігають не більше ніж 6 тиж, слід віднести до гострої форми захворювання. Частіше це дійсно алергійні реакції на такі алергени, як яйця, молоко, горіхи, морепродукти, фрукти, пеніцилін, пилок трав і дерев. У хворих, як правило, є ознаки атопії.

Клінічні симптоми з'являються швидко — у межах від декількох хвилин до години після контакту з причинним алергеном. Набряк губ і язика найчастіше спостерігається після вживання наступних продуктів: горіхів, риби, яєць або фруктів. Крім власне продуктів розвитку кропив'янки й ангіоневротичного набряку часто спричинюють різні добавки. Наприклад сульфіти, які використовують як антиоксиданти в процесі виготовлення вина, барвники (тартазин, бензойна кислота), саліцилати тощо. У цьому разі розвиваються псевдоалергійні кропив'янка й ангіоневротичний набряк. Інгаляційні алергени, такі як пилок трав і дерев, спричинюють кропив'янку, зазвичай поєднану з респіраторними симптомами. Лікарські препарати або укуси комах можуть призводити до розвитку системних реакцій, включаючи кропив'янку й ангіоневротичний набряк. Відомо, що кропив'янка є частим симптомом паразитарної інфекції. Водночас варто враховувати, що й вірусна інфекція може зумовлювати кропив'янку. Вона ґрунтується на III типі алергійної реакції за Джеллом і Кумбсом: формування комплексу антиген—антитіло з наступною активацією системи комплементу, утворенням C3а і C5а, зв'язуванням останніх із тканинними базофілами (лаброцитами) та їх

дегрануляцією. Така кропив'янка відома як продромальний симптом при розвитку вірусного гепатиту В або інфекції, спричиненої EBV.

Кропив'янка, що розвивається під час сироваткової хвороби, зумовленої введенням чужорідних білків або лікарських засобів, продуктів крові або імуноглобулінів, також ґрунтується на комплементопосередкованій дегрануляції.

Такий клас лікарських засобів, як інгібітори АПФ, спричинює розвиток загрозливого для життя ангіоневротичного набряку.

Гістологічні дослідження показали, що гостра кропив'янка характеризується наявністю набряку та розширенням судин поверхневих шарів шкіри. Наявність клітинних інфільтратів була мінімальною, а їхня локалізація відзначалася лише навколо дрібних венул шкіри. Серед клітин інфільтрату переважали мононуклеари, у деяких випадках із незначною кількістю еозинофілів. Гістологічна картина ангіоневротичного набряку різнилася лише локалізацією процесу в глибоких шарах шкіри.

ХРОНІЧНА КРОПИВ'ЯНКА І АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК

Постійний або інтермітивний перебіг кропив'янки й ангіоневротичного набряку, що триває понад 6 тиж, більшістю авторів розцінюється як хронічне захворювання. Частіше хронічний перебіг кропив'янки й ангіоневротичного набряку спостерігається в осіб середнього віку, особливо в жінок, і становить понад 70 % усіх випадків кропив'янки.

Хворі з хронічними кропив'янкою й ангіоневротичним набряком не мають ознак атопії, у них не підвищений рівень IgE. Продукти дуже рідко спричинюють хронічні кропив'янку й ангіоневротичний набряк. Шкірне тестування здебільшого виявляється неінформативним. У таких хворих рецидиви кропив'янки й ангіоневротичного набряку досить часто розвиваються під впливом емоційних стресів.

Гістологічні дослідження, проведені в період хронічної кропив'янки, виявили наявність значної кількості периваскулярних інфільтратів, що складаються із мононуклеарних клітин, головним чином Т-лімфоцитів. Рівень тканинних базофілів (лаброцитів) у таких інфільтратах був підвищений приблизно в 10 разів порівняно з гострою кропив'янкою. Припускають, що цитокіни, які продукуються Т-лімфоцитами і моноцитами інфільтрату, сприяють збільшенню кількості тканинних базофілів у вогнищах ураження та зниженню порогу чутливості цих клітин, підвищуючи їхню готовність до дегрануляції.

Хронічні кропив'янки й ангіоневротичний набряк набувають загрозового для життя хворого перебігу в разі залучення до процесу верхніх дихальних шляхів.

Щодо діагностики й лікування хронічної кропив'янки й ангіоневротичний набряк становлять проблему як для лікаря, так і для хворого. Здебільшого, попри всебічне й багаторазове обстеження, причину захворювання виявити не вдається. Вважають, що, на противагу гострій, у розвитку хронічної кропив'янки нехарактерна участь специфічного IgE, тобто, дійсно алергічного механізму дегрануляції тканинних базофілів.

Варто враховувати, що здебільшого в неможливості з'ясувати причину хронічної кропив'янки роль можуть відігравати природні саліцилати, що містяться в продуктах, а також такі хімічні добавки, як нітрити, бензоати (метаби) сульфід, барвники. Як фактори, здатні зумовлювати пряму дегрануляцію тканинних базофілів, можуть виступати такі лікарські засоби, як аспірин і нестероїдні проти-запальні препарати.

Хронічна кропив'янка може бути одним із симптомів системного захворювання. Описано випадки хронічної кропив'янки у хворих з аутоімунним гіпер- і гіпотиреоїдним ураженням щитоподібної залози.

Сьогодні отримано докази аутоімунної природи хронічної кропив'янки. Установлено, що внутрішньошкірне введення аутологічної сироватки хворому з хронічною кропив'янкою спричинює утворення характерних пухирів. Гадають, що в основі аутоімунної кропив'янки лежить утворення IgG-аутоантитіл до рецепторів до Fc-фрагмента IgE високої афінності (FcεRI), наявних на тканинних базофілах (лаброцитах). Зв'язування IgG-аутоантитіл із такими рецепторами призводить до дегрануляції тканинних базофілів.

Лімфопроліферативні захворювання і захворювання сполучної тканини (СЧВ, РА, синдром Шегрена) можуть супроводжуватися розвитком хронічної кропив'янки й ангіоневротичного набряку. У цих випадках причиною є утворення імунних комплексів, активація комплекменту і дегрануляція тканинних базофілів під впливом С3а і С5а.

Хронічна кропив'янка може розвинути на фоні хронічної інфекції (вірусної, бактеріальної, зумовленої грибами й паразитами), однак тепер, на відміну від минулих років, цьому приділяють менше уваги.

Хронічний ангіоневротичний рецидивний набряк без кропив'янки ґрунтується на природженому або набутому дефіциті інгібітора комплекменту (С1-ІНГ).

Останніми роками вивчення випадків нез'ясованої хронічної кропив'янки за допомогою патогістологічних методів показало, що в 20—30 % хворих в основі її лежить розвиток васкуліту (I. Bradley, I. McCluskey, 1997). Такі випадки (уртикарні васкуліти) характеризуються певними особливостями:

а) тривалішою персистенцією висипань, зазвичай від 3 до 7 днів;

б) наявністю болючості або відчуття печіння частіше, ніж свербежу;

в) наявністю зникаючих синців, які залишають після себе забарвлені ділянки шкіри;

г) тенденцією до тривалішого персистування ангіоневротичного набряку в таких хворих.

У хворих з уртикарним васкулітом відзначають системні симптоми: артралгії й артрити (до 75 % випадків), біль у черевній порожнині, нудоту й блювання, загальну слабкість, гарячку, підвищення ШОЕ й рівня С-реактивного білка.

Дослідження біопсійного матеріалу, взятого зі свіжих висипань (не пізніше одного дня після висипання), виявило наявність периваскулярних лейкоцитарних інфільтратів, відкладень імуноглобулінів (IgM) і комплементу, а також розвиток фібриноїдного некрозу кровоносних судин. Ці дані свідчать про те, що уртикарний васкуліт ґрунтується на механізмі відкладення імунних комплексів у судинах шкіри з наступним залученням поліморфонуклеарних лейкоцитів і розвитком запалення (тобто васкуліту).

Фізична кропив'янка. Як видно з класифікації Finegan, наведеної на початку цього розділу, фізична кропив'янка становить гетерогенну за етіологічним фактором групу розладів, загальна частота розвитку якої досягає до 20 % від усіх випадків кропив'янки.

Дермографізм. Характеризується появою лінійного пухиря з еритемою, що розвивається на шкірі в результаті енергійного проведення по ній тупим твердим предметом. Пухир з'являється протягом кількох хвилин після цього, супроводжується свербежем і через 30—40 хв зникає. Дермографізм зустрічається досить часто — у 2—5 % осіб. Симптоматичний дермографізм часто спостерігається в хворих з ідіопатичною хронічною кропив'янкою, пігментною кропив'янкою, дифузним мастоцитозом, а також при фізичній кропив'янці іншої етіології — наприклад холодовій або холінергічній. Вважають, що дермографізм розвивається внаслідок руйнування тканинних базофілів (лаброцитів), наявних у шкірі. Водночас існують дані, згідно з якими дермографізм виникає під впливом

специфічного IgE, що виробляється до поки невідомого шкірного антигену (тобто, можна припустити наявність у деяких випадках аутоімунної природи дермографізму). Нині існують спеціальні інструменти — дермографометри, за допомогою яких за стандартних умов вимірюють силу впливу на шкіру, після якого розвивається дермографізм.

Кропив'янка й ангіоневротичний набряк, індуковані механічним тисненням. Початок розвитку захворювання може бути нетайним або відстроченим за часом на 4—6 год. Досить часто хворі скаржаться на появу характерних висипань у місцях тривалого тиснення, наприклад предметів одягу: поясу, бретельок бюстгальтера тощо. Описано випадки розвитку кропив'янки й ангіоневротичного набряку після тривалого сидіння на твердому, що призводило до набряку сідниць; набряку кисті після тривалого стискання ручки якогось інструмента; набряку зовнішніх статевих органів після статевого акту. У цей період у хворих можуть спостерігатися системні реакції: підвищення температури тіла, артралгії, лейкоцитоз.

Як діагностичний прийом деякі автори рекомендують використовувати спеціально виготовлений прес масою 5—7 кг для здійснення локального механічного тиснення на деякі частини тіла хворого, наприклад плечі, руки або стегно.

Кропив'янка до холоду. За цієї форми фізичної кропив'янки й ангіоневротичного набряку захворювання розвивається після впливу на хворого холодового стимулу або у вигляді холодного повітря, або під час контакту з холодними речовинами (наприклад вода, сніг тощо). У хворих із кропив'янкою до холоду під час купання в холодній воді існує високий ризик розвитку набряку в ділянці обличчя, генералізованих висипань, артеріальної гіпотензії і навіть шоку. У літературі описано випадки смерті хворих із кропив'янкою до холоду після купання в холодній воді (незалежно від пори року). Тому пацієнтам із кропив'янкою до холоду варто рекомендувати утримуватися від купання в холодній воді.

Приймання холодної їжі може спричинити розвиток набряку глотки та язика.

Описано два види кропив'янки й ангіоневротичного набряку до холоду: *набути* (зустрічається частіше) і *родинна*, що успадковується за аутосомно-домінантним типом.

Набути кропив'янка до холоду може бути вторинною і супроводжувати такі захворювання, як криоглобулінемія, інфекційний мононуклеоз, вірусний гепатит, сифіліс, синдром холодних аглютининів тощо.

Вважають, що дегрануляція тканинних базофілів при кропив'янці до холоду може бути індукована наступними механізмами:

1) компонентами комплементу, що утворюються під час його активації (C3a і C5a);

2) аутоантитілами класу IgE до антигену шкіри, індукованого холодом (поки не ідентифікованого);

3) аутоантитілами класів IgM і IgG до IgE, що локалізуються на тканинних базофілах (лаброцитах).

Для підтвердження діагнозу кропив'янки до холоду застосовують шкірний тест із кубиком льоду, що накладають на 3—5 хв на відкриту поверхню тіла хворого, наприклад передпліччя. Поява пухиря і почервоніння на тому місці, де був кубик льоду, підтверджує діагноз кропив'янки до холоду. Варто враховувати, що приблизно у 20 % хворих із такою кропив'янкою шкірний тест із кубиком льоду виявляється негативним. Є свідчення існування кореляції між часом появи реакції на холододовий шкірний тест і тяжкістю перебігу захворювання. Відзначено, що у хворих, у яких пухир з'явився менше ніж через 3 хв після початку шкірного тесту, існує високий ризик розвитку тяжких системних реакцій з артеріальною гіпотензією.

Холінергічна кропив'янка. Ця форма кропив'янки розвивається після різних впливів на організм, що призводять до підвищення температури тіла: гарячої ванни або душу, енергійних фізичних вправ. Висипання при холінергічній кропив'янці локалізуються, як правило, на тулубі, характеризуються сильним свербіжем, незначним розміром (1—2 мм) і наявністю навколо висипань яскравої еритеми. Вважають, що дегрануляція тканинних базофілів при холінергічній кропив'янці зумовлена нейрогенними механізмами. Для підтвердження діагнозу застосовують внутрішньошкірний тест із метахоліном, у разі позитивного результату якого розвивається характерна висипка.

Кропив'янка, індукована фізичними вправами. Така форма кропив'янки розвивається після фізичних зусиль, однак, на відміну від холінергічної кропив'янки, не пов'язана з підвищенням температури тіла. Висипання мають тенденцію до злиття й утворення значних вогнищ ураження шкіри; часто спостерігаються системні реакції, аж до анафілактичних: стридор, утруднене дихання, артеріальна гіпотензія. Цікавими є спостереження, згідно з якими фізичні вправи призводять до розвитку кропив'янки лише за умови вживання певних продуктів.

Інші види фізичної кропив'янки. Відповідно до екологічних факторів описано також сонячну, теплову, вібраційну й аквагенну кропив'янку (остання розвивається після контакту з водою).

ДІАГНОСТИКА Й ЛІКУВАННЯ

Найважливішими етапами діагностики, що дають змогу виявити причину кропив'янки й ангіоневротичного набряку, є збирання анамнезу й фізикальне обстеження хворого. У деяких випадках за одним видом висипань можна визначити причину захворювання. Так, наприклад, для холінергічної кропив'янки класичними є інтенсивно сверблячі пухири розміром 1–2 мм, що розташовуються на значній еритематозній основі; для дермографізму характерні лінійні пухири; для сонячної або кропив'янки до холоду — наявність висипань, що з'являються на обмежених ділянках тіла, які підлягали впливу при-чинного фактора.

При гострих кропив'янці й ангіоневротичному набряку досить часто причину захворювання можна визначити з анамнезу без проведення специфічних досліджень. Якщо є підозра, що у хворого кропив'янка ґрунтується на дійсно алергійній реакції на продукти, лікарські засоби або інші алергени, необхідно провести шкірне тестування за допомогою prick-тесту. Негативний результат у цих випадках не менш важливий, ніж позитивний, тому що дає можливість виключити ризик розвитку анафілактичного шоку на ці алергени.

У хворих із хронічною кропив'янкою, навпаки, анамнез менш інформативний з погляду виявлення причини захворювання. Визначення загального й специфічного IgE, а також проведення шкірного тестування рідко допомагає встановити причину хронічної кропив'янки.

Під час збирання анамнезу важливо зважати на характер висипання, вираженість свербежу, тривалість епізоду, його тяжкість.

Необхідно визначити, чи існує взаємозв'язок кропив'янки з впливом фізичних факторів. Необхідно розпитати хворого про його дієту, що допоможе виявити продукти, які містять у великій кількості натуральні саліцилати (цитрусові, кісточкові фрукти, ягоди, томати, перець, чай, м'ята, мед тощо), консерванти (бензоати, сульфіти), барвники, натуральні аміни.

З анамнезу можна з'ясувати, чи не захоплюється хворий безконтрольним прийманням таких препаратів, як анальгетики або вітамінні добавки, що можуть містити аспірин чи барвники.

Обстеження хворих із хронічними кропив'янкою й ангіоневротичним набряком має бути всебічним і охоплювати:

- а) визначення антиядерних і антитиреоїдних аутоантитіл;
- б) визначення кріоглобулінів і холодкових аглютинінів;
- в) визначення рівня С3 і С4;

- г) розгорнутий аналіз крові (анемія — СЧВ, лімфопенія — СЧВ, еозинофілія — паразитарна інфекція);
- д) визначення ШОЕ і С-реактивного білка (уртикарний васкуліт);
- е) виявлення вірусу гепатиту В та EBV;
- є) функціональні печінкові проби;
- ж) аналіз калу (гельмінти, дисбактеріоз);
- з) рентгенографія грудної клітки;
- и) біопсія шкіри за підозри на уртикарний васкуліт;
- і) аналіз сечі.

Необхідно проводити диференціальну діагностику кропив'янки зі свербіжем (пруриго), що іноді ототожують зі стійкою хронічною кропив'янкою; мастоцитозом (пігментна кропив'янка); багатоформною ексудативною еритемою (синдром Стівенса—Джонсона); дерматозом Дюринга; паразитарними захворюваннями шкіри (короста, демодекоз) і деякими іншими шкірними захворюваннями.

Набряк Квінке диференціюють від мікседеми, дерматоміозиту, компресійного синдрому середостіння, природженої слоновості (синдром Мейжа). Нерідко за набряк Квінке помилково вважають патологічні стани (захворювання серцево-судинної системи, хронічні захворювання нирок), які перебігають із дифузною пастозністю й набряками, на що потрібно зважати під час встановлення діагнозу.

Ідеальним варіантом лікування кропив'янки й ангіоневротичного набряку є елімінація або уникнення причинного агента, якщо його виявлено. Зазвичай це стосується тих форм захворювання, в етіології яких визначальну роль відіграють продукти, лікарські засоби, інгаляційні алергени, а також інші речовини, з якими контактує хворий.

Необхідно пам'ятати, що ненаркотичні анальгетики й нестероїдні протизапальні засоби мають перехресні властивості. Тому якщо в хворих причиною розвитку кропив'янки є будь-який препарат із зазначених вище груп, то етіотропне лікування буде зводитися до елімінації наступних препаратів: анальгін, пенталгін, баралгін, андипал, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, цитрамон, седалгін, аскофен, бутадіон, бруфен, ібупрофен, вольтарен, індометацин, метиндол, пресоцил. Відомо також, що в багатьох продуктах містяться природні саліцилати, які можуть спричинювати розвиток кропив'янки в таких хворих. Такі продукти необхідно вилучити з раціону. До них належать малина, полуниця, суніця, виноград, яблука, вишня, персики, морелі, сливи, томати, картопля, морква, огірки. Крім того, таким хворим варто уникати вживати продукти, для виготовлення яких використовують саліцилати.

Відомо, що більше ніж у 50 % хворих із кропив'янкою й ангіоневротичним набряком, незважаючи на всебічне клінічне й лабораторне обстеження, виявити причину захворювання не вдається. Нерідко в таких випадках за підозри на продукти призначають *елімінаційні дієти*. Вони можуть бути застосовані як терапевтичний чи діагностичний інструмент.

Існують різні підходи до проведення елімінаційних дієт. Наведемо опис однієї з них у викладенні В.І. Пицького й співавторів (1999).

Хворого з ознаками кропив'янки госпіталізують і призначають повне голодування протягом 3—5 діб із прийманням води до 1,5 л на добу, щоденні очисні клізми, дворазовий душ, легку фізичну зарядку. Перед голодуванням — одноразово сольове проносне (наприклад карловарська сіль — 1ст. ложка на 1/2 склянки води кімнатної температури, магнію сульфат — 30 г солі на 1/2 склянки теплої води тощо). Варто пам'ятати про протипоказання щодо призначення голодування.

Абсолютні протипоказання:

- 1) туберкульоз у стадії загострення;
- 2) захворювання крові;
- 3) сепсис;
- 4) злоякісні пухлини.

Відносні протипоказання:

- 1) супутні гострі запальні процеси (гостра або хронічна пневмонія, гнійний обструктивний бронхіт, ангіна, ГРВІ тощо);
- 2) недостатність кровообігу, ниркова недостатність, захворювання ендокринної і гепатобіліарної систем у стадії декомпенсації;
- 3) загострення психічних захворювань;
- 4) вагітність і період лактації;
- 5) гормонозалежність.

Елімінаційну пробу оцінюють за даними клінічного огляду. У разі позитивного ефекту елімінації зникають або стають менш вираженими симптоми захворювання, припиняються нові висипання.

На тлі зникнення або послаблення ознак захворювання можна розпочати проведення провокаційних проб для виявлення продукту, що зумовлює кропив'янку.

Рацион хворий розпочинає з одного виду продукту, що вживає вранці натще в кількості 100 г і далі — по 200 г 4 рази на день протягом 2 діб. Через кожні 2 доби до раніше призначеного продукту додають новий (у чистому вигляді) на 2 доби, при цьому щоразу вранці натще проводять провокаційний пероральний тест із новопризначеним продуктом. Починають дослідження з овочів,

наприклад із картоплі, потім через 2 доби додають моркву, надалі — кисломолочні продукти, хлібні вироби, яловичину, рибу, курку або яйце; і в останню чергу досліджують ті продукти, що за даними анамнезу зумовлювали загострення захворювання. Поява свіжих висипань у вигляді пухирів після вживання досліджуваного продукту підтверджує його етіологічну значущість в розвитку кропив'янки. У той день призначають голодування, питний режим, очисні клізми без застосування медикаментів. Уранці наступного дня після зникнення висипань ставлять провокаційний пероральний тест з іншим, новим, раніше не досліджуваним продуктом. У цьому разі в наступні 2 доби дозволяється вживати раніше досліджувані та добре переносимі продукти зі знову введеними. Отже, у стаціонарі підбирають 7—8 видів продуктів (картопля, морква, хліб, молоко, яловичина, риба тощо), а інші — за цим самим принципом — в амбулаторних умовах із залученням нових продуктів не частіше одного разу в 3 дні. У разі виявлення причинних продуктів вони (а також усі інші продукти, що мають із ними перехресні властивості) мають бути вилучені (еліміновані) із дієти хворого. Під час проведення елімінаційної дієти й особливо в разі оцінювання її результатів надзвичайно важливо враховувати наявність у продуктах саліцилатів, барвників і консервантів.

За наявності протипоказань щодо проведення голодування призначають інші варіанти елімінаційної дієти, наприклад: варіант № 1 — відварна яловичина з бульйоном і хліб або варіант № 2 — кисломолочні продукти і хліб. Такі елімінаційні дієти призначають на триваліший термін (7—10 днів) і вони супроводжуються тими самими процедурами, що й повне голодування.

Якщо припускають, що кропив'янку спричинює лікарський препарат, відміняють усю планову медикаментозну терапію, призначають голодування протягом 1—3 діб, сольове проносне (одноразово), очисні клізми (2 рази на день) протягом 3 днів і душ 2 рази на день, приймання води — 2 л на добу.

У разі розвитку кропив'янки й ангіоневротичного набряку на парентеральне введення лікарського препарату (як і інших реакцій) показано, якщо можливо, накладення джгута вище від місця ін'єкції й обколювання його розчином адреналіну (0,1 % по 0,5 мл підшкірно).

У разі встановлення причинного лікарського препарату його та інші речовини, що мають із ним перехресні властивості, необхідно заборонити вводити таким хворим. Дуже важливо пам'ятати, що надалі в такого хворого призначення будь-яких лікарських засобів має бути дуже обережним, суворо за життєвими показаннями, після

попереднього алергологічного обстеження, не допускаючи при цьому поліпрагмазії.

Патогенетична терапія хворих із кропив'янкою й ангіоневротичним набряком включає призначення антигістамінних препаратів.

Антигістамінні препарати призначають до одержання терапевтичного ефекту переважно тим хворим, у яких не вдається встановити причину захворювання, а отже й провести елімінаційну терапію. За наявності висипань, що спричинюють сильний свербіж (наприклад при холінергічній кропив'янці), можливе призначення антигістамінних препаратів I покоління на ніч. Серед антигістамінних препаратів II покоління протисверблячий ефект найвираженіший у цетиризину й лоратадину. Установлено виражену ефективність ципрогептидину при кропив'янці до холоду. Цетиризин, пригнічуючи алергічну реакцію у ранню й пізню фазу, виявився високо ефективним під час лікування кропив'янки й ангіоневротичного набряку, індукованих механічним тисненням. Варто пам'ятати про значні індивідуальні межі щодо ефективності антигістамінних препаратів.

Під час лікування хворих із хронічними кропив'янкою (зокрема до холоду) і ангіоневротичним набряком можливий вираженіший терапевтичний ефект у разі комбінованого призначення H_1 -, H_2 -блокаторів гістамінових рецепторів (серед останніх — ранітидин, циметидин, фоматидин).

При хронічній кропив'янці, що супроводжується вираженим психоемоційним стресом, ефект отримано в разі призначення доксеміну — трициклічного антидепресанта з властивостями блокатора H_1 -рецепторів гістаміну. Можливе призначення препаратів, що стабілізують мембрану тканинних базофілів (лаброцитів), наприклад кетотифену.

За даними різних авторів, у 90 % хворих із хронічними кропив'янкою й ангіоневротичним набряком відзначено належний терапевтичний ефект у разі призначення кортикостероїдів (20—40 мг на день *per os*). Ці препарати зазвичай використовують нетривалий час і відмінюють поступово, контролюючи уртикарний процес.

Хворим із хронічними кропив'янкою й ангіоневротичним набряком за максимальної можливості варто уникати факторів, які потенціюють захворювання, таких як зловживання алкоголем, перегрівання, переохолодження, емоційні стреси, приймання ацетилсаліцилової кислоти (аспірину).

Зважаючи на останні дані про те, що кропив'янка й ангіоневротичний набряк можуть ґрунтуватися на аутоімунному процесі, у таких хворих успішно було застосовано плазмаферез.

Хворим, у яких кропив'янка й ангіоневротичний набряк перебігають тяжко й супроводжуються системними реакціями, варто порекомендувати мати при собі індивідуальний шприц із 0,1 % розчином адреналіну для надання швидкої самопомоги.

У тих випадках, коли кропив'янка й ангіоневротичний набряк розвиваються на основі алергійних реакцій на побутові й пилові алергени, проведення постійної ефективної етіотропної (елімінаційної) терапії утруднене. Таким хворим у фазу ремісії можна рекомендувати проведення специфічної імунотерапії.

При кропив'янці й ангіоневротичному набряку, що супроводжуються явищами анафілактичного шоку, вводять 0,5 мл 0,1 % розчину мезатону підшкірно, 1 мл норадреналіну підшкірно, кортикостероїди (внутрішньовенно 75—125 мг гідрокортизону або 30—60 мг преднізолону).

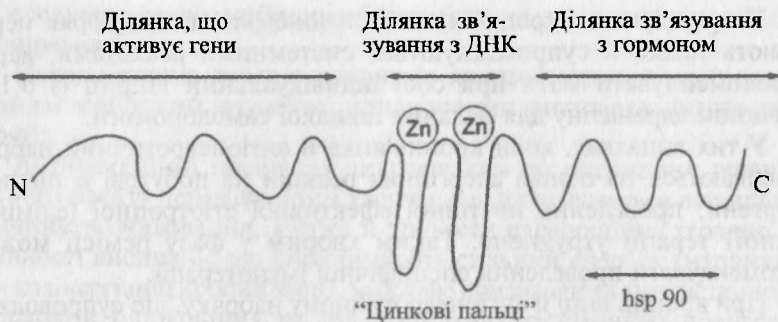
РОЗДІЛ 45. МЕХАНІЗМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЕФЕКТУ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

Гормони кіркової речовини надниркових залоз — кортикостероїди — давно застосовують у лікуванні імунозалежної патології: гострого й хронічного кризу відторгнення пересаджених органів, аутоімунних та алергійних захворювань. На сьогодні поява на фармакологічному ринку топічних кортикостероїдів (насамперед інгаляційних) революціонізувала підходи до лікування БА й алергійного риніту.

Саме в останні роки з'явилася безліч нових фундаментальних даних, що поглибили розуміння молекулярних механізмів, за допомогою яких кортикостероїди, зокрема глюкокортикоїди, пригнічують розвиток імунозалежного запалення. Розгляд деяких механізмів протизапального ефекту глюкокортикоїдів почнемо з рецепторів до них.

РЕЦЕПТОРИ ДО ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

Відомо, що кортикостероїди пасивно проникають крізь клітинну мембрану й зв'язуються з глюкокортикоїдним рецептором цитоплазми клітини. Нині відкрито лише один клас глюкокортикоїдних рецепторів, які містяться в клітинах різних тканин.



Мал. 78. Структура глюкокортикоїдного рецептора

З'ясовано, що найбільша кількість глюкокортикоїдних рецепторів наявна на епітеліальних клітинах дихальних шляхів і ендотеліальних клітинах бронхіальних судин.

Структурно глюкокортикоїдний рецептор складається з кількох частин (доменів), кожна з яких виконує власну функцію (мал. 78). Та частина молекули глюкокортикоїдного рецептора, що зв'язується з гормоном, розміщена в С-кінцевій ділянці. У середній частині глюкокортикоїдного рецептора є два пальцеподібних відростки, роль яких полягає в зв'язуванні з ядерною ДНК клітини-мішені. Кожний із цих відростків сформований молекулою цинку, зв'язаною з чотирма цистеїновими залишками, що одержали образну назву «цинкові пальці».

Функція N-кінцевої частини молекули глюкокортикоїдного рецептора — зв'язування з факторами транскрипції й активації генів після вбудовування комплексу рецептор — гормон у ядерну ДНК. Активація генів сприяє реалізації клітиною специфічних кортикостероїдних ефектів.

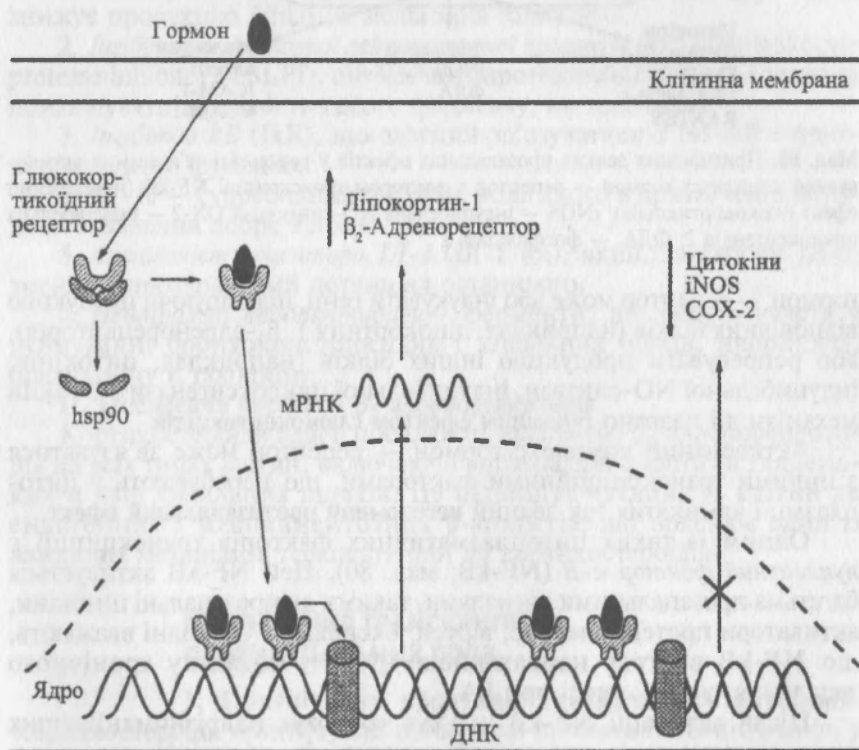
Таким чином, у глюкокортикоїдного рецептора можна виокремити три основні функції:

1. Зв'язування гормону.
2. Зв'язування з певними ділянками ДНК (фіксація).
3. Активація генів.

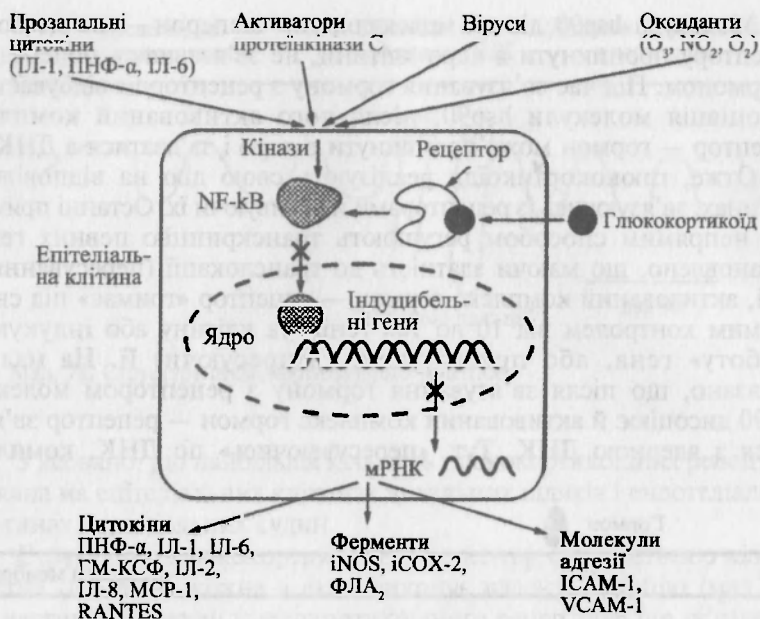
Неактивований глюкокортикоїдний рецептор (не зв'язаний із гормоном) належить до білкового комплексу, що складається з молекули білка теплового шоку з молекулярною масою 90 кД (hsp90), білка під назвою імунофілін і декількох білків, що справляють інгібіторну дію на глюкокортикоїдний рецептор.

Молекула hsp90 діє як молекулярний шаперон — не дозволяє рецептору проникнути в ядро клітини, не зв'язавшись попередньо з гормоном. Під час зв'язування гормону з рецептором відбувається дисоціація молекули hsp90, після чого активований комплекс рецептор — гормон може проникнути в ядро і зв'язатися з ДНК.

Отже, глюкокортикоїди реалізують свою дію на відповідних клітинах, зв'язуючись із рецепторами й активуючи їх. Останні прямим або непрямим способом регулюють транскрипцію певних генів. Установлено, що маючи здатність до транслокації (пересування) в ядрі, активований комплекс гормон — рецептор «тримає» під своїм прямим контролем від 10 до 100 генів на клітину або індукуючи «роботу» гена, або пригнічуючи (репресуючи) її. На мал. 79 показано, що після зв'язування гормону з рецептором молекула hsp90 дисоціює й активований комплекс гормон — рецептор зв'язується з ядерною ДНК. Тут, «пересуваючись» по ДНК, комплекс



Мал. 79. Класична модель дії глюкокортикоїдів (геномний ефект)



Мал. 80. Пригнічення деяких прозапальних ефектів у результаті зв'язування активованого комплексу гормон — рецептор з фактором транскрипції NF-kB (негеномний ефект глюкокортикоїдів): iNOS — індукційна NO-синтаза; iCOX-2 — індукційна циклооксигеназа 2; ФЛА₂ — фосфоліпаза 2

гормон — рецептор може або індукувати гени, підвищуючи продукцію відповідних білків (наприклад, ліпокортину 1, β_2 -адренорецепторів), або репресувати продукцію інших білків (наприклад, цитокінів, індукційної NO-синтази, індукційної циклооксигенази 2). Такий механізм дії названо **геномним ефектом глюкокортикоїдів**.

Активованій комплекс гормон — рецептор може зв'язуватися з іншими транскрипційними факторами, що перебувають у цитоплазмі, і «вмикати» так званий **негеномний протизапальний ефект**.

Одним із таких цитоплазматичних факторів транскрипції є **нуклеарний фактор κ -B (NF-kB)** (мал. 80). Цей NF-kB активується багатьма прозапальними сигналами, такими як прозапальні цитокіни, активатори протеїнкінази C, віруси, оксиданти. Сьогодні вважають, що NF-kB відіграє найважливішу роль у розвитку хронічного запалення, у тому числі при БА.

Після активації NF-kB індукує «роботу» найрізноманітніших генів, зокрема генів прозапальних цитокінів, хемокінів, запальних ферментів, адгезивних молекул і запальних рецепторів. Активованій

комплекс глюкокортикоїдний рецептор — гормон, зв'язуючись із NF- κ B, не дозволяє йому фіксуватися в ядерній ДНК, що пригнічує розвиток різних аспектів запалення (**негеномний ефект глюкокортикоїдів**).

Сьогодні прийнято вважати, що протизапальний ефект глюкокортикоїдів зумовлений двома механізмами:

- а) посиленням транскрипції протизапальних генів;
- б) пригніченням транскрипції прозапальних генів.

ПОСИЛЕННЯ ТРАНСКРИПЦІЇ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ГЕНІВ

I. Посилення синтезу протизапальних білків. Кортикостероїди пригнічують запалення, посилюючи синтез протизапальних білків. До них належать:

1. *Лінокортин 1*, що пригнічує активність фосфоліпази A_2 і, отже, знижує продукцію ліпідних медіаторів запалення.

2. *Інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази* (secretory leukocyte protease inhibitor — SLPI), що має антипротеазну активність і здатний пригнічувати активність такого ферменту, як триптаза.

3. *Інгібітор κ B* (I κ B), що здатний зв'язуватися з NF- κ B і пригнічувати його функцію.

4. *ІЛ-10* — супресивний цитокін, роль якого в пригніченні імунного запалення добре відома.

5. *Антагоніст рецептора ІЛ-1* (ІЛ-1 Ra), який, зв'язуючи ІЛ-1, зменшує прозапальний потенціал останнього.

6. *Нейтральні ендонуклеотидази* — ферменти, що беруть участь у руйнуванні бронхоконстрикторів і запальних білків, наприклад, брадикініну й тахікініну.

II. Посилення експресії β_2 -адренорецепторів.

Кортикостероїди вдвічі посилюють експресію β_2 -адренорецепторів на всіх типах клітин, включаючи епітеліальні й клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів. Це підвищує чутливість клітин до ендогенних і медикаментозних β -агоністів, що пояснює один із важливих механізмів терапевтичної дії кортикостероїдів.

ПРИГНІЧЕННЯ ТРАНСКРИПЦІЇ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ГЕНІВ

I. Пригнічення продукції прозапальних цитокінів.

Кортикостероїди пригнічують продукцію прозапальних цитокінів, у тому числі декількох хемокінів, що беруть участь у розвитку імунного (алергійного) запалення. До них належать:

- 1) ІЛ-1;
- 2) ПНФ- α ;
- 3) ГМ-КСФ;
- 4) ІЛ-2 (пригнічується за рахунок попереднього зв'язування з АР-1);
- 5) ІЛ-3;
- 6) ІЛ-4;
- 7) ІЛ-5;
- 8) ІЛ-6;
- 9) ІЛ-11;
- 10) ІЛ-8 (пригнічується за рахунок попереднього зв'язування NF- κ B);
- 11) RANTES (пригнічується за рахунок попереднього зв'язування NF- κ B);
- 12) MCP-1;
- 13) MCP-3;
- 14) еотаксин.

Існує лише один прозапальний цитокін, секреція якого посилюється під впливом глюкокортикоїдів (у тому числі під впливом інгаляційних глюкокортикоїдів у дихальних шляхах). Це ІЛ-12, що посилює функцію Th1, продукцію ними γ -ІНФ і як наслідок пригнічує активність Th2.

II. Інгібування запальних ферментів. Під впливом кортикостероїдів інгібуються наступні запальні ферменти:

1. *Нитрогену оксид NO.* Відомо, що NO синтезується в клітинах під впливом NO-синтази. Утворений NO справляє виражену прозапальну дію: збільшується тканинний кровотік, ексудація плазми, посилюється проліферація Th2, збільшується хемотаксис еозинофілів. Глюкокортикоїди гальмують індукцію NO-синтази і тим самим знижують кількість NO.

2. *Індуцибельна циклоксигеназа 2.*

3. *Фосфоліпаза A₂.*

4. *Ендотелін I.*

III. Вплив на клітинні рецептори. Кортикостероїди пригнічують експресію рецептора NR, що, зв'язуючись із субстанцією P, реалізує запальний ефект останньої.

Кортикостероїди посилюють продукцію розчинної форми рецептора до ІЛ-1 (так званий рецептор II типу — ІЛ-ІІІ). Зв'язуючись із ІЛ-1, цей рецептор знижує прозапальний потенціал останнього.

IV. Вживання клітин. Стероїди істотно скорочують тривалість життя таких клітин, як еозинофіли. Це пов'язано з пригніченням

під впливом стероїдів продукції ІЛ-5 і ГМ-КСФ, що призводить до загибелі еозинофілів за механізмами апоптозу.

Крім того, кортикостероїди посилюють продукцію специфічних ендонуклеаз, які також беруть участь у руйнуванні еозинофілів і тканинних базофілів, зокрема в дихальних шляхах.

V. Пригнічення експресії молекул адгезії. Під впливом кортикостероїдів пригнічується експресія на епітеліальних клітинах і моноцитах таких молекул адгезії, як ICAM-1 (міжклітинна адгезивна молекула 1) і E-селектин. Оскільки відомо, що адгезивні молекули відіграють головну роль у міграції клітин запалення до зон запалення, стає очевидною важливість пригнічення експресії молекул адгезії в механізмах протизапального ефекту кортико-стероїдів.

ВПЛИВ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА ФУНКЦІЮ КЛІТИН-МІШЕНЕЙ У ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХАХ

Сумарний ефект інгаляційних кортикостероїдів на функцію клітин-мішеней зображено на мал. 81. Розглянемо їхній вплив на кожний вид клітин.

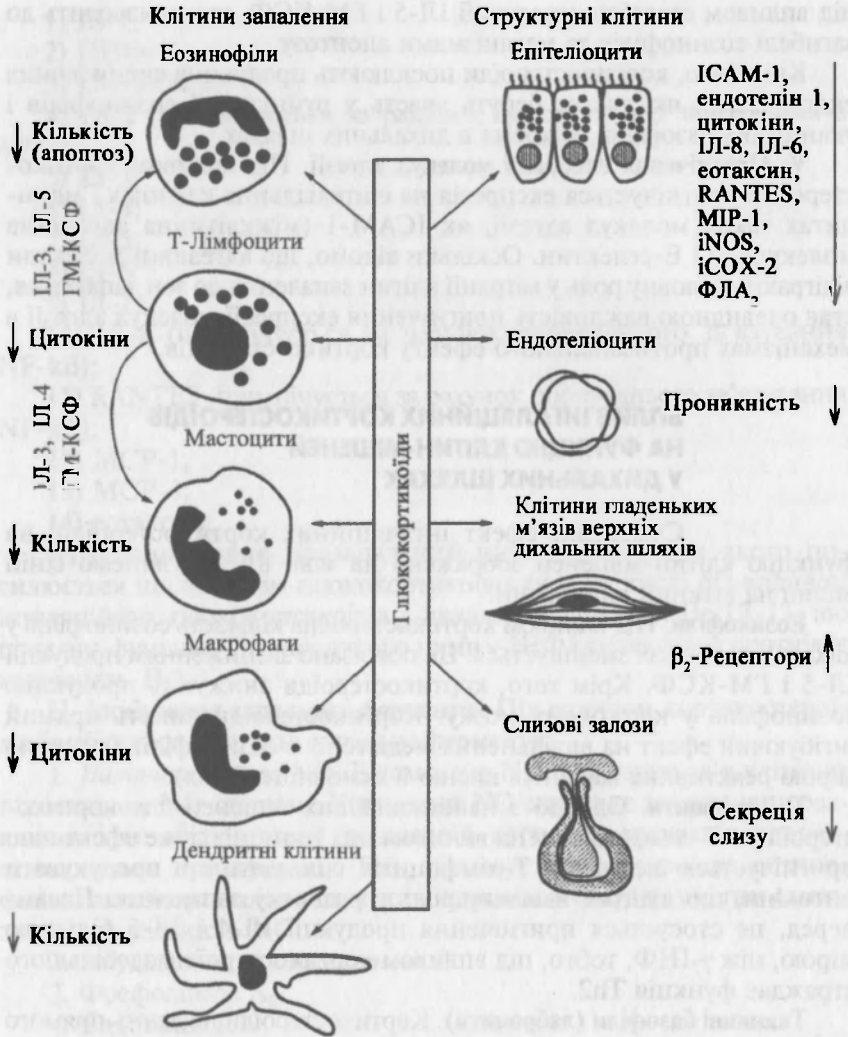
Еозинофіли. Під впливом кортикостероїдів кількість еозинофілів у дихальних шляхах зменшується. Це пов'язано зі зниженням продукції ІЛ-5 і ГМ-КСФ. Крім того, кортикостероїди знижують продукцію еозинофілів у кістковому мозку. Кортикостероїди чинять прямий інгібуючий ефект на вивільнення медіаторів з еозинофілів (меншою мірою реактивних варіантів кисню й основного білка).

T-Лімфоцити. Однією з найважливіших мішеней для кортикостероїдів є T-лімфоцити. Під впливом цих гормонів дуже ефективно пригнічується активація T-лімфоцитів і їх здатність продукувати цитокіни, що відіграє важливу роль у розвитку запалення. Насамперед, це стосується пригнічення продукції ІЛ-4 і ІЛ-5 більшою мірою, ніж γ -ІНФ, тобто, під впливом кортикостероїдів здебільшого страждає функція Th2.

Тканинні базофіли (лаброцити). Кортикостероїди не дають прямого інгібуючого ефекту на вивільнення медіаторів із тканинних базофілів легень. Однак за тривалого приймання інгаляційних кортикостероїдів кількість тканинних базофілів у слизовій оболонці дихальних шляхів імовірно зменшується.

Припускають, що це пов'язано з пригніченням продукції ІЛ-4 і ІЛ-3.

Макрофаги. Кортикостероїди пригнічують вивільнення цитокінів з альвеолярних макрофагів, зокрема ІЛ-1.



Мал. 81. Дія кортикостероїдів на функцію клітин-мішеней (пояснення в тексті)

Водночас продукція ІЛ-10 посилюється.

Дендритні клітини. Відомо, що дендритні клітини, які локалізуються в епітелії дихальних шляхів, є надзвичайно активними АПК. Вони поглинають алерген, процесують його до пептидів і презентують пептид за допомогою молекул ГКГ класу II для роз-

пізнання Т-лімфоцитам. Топічні стероїди ймовірно зменшують кількість дендритних клітин у слизовій оболонці не лише бронхів, а й порожнини носа.

Для інгаляційних кортикостероїдів мішенями є не лише клітини запалення, а й структурні клітини.

Епітеліальні клітини. Епітеліоцити — важливе джерело запальних медіаторів у дихальних шляхах при БА, що можуть підтримувати й посилювати процес запалення. Кортикостероїди пригнічують продукцію епітеліальними клітинами таких важливих хемоатрактантів, як ІЛ-8, RANTES, еотаксин, MIP-1, GM-CSF.

Відомо, що у видихуваному хворим на БА повітрі підвищений вміст нітрогену оксиду. Це пов'язано з тим, що в епітеліальних клітинах дихальних шляхів посилена функція індукцибельної NO-синтази. Під впливом інгаляційних кортикостероїдів пригнічується активність NO-синтази і знижується рівень нітрогену оксиду.

Крім того, під впливом кортикостероїдів гальмується продукція інших запальних білків в епітеліальних клітинах, включаючи індукцибельну циклоксигеназу 2 (COX-2), фосфоліпазу A₂ (ФЛА₂), ендотелін 1. Також знижується експресія молекул адгезії ICAM-1.

Таким чином, епітеліальні клітини дихальних шляхів є найважливішою мішенню для інгаляційних кортикостероїдів, за рахунок чого реалізується протизапальний потенціал останніх.

Клітини ендотелію. Стероїди пригнічують мікросудинну проникність на рівні посткапілярних венул епітеліальних клітин. Передбачають, що це пов'язано з впливом стероїдів на синтез білка, який одержав назву вазокортину.

Крім того, знижується експресія молекул адгезії ICAM-1.

Клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів. Під впливом інгаляційних кортикостероїдів посилюється експресія β₂-адренорецепторів на клітинах гладеньких м'язів дихальних шляхів, що відповідно призводить до зниження потреби у використанні агоністів цих рецепторів і є наслідком інгаляційного застосування кортикостероїдів. Цей ефект супроводжується підвищенням пікової швидкості видиху й утримується тривалий час.

Слизіві залози. Під впливом інгаляційних кортикостероїдів пригнічується секреція слизу зі слизових залоз дихальних шляхів. Вважають, що це не прямий ефект кортикостероїдів, а наслідок дії останніх на зниження вмісту запальних медіаторів, які стимулюють секрецію слизу.

ТКАНИННА ГІПЕРРЕАКТИВНІСТЬ

Оскільки кортикостероїди зменшують вираженість алергійного запалення, то вони ефективні в пригніченні не лише алерген-специфічної, а й неспецифічної тканинної (зокрема бронхіальної) гіперреактивності, яка настає через декілька тижнів після початку приймання топічних кортикостероїдів і проявляється зниженням чутливості до інгаляції гістаміну, метахоліну, брадикініну, аденозину, сульфурі (IV) оксиду, подразливого диму, холодного повітря.

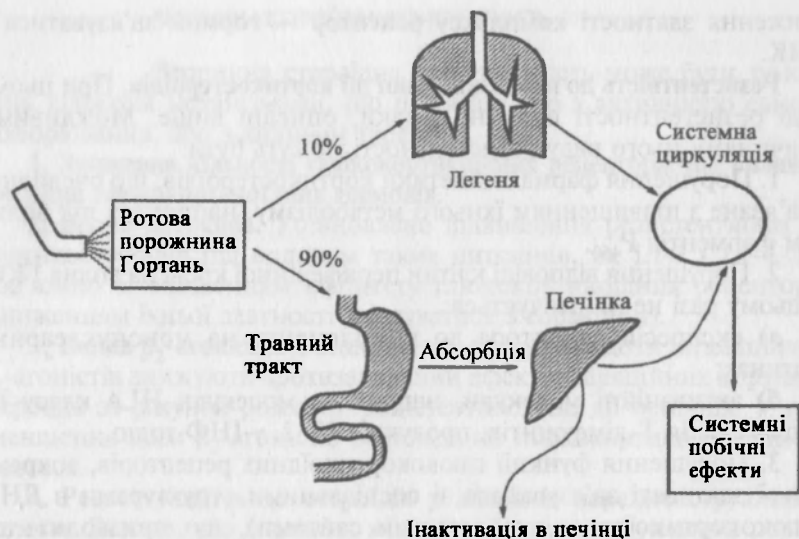
Перелічені вище ефекти інгаляційних кортикостероїдів є серйозним обґрунтуванням їхнього топічного застосування в комбінації з агоністами β_2 -адренорецепторів при БА. На сьогодні глюкокортикоїди — найефективніші протиастматичні фармакологічні засоби. Їх клінічна дія полягає в пригніченні ранньої (за досить тривалого використання) і пізньої фаз алергійної відповіді, поліпшенні показників функції зовнішнього дихання, зниженні потреби в β_2 -агоністах, гальмуванні неспецифічної бронхіальної гіперреактивності, зменшенні частоти загострень захворювання й у запобіганні (до деякої міри) необоротним змінам у бронхах і легенях.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ І МОЖЛИВОСТІ ЗНИЖЕННЯ ЇХ СИСТЕМНОЇ ДІЇ

Фармакокінетика топічного (інгаляційного) кортикостероїду визначається співвідношенням частки препарату, що впливає на повітропровідні шляхи, з тією, що справляє системну дію. Тому найкращі властивості мають інгаляційні глюкокортикоїди, що справляють сильну місцеву дію, мають низьку системну біодоступність заковтування частини препарату, швидкий метаболізм і кліренс кровообігу стероїду, який надходить до системи. На мал. 82 зображено схему етапів фармакокінетики інгаляційних стероїдів. Як видно з малюнка, значна частина препарату (80—90 %), який інгалюють, осідає в порожнині рота й гортані, а потім заковтується і після проходження крізь печінку надходить до системи кровообігу. Сама частка заковтуваного препарату може бути значно зменшена шляхом використання спейсерів, дозованих інхалерів, полоскання порожнини рота.

Метаболізм препарату під час первинного його проходження крізь печінку — найважливіший фактор послаблення системної дії кортикостероїду.

Близько 10 % інгаляційного кортикостероїду надходить у дихальні шляхи, звідки він також може проникнути в систему кровообігу (не



Мал. 82. Етапи, що визначають фармакокінетику інгаляційних стероїдів

занаючи метаболізму в печінці). У міру зменшення частки речовини, що абсорбується через травний тракт, більшого значення в справлянні системного впливу набуває частка препарату, що потрапляє до загального кровотоку з легеневої тканини.

МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

Відомо, що деяка частина популяції резистентна до протизапальної дії кортикостероїдів навіть при введенні їх у значних дозах. Це встановлено при різних імунозалежних захворюваннях, у тому числі при БА. У наш час розрізняють первинну й вторинну резистентність до впливу кортикостероїдів.

ПЕРВИННА СТЕРОЇДНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Родинна ГКС-резистентність характеризується високим рівнем кортизолу без ознак синдрому Кушінга, високим рівнем кортикотропіну (АКГ), артеріальною гіпертензією з гіпокаліємією, надлишком андрогенів. У таких хворих виявлено зниження афінитету глюкокортикоїдних рецепторів до кортизолу, зменшення кількості глюкокортикоїдних рецепторів, підвищення їхньої термолабільності,

зниження здатності комплексу рецептор — гормон зв'язуватися з ДНК.

Резистентність до протизапальної дії кортикостероїдів. При цьому виді резистентності відсутні ознаки, описані вище. Можливими причинами цього виду резистентності можуть бути:

1. Порушення фармакокінетики кортикостероїдів, що очевидно, пов'язане з підвищенням їхнього метаболізму, наприклад під впливом ферментів Р₄₅₀.

2. Порушення відповіді клітин периферійної крові на вплив ГКС. У цьому разі не пригнічується:

а) експресія рецептора до комплементу на мононуклеарних клітинах;

б) активаційні молекули, наприклад молекули HLA класу II; проліферація Т-лімфоцитів, продукція ІЛ-2, γ -ІНФ тощо.

3. Порушення функції глюкокортикоїдних рецепторів, зокрема їхньої здатності зв'язуватися зі спеціальними структурами в ДНК (глюкокортикоїдрозпізнавальними сайтами), що призводить до порушення наступного етапу активації генів.

4. Взаємодія глюкокортикоїдних рецепторів із транскрипційними факторами. Уже згадувалося, що крім геномного ефекту кортикостероїдів, що реалізується після зв'язування активованого комплексу рецептор — гормон із ДНК, виділяють також і негеномний ефект. Він зумовлений зв'язуванням комплексу рецептор — гормон із транскрипційними факторами, що містяться в цитоплазмі клітини. Одним із них є NR- κ B. Транскрипційні фактори, приймаючи сигнал від різних індукторів (див. мал. 80), здатні активувати гени, що призводить до вироблення значної кількості прозапальних речовин. Іншим відомим цитоплазматичним транскрипційним фактором, крім NR- κ B, є AP-1 — активатор білка 1, що активується під впливом, (наприклад, ПНФ- α). Після активації транскрипційний фактор AP-1 здатний зв'язуватися з ДНК клітини й активувати ген колагенази. У свою чергу колагеназа сприяє прискоренню продукції колагену, що може завершитися розвитком склерозу хворого органа.

Активованій комплекс рецептор — гормон, зв'язуючись з AP-1, блокує його й у такий спосіб запобігає наступному зв'язуванню AP-1 із ДНК і транскрипції гена колагенази. Установлено, що за цього виду кортикоїдної резистентності може бути порушена здатність комплексу рецептор — гормон зв'язуватися з AP-1.

ВТОРИННА СТЕРОЇДНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Вторинна стероїдна резистентність може бути зумовлена кількома механізмами, що пов'язані або з активністю самого захворювання, або з впливом терапії.

1. Зниження кількості глюкокортикоїдних рецепторів під впливом уведення глюкокортикоїдних гормонів.

2. Вплив цитокінів. Установлено підвищення резистентності до кортикостероїдів під впливом таких цитокінів, як ІЛ-2 і ІЛ-4. Це пов'язано зі зниженням афінітету глюкокортикоїдних рецепторів (зниженням їхньої здатності зв'язуватися з гормоном).

3. Вплив β_2 -агоністів. Установлено, що високі дози інгаляційних β_2 -агоністів знижують протизапальний ефект інгаляційних кортикостероїдів за рахунок розвитку резистентності до дії останніх. У разі зменшення дози β_2 -агоністів відповідь на глюкокортикоїди відновлюється.

4. Резистентність до стероїдів у жінок із передменструальною астмою. Відомо, що в деяких жінок у передменструальний період посилюються симптоми БА, причому це супроводжується зниженням ефекту кортикостероїдних гормонів навіть у разі введення їх у високих дозах. Водночас зберігається відповідь на прогестерон. Вважають, що в цьому разі має місце певна конкуренція між глюкокортикоїдами й жіночими статевими гормонами (прогестероном і естрогеном) за рахунок зв'язування з ГКС-рецепторами, оскільки останні структурно дуже подібні до рецепторів жіночих статевих гормонів.

5. Вплив вірусної інфекції. Вважають, що стероїдна резистентність може бути наслідком вірусної інфекції, оскільки остання, як відомо, є активатором транскрипційних факторів. Активовані вірусною інфекцією транскрипційні фактори здатні уникати блокувальної дії кортикостероїдів.

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ В ТАКТИЦІ ВИКОРИСТАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Спочатку інгаляційні кортикостероїди було запропоновано для лікування хворих на БА як препарати, за допомогою яких передбачалося знизити дозу системних кортикостероїдів. Однак незабаром було доведено їх ефективність і визнано препаратами першої лінії в базисній терапії хворих на БА тяжкого й середнього ступеня, а також тяжкого й середньотяжкого алергійного й неалергійного риніту.

Нині існує декілька груп глюкокортикоїдів для інгаляційної терапії (табл. 85).

При створенні топічних інгаляційних глюкокортикоїдів намагаються, щоб вони мали наступні властивості:

- а) високу ліпофільність;
- б) низьку гідрофільність;
- в) високу спорідненість до глюкокортикоїдних рецепторів.

Наявність зазначених властивостей забезпечує ефективніший фармакологічний профіль препарату, що характеризується:

- 1) підвищеним проникненням і накопиченням у тканині легенів;
- 2) створенням депо в ліпідних структурах легенів з поступовим виділенням препарату;
- 3) пролонгованою взаємодією з глюкокортикоїдними рецепторами.

Крім того, однією із найважливіших властивостей топічного глюкокортикостероїду, що визначають його ефективність, а також потенційну можливість давати системний ефект, є біодоступність. Вже зазначалося, що під біодоступністю розуміють ту частку топічного інгаляційного ГКС, що потрапляє в циркулюючу кров. Порівняльні дослідження показали, що найвищу ліпофільність, високу спорідненість до глюкокортикоїдних рецепторів і найменшу біодоступність має один із препаратів останнього покоління — флютиказону пропіонат. Це позначилося на клініці. Порівнюючи ефективність лікування БА за допомогою топічних інгаляційних глюкокортикоїдів, з'ясували, що найефективнішим виявився флютиказону пропіонат. На другому місці були бекламетазону дипропіонат і будезонід, що за ефективністю поступалися флютиказону пропіонату майже вдвічі. І нарешті, на третьому місці були триамцинолону ацетонід і флунісомід, що в свою чергу в 1,5 разу менш ефективні, ніж беклометазон і будезонід.

Таблиця 85. Кортикостероїди для інгаляційної терапії

| Генерична назва | Торгова назва |
|-----------------|--|
| Беклометазон | Альдецин, беклат, бекломет, бекотид, беклокорт-форте, беклофорт, беккодиск, беконазе, бекломет-назаль, гнадіон |
| Флунізолід | Інгакорт, синтарис |
| Будезонід | Пульмікорт, бенакорт, ринокорт |
| Триамцинолон | Азмакорт, назакорт |
| Флютиказон | Фліксотид, фліксоназе |

Більше того, рекомендовані дози для флютиказону пропіонату майже вдвічі менші, ніж для інших інгаляційних глюкокортикоїдів.

Більшість фахівців рекомендують інгаляційні кортикостероїди тим хворим на БА, що вже мають погребу в регулярному використанні інгаляційних β_2 -агоністів.

Більшість хворих на БА можуть починати лікування інгаляційними ГКС з дози 400 мг двічі на день і продовжувати таке лікування протягом принаймні 3 міс (вважають, що саме за такий період може бути досягнуто максимального ефекту). Після цього дозу інгаляційних кортикостероїдів необхідно знизити відповідно до звичайного графіка поступового зниження. Особливо слід зазначити важливість індивідуального підходу. В одних хворих стартова доза може бути нижчою від зазначеної, а в інших випадках може знадобитися комбіноване лікування пероральними й інгаляційними кортикостероїдами. У будь-якому разі дуже важливо встановити оптимальну легеневу функцію в кожного хворого індивідуально, з тим щоб використовувати її для контролю при оцінюванні ефективності лікування.

У перші роки застосування інгаляційних кортикостероїдів рекомендували починати лікування з низьких доз і поступово їх збільшувати, поки не буде досягнуто ефекту контролю над захворюванням.

Нині одним із сучасних принципів призначення інгаляційних кортикостероїдів є принцип «від значних стартових доз до низьких» (start high – go low). Підґрунтям цього підходу є сучасні знання про механізми дії стероїдів. Як згадувалося, стероїди активують глюкокортикоїдні рецептори, що діють як функціональні антагоністи транскрипційних факторів, які посилюють транскрипцію протизапальних генів. За наявності активного запалення дихальних шляхів значна кількість транскрипційних факторів зв'язується з глюкокортикоїдними рецепторами, за рахунок чого ефективність кортикостероїдів знижується, а в малих дозах вони не здатні контролювати запалення.

Призначення стероїдів у високих дозах блокує активацію транскрипційних факторів і вивільнює значну кількість глюкокортикоїдних рецепторів для реалізації протизапального ефекту. Після досягнення контролю над запаленням (клінічно проявляється поліпшенням стану хворого й зменшенням бронхолегеневої обструкції) його можна підтримувати малими дозами.

У разі призначення інгаляційних глюкокортикоїдів особливо важливі освітні програми для пацієнтів. Лікар повинен роз'яснити хворому сучасні погляди на патогенез запалення при БА і на цій підставі переконати хворого в необхідності регулярного й тривалого застосування інгаляційних препаратів.

Відомо, що зниження гіперреактивності бронхів настає у хворих у різні періоди після початку лікування (протягом декількох місяців) і залежить від стартового стану пацієнта і супутньої терапії. Важливо пам'ятати, що припинення приймання інгаляційних глюкокортикоїдів, як правило, призводить до рецидиву алергічного запалення, посилення гіперреактивності бронхів і вираженості симптомів БА.

Навпаки, адекватна за дозами й тривалістю застосування інгаляційна терапія глюкокортикоїдами здебільшого, особливо на ранніх стадіях захворювання, здатна справити виражений ефект і запобігти на довгі роки прогресуванню БА.

На думку фахівців, з огляду на фармакологічні властивості препаратів і їхню клінічну ефективність, підходи до призначення інгаляційних глюкокортикоїдів формулюють так:

1. Препаратом першої лінії є флутиказону пропіонат, зважаючи на сприятливіше співвідношення його ефективності й безпеки (наприклад, фліксотид).

2. У разі потреби призначення іншого інгаляційного глюкокортикоїду пропонують обрати беклометазону дипропіонат (наприклад, бекотид або беклофорт).

3. Якщо є обґрунтована необхідність заміни попереднього препарату, вважають за доцільне призначити будезонід (наприклад, будезонід міте або форте).

Водночас важливо пам'ятати про існування різної індивідуальної чутливості пацієнтів до інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів.

4. У разі досягнення контрольованого клінічного ефекту рекомендують підібрати мінімальну клінічно ефективну дозу і її дотримувати.

5. За умови незадовільного контролю за перебігом БА у хворих, які одержують середні дози інгаляційних глюкокортикоїдів, рекомендують замість збільшення їх дози додатково призначити селективний агоніст β_2 -адренорецептора тривалої дії — сальметерол.

Наступним сучасним принципом застосування інгаляційних кортикостероїдів є їх раннє призначення хворим на БА.

Сьгодні рекомендують призначати інгаляційні кортикостероїди тим хворим, у яких частота використання інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії перевищує три рази на тиждень. Більше того, деякі вчені вважають, що застосування інгаляційних кортикостероїдів виправдане з моменту найперших симптомів БА, оскільки вже в цей час у дихальних шляхах відзначається наявність запалення.

І нарешті, варто пам'ятати про важливість контролю за ефективністю застосування кортикостероїдів.

Сьогодні для цього пропонують застосовувати:

- 1) визначення концентрації нітрогену оксиду у видихуваному повітрі;
- 2) визначення наявності еозинофілів у мокротинні (у тому числі в мокротинні, яке штучно індукують у хворих);
- 3) визначення стану гіперреактивності дихальних шляхів;
- 4) визначення ПШВ;
- 5) зниження частоти нападів БА.

Під час уведення інгаляційних кортикостероїдів можливі наступні локальні побічні ефекти, вираженість яких залежить від дози, частоти застосування, системи доставки препарату.

1. Дисфонія — найчастіший локальний побічний ефект, що є зворотним і зустрічається в 1/3 хворих.

2. Кандидоз порожнини рота:

— частіше зустрічається у хворих, які вживають інгаляційні кортикостероїди понад 2 рази на день;

— частіше спостерігається в осіб літнього віку;

— запобігають шляхом використання спейсерів (спеціальних пристроїв, що полегшують доставку препарату) і полоскання порожнини рота після інгаляції.

3. Спорадичний кашель унаслідок подразнення верхніх відділів дихальних шляхів.

Можливі також системні побічні ефекти в разі застосування інгаляційних кортикостероїдів. Серед клінічно важливих виділяють наступні:

1) вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему (розвиток адреналової недостатності);

2) вплив на кісткову тканину (збільшення випадків переломів);

3) вплив на ріст (зниження зросту);

4) вплив на орган зору (катаракта, глаукома).

Щодо пероральних кортикостероїдів, то їх призначають лише за умови неефективності інших методів лікування, у тому числі інгаляційних кортикостероїдів у високих дозах. Лікування пероральними кортикостероїдами варто продовжувати лише в тому разі, якщо вдається істотно зменшити хронічну симптоматику або знизити частоту виникнення тяжких загострень. Тривала терапія пероральними кортикостероїдами при тяжкій астмі обмежена високим ризиком розвитку серйозних побічних ефектів. Хоча й рідко, але можливий розвиток недостатності надниркових залоз (у разі раптового припинення приймання препарату після тривалого вживання супресивних доз системних кортикостероїдів).

КОРОТКИЙ СЛОВНИК ІМУНОЛОГІЧНИХ ТЕРМІНІВ

Авідність (функціональний афінитет) — 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.

Алель — варіант поліморфного гена, наявний у даному конкретному локусі.

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.

Алотип — алельний варіант антигену, який через присутність не в усіх індивідуумів може бути імуногенним для представників даного виду, що мають інший, відмінний варіант, цього алелю. /

Алотрансплантаг — тканинний або органний трансплантат, отриманий від особини 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 потрібно наявності в сироватці крові ЦІК. Активатором альтернативного шляху системи комплементу, як правило, є мікробні полісахариди. Механізм активації такий: незначні кількості активованого С3b-компонента комплементу в присутності фактора В, фактора D і пропердину поєднуються і зрештою утворюється активована конвертаза С3-компонента комплементу альтернативного шляху активації комплементу — С3bBb.

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 анти-

тілами або антигенрозпізнавальним Т-клітинним рецептором; буває як екзогенного, так і ендogenousного походження.

Антигенна детермінанта — див. Епітоп.

Антигенпрезентувальна клітина (АПК) — клітина, здатна презентувати процесований антигенний пептид разом із молекулами ГКГ класу II для розпізнавання Т-клітинним антигенрозпізнавальним рецептором на Т-лімфоцитах-хелперах (CD4⁺-клітини). У цьому разі йдеться про макрофаги-моноцити, В-лімфоцити і дендритні клітини. Однак більшість ядерних клітин організму має на своїй поверхні антигени ГКГ класу I, які тако ж здатні представляти антиген у вигляді пептиду, що є в пептидзв'язувальній борозенці антигенів ГКГ класу I. 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.

Антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність (АЗКОЦ) — одна з цитотоксичних клітинних реакцій, під час якої клітини-мішені, вкриті антитілами, руйнуються завдяки тому, що до Fc-рецепторів антитіл, які вкривають клітину-мішень, прикріплюються цитотоксичні клітини, які мають рецептор до Fc-фрагмента імуноглобуліну (макрофаги, нейтрофіли і ПК-клітини).

Апоптоз — одна з форм програмованої клітинної смерті, що характеризується uszkodженням 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.

Аутокринний. Термін використовують у тих випадках, коли треба зауважити, що речовина, яку продукує конкретна клітина, необхідна для впливу й підтримки функцій цієї клітини.

Аутологічний — стосується даного конкретного індивідуума, наприклад, аутологічний трансплантат.

Афінитет — 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 базофіла є рецептор до Fc-фрагмента IgE. Після зв'язування IgE, розташованого на поверхні базофіла, зі специфічним алергеном відбувається реакція дегрануляції з вивільненням значної кількості біологічно активних компонентів із гранул базофіла. До них належать насамперед гістамін, простагландини й лейкотрієни, ТАФ. Тканинні базофіли одержали назву лаброцитів.

Білки теплового шоку (heat shock protein — hsp) — 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. З'являються на клітинах як хазяїна, так і збудника, маючи іноді високу подібність (гомологію) за амінокислотними залишками.

Блок А — білок клітинної стінки *Staphylococcus aureus*, що має здатність зв'язуватися з Fc-фрагментом IgG.

Варіабельний домен — регіон молекули імуноглобуліну, амінокислотні послідовності якого непостійні й змінюються від однієї молекули імуноглобуліну до іншої.

Варіабельних сегментів гени (V-гени) — гени, оранжування яких разом із генами сегментів D (diversity — різниця) і J (joining — зв'язування) кодує амінокислотні послідовності варіабельних регіонів імуноглобулінів і T-клітинних рецепторів.

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 лімфоїдних 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.

Високі ендотеліальні венули — капілярні венули, що містять спеціалізовані клітини, які дають змогу лімфоцитам мігрувати в лімфоїдні органи.

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 поведінки інших клітинних білків, що надалі реалізується у вигляді клітинної активації.

Вторинний імунодефіцит — клініко-імунологічний синдром, що розвивається на тлі раніше нормально функціонуючої імунної системи; характеризується стійким вираженим зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і (або) неспецифічних факторів імунітету і є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних запальних захворювань, аутоімунної патології, алергічних захворювань і пухлин.

Гаплотип — певні генетичні детермінанти, що локалізуються на одній хромосомі.

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 гаптенем утворює загальний епітоп, 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).

Гени імунної відповіді (IR-гени) — сукупність генів, розташованих у ГКГ, функціональна активність яких сумарно забезпечує ступінь імунної відповіді на конкретний антиген у конкретного індивідуума.

Гермативний (зародковий) центр — дискретні ділянки в межах лімфатичних вузлів і селезінки, де відбувається індуковане антигеном дозрівання В-клітин і накопичення В-клітин пам'яті.

Гібридома — гібридна клітинна лінія, одержувана після злиття пухлинної лімфоїдної клітини з нормальним лімфоцитом. Отримана гібридна клітина набуває “безсмертя” від пухлинної клітини і здатність здійснювати ефекторну функцію (наприклад, синтез антитіл) від нормального лімфоцита. Описана ситуація є підґрунтям технології одержання моноклональних антитіл.

Гідроксильний радикал — токсична форма кисню (ОН), що продукується фагоцитами.

Гіперваріабельні ділянки — ділянки (або зони) амінокислотних послідовностей у межах варіабельних регіонів імуноглобуліну і α - та β -Т-клітинного розпізнавального рецептора, що виявляють найбільшу мінливість. Це зумовлює значну різноманітність специфічних імуноглобулінів і Т-клітинних антигенрозпізнавальних рецепторів.

Гіперчутливість — імунна відповідь, унаслідок якої ушкоджуються

органи або тканини. Зумовлена підвищенням реактивності організму внаслідок попередньої сенсibilізації. Розрізняють гіперчутливість негайного й уповільненого типів. За класифікацією Джелла й 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 сенсibilізованих Т-лімфоцитів із наступним залученням до вогнища запальних клітин.

Гістамін — головний вазоактивний амін, що вивільнюється з гранул базофілів периферійної крові й тканинних базофілів (гладеньких клітин). Один з основних реагентів, які беруть участь у розвитку 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 А, В, С, DR, DP і DQ. Для цього останнім часом застосовують як серологічне типування, так і ДНК-типкування 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 для всіх видів ссавців назви ГКГ (МНС) прийнято також назву для кожного виду: у людини — HLA (human leukocyte antigens), у собак — DLA, у мишей — H₂ тощо. Білки, що кодуються генами ГКГ, відіграють надзвичайно важливу роль в імунній системі. Насамперед вони 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 ГКГ класу I присутні на всіх ядерних клітинах організму й кодуються в людини переважно локусами А, В й С. Клас I антигенів гістосумісності бере участь у презентації антигену для попередників Т-лімфоцитів-кілерів/супресорів (CD8⁺-клітин). Молекули ГКГ 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).

Голі (nude) миші — миші, у яких спостерігається відсутність Т-клітин унаслідок гомозиготності за генами, що призводить до відсутності в них загруднинної залози, а також шерсті.

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 (гуморальний фактор імунітету, гуморальна ланка імунітету) — захисні імунні реакції, виконувані за участю імуноглобулінів (антитіл). У деяких ситуаціях ця ланка імунітету є переважною. Прикладом такої ситуації може бути антибактеріальна імунна відповідь.

Дендритні клітини. Розрізняють фолікулярні й інтердигітальні дендритні клітини. Перші виявляють у гермінативних центрах лімфатичних вузлів і селезінки (В-зонах), вони мають на своїй поверхні рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів, але позбавлені антигенів ГКГ класу II. Передбачається, що вони несуть на своїй поверхні імунні комплекси й сприяють розвитку генерації АПК, презентуючи антиген В-лімфоцитам. Навпаки, інтердигітальні дендритні клітини містяться в Т-клітинних ділянках лімфатичних вузлів і селезінки. Мають на своїй поверхні антигени ГКГ класу II, але не містять рецептори до Fc-фрагмента. Інтердигітальні дендритні клітини 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-супресори, 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 за груднинній залозі, а В-лімфоцитів — у кістковому мозку, не вимагає участі антигену, але перебуває в залежності від мікрооточення і цитокінового профілю.

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 ендцитований (поглинений) матеріал транспортується до лізосомів.

Ендотоксин — ліпополісахарид, компонент клітинної стінки деяких видів грамнегативних бактерій, має імуностимульовальні властивості.

Ендоцитоз — поглинання клітиною чужорідного матеріалу шляхом інвагінації плазматичної мембрани, що призводить до розвитку внутрішньоклітинного пухирця з уведеним 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 спричинюють 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—Барр вірус (EBV) — збудник інфекційного мононуклеозу й лімфоми Беркитта. Уражує В-лімфоцити шляхом зв'язування з рецептором до С3b, наявним на поверхні В-лімфоцита.

Загруднинна залоза (тимус) — первинний (центральний) лімфоїдний орган, у якому відбувається антигеннезалежна диференціація (дозрівання) Т-лімфоцитів. Має здатність продукувати гормони, наприклад тимозини, що беруть участь у регуляції функцій імунної системи.

Змішана лімфоцитарна реакція (MLC) — проліферативна відповідь Т-клітин, яка індукується В-клітинами, що експресують алогенні молекули ГКГ. Зазвичай ідеться про метод *in vitro*.

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.

Ідіотипова сітка — регуляторна взаємодія, яка ґрунтується на тому, що антиідіотипові антитіла й ідіотипи, наявні на імуноглобулінах і Т-клітинних розпізнавальних рецепторах, взаємодіють між собою. У такий спосіб регулюється вираженість імунної відповіді.

Інтерлейкіни (ІЛ) — група молекул, що входять до складу цитокінів, які продукуються клітинами імунної системи й одержали назву "гормони клітин імунної системи". Необхідні для кооперації клітин імунної системи в реалізації етапів імунної відповіді. У наш час описано близько 20 видів інтерлейкінів, найважливішими з яких є наступні.

ІЛ-1 продукується макрофагальними клітинами. Відомий раніше як ендогенний піроген. Під впливом ІЛ-1 ініціюються важливі біологічні ефекти. Щодо імунної відповіді, ІЛ-1 сприяє тому, що Т-лімфоцити-хелпери починають продукувати ІЛ-2, одночасно з цим під впливом ІЛ-1 на Т-лімфоцитах експресується рецептор до ІЛ-2.

ІЛ-2 відомий як фактор росту лімфоцитів, тобто білок, що сприяє проліферації лімфоцитів. Продукується Th1.

ІЛ-3 продукується активованими Т-клітинами й має здатність посилювати проліферацію всіх гемопоетичних клітин.

ІЛ-4 продукується Th2. Основна його роль — посилення розвитку гуморальної імунної відповіді й переключення продукції IgM на продукцію IgG₄ або IgE. Таким чином, підвищене вироблення ІЛ-4 сприяє в свою чергу підвищеній продукції IgE.

ІЛ-5 — еозинофільний фактор. Сприяє активації еозинофілів і подовжує термін їхньої персистенції у вогнищах еозинофільного запалення.

ІЛ-10 — супресорний інтерлейкін, продукується так само, як ІЛ-4 і ІЛ-5, Th2. Є цитокіном, який пригнічує функціонування Th1.

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.

Імуноадсорбція — метод видалення антитіл або антигену, який ґрунтується на здатності антигену й антитіла зв'язуватися між собою.

Імуноген — будь-яка субстанція, що зумовлює імунну відповідь. Варто враховувати, що всі імуногени є антигенами, але не всі антигени мають властивості імуногенів (див. **Гаптен**).

Імуноглобулінів суперродина — велика група білків з однаковим, так званим імуноглобуліновим типом будови, що полягає в наявності ділянки, яка складається приблизно зі 110 амінокислот. Це дає змогу зв'язуватися з чужорідними антигенними субстанціями. Родина імуноглобулінів охоплює власне імуноглобуліни, В- і Т-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор, молекули ГКГ тощо.

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.

Імунотоксини — моноклональні антитіла, пов'язані з токсичною речовиною або радіоактивною субстанцією. Отримання таких антитіл — один із підходів до створення специфічно діючих на

клітини препаратів. У цьому разі моноклональне антитіло розпізнає небажаний об'єкт, наприклад пухлинну клітину, а кон'югований із моноклональним антитілом токсин, наприклад дифтерійний токсин, руйнує цей небажаний об'єкт (клітину пухлини).

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.

Келінг (утворення шапочок) — активний процес, унаслідок якого під впливом перехресного зв'язування поверхневих клітинних молекул, наприклад антигенів і антитіл, виникає їх агрегація з наступною міграцією на мембрані й скупченням на одній ділянці клітинної поверхні.

Кініни — родина поліпептидів, які утворюються в період розвитку запальної імунної відповіді, посилюють судинну проникність і скорочення гладеньких м'язів, сприяють розвиткові набряку й появи больового синдрому.

К-Клітина — одна з популяцій лімфоїдних клітин, що чинять клітинговим ефектом. Реалізує антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність. Має на своїй поверхні рецептор до Fc-фрагмента імуноглобуліну, але позбавлений T-клітинного розпізнавального рецептора.

Класичний шлях активації системи комплементу — механізм активації комплементу, який характеризується:

1) необхідністю наявності для його запуску ЦІК, до складу яких входять насамперед IgG і IgM;

2) початком процесу активації з перших (ранніх) компонентів комплементу — C1, C4 і C2;

3) утворенням за послідовної активації C1, C4 і C2 конвертази C3-компонента класичного шляху активації системи комплементу — C4b2a.

Клітинний імунітет (клітинний фактор імунітету, клітинно-опосередкований імунітет, клітинні реакції імунітету) — захисні реакції організму, основну роль у реалізації яких здійснюють T-лімфоцити. До таких реакцій належать насамперед реакції трансплантаційного імунітету, протипухлинного імунітету, захист від уражених вірусом клітин і участь в аутоімунних реакціях.

Клінічна імунологія — клінічна й лабораторна дисципліна, що займається обстеженням, діагностикою й 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.

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.

Колоніестимулювальні фактори — фактори, що забезпечують проліферацію гемопоетичних клітин.

Комплементу система — група сироваткових білків, які в процесі їхньої активації перетворюються на ефекторні молекули, що призводять до розвитку запалення (С3а, С4а, С5а), фагоцитозу (С3b) і руйнування клітин (С6—9). Таким чином, білки комплексу беруть участь у розвитку запальних реакцій, реакцій опсонізації та лізису клітинних мембран.

Конканавалін А — білок рослинного походження, до якого на поверхні Т-лімфоцита наявний специфічний рецептор. Зв'язуючись зі своїм рецептором, конканавалін А сприяє проліферації Т-лімфоцитів. Ця реакція лежить в основі реакції бластної трансформації лімфоцитів, за допомогою якої можна оцінити проліферативну активність Т-лімфоцитів. Отже, конканавалін А є рослинним мітогеном для Т-лімфоцитів.

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. Реалізується за допомогою так званих костимуляційних молекул; наприклад, для пари "макрофаг —

Т-хелпер” це відповідно CD80, 86-CD28, для пари “Т-хелпер — В-лімфоцит” — CD4L — CD40. Отже, макрофаг дає коstimуляційний 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.

Лангерганс клітини — антигенпрезентувальні дендритні клітини шкіри, що мають рецептор до Fc-фрагмента імуноглобуліну й антигени ГКГ класу II і CD 1a на своїй поверхні.

Лейкотрієни — продукти метаболізму арахідонової кислоти, що посилюють запальний процес, хемотаксис і підвищують судинну проникність. Продукуються базофілами, у тому числі й тканинними, і макрофагами.

Лектини — родина білків, як правило, рослинного походження, що зв'язують специфічні цукри на глікопротеїнах і гліколіпідах. Деякі лектини, насамперед фітогемаглютинін і конканавалін А, є мітогенами для Т-лімфоцитів, мітоген лаконосу — мітогеном для В-лімфоцитів.

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 слизовій 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 у ссавців.

Лімфокінактивовані кілерні клітини (ЛІАК) — переважно К- і ПК-клітини, активовані *in vitro* під дією ІІ-2 для посилення кілерного ефекту щодо клітин-мішеней.

Лімфокіни — цитокіни, які продукують лімфоцити.

Лімфотоксин — ПНФ-β.

Ліпополісахарид — ендотоксин, одержуваний із грамнегативних

бактеріальних клітин, справляє запальний мітогенний вплив на лімфоїдні клітини.

Макрофаг — фагоцитуюча клітина, яка виходить з моноцита периферійної крові й може функціонувати як АГІК і клітина, що опосередковує антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність.

Мембраноатакуючий комплекс (МАК) — комплекс пізніх компонентів комплексу С5b—С9, здатний утворювати пори в мембрані клітин-мішеней, що зрештою призводить до лізису клітин.

Міеломні білки — моноклональні антитіла, які секретуються міеломними клітинами.

Міелопероксидаза — фермент, що міститься в лізосомах, який бере участь у внутрішньоклітинному руйнуванні чужорідного антигену.

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 (лектин), 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, конканавалін А, мітоген лаконосу.

Множинна міелома — плазмоклітинна пухлина, що призводить до підвищення рівня моноклональних імуноглобулінів у сироватці крові й збільшення вмісту в сечі вільних легких ланцюгів, так званих білків Бенс-Джонса.

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. Розрізняють декілька родин молекул адгезії: селектини, інтегрини тощо.

Монокіні — цитокіни, синтезовані макрофагами-моноцитами, які беруть участь у регуляції, активації, проліферації й диференціації Т- і В-клітин та інших типів лімфоцитів.

Моноклональні антитіла — антитіла, які продукує єдиний В-клітинний 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.

Мукозасонійована 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 антилілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність.

Носій — будь-яка молекула, яка після зв'язування з неімуногенною молекулою (наприклад гаптенем) надає останній імуногенних властивостей.

Опсонізація — покриття антигену опсоніном для посилення фагоцитозу.

Опсонін — субстанція, що посилює фагоцитоз, насамперед імуноглобулінів, активований C3b-компонент комплементу.

Пам'яті клітини — 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.

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 імунодефіцит — порушення функції імунної системи, зумовлене генетичними дефектами в різних ланках імунітету. Розрізняють п'ять великих груп первинних імунодефіцитів, зумовлених порушеннями:

- 1) у Т-системі;
- 2) у В-системі;
- 3) комбінованими (порушення в Т- і В-системі);
- 4) у системі фагоцитів;
- 5) 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 і ПК-клітин; 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 найрізноманітніші ефекти. Наприклад, речовиною з плейотропним ефектом є ПНФ.

Поліклональна сироватка — антисироватка, що містить значну кількість імуноглобулінів, які продукувалися різними клонами В-лімфоцитів.

Поліклональні активатори — агенти, що мають здатність стимулювати активацію (проліферацію) різних типів клітин, наприклад В-лімфоцитів. Особливістю таких неспецифічних поліклональних активаторів є наявність мембрани з жорсткою структурою і значна кількість повторюваних однакових антигенних детермінант на мембрані.

Презентація антигенна — процес, під час якого певні АПК в організмі експресують антиген на своїй клітинній поверхні у формі, яку здатні розпізнати лімфоцити.

Примірування — процес, протягом якого настає первинна сенсibilізація до конкретного антигену.

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.

Природні кілерні клітини (ПК-клітини) — великі гранулярні лімфоцити, які не мають на своїй поверхні ні імуноглобулінового рецептора, ні ТАГРР, однак здатні розпізнавати й руйнувати

певні пухлинні й вірусифіковані клітини. Цей кілінговий ефект здійснюється ПК-клітинами незалежно від антитіл і комплементу. Описано кілінгінгібуючі й кілінгактивууючі рецептори до ПК-клітин, у ролі яких можуть виступати молекули ГКГ.

Простагландини — жирні кислоти, що утворюються з арахідонової кислоти, здатні посилювати проникність стінок судин і спричинювати гарячку, можуть як стимулювати, так і інгібувати імунну відповідь.

Протеосома — ферментний комплекс, що містить протеолітичні ферменти, локалізуються в цитоплазмі клітин, бере участь у процесуванні (перетравлюванні) цитозольних білків. Перетравлені білки у вигляді пептидів завантажуються в пептидзв'язувальну борозенку молекул ГКГ класу I і подаються на поверхню клітини для презентації Т-лімфоцитам-кілерам/супресорам (CD8⁺).

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 борозенки антигенів ГКГ класу I; так само процесуються й вірусні білки. Такі пептиди називають ендегенними. Вони подаються на поверхню клітини разом з ГКГ класу I і розпізнаються Т-лімфоцитами-кілерами (CD8⁺-клітини). Чужорідний екзогенний матеріал, що потрапляє в клітину, піддається процесуванню (перетравлюванню) в ендосомній частині клітини під впливом лізосомних ферментів. Після процесування пептид завантажується в пептидзв'язувальну борозенку антигенів ГКГ 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 експресуватися і знову можуть з'явитися в дорослих у період розвитку пухлин. Прикладом таких пухлиноембріональних антигенів є α -фетопротеїн.

Пухлиннекротизувальний фактор (ПНФ- α і ПНФ- β) — два родинних цитокіни, що продукуються насамперед моноцитами-макрофагами й названі так за здатність справляти цитотоксичний вплив на певні пухлинні клітини і за плейотропний імунорегуляторний та прозапальний ефект. Продукуються також Т-лімфоцитами.

Реакція “трансплантат проти хазяїна” розвивається внаслідок того, що донорські Т-лімфоцити, наявні в пересаженому органі або тканинах, наприклад у кістковому мозку, розпізнають антигени

хазяїна (реципієнта) й атакують їх, призводячи до розвитку тяжкої патології.

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.

Рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів — рецептор на поверхні багатьох клітин, який специфічно зв'язується з Fc-фрагментом різних класів імуноглобулінів.

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 (за новою номенклатурою — CD2-структури).

CD-Антиген — кластер диференціації (cluster of differentiation), позначає молекули, наявні на поверхні клітин, що можуть бути ідентифіковані за допомогою визначеної групи моноклональних антитіл. Наприклад, рецептор до еритроцитів барана на поверхні лімфоцитів може бути виявлений за допомогою моноклональних антитіл, і така молекула одержала назву CD2.

CD3 — комплекс, що складається з γ -, δ -, ϵ -, ζ -, η -ланцюгів і є невід'ємною частиною ТАГРР. Необхідний для передавання (трансдукції) сигналу в ядро Т-клітини після зв'язування з антигеном.

CD4 — глікопротеїн, наявний на поверхні Т-лімфоцитів-хелперів, що розпізнає молекули ГКГ класу II на АПК. Належить до так званих ко-стимуляційних адгезивних молекул.

CD8 — глікопротеїн, наявний на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів, розпізнає молекули ГКГ класу I на клітинах-мішенях. Також належить до ко-стимуляційних адгезивних молекул.

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.

Секреторний компонент — складова частина секреторних IgA й IgM, відсутня в сироваткових IgA та IgM. Продукується епітеліальною

(не плазматичною) клітиною слизових оболонок. З'єднується з IgA та IgM під час їхнього транспортування через епітелій слизових оболонок. Секреторний компонент захищає IgA й IgM від дії протеолітичних ферментів, наявних на слизових оболонках.

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.

Соматична гіпермутація — посилення швидкості точкових мутацій у генах варіабельних регіонів імуноглобулінів. Спостерігається після антигенної стимуляції і діє як механізм збільшення різноманітності антитіл.

Сполучний ланцюг (joining-ланцюг) — молекула, що бере участь у формуванні структури IgM і секреторного IgA.

Стовбурава гемопоетична клітина — клітина, яка є родоначальником усіх клітин крові, міститься в кістковому мозку ссавців.

Суперантиген — антиген, що реагує з ТАГРР CD4⁺-лімфоцитів, уникаючи традиційного механізму презентації за допомогою пептидзв'язувальних борозенок молекул ГКГ. Це призводить до стимуляції більшої кількості Т-клітин, ніж під час стимуляції антигеном, що піддається процесуванню й традиційній презентації Т-лімфоцитам. Описано також суперантиген для В-лімфоцитів.

Супероксидний радикал — токсична форма кисню, продукується фагоцитами.

Тафтсин — тетрапептид, що утворюється з γ -глобуліну, має хемотаксичні й опсонізувальні властивості.

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 загруднинній залозі, є попередниками Т-лімфоцитів.

Тканинні базофіли (лаброцити) — клітини тканин, що містять гранули, які за своєю функцією нагадують базофіли крові.

Т-Лімфоцити α , β — одна з основних популяцій лімфоцитів, що розвивається в загруднинній залозі, секретує лімфокіни і бере участь у регуляції імунної відповіді, а також у специфічних імунних захисних реакціях. Має на своїй поверхні ТАГРР, який складається з α - і β -ланцюгів у поєднанні з CD3-молекулою.

Т-Клітинний антигенрозпізнавальний рецептор (ТАГРР) — гетеро-

димер, що складається з двох ланцюгів α і β , кожен з яких має константну й варіабельну зони.

Т-Лімфоцит цитотоксичний — Т-лімфоцит-кілер, звичайно CD8⁺-клітина, що здатна руйнувати клітину-мішень після розпізнавання на ній чужорідного пептиду в комплексі з молекулами ГКГ.

Т-Лімфоцити γ , δ — Т-лімфоцити, у яких в антигенрозпізнавальному рецепторі є ланцюги γ , δ замість звичайних δ , β . Такі Т-лімфоцити одержали назву інтраепітеліальних, оскільки основне місце їх розташування в організмі — епітелій слизових оболонок.

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, β -ІНФ, ПНФ- 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 ГКГ класу II.

Токсоїд — хімічно або фізично змінений токсин, що втрачає свої токсичні властивості, але продовжує залишатися імуногенним.

Толерантність — стан організму, при якому він не дає імунологічної відповіді на власні (self) антигени і розвивається в процесі дозрівання імунної системи.

Толероген — антиген, який використовують для індукції толерантності. Досить часто здатність зумовлювати толерантність залежить більшою мірою від способу введення, ніж від інших властивостей молекули. Під способом уведення розуміють шлях надходження в організм і концентрацію толерогену. Розрізняють поняття толерантності високої й низької дози.

Трансгенний — термін, що позначає факт перенесення генів, отриманих в одному організмі, в інший. Такі гени входять до складу ДНК хазяїна.

Трансгенні миші — миші, які мають в організмі специфічні гени, зазвичай людські, перенесені в мишачий геном.

Тромбоцитаактивуючий фактор (ТАФ) — фосфоліпід, що вивільнюється різними типами клітин, включаючи тканинні базофіли. Чинить імунорегуляторний ефект щодо лімфоцитів і моноцитів-макрофагів, а також спричинює агрегацію й деградуляцію тромбоцитів.

Fab-Фрагмент (антигензв'язувальний) — фрагмент імуноглобулі-

нів, 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.

Фаголізосома — внутрішньоклітинна вакуоля, що утворюється в результаті злиття фагосоми й лізосоми.

Фагоцити — клітини, включаючи моноцити-макрофаги, а також нейтрофіли, що спеціалізуються на поглинанні клітинного матеріалу ендogenousного 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 T-клітинний мітоген.

Fc-Фрагмент — фрагмент, який кристалізується (константний); не здатний зв'язувати антиген. До його складу входять C-кінцеві частини обох 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 T-лімфоцити-хелпери, що сприяють розвиткові імунної відповіді.

Хемотаксис — спрямована міграція клітин у відповідь на продукцію певних хемотаксичних факторів.

HLA (human leukocyte antigens) — головний комплекс гістосумісності (ГКГ) людини.

HLA-Рестрикція (обмеження) за антигенами ГКГ — імунологічний феномен, який полягає в тому, що T-клітини розпізнають процесований чужорідний антиген лише в разі презентування його власними (аутологічними) HLA-молекулами.

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.

Шарнірна ділянка — ділянка амінокислот між Fab- і Fc-регіонами імуноглобулінів, що дає змогу молекулі імуноглобулінів бути рухливою під час її контакту з антигеном, завдяки чому забезпечується міцніше зв'язування імуноглобулінової молекули з антигеном.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беклемишев Н. Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция. — М.: Медицина, 1986. — 156с.
- Белозеров Е. С., Мошкевич В. С., Шортанбаев А. А.* Клиническая иммунология и аллергология. — Алма-Ата: Кайнар, 1992. — 408 с.
- Бережная Н. М., Бобкова Л. П., Петровская И. А., Ялкупт С. И.* Аллергология. — К.: Наукова думка, 1986. — 447 с.
- Билинский Б. Т., Володько Н. А., Шпарик Я. В.* Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. — К.: Наукова думка, 1991. — 246 с.
- Вейсман Ирвинг Л., Лерой Е. Худ, Уильям Б. Вуд.* Введение в иммунологию. — М.: Высшая школа, 1983. — 159 с.
- Вершигора А. Е.* Основы иммунологии. — К.: Вища школа, 1980. — 503 с.
- Гуцин И. С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармакус Принт, 1998. — 252 с.
- Дранник Г. Н.* Иммуитет и инфекция при пересадке почки. — К.: Здоров'я, 1986. — 248с.
- Дранник Г. Н., Гриневич Ю. А., Дизик Г. М.* Иммуотропные препараты. — К.: Здоров'я, 1994. — 250 с.
- Дранник Г. Н., Дизик Г. М.* Генетические системы крови человека и болезни. — К.: Здоров'я, 1990. — 198 с.
- Забриски Дж. Б., Инга М. А., Вилларрил Г.* Клиническая иммунология сердца. — М.: Медицина, 1984. — 279 с.
- Зарецкая Ю. М.* Клиническая иммуногенетика. — М.: Медицина, 1983. — 207 с. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте / Под ред. Р. А. Фоке. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
- Клиническая иммунология и аллергология: В 3-х т. / Под ред. Л. Йегера.* — М.: Медицина, 1986. — 360 с.
- Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Под ред. Е. И. Соколова.* — М.: Медицина, 1998. — 272 с.
- Кормейн Р. Х., Асгар С. С.* Иммунология и болезни кожи. — М.: Медицина, 1983. — 255 с.
- Кулага В. В., Романенко І. М.* Алергічні захворювання шкіри. — К.: Здоров'я, 1997. — 256 с.
- Лебедев К. А., Понякина И. Д.* Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
- Лэфковитс И., Пернис Б.* Методы исследований в иммунологии. — М.: Мир, 1981. — 485 с.
- Макинодан Г., Юнис Э.* Иммунология и старение. — М.: Мир, 1980. — 277 с.
- Мешкова Р. Я., Ковальчук Л. В., Коновалова М. И.* Клиника, диагностика, лечение некоторых форм иммунодефицитов и аллергических заболеваний с основами организации службы клинической иммунологии. — Смоленск: Полиграмма, 1995. — 174 с.

- Ошват Пал.* Аллергические и иммунологические болезни детского возраста. — Будапешт: Изд. Академии наук Венгрии, 1983. — 249 с.
- Петров Р. В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
- Плейфер Дж.* Наглядная иммунология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — 96 с.
- Покровский В. И., Авербах М. М., Литвинов В. И., Рубцов И. В.* Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1979. — 279 с.
- Поляк А. И., Тимошевская И. А.* Разберемся с аллергией. — Ростов-на-Дону: АО Книга, 1996. — 364 с.
- Пучковская Н. А., Шульгина Н. С., Минее М. Г., Игнатов Р. К.* Иммунология глазной патологии. — М.: Медицина, 1983. — 207 с.
- Пыцкий В. И.* Аллергические заболевания: 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Триада-Х, 1999. — 470 с.
- Роит А.* Основы иммунологии. — М.: Мир, 1991. — 327 с.
- Сапин М. Р., Этинген Л. Е.* Иммунная система человека. — М.: Медицина, 1996. — 304 с.
- Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. И. М. Ганджи.* — К.: Здоров'я, 1985. — 279 с.
- Стручков В. И., Недвицкая Л. М., Прозоровская К. Н., Саидханов А. С.* Клиническая иммунология в хирургии. — Т.: Медицина, 1987. — 270 с.
- Тернер-Уорвик М.* Иммунология легких. — М.: Медицина, 1982. — 336 с.
- Трунова Л. А.* Иммунология репродукции. — Новосибирск: Наука, 1984. — 157 с.
- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И.* Экологическая иммунология. — М.: Изд. ВНИРО, 1995. — 219 с.
- Чеботарев В. Ф.* Эндокринная регуляция иммуногенеза. — К.: Здоров'я, 1979. — 157 с.
- Bradley John, McCluskey Jim.* Clinical Immunology. — Oxford University Press, 1997. — 572 p.
- Chapel Helen, Haeney Mansel.* Essentials of Clinical Immunology. — Blackwell Science, 1993. — 336 p.
- Graziano Frank M., Lemanske Robert F.* Clinical Immunology. — Williams: Wilkins, 1989. — 319 p.
- Raitt Ivan.* Essentials Immunology. — Oxford: Blackwell Scientific publications, 1994. — 448 p.
- Stites Daniel P., Terr Adda I., Parslow Tristram G.* Medical Immunology. — Appleton & Eange, Stanford, Connecticut, 1997. — 900 p.
- Vervloet Daniel, Pradal Michel, Castelain Michel.* Drug Allergy. — Pharmacia & Upjohn, 1999. — 323 p.
- Virella Gabriel, Dekker Marcel.* Medical Immunology. — Marcel Dekker Inc., 1998. — 651 p.

Навчальне видання

*Драннік Георгій Миколайович,
Прилуцький Олександр Сергійович,
Бажора Юрій Іванович та ін.*

КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

За редакцією професора *Г.М. Дранніка*

Редактори: *О.С. Мельник, О.М. Романенко, Г.С. Бут*

Художник-оформлювач *В.С. Жиборовський*

Технічний редактор *Т.С. Березяк*

Коректори: *О.П. Ломачинська, А.О. Гаврюшина*

Підп. до друку 22.09.2006. Формат 60×90¹/₁₆.

Папір офсет № 1. Гарн. Таймс. Друк офсет.

Ум. друк. арк. 55,5. Обл.-вид. арк. 42,4.

Зам. 6-1765

Видавництво "Здоров'я",

01054, м. Київ-54, вул. Воровського, 32Б

E-mail: zdorovja@i.kiev.ua

<http://zdorovja.kiev.ua>

Свідоцтво видавництва "Здоров'я" № 02473139 від 02.11.95 р.

Свідоцтво ДК № 700 від 30.11.2001 р.

ЗАТ "ВІПОЛ", ДК № 15

03151, м. Київ-151, вул. Волинська, 60

ДРАННІК
Георгій Миколайович

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з курсом дитячої клінічної імунології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, завідувач лабораторії імунології Інституту урології АМН України, член Європейської академії алергології та клінічної імунології, член Американського коледжу алергології, астми й імунології, головний редактор журналу "Імунологія та алергологія", Президент Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації

ПРИЛУЦЬКИЙ
Олександр Сергійович

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри імунології й алергології Донецького державного медичного університету

БАЖОРА
Юрій Іванович

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, генетики й медичної біології Одеського державного медичного університету

КРЕСЮН
Валентин Йосипович

член-кореспондент АМНУ, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету

ГОДЗИЄВА
Ірина Миколаївна

кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, генетики й медичної біології, завідувачка циклу клінічної імунології Одеського державного медичного університету

ЧОП'ЯК
Валентина Володимирівна

доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної імунології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

МАЗЕПА
Марія Андріївна

доктор медичних наук, професор Прикарпатського університету ім. В. Стефаника, завідувачка курсу "Основи імунології"

КАЗМИРЧУК
Віра Євстахіївна

доктор медичних наук, професор кафедри клінічної імунології, завідувач курсом дитячої клінічної імунології Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

КОВАЛЬ
Олена Акиндиївна

доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії № 2 Дніпропетровської державної медичної академії, завідувачка курсу "Клінічна імунологія та алергологія"