

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА

Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М., Кравчун П.Г.,
Кузнецов Г.В., Прилуцький О.С., Гарник Т.П., Курченко А.І.,
Нагорний О.Є., Пілецький А.М., Гавриленко Т.І., Гуляр С.О.,
Осипова Л.С., Романюк Л.І., Касянчук Н.Ю., Назаренко О.П.,
Назар О.В., Кузнецов О.Г., Грем'яков В.О., Юркіна А.В.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Національний підручник

*За загальною редакцією
доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В.,
доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д.,
доктора медичних наук, професора Фролова В.М.*

*Рекомендовано Міністерством освіти та науки України
як Національний підручник для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів вищих медичних
закладів (факультетів) IV рівня акредитації
та вищих медичних закладів післядипломної освіти*

КИЇВ • 2012

УДК 52ю82+54ю101
ББК 615ю272:616ю12
К57

Затверджено Міністерством освіти і науки України
як як Національний підручник
(Лист №1.4/18-Г-2951.1 від 30.12.2008 р.)

Автори:

Кузнецова Л.В. доктор медичних наук, професор; *Бабаджан В.Д.* доктор медичних наук, професор; *Фролов В.М.* доктор медичних наук, професор; *Кравчун П.Г.* доктор медичних наук, професор; *Кузнецов Г.В.* доктор фізико-математичних наук, професор;
Прилуцький О.С. доктор медичних наук, професор; *Гарник Т.П.* доктор медичних наук, професор; *Курченко А.І.* доктор медичних наук, професор; *Нагорний О.Є.* кандидат медичних наук, старший науковий співробітник; *Пілецький А.М.* доктор медичних наук, професор;
Гавриленко Т.І. доктор біологічних наук, професор; *Гуляр С.О.* доктор медичних наук, професор; *Осіпова Л.С.* кандидат медичних наук, доцент; *Романюк Л.І.* кандидат медичних наук, доцент; *Касянчук Н.Ю.* кандидат медичних наук, доцент; *Назаренко О.П.* кандидат медичних наук, асистент; *Назар О.В.* кандидат медичних наук, доцент;
Кузнецов О.Г. кандидат медичних наук, асистент; *Грем'яков В.О.* кандидат медичних наук, доцент; *Юркіна А.В.* кандидат медичних наук, асистент

Рецензенти:

Мельников О.Ф., Видиборець С.В.

Кузнецова Л.В. и др.

Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник. *За загальною редакцією доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В.; доктора медичних наук, професора Фролова В.М.; доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д.* – К. ООО «Полиграф плюс», 2012. – 922 с.: ил.

ISBN 978-966-8977-08-4

Учбовий матеріал, викладений у підручнику, передбачає вивчення основ клінічної та лабораторної імунології за основними її розділами, такими як загальна імунологія, імунопатологія (первинні та вторинні імунодефіцити, аутоімунні захворювання, трансплантаційна імунологія, імунологія репродукції, онкоімунологія), при цьому наголос робиться на вивченні імунопатогенезу, клініки, імунодіagnostики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань. Глави підручника створені згідно учбового плану викладання клінічної та лабораторної імунології у відповідності з організацією навчального процесу за вимогами вищих медичних закладів та післядипломної освіти.

ББК 615ю272:616ю12

ISBN 978-966-8977-08-4

© Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д.,
Фролов В.М. и др., 2011

ПЕРЕДМОВА	4
ТЕМА 1. ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНОЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ІМУНОЛОГІЇ.....	6
ТЕМА 2. СТРУКТУРА І ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ	40
ТЕМА 3. ІМУНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	82
ТЕМА 4. МОЛЕКУЛЯРНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ РЕКОМБІНАНТНИХ АЛЕРГЕНІВ	144
ТЕМА 5. ІМУННЕ ЗАПАЛЕННЯ І ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ.....	174
ТЕМА 6. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ. ІМУНОПРОФІЛАКТИКА. ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ. ПОЛІХРОМАТИЧНА СВІТЛОТЕРАПІЯ	239
ТЕМА 7. МІКРОЕЛЕМЕНТИ В ІМУНОЛОГІЇ	383
ТЕМА 8. ПРИРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ.	408
ТЕМА 9. ПРИДБАНІ ІМУНОДЕФЦИТНІ СТАНИ. СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ.....	468
ТЕМА 10. ОСНОВИ ТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ. ІМУНОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ. ІМУНОЗАЛЕЖНІ ФОРМИ БЕЗПЛІДДЯ.	554
ТЕМА 11. СУЧАСНІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, СПРИЧИНЕНИХ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ЗБУДНИКАМИ	598
ТЕМА 12. ІМУНОЛОГІЯ ПУХЛИН. ІМУННІ АСПЕКТИ АУТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ.	608
ТЕМА 13. ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ, АЛЕРГОТЕРАПІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ.	700
ТЕМА 14. АЛЕРГІЧНІ (НЕ АТОПІЧНІ) ЗАХВОРЮВАННЯ.....	780
ПЕРЕЛІК СИТУАЦІЙНИХ ЗАВДАНЬ ПРОБЛЕМНО-ПОШУКОВОГО ХАРАКТЕРУ	899
СЛОВНИК ІМУНОЛОГІЧНИХ ТЕРМІНІВ.....	901

ПЕРЕДМОВА

Учбовий матеріал, викладений у підручнику, передбачає вивчення основ клінічної та лабораторної імунології за основними її розділами, такими як загальна імунологія, імунопатологія (первинні та вторинні імунодефіцити, аутоімунні захворювання, трансплантаційна імунологія, імунологія репродукції, онкоімунологія), при цьому наголос робиться на вивченні імунопатогенезу, клініки, імунодіагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань. Глави підручника створені згідно учбового плану викладання клінічної та лабораторної імунології у відповідності з організацією навчального процесу за вимогами вищих медичних закладів та післядипломної освіти.

Основна мета підручника - ознайомлення лікарів та слухачів з різними аспектами клінічної та лабораторної імунології. Акцент робиться на навичках збору імунологічного анамнезу, проведення фізикального обстеження, диференціальної діагностики хвороб імунної системи, ознайомлення лікарів та слухачів із принципами інтерпретації імунограм у відповідності до клінічних проявів захворювання, з методами імунокоригуючої терапії, специфічної імунодіагностики та імунотерапії, наданню невідкладної допомоги при гострих станах.

Практичні заняття, клінічні обходи, участь в діагностично-лікувальному процесі пацієнтів під керівництвом професорів, доцентів та асистентів кафедри є найголовнішою частиною цього циклу.

Виходячи з поставленої мети будуть вирішені наступні задачі:

- Продемонструвати здібність проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів із природженими та набутими імунодефіцитними станами відповідно ведучим скаргам пацієнта та історії захворювання.
- Продемонструвати здібність проводити опитування та фізикальне обстеження пацієнтів з імунологічною патологією відповідно ведучим скаргам пацієнта та історії захворювання.
- Продемонструвати здібності застосовувати різні діагностичні методи, що допомагають в прийнятті рішення по веденню пацієнтів з різними імунодефіцитними станами та імунозалежними захворюваннями.

Передмова

- Застосовувати принципи доказової медицини у прийнятті діагностичних та терапевтичних рішень при імунозалежних захворюваннях.
- Обґрунтувати застосування основних імунологічних методів дослідження, визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
- Показати здібність визначати етіологічні та патогенетичні фактори в розвитку різних імунодефіцитних станів, імунозалежних та алергічних захворювань.
- Показати здібність виявляти типову клінічну картину імунодефіцитних станів, імунозалежних захворювань.
- Продемонструвати здібність діагностувати та представляти план лікування імунологічних порушень у хворих з різною імунозалежною патологією, формувати групи ризику.
- Виявляти основні варіанти перебігу та ускладнення імунозалежних та захворювань.
- Продемонструвати здібність оцінки стану здоров'я пацієнтів та застосування відповідних рекомендацій по імунопрофілактиці.
- Продемонструвати легкість у застосуванні медичних інформаційних технологій та критичних експертних оцінок медичної літератури у діагностиці та лікуванні імунозалежної патології.
- Показати здібність обґрунтування та застосування клінічних методів для розуміння проявів хвороби.
- Показати основне розуміння етичних принципів та їх застосування у лікуванні пацієнтів.

На підставі кінцевих цілей до кожного практичного заняття сформульовані конкретні цілі у вигляді певних умінь (дій), цільових завдань, що забезпечують досягнення кінцевої мети вивчення дисципліни.

ТЕМА 1.
**ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНОЇ
ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ІМУНОЛОГІЇ**

РАННІ ТЕОРІЇ НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ

Найраніші пам'ятники стародавніх культур свідчать про те, що вже на початку свого соціального розвитку людство зустрілося з наслідками епідемій. Так, вавілонський епос про Гільгамеше, що відноситься приблизно до 2000 р. до н. е., оповідає про нашествя мору і чуми; такі ж згадки можна зустріти в хроніках стародавніх єгипетських царств. Як на зорі розвитку людського суспільства, так і зараз серед примітивних народів існує переконання, що людина і природа постійно знаходяться під магічною дією духів і демонів або під таємничим впливом богів. Тому не доводиться дивуватися, що хворобу розглядали як покарання за якесь порушення племінних табу або за гріхи проти богів. І у вавілонян, і у стародавніх єгиптян бог хвороби входив в пантеон богів, і у всьому Старому завіті бог раз у раз вражає грішників, насилаючи на них заразливі хвороби. Так, наприклад, в покарання за гріх Давида, що склав перепис підданих, господь наслав на вибраний народ морову виразку (2-і Книга царств, 24) і таку ж кару наслав на різних його ворогів, включаючи єгиптян (Ісход, 9,9), філістимлян (1-а Книга царств, 5, 6) і царя Асирії Сеннахиріма (Книга пророка Ісайї, 36, 37). Навіть старогрецького бога сонця Аполлона Феба вважали за причину чуми, насланої їм на Фіви, які цар Едіп заплямував своїми злочинами. Стверджували також, що Феб обсіпав грецьке військо під Троєю чумними стрілами за те, що їх вождь Агамемнон відкинув дочку жерця Аполлона.

Хоча дійсна природа різних епідемій і зв'язок між ними залишалися невідомими, уважні очевидці не могли не відмітити, що нова хвиля хвороби часто щадить тих людей, які вже перенесли цю хворобу раніше. Це явище чудово описав в 430 р. до н.е. історик Фукидід: «Більше всього страждання і смерть щадять тих, хто вже оправився від хвороби. Вони знайомі із хворобою і вже не бояться її, бо знають, що чума ніколи не вражає людини двічі, принаймні смертельно». Насправді «чума», про яку говорить Фукидід, могла бути викликана не *Pasterella pestis*, а іншим збудником, але чума часів Юстиніана, приблизно на тисячу років пізніше, швидше за все була справжньою бубонною чумою. Історик Прокіп пише про неї: «Потім вона (чума) повернулася, і тих мешканців цієї землі, хто раніше був уражений цим особливо тяжко, вона не торкнулася

зовсім». З часом стійкість до повторного зараження почали позначати словом імунітет, від латинської *immunitas*, що в стародавньому Римі спочатку означало звільнення громадянина від деякої державної повинності або служби.

Уявлення про хворобу як про кару мстивого божества містить в прихованому вигляді теорію імунітету. Якщо хвороба є покарання за гріх, то бути незацепленим нею в розпал епідемії (тобто володіти природним імунітетом) автоматично сприймалося як свідectво благочестивому життю. Проте за часів раннього християнства ці уявлення помітно змінилися. Тепер хвороба вже була не тільки божа кара за гріхи, але засіб їх спокутування. А раз хвороба є спокутування і очищення, то одужання від смертоносної хвороби повинне означати, що гріхи були легкими, а людина, що крім того, що викупає гріхи, не підлягає новому покаранню, коли чума повториться (набутий імунітет). Враховуючи глибоку релігійність тих часів, таке уявлення про імунітет, ймовірно, здавалося настільки природним, що не вимагало яких-небудь пояснень.

Тільки в останньому тисячолітті почали з'являтися теорії, які прагнули пояснити набутий імунітет, причому багато хто з них мав наочний характер і кожна цілком відповідала таким тоді уявленням про патогенез хвороб. Натуральна віспа була однією із хвороб, яка раніше інших була визначена клінічно, а викликаємий нею довічний імунітет важко було не відмітити. Тому цілком природно, що найбільш ранні теорії імунітету були сформульовані в зв'язку із цим захворюванням.

ТЕОРІЯ ВИГНАННЯ

Перший чіткий опис клініки віспи дав мусульманський лікар Разес. Він не тільки вперше диференціював віспу від кору і інших інфекційних захворювань, але і упевнено стверджував, що одужання від віспи викликає тривалий імунітет. Щоб пояснити цей феномен, він запропонував теорію імунітету, яка є першою у відомій нам літературі. Як і його сучасники, Разес слідував традиції Гіппократа, яка зв'язувала хворобу або з кількісними порушеннями рівноваги чотирьох головних соків, – крові, флегми, жовтої жовчі і чорної жовчі, – або із зміною їх температури і консистенції, або навіть із їх бродінням. Вважалося, що віспа вражає кров, і Разес стверджував, що хвороба пов'язана з бродінням крові, яке допомагає позбавитися від «надлишку вологи», властивої, на його думку, крові молодих. Він вважав, що віспяні пустули, які виникають на шкірі, потім лопаються із закінченням рідини, – це той механізм, який звільняє тіло від надлишку вологи в крові. Він порівнював дозрівання організму з перетворенням виноградного соку на вино і навіть стверджував, що

само захворювання віспою може сприяти цьому нормальному процесу! Так, наприклад, він писав: «Отже, я стверджую, що кожна людина від свого народження і до старості постійно наближається до сухості і з цієї причини кров дітей і немовлят значно вологіша, ніж кров хлопців, і ще вологіша в порівнянні з кров'ю людей похилого віку. І тут виникає віспа, при якій кров загниває і починає бродити, і вона викидає надлишок пари, і з крові немовлят, яка подібна до виноградного сусла, вона перетворюється в кров хлопців, яка подібна до хорошого доспілого вина; що ж до крові людей похилого віку, то її можна порівняти з вином, яке вже втратило свою силу і смак і почало прокисати; а саму віспу можна порівняти з бродінням і шипінням дозріваючого виноградного сусла. І саме тому діти, особливо хлопчики, рідко уникають цієї хвороби, тому що не можна перешкодити переходу крові з одного стану в інше, як не можна перешкодити... перетворенням виноградного сусла».

Цікаво, що для Разеса віспа десятого сторіччя представляється майже нешкідливою дитячою хворобою і навіть бажаним явищем, яке сприяє нормальному переходу з дитинства у вік зрілості. Проте ця забавна теорія, мабуть, добре пояснювала все, що було відоме про віспу: 1) вона вражає практично всіх, особливо у молодому віці (коли кров відрізняється особливою вологістю); 2) хвороба рідко спостерігається у дорослих і майже ніколи не вражає людей (оскільки нормальний процес старіння вже достатньо висушив кров і вона не може більше підтримувати інфекцію) похилого віку, і 3) одноразове зараження приводить до тривалого імунітету, і повторне захворювання стає неможливим (оскільки перша хвороба вже вигнала «надлишок вологи», в якому ця теорія бачить необхідну передумову до розвитку хвороби).

У XI ст. Авіценна запропонував іншу цікаву теорію набутого імунітету, яка через приблизно 500 років була розвинена італійським лікарем Джіроламо Фракастро (Girolamo Fracastoro) в його книзі «Про заразу» (Contagion), написану в 1546 р. Він стверджував, що всі хвороби викликаються дрібними насінням або зародками (seminaria), які можуть передаватися від людини людині, причому кожна володіє особливою спорідненістю до певної рослини або тварини, а також до певного органу або рідини тіла. Фракастро писав, що збудник віспи має спорідненість (і розкладає) тільки до залишків менструальної крові, яка, на його думку, домішується до всіх зародків ссавців ще *in utero*. Коли (молода) людина заражається віспою, то менструальна домішка починає бродити, виступає на поверхню шкіри у вигляді пустул і виганяє геть, коли пустули лопаються. «Це скипання є свого роду очищення крові... В результаті такого закипання і нагноєнь те зараження, яке виникло у дитини через менструальну кров, що потрапила до нього в чреві матері,

обмежується, і в цьому особливому кризисі, викликаному самою природою, відбувається очищення крові. Саме тому майже всі ми схильні до цієї хвороби ... і сама ця лихоманка рідко викликає смерть (aid), але швидше очищення... хвороба зазвичай не повертається, оскільки зараза вже видалена при першому нападі».

Таким чином, теорія Фракастро також, мабуть, добре вкладається в існуючі уявлення про віспу. З цієї точки зору в основі набутого імунітету лежить видалення при першому захворюванні домішок менструальної крові, з якою, на його думку, всі ми народжуємося і без якої хвороба не може поновитися. Але Фракастро вважав, що його теорія пояснює набутий імунітет до інших інфекційних захворювань, наприклад до кору, а це зустріло критику з боку Геронімуса Меркуріаліса (Heironymus Mercurialis), якому належить, можливо, найперший вислів про імунологічну специфічність. Меркуріаліс стверджував, що теорія Фракастро невірна, і разом з іншими запереченнями вказував, що домішка менструальної крові не може бути загальною основою для віспи і кору, оскільки зараження однієї з цих хвороб повинне очистити кров від цієї домішки і створити імунітет також і до іншої хвороби; тим часом, помічає Меркуріаліс, такий «перехресний імунітет» суперечить фактам.

Потрібно згадати, що існувало ще декілька варіантів теорії вигнання менструальної крові, кожен з яких пропонував схожу картину патогенезу віспи і подібне пояснення набутого імунітету. Так, деякі з них вважали за джерело зла не домішки менструальної крові, а амніотичну рідину або пуповинну кров. В кожному випадку суть хвороби бачили в загніванні, що потрапила в організм, домішки і вигнанні її через пустули, результатом чого є довічний імунітет, заснований на відсутності в організмі субстрата для виникнення хвороби при новому зараженні.

ТЕОРІЯ ВИСНАЖЕННЯ

Введення щеплення, тобто інокуляції матеріалу від ураженого віспою хворого, як профілактичний засіб на початку 18-го сторіччя знову викликало інтерес до природи і механізмів набутого імунітету. У народній медицині багатьох племен Азії, Африки і навіть в сільських областях Європи кірки з пустул від хворих з «сприятливим» перебігом хвороби застосовували достатньо широко. Цей звичай, ймовірно, виник у китайців, які рекомендували вдувати через срібну трубочку заражений матеріал в ніс реципієнтові, чоловікам – через ліву ніздрю, а жінкам – через праву. У інших місцях звичай полягав в тому, щоб зробити маленький надріз в шкірі і ввести в нього заразливу кірку або нитку, яку заздалегідь занурювали в заразливу рідину пустули.

Хоча практика інокуляції зустріла лютий опір як по релігійних, так і по медичних мотивах, вона отримала певне застосування, особливо в Англії, де в 1722 р. приклад подали принц і принцеса Уельські, такі, що дозволили зробити інокуляцію своїм дітям. Особливо популярною стала інокуляція під час епідемій віспи, коли показник летальності нерідко досягав 15 – 20% хворих, а кількість спотворених було ще більше. Тим часом інокуляція добре захищала від захворювання, найчастіше не давала рубців на обличчі, і смертність від неї складала саме більше 2 – 3%. Знаменитий Вольтер (Voltaire) під час своїх подорожей до Англії спостерігав цю процедуру і в своїх «Філософських листах» виразив захоплення з приводу її ефективності, приписавши при цьому (ймовірно, помилково) честь її введення в Англії леді Мері Уортлі Монтегу (Mary Wortley Montagu). За версією Вольтера, інокуляція, можливо, зародилася у черкесів як засіб збереження краси своїх дочок, яких із слідами віспи на обличчі вже не можна було продавати в гареми Оттоманської імперії.

І ось трапилося так, що після схвалення інокуляції на сторінках «Філософських записок» Королівського суспільства і особливо в результаті того враження, яке провела на всіх інокуляція королівської сім'ї, з'явилося багато охочих випробувати новий метод, а деякі спробували зрозуміти його сенс. Ще в 1721 р. священник з Нової Англії Котон Мезер (Cotton Mather) переконав свого друга лікаря Зебділа Бойлстона проводити інокуляцію під час епідемії в Бостоні. Надалі він висунув теорію набутого імунітету, яку виразив в такому пихатому стилі: «Хоча Міазмам Віспи і був відкритий Шлях Інокуляції, їх Проникнення було обмежене Зовнішніми Зміцненнями Фортеці, які розташовані далеко від її Центру. І справді, Ворог (віспа) добивається успіху і захоплює Деякі Трофеї, він поглинає їх, не залишаючи в Тілі Хворого ніякої Здобичі, щоб оволодіти нею потім... і справа не обходиться без Здачі тих Соків Крові, якими Загарбник вже заволодів, але вони примушують його відступити тією ж дорогою, якою він прийшов, і тепер вже можна не сумніватися, що він ніколи більше не заподіє біди». Тим самим Мезер стверджував, що і природна інфекція, і інокуляція приводять до виснаження якогось невідомого субстрата і через його відсутність хвороба не може виникнути повторно.

І ось на такому фоні опісля три чверті століття після віспяних інокуляцій Едуард Дженнер (Edward Jenner) опублікував в 1798 р. своє епохальне повідомлення про безпечнішу і ще ефективнішу противіспяну вакцину, що отримується із пустул при коров'ячій віспі. Швидкість, з якою дженнеровська вакцинація (від латин. *vaccus* – корова) завоювала світ, справді вражаюча. Всього через декілька років, коли Дженнер

звернувся до ворожої Франції з клопотанням про одного англійського полоненого, Наполеон відповів, що величному добродійникові всього людства він не може відмовити ні в чому. На жаль, Дженнер, мабуть, ніколи не робив спроби пояснити, чому його вакцина створює імунітет; можливо, він знаходився під впливом давньої ради свого видатного вчителя Джона Хантера: «Навіщо роздумувати? Чому не поставити досвід?»

Одна з найфантастичніших концепцій про походження хвороб і відповідно про імунітет до них виникла в XVII і XVIII ст. Це була теорія «вродженого зачатка або сім'я». Згідно теорії, люди (і тварини) вже від народження містять в собі сім'я або яйцеклітину (овулу) для будь-якої хвороб, до яких вони схильні, і кожна з них може бути запліднена відповідним контагіозним агентом, що і приводить до розвитку певної хвороби. Цю теорію витончено сформулював Томас Фулер (Thomas Fuller): «Оскільки ці Овули належать до різних Видів ... остільки Чума ніколи не породить Віспи, а Віспа не породить Корі. ... Тихо лежать Овули, не даючи потомства, поки не дочекаються зачаття, і саме тому так рідко виникають Хвороби, якщо не прийде Збудник, який слугує як би Чоловічим Початком і активним Поштовхом. І найчастіше безліч Овул цієї Хвороби будуть запліднені всі разом і кожна окремо... І коли запліднить він їх і породять вони свій хворобливий Плід, то наступить Кінець їм. ...І в тому розміщена Причина, чому жодна Людина... не може бути уражена будь-якою з цих Хвороб більш ніж один раз».

Таким чином, Фулер не тільки затверджував етіологічну самостійність захворювань, але запропонував також чітке пояснення набутого імунітету, який одночасно є і специфічним, і тривалим. Ідея про те, що імунітет пов'язаний з виснаженням якоїсь субстанції, необхідної для підтримки хвороби, часто повторювалася в 18-м сторіччі. Так, в літературі можна знайти ствердження на зразок того, яке висловлене М.Маті (M. Maty) в 1755 р.: «Недавно я виконав цей досвід (інокуляцію) на собі... і він не зробив ніякого впливу на мою кров, тому що вона вже була достатньо очищена 15 років тому». Так само інший автор того часу Анджело Гатті (Angello Gatti) порівнював чутливість до віспи із стеблом, яке може зайнятися від однієї іскри, але після того стає «незаймистий», хоча і оточений вогнем, і так виникає імунітет до нового зараження.

У 70-х роках минулого сторіччя все більше розповсюдження стала отримувати теорія про мікроби як збудників хвороб, і завдяки роботам Луї Пастера, Роберта Коха (Louis Paster, Robert Koch) і інших були встановлені специфічні збудники багатьох захворювань і визначений спосіб їх дії. Всі ранні уявлення про механізми імунітету були відкинуті з приходом новітніх ідей про патогенез захворювань і особливо після

того, як у 1880 р. Пастер показав, що за допомогою ослабленого (атенуйованого) штамма курячої холери можна створити набутий імунітет до цього захворювання. Виходячи зі своїх спостережень над імунітетом, Пастер, з його багатою уявою і деякими пізнаннями про кінетику зростання бактерій в культурі, запропонував своє власне пояснення набутого імунітету. Знаючи, що зростання бактерій *in vitro* після початкової логарифмічної фази розмноження швидко припиняється, Пастер пов'язував це з виснаженням в середовищі тих специфічних речовин, які потрібні для зростання бактерій даного вигляду. У той час були відомі тільки такі вакцини, які склалися із живих атенуйованих мікробів, і Пастер припустив, що при природному зараженні або при введенні живої вакцини в організмі відбувається швидке виснаження тих унікальних живильних речовин, які потрібні для підтримки зростання збудника інфекції. За відсутності цих необхідних для зростання речовин друге зараження тим же самим збудником не зможе викликати захворювання, і набутий імунітет зберігатиметься в організмі до тих пір, поки ці речовини не утворюються знов. Проте незабаром Теобальд Сміт (Theobald Smith) показав, що вакциною можуть служити і убиті мікроби, а Еміль Берінг і Шибасабуро Кітасато (Emil Behring, Shibasaburo Kitasato) виявили, що навіть надосадні рідини з бульйонних культур збудників дифтерії і правця можуть викликати імунітет. Ці відкриття наочно показали неспроможність запропонованої Пастером теорії виснаження.

НАРОДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЇ ЯК НАУКИ

Одним із найбільш важливих чинників у виникненні наукової медицини в 19-му сторіччі було більш широке визнання існування збудників хвороб. Згідно цієї теорії, збудники інфекцій виникають не шляхом мимовільного зародження, а відтворюються із собі подібних і є етіологічними чинниками конкретних і відтворених нозологічних форм. Луї Пастер (Louis Paster), розвиваючи свої прекрасні дослідження про природу і способи запобігання хворобі шовковичних черв'яків, а також хвороб вина і пива, вступив в боротьбу, щоб переконати учений світ в правильності своєї теорії збудника. Його повідомлення в 1880 р. про можливість профілактичної імунізації проти курячої холери знаменує виникнення наукової імунології. У подальші десятиліття у міру виявлення нових збудників кожен з них ставав об'єктом інтенсивних досліджень, що ставили за мету знайти вакцину для запобігання тій хворобі, яку він викликає. І це ніде не виявилось так сильно і яскраво, як в розробці вакцини проти сибірської виразки. Роберт Кох (Robert Koch) був першим, хто виділив і вивчив збудника сибірської виразки,

а потім він і Пастер вступили в тривалу і часом запеклу суперечку про етіологію, патогенез і профілактику сибірської виразки. І врешті-решт саме Пастер продемонстрував ефективний підхід до імунізації проти сибірської виразки в своїх знаменитих дослідках на коровах, які були проведені в 1881 р. в Пуїїле-фор (Pouilly-le-Fort) на очах у представників міжнародної преси. Переконалива демонстрація ефективності попереджувальних щеплень атенуєваними мікробами – і навіть, як було показано пізніше, убитими бактеріями, – здавалося, відкривала перспективу отримання аналогічних коштів профілактики для будь-якої інфекційної хвороби, збудник якої вдалося виділити. До таких хвороб належали більшість найбільш смертоносних і спустошливих захворювань людини і тварин.

ІМУНІЗАЦІЯ І СИРОВАТКОВА ТЕРАПІЯ

В кінці 80-х років минулого сторіччя, особливо в останнє десятиліття, відкриття нових бактерійних збудників хвороб слідували одне за іншим з наростаючою частотою, і докази їх етіологічної ролі зазвичай задовольняли вимогам коховської тріади. Як тільки вдавалося отримати культуру збудника на штучному живильному середовищі, виникала можливість приготувати відповідну вакцину з ослаблених або убитих мікробів для профілактики даної хвороби. Але як показав Пастер (Pasteur) в 1885 р. в своїх знаменитих роботах по сказу, виділення збудника не є абсолютно необхідним. Так і не добившись успіху при виділенні збудника сказу, Пастер проте усвідомлював, що той має бути присутнім в головному і спинному мозку заражених тварин, оскільки введення такого мозку нормальній тварині викликало у них захворювання. Услід за цим Пастер запропонував метод ослаблення (атенуації) збудника сказу шляхом зберігання його протягом різних термінів і незабаром показав, що курс вакцинації з введенням матеріалу все більш високої вірулентності забезпечує захист від сказу, навіть якщо воно викликане укусом сказженої тварини.

Отже, впродовж 80 – 90-х років минулого сторіччя здійсненність профілактичної імунізації була доведена для цілого ряду інфекційних захворювань. Проте спроби застосувати ці нові імунологічні підходи до всіх хвороб принесли у багатьох випадках негативний результат. Зокрема, деякі збудники, пізніше названі вірусами і рикетсіями, було неможливо виділити такими, що існували тоді методами. У інших випадках, як, наприклад, при поразці *Treponema pallidum*, що викликає сифіліс, хоча збудник і міг бути виявлений при гістопатологічному дослідженні, виростити його на штучному живильному середовищі для

виготовлення вакцини не вдавалося. І нарешті, були такі захворювання, як дифтерія і туберкульоз, при яких сам збудник можна було виростити і використати для імунізації, але це не забезпечувало захисту від інфекції, а імунізація мікробами типу холерного вібріона для профілактики холери біля людини опинилася малопродатною.

Значний успіх був досягнутий в 1888 р., коли Еміль Ру і Олександр Йерсен (Emile Roux, Alexandre Yersin) зуміли виділити розчинний токсин з надосадної рідини культур дифтерійної палички. Цей токсин при введенні експериментальній тварині викликав всю картину дифтерії; стало очевидним, що принаймні іноді хворобу викликає не сам мікроб як такий, а екзотоксин, що виробляється ним. Після цього знадобилося трохи часу, щоб Берінг (Behring) і його співробітник Кітасато (Kitasato) розвинули ці спостереження, і в 1890 р. вони повідомили, що після імунізації дифтерійним або правцевим токсином в крові тварин з'являється щось, здатне нейтралізувати або зруйнувати токсин і тим самим запобігти захворюванню. Антитоксичні сироватки тварин незабаром випробували на хворих дітях. Ефект був вражаючим. Діти швидко видужували, особливо якщо сироватка вводилася на ранніх термінах захворювання. Речовина, яка викликала знешкодження токсину, отримала назву анти-токсин, а незабаром для позначення цього нового класу речовин був введений більш загальний і такий, що менш зобов'язує термін – анти-тіло. Те, що викликає утворення цих антитіл почали називати анти-геном.

Дані фон Берінга про ефективність терапевтичного застосування антитоксину відразу ж переконали медичний світ, а загальний характер цього явища був підтверджений спостереженнями Пауля Ерліха (Paul Ehrlich), який показав, що імунізація тварин токсинами рослинного походження, – рициною і абрином – також приводить до утворення нейтралізуючих антитоксинів.

Аналогічні токсини почали шукати при інших інфекційних захворюваннях, але незабаром було встановлено, що цей новий терапевтичний підхід ефективний в основному при двох захворюваннях, для яких він був описаний спочатку. У свій час Роберт Кох (Robert Koch) вважав, що туберкулін, виділений з рідкої частини культури туберкульозних бацил, може бути ефективним засобом для лікування і попередження туберкульозу, і поспішно оголосив про своє відкриття, якого чекав весь світ. Проте прогнози Коха не збулися – туберкулін не тільки опинився неефективним при профілактичному застосуванні, але спроби використовувати його в терапевтичних цілях часто приводили до важких системних алергічних реакціям, а іноді і до місцевої активації осередків інфекції, що дрімають.

Пошук нових і досконаліших вакцин проти найбільш важливих хвороб людини і тварин продовжувався, хоча розробка часто затримувалася аж до виділення і ідентифікації відповідного збудника або до появи нових методів його культивування. Особливо це стосувалося вірусів: тільки запропонований Гудпесчуром (Goodpasture) метод культивування на курячих ембріонах і введені Ендерсом (Enders) і його співробітниками методи тканинних культур забезпечили можливість розробки вакцин проти жовтої лихоманки, поліомієліту, кору, грипу і багатьох інших збудників.

РЕАКЦІЯ АНТИГЕН – АНТИТІЛО: ІМУНОХІМІЯ

Було очевидним, що в антитоксичних сироватках містяться особливі речовини, які здатні специфічно нейтралізувати токсичний антиген, що викликав їх утворення. Потім виявилось, що навіть нешкідливі нетоксичні речовини на зразок молока і різних інших білків можуть викликати утворення специфічних антитіл, і стало зрозуміло, що «імуною» відповіддю є феномен, який виходить далеко за межі антитоксичного і антибактеріального імунітету. У 1896 р. Грубер і Дархем (Gruber, Durham) відкрили специфічну аглютинацію бактерій, а опісля декілька років Жюль Борде (Jules Bordet) – аглютинацію еритроцитів. У 1897 р. Крауз (Kraus) описав реакцію преципітації між антигеном і антитілом. В результаті з'явилася можливість проводити кількісне і якісне вивчення антитіл *in vitro* і практично спостерігати їх дію. Але яким чином вони утворюються і як пояснити їх сувору специфічність? Всі ці питання поставив з властивим йому багатою уявою Пауль Ерліх (Paul Ehrlich) в своїй класичній статті про кількісну оцінку дифтерійних антисироваток. Ця публікація представляє великий історичний інтерес з декількох точок зору. По-перше, в ній була закладена основа для розвитку імунохімії і визначені шляхи для кількісного вивчення реакції антиген – антитіло на подальших приблизно 50 років. По-друге, в ній декларувалося, що специфічність антитіл і їх реакції спираються на закони структурної хімії. По-третє, в цій статті була запропонована теорія утворення антитіл, що зробила сильний вплив на імунологічне мислення протягом багатьох подальших років.

Безпосередня практична сторона досліджень Ерліха полягала в тому, що в них було показано, як слід проводити кількісне визначення дифтерійного токсину і антитоксину, що дозволило створити раціональну основу для важливої в ті роки імунотерапії. При цьому Ерліх ввів в молоду область імунології безліч термінів, які стали потім загальноприйнятими. Він стверджував, що антитіло – це самостійний вид мо-

лекул, що існують спочатку у вигляді рецепторів (бічних ланцюгів) на поверхні клітин і що володіють особливою хімічною конформацією, яка забезпечує специфічну взаємодію з комплементарною конфігурацією на молекулі антигена. Він вважав, що як у антигена, так і у антитіл є функціональні домени, кожен з яких володіє гаптофорним угрупованням, що забезпечує хімічну взаємодію в результаті взаємної відповідності за типом «замку і ключа», тобто аналогічно взаємодії фермент – субстрат, яке такою образною метафорою охарактеризував Еміль Фішер (Emil Fischer). Антигенна молекула токсину має також окреме токсифорне угруповання, руйнування якого перетворює її на токсод, зберігаючий здібність до специфічної взаємодії з антитілом. Ерліх встановив одиниці для кількісного визначення токсину і антитоксину і вважав, що валентність останнього рівна приблизно 200. У зв'язку з варіабельністю кривих титрування для різних препаратів токсину Ерліх вважав, що вони є сумішшю не тільки токсину і токсоду, але і інших речовин з різною спорідненістю до антитільного рецептора. Вважалось також, що молекула антитіла має різні домени, один з яких відповідає за приєднання до антигена, а інші забезпечують такі вторинні біологічні явища, як аглютинація, преципітація і скріплення комплемента. [Впродовж декількох десятиліть антитіла з різною біологічною активністю вважали за різні види молекул, поки не з'явилася унітарна теорія Ганса Цинсера (Hans Zinsser), згідно якої одне і те ж антитіло може обумовлювати різноманітні біологічні ефекти.]

Ерліховська теорія взаємодії антиген – антитіло ґрунтувалася на положеннях структурної органічної хімії тих днів. Ерліх не тільки вважав, що специфічність антитіла залежить від хімічного складу і конфігурації молекули, але рахував взаємодію антигена з антитілом необоротною реакцією, заснованою на утворенні міцних хімічних зв'язків визначеного типу, названих пізніше ковалентними. Це зустріло рішучі заперечення з боку Борде (Bordet), а пізніше за Карла Ландштейнера (Karl Landsteiner) і інших, які стверджували, що імунологічна взаємодія пов'язана не з хімічними, а швидше з фізичними властивостями реагуючих макромолекул, і їх взаємодія, як і сама імунологічна специфічність, краще пояснюється з погляду процесів «колоїдної» адсорбції. Вони вважали, що насправді взаємодія антиген – антитіло є частково зворотною і на підтвердження цього вказували на феномен Даніша (Danysz). Даніш показав, що ступінь нейтралізації дифтерійного токсину антитоксином залежить від того, як додавати токсин – відразу або поступово, а це означає, що реакція не обов'язково має незворотний характер. Ця дискусія між прихильниками хімічної і фізичної теорій взаємодії антиген – антитіло бушувала впродовж багатьох років і склала цікавий

розділ в історії імунологічних уявлень. У кінцевому підсумку хімічна концепція Ерліха (Ehrlich) була в основному підтверджена, за винятком його твердження, що скріплення антигена антителом засноване на утворенні незворотного хімічного зв'язку.

Подібна ж дискусія виникла між Ерліхом і Борде по приводу природи і способу фіксації комплементу комплексами антиген – антитіло. Ерліх припускав, що є безліч комплементів, кожен з яких зв'язується зі своїм власним рецептором на молекулі антитіла, подібно до того як різні антигени специфічно реагують з відповідними ділянками антитіла. В протилежність цьому Борде стверджував, що скріплення антигена антитілом (яке він називав «сенсibiliзуючою речовиною») приводить до такої зміни конфігурації останнього, яке забезпечує неспецифічне скріплення одного і того ж комплементу. Теорія Борде кінець кінцем виявилася правильною.

В центрі уваги опинилася також природа взаємодії антиген – антитіло. На думку Сванте Арреніуса і Торвальда Мадсена (Svante Arrhenius, Thorvald Madsen), взаємодія токсин – антитоксин у високому ступені зворотня і нагадує нейтралізацію слабкої кислоти слабким лугом. Ця ідея отримала подальший розвиток в написаній Ареніусом в 1907 р. книзі «Імунохімія», яка дала назву новому розділу імунології. Відповідно Ерліху ці дослідники стверджували, що взаємодія антиген – антитіло є суворо стехіометричним і підкоряється закону діючих мас. Проте незабаром було виявлено, що співвідношення між антигеном і антитілами, які беруть участь в реакції, може сильно варіювати, і нарешті в кінці двадцятих і початку тридцятих років Марак і Гейдельбергер (Maggack, Heidelberg) висунули положення про те, що антиген і антитіла є мультивалентними і тому можуть утворювати «решітку», яка вміщує антиген і антитіла в різних пропорціях.

СЕРОЛОГІЯ І ІМУНОДІАГНОСТИКА

Вже незабаром після відкриття в 1896 р. бактерійної аглютинації стало очевидним, що ця реакція дає в руки бактеріолога могутній інструмент дослідження. За її допомогою можна не тільки ідентифікувати бактерії і диференціювати їх по аглютинації з відповідними антисироватками, але можна досліджувати сироватку хворих на здатність аглютинувати даний мікроб та з'ясувати, чи був у людини контакт з цим мікробом і який у даної людини ступінь імунітету до інфекції. Відкриття реакції преципітації ще більше розширило можливості такої оцінки, дозволивши визначати антигени і антитіла в таких системах, які містять розчинні продукти бактерій і навіть

речовини небактеріальної природи. Мабуть, ніхто не застосував цей метод з такою елегантністю, як Г.Наттолл (Nuttall), який дослідивши специфічні і перехресні реакції антисироваток проти сироваток тварин і проти розчинних білків, продемонстрував що імунологія може бути з успіхом використана для вивчення таксономічних взаємин і навіть в судовій медицині.

Роботи Борде (Bordet), що показав що антиеритроцитарні антитіла і комплемент можуть викликати імунний гемоліз, а компоненти реакції піддаються кількісному визначенню, відкрили новий підхід до діагностики захворювань. Тепер стало можливим визначати в крові хворих навіть такі антитіла, які нездідні викликати аглютинацію або преципітацію відповідних антигенів і у такий спосіб не тільки виявляти сам факт контакту із збудником, але і простежувати серологічний перебіг хвороби. Цей підхід блискуче використовував Август фон Вассерман (August von Wasserman) і його співробітники, що розробили метод серодіагностики сифілісу в реакції зв'язування комплементу. Незабаром після цього було запропоновано ще багато інших способів застосування реакції скріплення комплементу для якісного і кількісного аналізу як антитіл, так і антигенів.

АЛЕРГІЯ І ІМУНОПАТОЛОГІЯ

Після свого відкриття в 1882 р. туберкульозних бацил Кох (Koch) провів широкі дослідження в області патогенезу, діагностики і лікування туберкульозу. З багатьох зроблених їм важливих знахідок дві зробили значний вплив на подальший розвиток імунології. Перша з них – це знаменитий феномен Коха, який полягає в тому, що введення туберкульозних бацил в шкіру зараженої туберкульозом тварини викликає сильне місцеве запалення з утворенням гранулом, тоді як у нормальних тварин така ін'єкція приводить лише до дуже слабкої і короткочасної місцевої реакції. Аналогічним чином виявляється реакція на внутрішньошкірне введення фільтрату, виготовленого з культури туберкульозних бацил *in vitro*, тобто туберкуліну. У нормальних тварин його дія була незначною, а у заражених бацилами туберкульозу він викликав сильну запальну реакцію. Спочатку механізм цих місцевих запальних реакцій був незрозумілим, і сам Кох помилково вважав за їх токсичні реакції. Він вважав, що тканини нормальної тварини здатні переносити туберкульозний токсин, тоді як у заражених туберкульозом тварин тканини вже і так завантажені токсином, тому додаткове введення повинне привести до перевищення кількісної межі і викликати токсичне запалення. Пройшло ще декілька років, перш ніж відкриття в

інших областях знання дозволили правильніше імунологічно пояснити ці феномени при туберкульозі.

Системний анафілактичний шок (від грец. ана – зайвий і філасейн – охороняти) вперше спостерігали Шарль Ріше і Поль Порт'є (Charles Richet, Paul Paurtier) під час своїх досліджень по біології моря, які вони почали проводити на борту яхти принца Монако. Спочатку цей феномен був виявлений для токсичних речовин, і його пов'язували безпосередньо із дією токсинів. Проте незабаром було показано, що викликати анафілактичний шок може майже будь-який нетоксичний антиген, якщо вводити його спочатку відповідним чином для сенсibiliзації тварини, а потім зробити дозволяючу ін'єкцію. Незабаром було показано, що анафілактична реакція підпорядковується всім законам імунної специфічності. Через короткий час був встановлений зв'язок анафілаксії з такими захворюваннями людини, як сінна лихоманка і астма, і вони отримали загальне найменування алергії (що з грецької означає «змінена реактивність»). Крім того, було виявлено, що якщо дозволяючу ін'єкцію антигена робити сенсibiliзованій тварині не внутрішньовенно, а внутрішньошкірно, то у неї розвинеться місцева анафілактична реакція у вигляді швидкого введення почервоніння і пухиря, що з'являється на місці, як при кропив'янці. Ця шкірна реакція отримала широке застосування у алергологів як діагностичний метод, що дозволяє випробувати велику кількість потенційних алергенів і виявити той із них, який послужив причиною алергії у хворого.

Значний крок вперед був зроблений в 1921 р., коли Карл Праусніц і Хайнц Кюстнер (Karl Prausnitz, Heinz Kustner) розробили метод зворотної пасивної анафілаксії. Кюстнер страждав алергією до деяких сортів риби, і було показано, що його сироватка, введена в невеликій кількості в шкіру Праусніца, перенесла останньому здатність відповідати на рибний екстракт, введений в цю ж ділянку шкіри, характерним почервонінням і утворенням пухиря. Цей метод відкрив дорогу для широкого дослідження чинників, що обумовлюють гіперчутливість такого типу. З цих досліджень виникла концепція пов'язаних з тканинами, або цитофільних, антитіл, названих реакінами (реактивними антитілами), які вважають за антитіла особливого класу, здатні прикріплюватися до тканинних клітин і забезпечувати при взаємодії з алергеном вивільнення фармакологічно активних речовин типу гістаміну і серотоніну.

Незабаром після відкриття системної анафілаксії Моріс Арт'юс (Maurice Arthus) опублікував в 1903 р. повідомлення про одну з форм місцевої анафілаксії, яка з тих пір стала відомою як реакція Арт'юса. При цьому в шкіру повторно вводиться нешкідливий антиген; перші ін'єкції викликають лише слабкі реакції або зовсім їх не дають, але

надалі введення антигена приводить іноді до інтенсивної інфільтрації поліморфно-ядерними лейкоцитами разом з геморагічною реакцією і судинним некрозом. Пізніше було показано, що в патогенезі реакції Артюса значну роль грають імунні комплекси, і це послужило моделлю різних захворювань людини, в яких підозрювали участь імунних комплексів.

Ще один феномен, пов'язаний з алергічною реакцією на нетоксичні білки, був виявлений при широкому застосуванні кінських протидифтерійної і протиправцевої сироваток для лікування відповідних захворювань. Нерідко кінську сироватку потрібно було використовувати у великих кількостях; у цих випадках на пізніх етапах лікування іноді розвивалося системне захворювання, що супроводилося лихоманкою, висипаннями, а у ряді випадків і поразками суглобів і нирок. Цей стан Клеменс фон Пірке і Бела Шик (Clemens von Pirquet, Bela Schick) назвали сироватковою хворобою, оскільки було показано, що воно пов'язане з утворенням антитіл проти білків введеної сироватки.

Всі ці алергічні реакції мають дві загальні межі: будь-яку з них можна пасивно передати нормальному реципієнтові шляхом введення сироватки гіперчутливого донора, а сама реакція розвивається протягом декількох хвилин або, саме більше, протягом декількох годин, чому і була названа гіперчутливістю негайного типу. В протилежність цьому шкірні і системні алергічні реакції, які направлені проти бактеріальних продуктів і супроводжують інфекційне захворювання, як, наприклад, шкірну туберкулінову реакцію, зазвичай не можна пасивно перенести за допомогою сироваткових антитіл. Для розвитку таких реакцій, як правило, потрібно декілька днів; звідси і їх назва – гіперчутливість уповільненого типу. Тільки у 1942 р. Ландштейнер і Меріл Чейз (Landsteiner, Merrill Chase) змогли довести, що уповільнену гіперчутливість і близькі до неї реакції на токсин з плюща і інші речовини можна перенести інтактним реципієнтам за допомогою незруйнованих сенсibilізованих клітин, але не за допомогою циркулюючих антитіл. Згодом було встановлено, що механізми клітинного імунітету (ширший термін, що включає уповільнену гіперчутливість) беруть участь не тільки в патогенезі багатьох інфекцій і аутоалергічних захворювань, але також у відторгненні трансплантатів алогенних тканин і мають першорядне значення в протективному (захисному) імунітеті до багатьох вірусів та іншим інфекційним агентам.

Цікава та неоднозначність оцінки, яка існувала на зорі імунології при розгляді багатьох проявів алергії або гіперчутливості. У ній бачили механізм, призначений для виконання захисних функцій, що якимсь чином «збився з шляху» і викликає різноманітні патологічні стани.

Такий теологічний погляд на імунітет вкорінився настільки глибоко, що більш за півстоліття механізми алергії роздивлялися як абсолютно відмінні від механізмів імунітету. І лише поглиблення знань про участь імунологічних процесів в патогенезі таких захворювань, як туберкульоз і проказа, і створення таких експериментальних моделей, як нефрит Мазуги (Masugi), експериментальний алергічний енцефаломієліт і лімфоцитарний хоріоменінгіт, привело до включення імунопатології в ширшу категорію імунологічних явищ.

АУТОІМУНІТЕТ

Коли в 90-х роках минулого сторіччя усвідомили, що викликати утворення антитіл можна навіть за допомогою речовин небактеріальної природи типу рослинних і сироваткових білків або еритроцитів, то для отримання специфічних антитіл почали вводити експериментальним тваринам мало не всі мислимі речовини, які тільки потраплялися в руки імунологам. Тварин імунізували не тільки речовинами чужорідного походження, але також незмінними компонентами свого власного організму. У ранніх роботах із введенням тварині власної сироватки і інших рідин організму незмінно виходили негативні результати, і це дозволило Ерліху (Ehrlich) сформулювати його знаменитий вираз: страх самоотруєння (*horror autotoxicus*), згідно якому по невідомим причинах організм не здібний до імунної відповіді проти власних компонентів. Проте інші дослідники не обмежувалися вивченням одних тільки розчинних речовин, і незабаром Мечников та інші показали, що імунізація тварин їх власними сперматозоїдами і клітинами багатьох інших органів веде до утворення антитіл із цитотоксичними властивостями відносно клітин, що вводилися, і часто специфічних до того органу, з якого отримані клітини. Цим було надано початок вивченню феноменів аутоалергії, при яких механізми протективного імунітету можуть парадоксальним чином обернутися проти людини, включаючись в згубну для неї реакцію, направлену проти власних елементів організму. Експериментально показана можливість аутоалергічного захворювання незабаром отримала клінічне підтвердження – було відкрито два очні захворювання, в основі яких, мабуть, лежали саме такі патогенетичні механізми. Перше із них, таке, що стало найяскравішим прикладом цього роду страждань, отримало назву факоанфілаксії. При цьому у людини, що отримала травму капсули хрусталика, виникає сенсibiliзація до білків, що звільнилися, і розвивається запальна реакція на ці білки. Специфічна імунологічна сенсibiliзація менш помітна при іншій клінічній формі очних захворювань – симпатичній офтальмії, при

якій травма одного ока, очевидно, сенсibiliзує людину таким чином, що у неї розвивається алергічне захворювання як пошкодженого ока, так і іншого.

Із самого початку і далі, впродовж багатьох десятиліть, було очевидно, що аутоімунні процеси дійсно існують і притому мають важливе клінічне значення. Незабаром виникло припущення, що місцем розвитку аутоімунних реакцій можуть бути багато органів і клітин, зокрема щитовидна залоза (хвороба Хашімото), мозок (алергічний енцефаломієліт), еритроцити (набуті гемолітичні анемії) і ряд інших. При багатьох із цих хвороб (наприклад, при гемолітичних анеміях) лише зрідка вдавалося довести істотне патогенетичне значення циркулюючих антитіл. Значно частіше вони тільки супроводили захворювання, як це буває при алергічному тиреоїдиті. Пізніше було встановлено, що багато із цих хвороб можна перенести інтактній тварині не з сироватковими антитілами, а за допомогою сенсibiliзованих клітин, як це було переконливо показано вперше при алергічному енцефаломієліті. Подібні експерименти внесли ясність до проблеми і міцно обґрунтували значення клітинного імунітету як головного чинника в патогенезі багатьох захворювань.

Інші труднощі у вивченні природи і патогенезу аутоалергічних захворювань пов'язані з тим, що деякі із них виявляють циркулюючі аутоантитіла, зв'язок яких з основним патологічним процесом, встановити не вдається. Так, ревматоїдний чинник, який часто виявляють при ревматоїдному артриті, мабуть, є специфічними антитілами до сироваткового гамма-глобуліну, але абсолютно незрозуміло, чому вони виникають і в чому полягає їх дія. Аналогічним чином при так званих колагенозах типу системного червоного вовчаку і дерматоміозиту часто знаходять циркулюючі антиядерні антитіла проти ДНК або комплексів ДНК з гистонами, проте і в цьому випадку походження і функції аутоантитіл залишаються неясними.

ІМУНОГЕМАТОЛОГІЯ

Після того, як в кінці 90-х р. минулого сторіччя було показано, що антитіла до еритроцитів можуть викликати їх аглютинацію і гемоліз, ці клітини багато разів використовувалися як антигени для імунізації багатьох видів тварин. Незабаром було виявлено, що в багатьох сироватках тварин вміщуються «природні» ізоантитіла, здатні аглютинувати еритроцити деяких інших представників даного виду тварин. У серії робіт, які почали в 1901 р. та удостоєних згодом Нобелівської премії, Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner) показав, що людей можна роз-

ділити на декілька груп за наявності в їх сироватках аглютининів, які специфічні по відношенню до еритроцитів інших індивідумів. Таке розділення на групи було дуже чітким і послужило основою для типування за системою АВО, яка, судячи по пізніших даних, детермінована трьома алельними генами. Теоретичне значення цих даних про генетично детермінований антигенний поліморфізм незабаром було відсунуте в тінь важливими наслідками для медичної практики, що послужили основою для раціонального підходу до типування крові та розробки сучасних методів переливання крові. Розвиваючи свої дослідження, Ландштейнер відкрив в 20-і роки разом з Філіпом Льовіном (Philip Levin) групи крові М і N, а в 1940 р. він разом з Олександром Вінером (Alexander Wiener) виявив резус-чинник, який має важливе практичне значення як при переливаннях крові, так і в якості основної причини гемолітичної хвороби новонароджених (еритробла-стоз плоду). З тих пір в еритроцитах виявлено багато інших мінорних антигенів, і імуногематологія внесла значний внесок до розвитку теоретичної імунології, судової медицини і сприяла прогресу лікувальної медицини.

СУПЕРЕЧНІСТЬ МІЖ КЛІТИННИМ І ГУМОРАЛЬНИМ ІМУНІТЕТОМ

Історикам науки добре відомо, що періоди найбільш значного прогресу в якій-небудь області дуже часто бувають відмічені дискусією між двома протистоячими школами, кожна з яких прагне провести експерименти, підтверджуючі її власну точку зору і заперечуючи протилежний погляд. Ми вже бачили, як в ранній період розвитку імунології такі спори виникали навколо природи взаємодії антиген – антитіло і способу дії комплементу, і саме в цьому був поміщений важливий стимул для швидкого розвитку імунологічних знань. Але, мабуть, жодна суперечка не була такою довгою і не мала таких важливих наслідків для подальшого розвитку імунології, як спір між прихильниками клітинної теорії імунітету і тими, хто вважав гуморальні чинники за єдину основу імунологічних процесів. Разом з тим цей імунологічний диспут не був ізольованим явищем; його слід розглядати швидше як частину ширшої революції ідей, яка відбувалася в медицині ХІХ ст. і торкнулася самих основ розуміння фізіологічних і патологічних процесів. Більше двох тисячоліть в медицині панували представлення древньогрецьких гуморалістів, що бачили в хворобі результат кількісних і якісних порушень рівноваги головних рідин організму. Тільки у ХІХ ст. було визнано значення клітин, з яких складаються різні органи і які утворюють різні рідини тіла. Вірховської (Virchow) клітинної патології (що стверджує, що в основі хвороб лежить порушення функції клітин) ледве викона-

лося 30 років, коли імунологам довелося вибирати, чію сторону вони займуть в їх власному варіанті цього великого конфлікту.

Зоолог Мечников був першим, хто чітко сформулював уявлення про важливу роль лейкоцитів в захисті організму від інфекційних захворювань, яка реалізується завдяки їх здібності до фагоцитозу (1884 р.). Це своє положення Мечников аргументував тим, що навіть у морських безхребетних є макрофаги, здатні поглинати і руйнувати чужорідні речовини або бактерії, що упродовдилися, або принаймні ізолювати їх за допомогою грануломатозних реакцій або утворення гігантських клітин. Мечников вважав, що таку ж захисну функцію несуть фагоцитуючі клітини хребетних, що є найбільш важливими учасниками і природного, і набутого імунітету. Ця робота справила глибоке враження на Пастера (Pasteur), і він запросив Мечникова в свій недавно утворений інститут Пастеровський в Парижі, де Мечников з цілим рядом видатних учнів провів наступні 28 років в плідній та повній творчій уяві роботі, прагнучи підтвердити і розширити клітинну (фагоцитарну) теорію імунітету.

Клітинна теорія Мечникова відразу наткнулася на опір. Перш за все вона була запропонована в той час, коли більшість патологів бачили в запальній реакції, а також в пов'язаних з нею мікрофагах і макрофагах не захисну, а шкідливу реакцію. У той час вважали навіть, що, хоча клітини, що фагоцитують, дійсно здатні поглинати хвороботворні мікроорганізми, це приводить не до руйнування збудника, а до перенесення його в інші частини тіла і розповсюдження хвороби. Пізніше в 1888 р. Наттолл (Nuttall) знайшов в сироватці нормальних тварин речовини, токсичні для деяких мікроорганізмів, і показав, що такі антибактеріальні властивості значно підвищуються в результаті імунізації тварини. У подальшому було виявлено, що в сироватці є дві різні речовини, сумісна дія яких приводить до лізису бактерій: термостабільний фактор, потім ідентифікований як сироваткові антитіла, і термолабільний чинник, названий комплементом або алексином (від грец. aleksein – захищати). Пізніше студент Коха Річард Пфайфер (Koch, Pfeiffer) описав феномен, той, що отримав його ім'я, при якому циркулюючі антитіла викликають специфічний лізис холерних вібріонів, введених в черевну порожнину імунізованих морських свинок. Таке ж явище спостерігалось при пасивному перенесенні антитіл нормальному реципієнтові.

Але, мабуть, найсильнішого удару по клітинній теорії імунітету був завданий відкриттям Берінга і Кітасато (Behring, Kitasato), які в 1890 р. показали, що імунітет до дифтерії і правця явно заснований на циркулюючих антитілах, а не на клітинах, що фагоцитують. З часом були виявлені циркулюючі антитіла до більшості патогенних мікроорганізмів, що знов відкривалися, кількість яких швидко збільшувалася. На

прикладі дифтерійного антитоксину Пауль Ерліх (Paul Ehrlich) не тільки знайшов спосіб кількісного визначення антитіл, але запропонував також схему їх будови, яка допомогла зрозуміти, що вони із себе представляють і як діють. Нарешті учень самого Мечникова Борде (Bordet) описав лізис еритроцитів гуморальними антитілами і комплементом, і більшість дослідників почали погоджуватися з Кохом (Koch), що перемогу отримали гуморалісти. Не дивлячись на такі сильні аргументи проти фагоцитарної теорії, Мечников та його учні зовсім не збиралися здаватися. У своїх статтях вони знов і знов показували, що стійкість організму до даної інфекції часто може не збігатися з бактерицидною здатністю крові. Разом з тим видова резистентність часто прямо корелює із здатністю фагоцитів поглинати даний збудник, як у разі сибірської виразки. Були поставлені прості досліди, в яких мікроби, поміщені в маленький мішечок з фільтрованого паперу, що захищає їх від фагоцитів, зберігали свою вірулентність, хоча буквально купалися в тканинній рідині, багатій антитілами. Мечников показав також, що утворення багатого макрофагами перитоніального ексудату та супроводжуюча його активація макрофагів можуть захищати організм від внутрішньочеревного введення смертельної для нормальних тварин дози різних бактерійних збудників. Це був прообраз неспецифічної імунотерапії, вживаної в наші дні. Але в 90-і роки минулого сторіччя загальний настрій явно був не на користь фагоцитарної теорії, і спроба Мечникова відновити престиж фагоцитозу публікацією в 1901 р. його знаменитої книги «Імунітет до інфекційних хвороб» опинилася запізно. Книга викликала загальне захоплення своєю ерудицією, але із невірних вона переконала лише небагато.

Якщо звернутися до імунологічної літератури першого десятиліття нашого століття, то стає очевидним, що вибираючи предмет вивчення, більшість дослідників віддавали перевагу не клітинній, а гуморальній теорії імунітету. Велика частина імунологів, за винятком самого Мечникова та його найближчих послідовників, вибрали предметом своїх досліджень антитіла, які легко визначати кількісно і з якими простіше працювати, чим з клітинами. Проте в цей період часу було зроблено дві спроби примирити суперечності між гуморальним і клітинним напрямками. У 1908 р. Шведська академія удостоїла Нобелівській премії з медицини спільно Мечникова – засновника клітинного напрямку і Ерліха – що втілював гуморалістські ідеї того часу. Декілька раніше в Англії сер Елмрот Райт і С.Р.Дуглас (Almroth Wright, S.R.Douglas) спробували примирити відмінності між цими двома школами в своїх капітальних дослідженнях процесу опсонізації (від грец. *opsonein* – робити їстівним). Ці учені стверджували, що клітинний і гуморальний

чинники є однаково важливими і взаємозалежними в тому відношенні, що гуморальні антитіла, специфічно реагуючи зі своєю мішенню – мікроорганізмом, готують його до фагоцитозу макрофагами.

Прихильність Райта цій ідеї була в Англії настільки відома, що його друг Бернард Шоу використовував це як сюжету для своєї п'єси «Лікар перед дилемою». Цій їдкій насмішці над діячами медичної професії Шоу передпослав «Передмову про докторів», в якій виразив погляди Райта таким чином: «Слідуючи одній з найплідніших біологічних фантазій Мечникова, сер Елмрот Райт виявив, що білі кров'яні кульки, або фагоцити, які атакують і пожирають збудників наших хвороб, роблять це лише в тому випадку, якщо ми для апетиту намажемо цих збудників природним соусом, який сер Елмрот назвав опсоніном». Проте запропоновані Райтом опсонічний індекс і терапевтичні підходи незабаром вийшли із вживання частково через те, що самі методи були дуже складними для застосування, а отримувані результати було важко відтворити. Старання Райта поживити клітинну теорію імунітету не зробили значного впливу на подальший розвиток імунології.

Той факт, що на рубежі нашого сторіччя гуморальна теорія імунітету взяла верх над клітинною теорією, на довгий час визначив подальший розвиток молоді імунологічної науки. Так вже часто відбувається в науці, що найобдарованіші і продуктивніші дослідники вибирають собі направлення, ґрунтуючись на тому, що вони (або їх вчителі) вважають за найбільш важливе в своїй області знання, а в перші десятиліття ХХ ст. більшості дослідникам було очевидне, що ключ до розуміння імунітету закладений в антитілах. Тому з погляду гуморалістських представлень тих часів багато заслуговуючих уваги проблем клітинної імунології сприймалися як «нецікаві». Зрозуміло, деякі дослідники, такі, як Ганс Цинсер (Hans Zinsser) і пізніше Арнольд Річ (Arnold Rich) продовжували вивчати «бактерійну алергію», а Дінес (Dienes) і його співробітники в 20-х роках досліджували «уповільнену гіперчутливість» до простих білкових антигенів, що вводяться в туберкульозні горбки (прообраз ад'юванта Фрейнда), але в загальному потоці досліджень все це були одиничні виключення, що не зробили помітного впливу на розвиток імунологічних представлень того часу. І навіть багато років опісля, в 1951 р., в своїй класичній книзі «Патогенез туберкульозу» Річ (Rich) мав всі підстави стверджувати, що суть бактерійної алергії, її зв'язок з імунітетом і навіть ступінь участі в ній добре відомі макрофагів і всюдисущі, але загадкові лімфоцити залишаються дуже мало зрозумілими. Навіть повідомлення Ландштейнера і Чейза (Landsteiner, Chase), які в 1942 р. показали, що туберкулінову і контактну гіперчутливість можна пасивно перенести клітинами, не справило великого враження, і аж

до 50 – 60-х рр. «клітинний імунітет» продовжував залишатися в тіні. І лише тоді виникла нова хвиля інтересу до клітин, яка стимулювала даними Медавара про трансплантацію тканин, роботами Біллінггема, Брента і Медавара (Billingham, Brent, Medawar), що описали імунологічну толерантність, наполегливими затвердженнями важливої ролі клітин в теоріях утворення антитіл, які пропонував Макфарлейн Бернет (Macfarlane Burnet), і відкриттям ролі тимусу при захворюваннях, пов'язаних з імунологічною недостатністю.

ТЕОРІЇ УТВОРЕННЯ АНТИТІЛ

Спочатку в термін антитіло (antikorper) не вкладувалося якогось визначеного сенсу. Цим словом позначали будь-який початок, присутній в імунній сироватці і здатний нейтралізувати токсини і патогенні бактерії.

Проте можливість пасивного перенесення імунітету за допомогою сироватки показала, що антитіла мають бути особливою речовиною, яка якимсь чином виникає в імунізованому організмі. Механізм їх утворення відразу ж з'явився предметом для теоретичних побудов і досліджень. Спочатку виникла цілком правдоподібна версія, що інформацію, визначаючу специфічність антитіл, несе сам антиген, який якимсь чином включається в молекулу антитіла і додає їй здатність специфічно реагувати з іншими молекулами антигена, що мають схожу будову. Ця теорія не змогла проіснувати довго, тому що вже ранні кількісні дослідження показали, що в організмі утворюється значно більше антитіл, чим це може бути обумовлено кількістю введеного антигена, а сам процес утворення антитіл, одного разу почавшись, продовжується без додаткових ін'єкцій антигена. І нарешті, в 1897 р. Пауль Ерліх (Paul Ehrlich) запропонував всеосяжну теорію утворення антитіл, яка спочатку була доповненням до його видатних робіт за кількісним визначенням дифтерійного токсину і антитоксину, а потім була детально розроблена самим Ерліхом та його учнями.

ТЕОРІЯ БІЧНИХ ЛАНЦЮГІВ ЕРЛІХА

Ерліх (Ehrlich) вважав, що антитілами є макромолекули, специфічність яких для антигена і комплементу залежить від присутності певних стереохімічних конфігурацій, що володіють комплементарністю до аналогічних структур антигена, що забезпечує специфічну взаємодію між ними. На його думку, антитіла – це природний компонент організму, що грає роль специфічного рецептора поверхневої мембрани клітин, де вони

виконують в нормі такі ж фізіологічні функції, як гіпотетичні рецептори для живильних речовин або як рецептори для лікарських препаратів, існування яких затверджував Ерліх в своїх пізніших теоріях хіміотерапії. Один з постулатів Ерліха полягав в тому, що антиген специфічно відбирає відповідні антитільні рецептори, що відриваються потім від поверхні клітин. Це приводить до компенсаторної гіперпродукції рецепторів, які накопичуються в крові у вигляді циркулюючих антитіл. Блискуча теорія, запропонована Ерліхом, зробила глибокий і тривалий вплив і – особливо в Німеччині – визначила розвиток ідей в самих різних областях медицини. В ті часи мало хто був стурбований думкою про те, яку проблему складає обширний імунологічний репертуар антигенів і антитіл, бо єдиним видом антитіл, відомих в середині 90-х років, були антитоксини проти досить обмеженого числа збудників хвороб людини і тварин. Проте в наступні десятиліття в імунології відбулися дві події, що кинули тінь сумніву на теорію Ерліха. Першим із них був цілий потік досліджень, що показали, що антитіла можна отримати проти величезної кількості різноманітних цілком нешкідливих природних речовин тварини і рослинного походження, зокрема тих, з якими організм в звичайних умовах ніколи не зустрічався. Крім того, в двадцяті роки з'явилися, дані Ф.Обермайера і Е.П.Піка (F.Obermeyer, E.P.Pick), значно розвинені потім Карлом Ландштейнером (Karl Landsteiner), згідно яким антитіла можуть утворюватися проти майже будь-якого штучного хімічного з'єднання, якщо його приєднати як гаптен до білка-носія. Після цього почало здаватися неймовірним, щоб організм міг виробляти специфічні антитіла проти такої величезної кількості чужорідних і навіть штучно створених структур.

Друга обставина, яка сприяла відмиранню ерліховської теорії, полягала в загальній зміні поглядів, що визначали вимоги до теорії утворення антитіл. Якщо перші десятиліття імунології можна назвати епохою бактеріології, то період після першої світової війни можна з повною підставою позначити як епоху імунохімії. Це частково пов'язано з тими зрушеннями, які відбулися в результаті робіт Ландштейнера по штучному гаптену, а також досліджень Майкла Гейдельбергера (Michael Heidelberger) по пневмококових полісахаридах і кількісній імунохімії. Оскільки в імунології того часу домінували хімічні підходи і хімічний образ мислення, що пропонувалися тоді теорії утворення «антитіл незмінно прагнули насамперед пояснити сувору серологічну специфічність і широкий репертуар можливих специфічностей антитіл. Такі теорії часто нехтували більш загальними біологічними аспектами антитілоутворення, такими як тривалість імунної відповіді і властива йому здібність до анамнестичної реакції на повторне введення антигена.

ІНСТРУКТИВНІ ТЕОРІЇ УТВОРЕННЯ АНТИТІЛ

Цілком природно, що в той період часу, коли так мало було відомо про структуру білків і ще менше про шлях їх утворення, всі були під впливом широти імунологічного репертуару і різноманітності хімічних структур, здатних викликати їх утворення. Саме це і привертало увагу до антигена як носія імунологічної інформації. Склалося переконання, що саме антиген управляє утворенням специфічних антитіл, направляючи механізми білкового синтезу на виготовлення тих унікальних молекулярних конфігурацій, які визначають імунологічну специфічність. Тим або іншим способом антиген повинен передати новоутвореній молекулі білка інформацію про свою специфічність, щоб додати цій молекулі функції антитіла. Найбільш відома з цих інструктивних теорій, створена в 1930 р. Ф.Брейнлем і Ф.Гауровіцем (F.Breinl, F.Naurowitz), стверджувала, що антиген грає роль матриці, яка забезпечує збірку унікальних амінокислотних послідовностей поліпептидного ланцюга антитіл. Пізніше інструктивна теорія була розвинена Лайнусом Полінгом (Linus Pauling), що підтримав її всім авторитетом, яким він користувався в області фізичної хімії. Затверджувалося, що антиген може служити тим шаблоном, на якому відбувається згортання передосвіченого поліпептидного ланцюга із виникненням відповідної третинної конфігурації, що містить в собі стереохімічну специфічність. Протягом декількох десятиліть подібні теорії прямої матриці користувалися великою популярністю, оскільки здавалося, що вони пропонують єдине розумне пояснення тому різноманіттю антитіл, яке, як показали Ландштейнер (Landsteiner) та інші, може утворюватися в організмі хребетних.

Проте, виходячи з цих хімічних теорій, біологи не могли уявити, яким чином утворення антитіл може продовжуватися при видимій відсутності антигена, і навіть не намагалися зрозуміти, чому повторне введення антигена повинне викликати вторинну (бустерну) відповідь. Більш того, ці теорії зовсім не могли пояснити останніх даних про те, що при повторній імунізації відбувається зміна якості антитіл, яка в одних випадках приводить до звуження специфічності, а в інших до значного розширення діапазона перехресних серологічних реакцій. З погляду біолога, теорії матриці володіли значними недоліками, і саме це привело вірусолога Макфарлейна Бернета (Macfarlane Burnet) до створення в 1941 р. іншого варіанту інструкційної теорії. В умовах зростаючого визнання тієї ролі, яку ферменти грають в процесах синтезу і розщеплювання, Бернет припустив, що функція антигена може полягати в тому, що він стимулює адаптивну модифікацію тих ферментів, які необхідні

для синтезу глобуліну, викликаючи в результаті утворення унікальною білковою молекулою з потрібною специфічністю. Ця теорія адаптивних ферментів мала ту перевагу, що з позицій первинної інструктивної ролі антигена вона пояснювала не тільки широту імунологічного репертуару, але і тривале утворення антитіл і посилену вторинну імунну відповідь. Передбачалося, що ці явища пов'язані з реплікацією адаптивних ферментів в популяції проліферуючих дочірніх клітин, які зберігають здатність утворювати антитіла, що збільшується. Цей останній момент має особливе значення, оскільки Бернет (Burnet) є, мабуть, першим, хто підкреслив важливу роль тривалого функціонування клітин і клітинної проліферації в процесі утворення антитіл.

З розвитком уявлень про можливу генетичну роль нуклеїнових кислот Бернет і Франк Феннер (Burnet, Frank Fenner) в 1949 р. запропонували модифікацію цієї теорії, як і раніше виходячи з біологічних міркувань. Цього разу вони припустили, що антиген може вносити інформацію про свою специфічну детермінанту прямо в геном (РНК?). Це приводить потім до утворення непрямої матриці для специфічних антитіл. Нова копія гена не тільки зберігатиметься в клітині, але умовах клітинної проліферації відтворюватиметься в дочірніх клітинах, що і пояснює тривале антитілоутворення і підвищену інтенсивність вторинної відповіді.

СЕЛЕКТИВНІ ТЕОРІЇ УТВОРЕННЯ АНТИТІЛ

Теорія непрямої матриці Бернета і Феннера (Burnet, Fenner) вказала на інше надзвичайно важливе біологічне явище, що має критичне значення, яке зобов'язана була враховувати будь-яку теорію утворення антитіл – нещодавно відкритий феномен набутої імунологічної толерантності. Тепер в теоретичному поясненні мали потребу не тільки те, як стимулюється утворення антитіл, але і механізм, що запобігає цій реакції.

Першу, чисто біологічну, селективну теорію утворення антитіл сформулював в 1955 р. Нільс Ерне (Niels Jerne), який назвав її теорією «природного відбору». Ерне, як і раніше Пауль Ерліх (Paul Ehrlich), припустив, що в організмі дійсно синтезується повний набір антитіл, але кожне з них утворюється в невеликій кількості і незалежно від якого-небудь стимулу поступає в кров у вигляді «природних антитіл». Функція цих антитіл повинна полягати в тому, щоб вибірково зв'язуватися з відповідним антигеном та у такий спосіб доставляти цей антиген якимсь клітинам організму, для яких антитіла служать сигналом до відтворення таких же молекул, тобто до утворення великої кількості

специфічних антитіл. З цієї точки зору вторинна антитільна відповідь отримувала просте пояснення як результат появи після першої імунізації збільшеного числа антитілоносіїв», присутність яких одночасно сприятиме селекції антигеном антитіл з вищою спорідненістю, що пояснює зміну якості антитіл при багатократній імунізації. Це була перша теорія, яка пояснювала також феномен імунологічної толерантності, приймаючи, що будь-які природні антитіла, направлені проти власних антигенів, негайно адсорбуватимуться тканинами організму і, таким чином, не зможуть запустити утворення аутоантитіл.

Теорія природного відбору, запропонована Ерне, привернула на свою сторону лише трохи прихильників інструктивних теорій, проте вона мала велике історичне значення, оскільки дала стимул для теоретиків біологічного напрямку. Дія цього стимулу виявилася дуже скоро, коли впродовж трьох років Бернет, Девід Толмедж і Джошуа Ледерберг (Burnet, David Talmadge, Joshua Lederberg) створили клонально-селекційну теорію утворення антитіл. Основа цієї концепції полягає в тому, що антитіла є природним продуктом, присутнім на поверхні клітин як рецептор, з яким антиген може вступати у виборчу (селективну) взаємодію.

Ця взаємодія служить сигналом для клональної проліферації популяції клітин, які фенотипово відрізняються від останніх тим, що специфічні саме до даного антигена. Серед дочірніх клітин клона частина диференціюється у бік антитілоутворюючих клітин, а останні зберігаються як клітини імунологічної пам'яті, які можуть в подальшому забезпечити посилену вторинну відповідь. І нарешті, теорія стверджувала, що імунологічна толерантність виникає в результаті «елімінації клонів», що відбувається внаслідок специфічної дії власних антигенів, або у тому випадку, коли антигени потрапляють ззовні в рух критичної стадії ембріонального дозрівання клональних попередників.

Опісля за дуже короткий час стало зрозуміло, що клонально-селекційна теорія утворення антитіл отримала широке визнання. Це частково було пов'язано із розробкою нових методів, що дозволили виявляти в обширній популяції клітин одиничні імуноцити (за допомогою імуногістохімічного визначення з флуоресціюючими антитілами і методами гемолітичних бляшок). Певну роль зіграли також успіхи в нових напрямках генетики, що показали, що передача інформації походить тільки від нуклеїнових кислот до білків, але не навпаки, і що третинна структура білків знаходиться під суворим генетичним контролем. Проте положення про те, що структура антитіл закодована в ДНК, і дані про амінокислотну послідовність поліпептидних ланцю-

гів молекул імуноглобулінів привели клонально-селекційну теорію до суперечності, пов'язаної з різноманітністю імунологічного репертуару. В результаті виникла тривала дискусія між тими, хто вважав, що весь специфічний репертуар закодований в ДНК статевих клітин, і тими, хто пов'язував імунологічну різноманітність із дією соматичних мутацій або рекомбінацій суворо обмеженого числа генів, що знаходяться в статевій клітині.

НОБЕЛІВСЬКІ ЛАУРЕАТИ В ІМУНОЛОГІЇ

1901

Першої Нобелівської премії по медицині був удостоєний Еміль фон Берінг (Emil von Behring; 1854 – 1917). Свої дослідження фон Берінг проводив у Роберта Коха (Robert Koch) у Коховському інституті в Берліні. Після того, як в 1883 р. Леффлер (Löffler) виділив дифтерійну бацилу, а Ру і Йерсин (Roux, Yersin) в 1888 р. виявили дифтерійний екзотоксин, фон Берінг зі своїми співробітниками Кітасато і Вернике (Kitasato, Wernicke) в 90 – 92 рр. минулого сторіччя показали, що імунітет до дифтерії і правця залежить від утворення антитоксинів, циркулюючих в крові. Він показав, що пасивне введення антитоксичної сироватки може забезпечити одужання хворих, і цим поклав початок сироваткової імунотерапії різноманітних хвороб. Премія була присуджена йому «за його дослідження по сироватковій терапії, і, зокрема, за застосування її проти дифтерії, внаслідок чого він відкрив новий шлях в області медичної науки і дав в руки лікаря переможну зброю проти хвороби і смерті».

1905

Премія присуджена Роберту Коху (Robert Koch; 1843 – 1910) «за його дослідження і відкриття, пов'язаними із туберкульозом». Кох був лікарем в маленькому німецькому місті, коли в 1876 р. його дослідження про життєвий цикл бацил сибірської виразки і етіології цього захворювання привернули до нього увагу фахівців-медиків. Спочатку він отримав лабораторію, а потім і інститут в Берліні, і саме тут за допомогою чудової плеяди учнів він перетворив бактеріологію в справжню науку, розробивши суворі методи виділення і культивування бактерій та висунувши знамениті свої постулати як критерій етіологічної ролі збудника. Кох присвятив себе вивченню багатьох різних хвороб, але

присудження йому Нобелівської премії було пов'язано з відкриттям збудника туберкульозу, вивченням туберкуліну і незатухаючою цікавістю до дослідження туберкульозу. Імунодіагностика за допомогою туберкулінового тесту і «феномен Коха», який полягає в підвищеній шкірній реакції на туберкульозні бацили при введенні їх в шкіру сенсibilізованих тварин, зіграли вирішальну роль у вивченні механізмів клітинного імунітету.

1908

Премію цього року розділили Ілля Мечников (1845 – 1916) і Пауль Ерліх (Paul Ehrlich; 1854 – 1915), що отримали її як «визнання їх робіт по імунітету». Мечников народився на Україні, вивчав зоологію та спеціалізувався по порівняльній ембріології. У 1884 р., працюючи в Італії, в лабораторії по дослідженню біології моря, він зробив перші спостереження по фагоцитуючим клітинам личинок морської зірки, які склали основу його клітинної (фагоцитарної) теорії імунітету. Коли по політичних мотивах Мечников покинув Росію, Пастер (Pasteur) запропонував йому місце в своєму новому інституті в Парижі, де Мечников присвятив залишок свого життя розкішній серії досліджень на підтримку своєї фагоцитарної теорії і рішучому віддзеркаленню численних атак з боку тих, хто бачив основу імунітету в гуморальних механізмах, тобто в антитілах і комплементі.

Пауль Ерліх (Paul Ehrlich) народився в Германії, вивчав медицину та рано зацікавившись методами фарбування клітин, запропонував деякі весьма корисні фарбники для туберкульозних бацил і лейкоцитів крові. У 1890 р. він почав працювати асистентом у Коха (Koch) в Інституті інфекційних хвороб, де і провів свої імунологічні дослідження. Спочатку він вивчав утворення антитіл у відповідь на введення токсинів рослинного походження – рицина і абрина. У 1897 р. Ерліх вніс свій найбільш значний для того часу внесок в імунологію, опублікувавши статтю з описом першого практичного методу стандартизації препаратів дифтерійного токсину і антитоксину. У цій публікації містився також нарис його знаменитої теорії бічних ланцюгів, що пояснює утворення антитіл, яка на протязі декількох десятиліть робила значний вплив на імунологічні теорії. На самому початку двадцятого сторіччя Ерліх в основному залишив свої дослідження по імунології, зацікавившись хіміотерапією, і зробив важливі відкриття в лікуванні трипаносоміазу і сифілісу («магічна куля» – сальварсан), чим сприяв створенню основ наукової фармакології.

1913

Премія присуджена Шарлю Ріше (Charles Richet; 1850 – 1935) «за дослідження по анафілаксії». Ріше вивчав медицину в Парижі та особливо цікавився фізіологією. Цей інтерес спонукав його під час круїзу на яхті принца Монако зайнятися дослідженням фізіологічних реакцій, виникаючих при введенні тварині отрут, отриманих від морських безхребетних.

Разом зі своїм колегою Полем Порт'є (Paul Portier) він відкрив феномен анафілаксії, обумовлений не токсичними властивостями речовин, що вводяться, а їх дією як антигенів в заздалегідь сенсibilізованому організмі. Тим самим він відкрив нове і у той час вельми несподіваний напрям в медицині, показавши, що «захисні» механізми імунітету можуть також викликати розвиток хвороби. Пізніше Ріше показав зв'язок між експериментальною анафілаксією і іншими, відомішими, видами алергії у людини, і його спостереження придбали велике значення не тільки для теоретичної, але і для клінічної імунології.

1919

Премія присуджена Жюлю Борде (Jules Bordet; 1870 – 1961) «за його дослідження по імунітету». Борде був бельгійським лікарем, у віці 24 років він відправився в Пастерівський інститут в Парижі, щоб працювати з Мечниковим. Незабаром він зробив важливий внесок в розуміння механізму комплементзалежного бактеріоліза, а в 1898 р. відкрив феномен специфічного гемолізу. Через деякий час, працюючи разом зі своїм помічником і зятем Октавом Жангу (Octave Gengou), Борде описав феномен фіксації комплементу і діагностичні можливості цієї реакції. Незабаром вона перетворилася на могутній інструмент діагностики інфекційних хвороб, особливо в руках Августа Вассермана (August Wasserman) і його співробітників, що розробили пробу скріплення комплементу для діагностики сифілісу. Борде вніс ще багато цінного в імунологію і прославився також своєю знаменитою дискусією з Ерліхом (Ehrlich) щодо природи взаємодії між антигеном, антитілами і комплементом.

1930

Премії удостоєний Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner; 1868 – 1943) «за відкриття груп крові у людини». До своєї імунологічної

кар'єри Ландштейнер був лікарем у Відні і мав глибокий інтерес до структурної органічної хімії.

Здається, що Ландштейнер із самого початку умів вибрати для своєї роботи найбільш важливі напрями або робити важливими ті проблеми, на які він звертав увагу. У своїх ранніх дослідженнях по антиеритроцитарних антитілах він описав в 1901 р. ряд ізогемаглютининів людини, які у наш час складають систему груп крові АВО. У 1926 р. Ландштейнер і Філіп Льовін (Philip Levin) відкрили систему MNP, а в 1940 р. разом з Альбертом Вінером (Albert Wiener) – систему груп крові Rh. Ландштейнер вперше показав, що поліомієліт можна відтворити на нелюдиноподібних мавпах та одним із перших зробив аналогічні спостереження відносно сифілісу. Під час першої світової війни Ландштейнер зацікавився утворенням антитіл до гаптену з відомою хімічною будовою і більше чверті століття, працюючи в основному в Рокфеллеровському інституті в Нью-Йорку, вніс вельми значний внесок до розуміння хімічних основ взаємодії між антитілами і антигеном, узагальнивши свої спостереження в своїй знаменитій книзі «Специфічність серологічних реакцій». Віддаючи належне значення своєму відкриттю груп крові, Ландштейнер відмітив, що із його точки зору, премію 1930 р. слід було б швидше присудити за його дослідження по взаємодії гаптен – антитіло.

1951

Премія присуджена Максу Тейлеру (Max Theiler; 1899 –) «за розробку вакцини проти жовтої лихоманки». Тейлер народився в Південній Африці, вивчав медицину в Англії і потім в 1922 р. переїхав в Сполучені Штати, де працював спочатку у відділенні тропічної медицини в Гарвардському університеті, а потім в Рокфеллеровському інституті в Нью-Йорку. Саме він показав, що збудником жовтої лихоманки є вірус, що фільтрується, і описаний ім тест захисту мишей (при якому сироваткові антитіла в суміші з вірусом захищають мишу від загибелі при внутрішньомозковому зараженні) став вельми важливим інструментом в епідеміологічних і інших дослідженнях жовтої лихоманки. В кінці 30-х років йому вдалося отримати атенуйовані штамми вірусу жовтої лихоманки; для цього він застосував серійні пасажі *in vitro* на культурах тканини мишей і курячих ембріонів. Цими методами були утворені штамми, які зберігали свою імуногенність, але були позбавлені патогенності і склали основу сучасних ефективних вакцин проти жовтої лихоманки.

1957

Премія присуджена Даніелю Бове (Daniel Bovet; 1907 –), швейцарському фізіологові і фармакологіві, «за розробку антигістамінних препаратів для лікування алергії». Відкриття феномену Шульца – Дейла (Schultz, Dale) (скорочення шматочка матки під впливом антигена) дозволило моделювати *in vitro* алергічні реакції і вивчати фізіологічні механізми, що беруть участь в них. В результаті цього було виявлено, що серед чинників, які звільняються при анафілаксії, найбільш важливими є гістамін, серотонін і інші біологічно активні речовини. Бове, мабуть, познайомився з імунологією і алергією в період своєї роботи у Еміля Ру (Emile Roux) в Пастерівському інституті в Парижі, коли він опублікував багато робіт про дію різних хімічних сполук на вегетативну нервову систему. Ці дослідження привели його до пошуку речовин, здатних пригнічувати дію гістаміну; в результаті з'явилися лікарські препарати, які виявилися ефективним засобом лікування астми і сінної лихоманки. Якби навіть Бове не прославився роботою над антигістамінними препаратами, він все одно б зайняв міцне місце в історії медицини завдяки своїм дослідженням південноамериканського кураре і спосіб його дії, розробці кураре-подібних релаксантів, транквілізаторів і знеболюючих препаратів.

1960

Премія присуджена Ф. Макфарлейну Бернету (Macfarlane Burnet; 1899 – 1985) і Пітеру Медавару (Peter Medawar; 1915 –) «за відкриття набутої імунологічної толерантності». Друга світова війна послужила поштовхом для фундаментальних досліджень в різних галузях науки, зокрема для пошуку шляхів поліпшення приживляючості шкіряних і інших тканинних трансплантатів при лікуванні ран і опіків, а також для з'ясування механізмів їх відторгнення. Медавар, англієць, що працював в Оксфорді в області зоології і патології, цікавився репарацією тканин і у зв'язку із з цим – проблемами трансплантації тканин. У його первинній роботі було переконливо показано, що відторгнення чужорідного шкірного трансплантата підкоряється всім правилам імунологічної специфічності і в основі його лежать такі ж механізми, як і при захисті від бактерійних і вірусних інфекцій. Подальша робота, яку він провів разом з рядом видатних учнів (особливо слід зазначити Руперта Біллінгхема і Леслі Брента – Rupert Billingham, Leslie Brent), заклала міцну основу для розвитку трансплантаційної імунобіології, яка стала

важливою науковою дисципліною і надалі забезпечила багато досягнень в області клінічної трансплантації органів. У 45 – 47 рр. Рей Оуен (Ray Owen) повідомив про цікаве спостереження, яке полягало в тому, що у двохяйцевих телят-близнят, які під час внутріутробного розвитку мають загальну систему кровообігу, розвиваються химеризм по клітинах крові і нездатність до імунологічної реакції на антигени партнера. Це спостереження було підхоплене Макфарлейном Бернетом – австралійським дослідником, лікарем-вірусологом, який не тільки вів інтенсивні експериментальні дослідження, але був також теоретиком широкого профілю. Бернет раніше опублікував цікаву книгу «Утворення анти-тіл» (1941 р.) і в той момент разом зі своїм колегою Франком Феннером (Frank Fenner) готував переглянуте видання цієї книги. Нова книга (1949) не тільки пропонувала новий варіант теорії непрямой матрици для пояснення утворення анти-тіл, але і дала теоретичне пояснення спостереженням Оуена (Owen). Бернет і Феннер стверджували, що здатність до імунологічних реакцій виникає на порівняно пізніх стадіях ембріонального розвитку та при цьому відбувається запам'ятовування існуючих маркерів «свого» у антигенів, присутніх в даний момент. Організм в подальшому набуває до них толерантності і не здатний відповідати на них імунологічною реакцією. Всі антигени, які не запам'яталися, сприйматимуться як «не свої» і зможуть надалі викликати імунологічну відповідь. Було висловлено припущення, що будь-який антиген, введений протягом цього критичного періоду розвитку, потім сприйматиметься як свій і викликати толерантність, внаслідок чого не зможе надалі активувати імунну систему. Ці ідеї були далі розвинені Бернетом в його клонально-селекційній теорії утворення анти-тіл. Припущення Бернета і Феннера про толерантність були піддані експериментальній перевірці в дослідженнях Медавара (Medawar) і його співробітників, які в 1953 р. на мишах чистих ліній отримали чітке підтвердження гіпотези Бернета, – Феннера, описавши феномен, якому Е.Дедавар дав назву набутої імунологічної толерантності.

1972

Премія присуджена Роднею Р.Портеру (Rodney R. Porter; 1917 – 1985) з Оксфордського університету і Джералду М. Едельману (Gerald M. Edelman; 1929 –) з Рокфеллеровського університету за їх дослідження по хімічній структурі анти-тіл. Дані А.Тізеліуса і Е.А.Кебета (A. Tiselius, E.A.Kabat) про те, що анти-тіла є гамма-глобулінами з великою молекулярною масою, показали наскільки важким буде встановити хімічну основу для їх первинної імунологічної специфічності і їх вторинних біо-

логічних властивостей. Розщеплюючи молекулу антитіла ферментами, Портер прагнув отримати дрібніші активні фрагменти, і в 1958 році, він добився успіху. При розщеплюванні папаїном із молекули антитіла вдалося виділити три складові її фрагмента: два ідентичні Fab-фрагмента і третій Fc-фрагмент. Fab-фрагмент містить антитільні ділянки скріплення антигена, а Fc забезпечує вторинну біологічну активність антитіла. Потім Едельман (Edelman) показав, що, відновлюючи гомогенний мієломний білок, можна виділити складові його поліпептидні ланцюги – легкі (L) та важкі (H). Він довів також, що L-ланцюги різних антитіл, отриманих від морських свинок, мають різну електрофоретичну рухливість, а білок Бенс-Джонса, що виявляється в сечі хворих з множинною мієломою, володіє подібністю з L-ланцюгами антитіл. Далі Портер і його співробітник і показали, що молекула імуноглобуліну утворена двома легкими і двома важкими ланцюгами. На основі цих даних була створена тепер уже загальноновизнана модель будови IGG. Виділення із імуноглобуліну ланцюгів і фрагментів відкрило можливість вивчення їх амінокислотної послідовності; такі дослідження почали проводитися з великою інтенсивністю в лабораторіях Портера, Едельмана і багатьох інших дослідників. В результаті цих робіт було встановлено, що в L- і H-ланцюгах існують як варіабельні, так і константні області, і з'явилася можливість порівнювати первинну структуру антитіл різної специфічності, різних ізотипів і навіть різних видів тварин. Нарешті в 1969 р. Едельман і його співробітники зуміли розшифрувати повністю первинну структуру однієї молекули імуноглобуліну, що дозволило не тільки встановити положення антиген-зв'язуючої ділянки, але також локалізувати ті «домени», які забезпечують вторинні біологічні функції антитіл.

1980

Премія присуджена Баруху Бенацерафу (Baruj Benacerraf; 1920 –), Жану Доссе (Jean Dausset; 1916 –) і Джорджу Снеллу (George Snell; 1903 –) «за їх роботу по генетично детермінованих структурах клітинної поверхні, регулюючих імунологічні реакції». Спостереження про те, що здатність миші відторгати пересаджену пухлину залежить від генетичних чинників, стимулювали генетика Снелла на пошуки методів, які дозволили б досліджувати гени, відповідальні за дане явище. Це привело його в середині 40-х років до ідеї конгенних мишей – тварин, які генетично ідентичні у всьому, за винятком лише одного якогось локуса або генетичної області. Працюючи разом з Пітером Горером (Peter Gorer), Снелл ідентифікував локус, найбільш важливий для відторгнення ало-

трансплантата і позначений як H-2 (H, від англ. Hystocompatibility – гістосумісність).

Надалі було показано, що він є комплексом багатьох тісно зчеплених генів з множиною різних аллелей для кожного локуса. З тих пір зусиллями багатьох дослідників було досягнуто глибоке розуміння структури і функції цієї складної ділянки ДНК, що позначається в теперішній час як головний комплекс гістосумісності. У 50-і роки француз Жан Доссе (Jean Dausset) виявив, що після гемотрансфузії в крові реципієнтів з'являються ізоантитіла проти лейкоцитарних антигенів. Таким чином була виявлена аналогія між комплексом H-2 у миші і системою лейкоцитарних антигенів (HLA – від англ. human leukocyte antigen) у людини, що створило можливість для визначення індивідуальних антигенів HLA. У 1965 р. Доссе (Dausset) і його співробітники описали систему приблизно з 10 антигенів людини, закодованих в головному комплексі гістосумісності, який включає «сублокуси», що визначають обмежене число антигенних аллелей. Саме цей підхід зрештою відкрив шлях до визначення головних і мінорних антигенів, пов'язаних із гістосумісністю та виявленню їх генетичної локалізації. Проте значення генів, що входять до складу комплексів HLA і H-2, все ще не виходило за межі нефізіологічних умов, що виникають при пересадці тканин або при переливанні крові. Саме Бенацераф (Benacerraf) і його співробітники показали, що багато хто з генів, що локалізуються в головному комплексі гістосумісності (MHC), може також контролювати активну імунну відповідь на різні антигенні стимули. Використовуючи прості антигени типу синтетичних поліпептидів, Бенацераф встановив, що здібність тварини до імунологічної відповіді на даний антиген знаходиться під контролем особливих генів, названих Ir (immune response genes – гени імунної відповіді). Надалі інші дослідники показали, що ці гени розташовані в I-області MHC. У подальшому роботами багатьох лабораторій, і зокрема лабораторії Бенацерафа і інших, було встановлено важливе значення генів I-області в контролі взаємодії імуніцитів, що здійснюють регуляцію імунологічної відповіді, і значення деяких MHC-генів в схильності до деяких хронічних захворювань.

ТЕМА 2.
СТРУКТУРА І ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

ВІКОВА ІМУНОЛОГІЯ

Актуальність теми. У сучасній медицині імунологія зайняла значуще місце як галузь, що розвивається, проте, на неї покладають надії лікарі різних спеціальностей. Актуальність теми полягає в тому, що порушення розвитку, диференціювання імунокомпетентних клітин, їх функціонування, синтезу їх продуктів або регуляції цих процесів ведуть до порушень імунологічних функцій. Ці порушення можуть залишатися безсимптомними або виявляються клінічно, і по тяжкості клінічні прояви коливаються від м'яких до фатальних. Такі порушення можуть стосуватися основних клітин імунної системи: Т- і В-лімфоцитів, фагоцитів, природних кілерів та їх продуктів: білків системи комплементу, імуноглобулінів, цитокінів.

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

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

Загальна мета: Знання основ функціонування природженого та набутого імунітету, центральних і периферичних органів імунної системи, вікових аспектів імунології.

Конкретні цілі:

1. Характеристика центральних і периферичних органів імунної системи.
2. Визначення видів імунітету
3. Фактори природженого імунітету.
4. Характеристика антигенів.
5. Етапи специфічного імунітету.
6. Структура і функції імуноглобулінів.

7. Особливості головного комплексу гістосумісності:
8. Вікові особливості функціонування імуно-компетентних клітин.
9. Імунна система новонародженого і дитини в різні вікові періоди.
10. Специфіка проявів імунних порушень у осіб літнього віку.

Початковий рівень знань – умінь:

1. Особливості функціонування центральних і периферичних органів імунної системи (кістковий мозок, тимус, лімфотичні вузли, селезінка).
2. Фактори природженого імунітету: клітинні (моноцитарно – макрофагальна система, кілерні та гранулоцитарні клітини), гуморальні (система комплементу, цитокіни та ін.).
3. Популяції (Т- і В-лімфоцити) та субпопуляції (Т-хелпери 1 і 2 типу, Т-регуляторні, Т-ЦТЛ) лімфоцитів.
4. Поняття про природжений та набутий імунітет.
5. Зв'язок між імунною системою та старінням організму.
6. Основні імунологічні зміни, що відбуваються при старінні.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Природний імунітет представлений:

- A. природними бар'єрами
- B. слизовими оболонками
- C. фагоцитозом
- D. запаленням

2. Антитіла є основним елементом захисту:

- A. проти внутрішньоклітинних антигенів
- B. проти екстрацелюлярних мікроорганізмів
- C. відносно пухлинних антигенів

3. Зменшення якої ланки клітин спостерігається внаслідок старіння організму?

- A. Базофілів.
- B. В-лімфоцитів.
- C. Т-лімфоцитів.
- D. Моноцитів.
- E. Еозинофілів.

4. Основними клітинами клітинного імунітету є

- A. В-клітини
- B. Макрофаги
- C. Т-клітини

5. Які клітини не відносяться до антиген-презентуючих клітин

- A. нейтрофіли
- B. дендритні клітки
- C. моноцити
- D. еозинофіли

6. Макрофаг виконує всі наступні функції, окрім:

- A. фагоцитуює антиген
- B. синтезує інтерлейкін-2
- C. експресує молекули 2-го класу головного комплексу гістосумісності
- D. презентує пептидні фрагменти антигену іншим клітинам імунної системи

7. Яка відповідь є помилковою? Виділяють наступні субпопуляції лімфоцитів:

- A. Т-хелпери
- B. В-клітини
- C. CD-15 Т-ліганд
- D. CD-4 лімфоцити

8. Які клітини безпосередньо продукують імуноглобуліни класу А?

- A. цитотоксичні лімфоцити
- B. CD-4 лімфоцити
- C. плазматичні клітини пейєрових бляшок
- D. макрофаги

9. До центральних органів імунної системи людини відносяться:

- A. селезінка
- B. вилочкова залоза
- C. лімфатичні вузли
- D. кістковий мозок
- E. мигдалини

10. Антиген — це речовина, що має наступні властивості:

- A. чужорідність
- B. антигенність
- C. імуногенність
- D. специфічність
- E. все з перерахованого

Вірні відповіді на питання:

1 ABCD, 2 B, 3 C, 4 C, 5 D, 6 B, 7 C, 8 C, 9 B,D, 10 E.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
7. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / Анисимов В.Н.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.- 468 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

Клінічна імунологія – це клінічна та лабораторна дисципліна, яка займається обстеженням, діагностикою і лікуванням хворих з патологічними процесами, що розвиваються в результаті порушення імунних механізмів, а також тими випадками, коли імунологічні маніпуляції є важливою частиною терапії і (або) профілактики (Комюніке експертів ВООЗ, МСГО, МААКІ, 1993).

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

Основні функції імунної системи: контроль за антигенним станом внутрішнього середовища організму, захист організму від патогенних мікроорганізмів і протипухлинний нагляд. У виконанні цих функцій беруть участь як механізми неспецифічного захисту, так і специфічна імунна відповідь на конкретні інфекційні або пухлинні антигени. Специфічна імунна відповідь підсилює механізми неспецифічного захисту, робить їх більш цілеспрямованими.

ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

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

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

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

Тимус (вилочкова залоза) являється єдиним органом імунної системи, що піддається швидкій віковій інволюції. Протягом перших 50 років життя щорічно втрачається по 3% істинно тимічної тканини, яка поступово заміщається жировою і сполучною тканиною. Відповідно знижується і продукція Т-лімфоцитів. Найвища продукція Т-лімфоцитів зберігається до двох років життя, а потім швидко падає. Проте, слід

зазначити, що кількість Т-лімфоцитів в циркуляції зберігається на досягнутому рівні. Річ у тому, що значну частину популяції Т-лімфоцитів складають клітки, які довго живуть і не потребують постійного оновлення. Тому чисельність Т-клітин може підтримуватися в дорослому організмі і у відсутність тимусу. Більш того, зрілі Т-лімфоцити піддаються так званій «клональній експансії», тобто виборчій проліферації у відповідь на зустріч зі своїм антигеном, за рахунок чого їх чисельність зростає. Після створення пулу периферичних Т-лімфоцитів втрата тимусу вже не призводить до катастрофічного зниження імунітету. На користь цього говорять результати імунологічного обстеження дорослих людей, що перенесли тимектомію.

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

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

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

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

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

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

ІМУНОКОМПЕТЕНТНІ КЛІТИНИ

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

В процесі диференціювання на мембранах клітин системи імунітету з'являються різні макромолекули – маркери, що відповідають певній стадії розвитку клітинних популяцій. Вони отримали назву CD-антигенів (від англ. – clusters of differentiation – кластери диференціювання). З використанням моноклональних антитіл стало можливим провести кількісний аналіз популяцій клітин крові та класифікувати їх відповідно до наявності поверхневих антигенів. Моноклональні антитіла з фактично ідентичною специфічністю до даного мембранного антигену були згруповані і позначені відповідним номером кластера диференціювання (CD). Всі вони виконують функції рецепторів адгезинів, після взаємодії з якими всередину клітини поступає сигнал і відбувається її активація, супресія або навіть апоптоз.

- **CD3** – несуть всі зрілі Т-лімфоцити, а незрілі – в цитоплазмі, забезпечує передачу сигналу від Т-клітинного антиген-специфічного рецептору (ТКР) в цитоплазму.
- **CD4** – маркер Т-хелперів, трансмембранний глікопротеїн, один з рецепторів вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), є на деяких моноцитах, клітинах глії, бере участь в розпізнаванні антигенів, що асоціюються з молекулами МНС II класу.
- **CD8** – маркер Т-супресорів і цитотоксичних лімфоцитів, його мають деякі НК-клітини, залучається до розпізнавання антигенів за участю молекул МНС I класу.
- **CD16** – маркер натуральних кілерів (НК-клітин), моноцитів, Fc-рецептор для IgG.
- **CD19** – мають пре-В-лімфоцити і В-лімфоцити, він є частиною їх рецепторного комплексу, залучається до їх активації (сигнал трансдукції, асоційований з CD21).
- **CD22** – є на зрілих В-лімфоцитах, молекула адгезії, підсилює анти-Ig індуковану активацію В-клітин.
- **CD25** – є на активованих Т- і В-лімфоцитах і макрофагах, бере участь в утворенні рецептора інтерлейкіна-2, скидається з активованих лімфоцитів.

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

Таблиця 1.
Список кластерів диференціювання, визначених в клітинах імунної системи за допомогою моноклональних антитіл.

Антиген	Ліганд	Клітки, що несуть антиген	Функції антигена
CD1	-	Т-лімфоцити коркового слою тимуса	Маркери Т-лімфоцитів Пов'язаний з бета2-мікроглобуліном, бере участь в представленні антигену незрілим Т-лімфоцитам
CD2	LFA-3	Т- і NK-лімфоцити	Рецептор до еритроцитів барана, бере участь в активації Т-лімфоцитів
CD3	-	Т-лімфоцити	Пов'язаний з антиген-розпізнаючим рецептором Т-лімфоцитів, бере участь в їх активації
CD4	MHC II класу	Т-лімфоцити, моноцити	Присутній на Т-хелперах, забезпечує їх взаємодію з макрофагами
CD5	CD72	Т- і В-лімфоцити	Присутній на зрілих Т-лімфоцитах і незначній частині В-лімфоцитів, з'являється на лейкозних В-лімфоцитах при хронічному лімфлейкозі
CD7	-	Т-лімфоцити	Присутній на кісткормозкових попередниках Т-лімфоцитів і зрілих Т-лімфоцитах
CD8	MHC I класу	Т- і NK-лімфоцити	Присутній на цитотоксичних Т-лімфоцитах, забезпечує їх взаємодію з клітинами-мішенями
CD25	Інтерлей-кін-2	Т-, В- і NK-лімфоцити, моноцити	Альфа-ланцюг рецептора до інтерлейкіну-2 (p55), маркер активованих Т- і В-лімфоцитів
CD28	CD80	Т-лімфоцити	Бере участь в активації Т-лімфоцитів
CD29	Фібро-нектин	Т-лімфоцити	Забезпечує адгезію до позаклітинного матриксу
CD38	-	Т- і В-лімфоцити	Присутній на Т-лімфоцитах кіркової речовини тимуса, активованих Т-лімфоцитах, незрілих В-лімфоцитах і плазматичних клітинах, бере участь в регуляції функцій В-лімфоцитів
CD43	ICAM-1	Т- і В-лімфоцити, гранулоцити, моноцити	Бере участь в активації Т-лімфоцитів
CD45	-	Всі лейкоцити	Бере участь в активації лімфоцитів, внутрішньоклітинна частина рецептора є тирозинкіназою
CD45RA	-	Всі лейкоцити	Маркер найвічних лімфоцитів CD4
CD45RO	-	Т- і В-лімфоцити, гранулоцити, моноцити	Маркер клітин пам'яті (лімфоцитів CD4)
CD71	Трансферін	Т-лімфоцити, моноцити	Рецептор трансферину, маркер активованих Т-лімфоцитів

		Маркери В-лімфоцитів	
	Антиген	В-лімфоцити	Присутні тільки на зрілих В-лімфоцитах
Поверхневі імуноглобуліни			
CD10	-	В-лімфоцити	Присутній на незрілих В-лімфоцитах, з'являється на лейкозних клітках при гострому лімфобластозі
CD19	-	В-лімфоцити	Присутній на пре-В-лімфоцитах і на всіх зрілих В-лімфоцитах, бере участь в активації В-лімфоцитів
CD20	-	В-лімфоцити	Присутній на всіх В-лімфоцитах
CD21	С3d, CD23	В-лімфоцити	Рецептор до комплекменту і вірусу Епштейна—Барра
CD23	IgE	В- і Т-лімфоцити, моноцити, еозинофіли	Низькоафінний рецептор до Fc-фрагменту IgE
CD32	IgG	В-лімфоцити, гранулоцити	Низькоафінний рецептор до Fc-фрагменту IgG
CD40	gp39	В-лімфоцити	Стимулює проліферацію В-лімфоцитів, по будові схожий з CD27 і рецептором чинника некрозу пухлин
CD72	CD5	В-лімфоцити	З'являється на кісткомозкових попередниках В-лімфоцитів, бере участь в їх диференціюванні
HLA-DR	Антиген, CD4	В- і Т-лімфоцити, моноцити	Антиген МНС II класу, бере участь в представленні антигена Т-хелперам і їх активації, маркер активованих Т-лімфоцитів
Маркери моноцитів і макрофагів			
CD11a	ICAM-1	Всі лейкоцити	Альфа-ланцюг LFA-1, бере участь в міжклітинній адгезії
CD11b	С3bi, фібринектин	Моноцити, гранулоцити, NK-лімфоцити	Альфа-ланцюг CR3, бере участь в міжклітинній адгезії
CD11c	С3bi	Моноцити, гранулоцити, В- і NK-лімфоцити	Альфа-ланцюг CR4, бере участь в міжклітинній адгезії
CD18	-	Всі лейкоцити	Бета-ланцюг рецепторів CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, бере участь в міжклітинній адгезії
Маркери NK-лімфоцитів			
CD16	Fc фрагмент IgG	NK-лімфоцити, моноцити і гранулоцити	Низькоафінний рецептор IGG
CD56	-	NK- і Т-лімфоцити	Присутній на частини Т-лімфоцитів, бере участь в міжклітинній адгезії
CD57	-	NK- і Т-лімфоцити	Присутній на частині лімфоцитів CD8, при деяких вірусних інфекціях збільшується число лімфоцитів, що несуть одночасно CD8 і CD57

* *Прийняті скорочення: (-) — невідомий або відсутній; CR — рецептор до компонентів комплекменту; ICAM — молекули міжклітинної адгезії (Inter Cellular Adhesion Molecule); LFA — лімфоцитарний функціональний антиген (Lymphocyte Function-associated Antigen).*

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

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

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

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

Т-хелпери 1 типу (Th1) експресують диференційовочні антигени CD3, CD4, CD45Ra. Це – активатори клітинного імунітету, натуральних кілерів і моноцитів. Продукуючи інтерлейкіни-2, 3, 12, ІФН- γ і ФНО- α , вони викликають активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів і натуральних кілерів, проліферацію Т- і В-лімфоцитів, продукцію цитокінів і синтез IgM, IgG2. Th1 забезпечують імунітет проти вірусів, внутріклітинних бактерій і онкогенних клітин. Активність Th1 подавляє інтерлейкін-10.

Т-хелпери 2 типу (Th2) мають диференційовочні антигени CD3, CD4, CD29 і відповідають за кооперацію з В-клітинами. Вони активують гуморальну імунну відповідь і алергічне запалення. Стимулюючи продукцію плазматичними клітинами імуноглобулінів IgG4 і IgA, Th2, забезпечують імунітет проти звичайних (позаклітинних) бактерій і їх токсинів. Активація еозинофілів, тучних клітин і стимуляція синтезу імуноглобуліну Е (IgE) веде до розвитку алергії. Активність Th2 подавляє ІФН- γ .

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

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

Цитотоксичні CD8 Т-лімфоцити — це ефектори клітинної імунної відповіді, що забезпечують руйнування чужорідних клітин.

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

Натуральні кілери (НК-клітини) є субпопуляцією лімфоцитів, що походять з кістковомозкових попередників. Їх морфологічні ознаки – крупні розміри і наявність гранул в цитоплазмі є підставою для їх другої назви – великі гранулярні лімфоцити (ВГЛ). Їх основна функціональна характеристика – здатність вбивати деякі пухлинні клітки.

НК розвиваються незалежно від Т- і В-лімфоцитів і не несуть характерних для Т- і В-лімфоцитів поверхневих маркерів. Їх поверхневий фенотип: ТКР-, CD4, CD8-, Ig-, CD3-, але вони мають деякі загальні з Т-лімфоцитами сигнальні молекули: CD2, окремі компоненти CD3.

Більш специфічними маркерами НК в крові людини є: Cd56 і CD16 (FCγRIII). Поверхневий фенотип НК, як правило, включає наступні маркери: CD2, CD7, CD11, CD16, CD56, CD57.

Мононуклеарні фагоцити. Другу крупну популяцію клітин імунної системи складає система мононуклеарних фагоцитів, яка включає кістковомозкові попередники, що походять з єдиної стоволової клітини, – монобласт і промоноцит, циркулюючий в крові моноцит і зрілі тканинні макрофаги. Мононуклеарні фагоцити забезпечують в значній мірі неспецифічний захист організму за рахунок своєї фагоцитарної функції.

Молекули, що секретуються макрофагами, виконують ефекторні і регуляторні функції. При формуванні специфічної імунної відповіді макрофаги виконують функцію представлення (презентації) антигена.

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

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

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

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

МОЛЕКУЛИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ В ІМУННІЙ ВІДПОВІДІ І Є ПРОДУКТАМИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Система комплементу – це комплекс розчинних білків і білків клітинної поверхні, взаємодія яких опосередкує різні біологічні ефекти: руйнування (лізис) клітин, залучення лейкоцитів в осередок інфекції або запалення (хемотаксис), полегшення фагоцитозу (опсонізація), стимуляція запалення і реакцій гіперчутливості (анафілатоксини). Ве-

лика частина компонентів комплементу синтезуються гепатоцитами і мононуклеарними фагоцитами. Компоненти комплементу циркулюють в крові в неактивній формі. Існують два взаємозв'язані шляхи активації комплементу: класичний і альтернативний. Каскадну активацію комплементу запускають імунні комплекси (класичний шлях активації) або пряме розщеплювання С3 (альтернативний шлях активації).

Класичний шлях починається зв'язуванням з комплексом антиген-антитіло (IgG або IgM) компоненту С1, який при цьому активується і набуває здатності розщеплювати С4 на С4а і С4b, а С2 на С2а і С2b. При цьому утворюється комплекс С4bС2а, який виконує функції С3-конвертази і розщеплює С3 на С3а і С3b. Після цього С3b приєднується до комплексу, який набуває складу: С4bС2аС3b. Цей комплекс функціонує як С5-конвертаза, розщеплюючи С5 на С5а і С5b. Фракція С5b може самостійно прикріплюватися до клітинної мембрани і створювати ядро для формування мембран-атакуючого (літичного) комплексу. З С5b на мембрані послідовно зв'язуються С6, С7, С8, С9. Компонент С9 за структурою і властивостями нагадує білок – перфорін – цитотоксин природних кілерів і цитотоксичних лімфоцитів.

Альтернативний шлях починається з фракції С3b, яка присутня в сироватці в низькій концентрації. Чинник В зв'язується з С3b, утворюючи комплекс С3bВ, який служить субстратом для чинника D. Під впливом чинника D чинник В в цьому комплексі розщеплюється на Ва і Вb, причому у складі комплексу залишається Вb. Цей комплекс має протеолітичну дію на С3, який розщеплюється на С3а і С3b. Комплекс С3bВb дуже не стабільний і для збереження активності комплексується ще з білком сироватки крові під назвою «пропердин». Цей комплекс ефективно стабілізує полісахариди, гліколіпіди, глікопротеїни поверхні мікроорганізмів. При цьому комплекс зв'язується з мікробною поверхнею і каталізує продукцію великих кількостей С3b. Комплекс, що надалі утворився, набуває властивостей С5-конвертази і запускає формування літичного комплексу.

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

Адгезійні молекули. Рух лейкоцитів у вогнище запалення або інфекції починається з серії адгезійних подій, кожна з яких стосується лейкоцитів певного типу: нейтрофілів, моноцитів або лімфоцитів. Циркулюючі лейкоцити зазвичай вступають лише в швидкоплинні контакти з ендотеліальними клітинами посткапілярних венул: лейкоцити як би «ковзають» по поверхні ендотелію судинної стінки. Ця фаза забезпечу-

ється взаємодією спочатку P-, а потім L- і E-селектинів з вуглеводними компонентами мембран клітин. L-селектин експресований на більшості лейкоцитів. P-селектин ендотеліальних клітин опосередкує адгезію нейтрофілів і моноцитів до ендотелію. E-селектин експресується на активованих ендотеліальних клітинах і підтримує адгезію лімфоцитів.

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

ЦИТОКІНИ

Цитокіни є продуктами імунокомпетентних клітин і в той же час імунокомпетентні клітини служать мішенями дії цитокінів. Основні механізми дії цитокінів можна розділити на: ростові чинники, що контролюють продукцію імунокомпетентних клітин; прозапальні цитокіни, що забезпечують мобілізацію і активацію клітин – учасників запалення; протизапальні цитокіни з альтернативним характером дії, що обмежують розвиток запалення; цитокіни, що регулюють клітинну і гуморальну імунну відповідь; цитокіни, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні).

Прозапальні цитокіни

Інтерлейкін 1 (IL-1). Продукується макрофагальними клітинами. Відомий раніше як ендогенний піроген. IL-1 сприяє тому, що Т-лімфоцити-хелпери починають продукувати IL-2. Під назвою інтерлейкін 1 (IL-1) об'єднано два поліпептиди: IL-1 α і IL-1 β , що мають широкий спектр прозапальної, метаболічної, фізіологічної, гемопоетичної та імунологічної активності. Як правило, клітини організму не здатні до спонтанного синтезу IL-1, а відповідають його продукцією на: інфекцію, дію мікробних токсинів, запальних агентів, інших цитокінів, активованих компонентів комплементу або системи згортання крові.

Інтерлейкін 2 (IL-2) відомий як фактор росту лімфоцитів, тобто білок, що сприяє проліферації лімфоцитів. Продукується Th1.

Інтерлейкін 3 (IL-3) продукується активованими Т-клітинами й має здатність посилювати проліферацію всіх гемопоетичних клітин.

Інтерлейкін 5 (IL-5) — еозинофільний фактор. Сприяє активації еозинофілів і подовжує термін їхньої персистенції у вогнищах еозинофільного запалення.

Інтерлейкін 6 (IL-6) є мультифункціональним цитокином, який продукують як лімфоїдні, так і нелімфоїдні клітини і який регулює імунну відповідь, гострофазну запальну відповідь і гемопоез. Рецептори для IL-6 виявляються і на лімфоїдних, і на нелімфоїдних клітинах. Однією з основних функцій IL-6 є регуляція процесів дозрівання антитіл-продукуючих клітин з В-лімфоцитів і самої продукції імуноглобулінів. IL-6 бере участь також в активації Т-лімфоцитів.

Інтерлейкін 8 (IL-8) — продукують моноцити та макрофаги й інші клітини: нейтрофіли, Т-лімфоцити, природні кілери, ендотеліальні клітини, фіброласти, хондроцити, кератиноцити.

Інтерлейкін 10 (IL-10) — супресорний інтерлейкін, продукується так само, як IL-4 і IL-5, Т-хелперами 2 типу. Є цитокином, який пригнічує функціонування Th1.

Інтерлейкін 12 (IL-12) продукують моноцити, макрофаги, а також дендритні клітини, нейтрофіли, активовані лімфоцити. Індукторами синтезу цитокину служать мікробні компоненти і продукти. Останніми роками було показано, що IL-12 є ключовим цитокином для посилення клітинно-опосередкованої імунної відповіді та ініціації ефективного захисту проти вірусів, бактерій, грибів і простіших.

Фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), він же кахектин – поліпептидний цитокин, що виконує регуляторні та ефекторні функції в імунній відповіді і запаленні. Основні продуценти TNF- α – моноцити і макрофаги, але є інші продуценти: лімфоцити крові, природні кілери, гранулоцити крові, Т-лімфоцитарні клітинні лінії. Головними індукторами синтезу TNF- α вважаються бактерійний ліпополісахарид та інші компоненти мікроорганізмів. Крім того, роль індукторів можуть узяти на себе інші цитокини: IL1, IL2, інтерферон- α/β , GM-CSF. Значно менші кількості TNF- α можуть продукувати деякі пухлинні клітки у відповідь на різні стимули.

Інтерферон-гамма (INP- γ) є найважливішим прозапальним цитокином, який продукується активованими Т-лімфоцитами і активованими природними кілерами (NK). Продукція INP- γ Т-лімфоцитами запускається при розпізнаванні комплексу антигенного пептиду з власними молекулами гістосумісності (MHC I або II класів) і регулюється іншими цитокинами: типовим стимулятором – IL-2 і типовим інгібітором – IL-10.

Протизапальні цитокіни

Інтерлейкін 4 (IL-4) продукується Т-хелперами 2 типу (Th2). Крім того, обмежена здатність до вироблення IL-4 була виявлена у тучних клітин, базофілів, В-лімфоцитів і стромальних клітин кісткового мозку. Основна функція IL-4 – це контроль проліферації, диференціації та функцій В-лімфоцитів, тобто антитільної відповіді. IL-4 може активувати і Т-лімфоцити, що задіяні у алергічній реакції клітинного типу. IL-4 переключає продукцію IgM на продукцію IgG4 або IgE. Таким чином, підвищене вироблення IL-4 сприяє в свою чергу підвищеній продукції IgE.

Інтерлейкін 13 (IL-13). Цей цитокін є продуктом активованих Т-лімфоцитів: як CD4+, так і CD8+. Серед CD4+ Т-лімфоцитів цей цитокін продукують і Th1, і Th2. По біологічній активності IL-13 має багато загального з IL-4 в тому, що стосується дії на В-лімфоцити і моноцити, макрофаги.

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

ІМУНОГЛОБУЛІНИ

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

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

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

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

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

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

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

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

IgD діють на поверхні В-клітин, виконуючи регулюючі функції.

Неспецифічний (врожений імунітет)

При виникненні необхідності захистити організм, наприклад при попаданні в нього інфекційного збудника, в першу чергу вступають чинники природженого (природного) імунітету.

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

Природні бар'єри – чинники природної резистентності організму, перешкоджають проникненню в організм збудників захворювань. До головних природних бар'єрів в організмі людини належать:

1. Шкіра і слизові оболонки (включаючи продуковані ними екзо-секрети).

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

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

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

Хімічні фактори стримування розмноження патогенної флори:

1. Низька рН шлункового соку.

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

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

Фільтрувальна здатність печінки, селезінки і лімфатичних вузлів.

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

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

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

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

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

Процес завершеного фагоцитозу включає декілька етапів: 1) активацію клітини, що фагоцитуює; 2) хемотаксис, тобто її просування у

напрямку до об'єкту, який викликав її активацію; 3) прикріплення до даного об'єкту (адгезія); 4) власне заковтування цього об'єкту; 5) переварювання, або процесінг, поглиненого об'єкту.

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

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

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

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

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

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

НК-клітини. Клітинами-мішенями для НК-клітин є практично всі клітини, що містять ядро, проте найбільшу активність НК-клітини проявляють по відношенню до пухлинних і уражених вірусом клітин. Оскільки для руйнування клітин-мішеней НК-клітинам не потребується

участі антитіл і присутності комплементу, то цей тип цитолізу отримав назву спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.

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

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

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

РЕГУЛЯЦІЯ ДІЯЛЬНОСТІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

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

Селекція тимоцитів проходить в два етапи. Після того, як на індивідуальному тимоциті експресується РТК його унікальної специфічності, клітина вступає в етап позитивної селекції. Для того, щоб вижити і вступити в наступні етапи розвитку, тимоцит повинен проявити здатність розпізнавати власні антигени тканинної сумісності, що експресовані на епітеліальних клітинах кори тимусу. Існують сотні різних варіантів

антигенів тканинної сумісності, з яких лише мала частина експресована на клітинах даного індивіда. З щонайширшого «репертуару» специфічностей РТК лише небагато підійдуть для розпізнавання індивідуального набору антигенів тканинної сумісності даного організму. Тимоцити з такими відповідними РТК отримують сигнал подальшого диференціювання. Вони відібрані на етапі позитивної селекції і вступають в наступний етап.

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

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

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

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

Молекули МНС I класу присутні на всіх клітинах організму, в тому числі на CD8+ Т-лімфоцитах – цитотоксичних (перфорин-гранзимових) Т-кілерах і Т-супресорах, де вони утворюють комплекс з вірусними антигенами, пухлинними, ендогенними та дефектними власними антигенами, синтезованими своїми ж клітинами. Завдяки їх наявності CD8+ Т-лімфоцити здатні відрізнити клітини власного організму від

чужорідних, модифікованих вірусною інфекцією або тих, що піддалися пухлинній трансформації. Синтез цих молекул детермінований генами головного комплексу гістосумісності, локалізованими в 6-й хромосомі клітин організму.

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

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

Молекули МНС II класу розташовані на мембранах антиген-презентуючих клітин – дендритних клітинах, активованих макрофагах, В-лімфоцитах і Т-хелперах 1 та 2 класів, епітелії тимусу. Молекули МНС II класу представляють Т-хелперам екзогенні пептиди-антигени. Цей процес називають «презентацією» (розпізнаванням) антигену. Зазвичай він здійснюється молекулами МНС II класу – HLA-DR-макрофагів, дендритних та інших антиген-презентуючих клітин (АПК). Комплекс МНС II класу – імун-асоційований антиген розпізнають специфічними до нього рецепторами CD4+ Т-хелпери і починають імунну відповідь.

Якщо антиген-презентуюча клітина або будь-яка інша клітина, що має антигени МНС, відрізнитиметься по генотипу від рецепторів до МНС, що знаходяться на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+ кілерів) та Т-хелперів CD4+, то імунна відповідь розвиватиметься на антигени МНС I і II класу даної клітини. Цей феномен генетичної рестрикції лежить в основі розпізнавання «свого і чужого», а у результаті запускає елімінацію чужерідного.

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

Молекулами МНС III класу є комплемент.

Нейро-ендокринно-імунна вісь. Зміна активності імунної системи викликає зміни в нейро-ендокринній системі. Наприклад, деякі медіатори, що синтезуються в ній у відповідь на проникнення антигену, впливають на продукування кортикостероїдів. В той же час характер імунної відповіді безпосередньо залежить від гормонів тимусу, контролюючих

«поведінку» Т-лімфоцитів. Опосередкований вплив нейро-ендокринної системи наочно виявляється при так званій холодовій алергії, коли дію на регуляторний центр гіпоталамуса обумовлює зрушення в синтезі гормонів, що і стимулює розвиток алергічної реакції.

Етапи формування імунної відповіді

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

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

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

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

Величезну їх різноманітність забезпечує широкий спектр клонів лімфоцитів і можливість розпізнати будь-який чужорідний антиген. Специфічне розпізнавання і скріплення антигену з антиген-розпізнаючим рецептором спричиняє активацію лімфоциту, яка проявляється його посиленою проліферацією (клональною експансією), тобто накопиченням клону антигенспецифічних лімфоцитів, і подальшим диференціюванням лімфоцитів з придбанням ними ефекторних функцій. Результатом ефекторної фази імунної відповіді є елімінація антигену

за участю активованих лімфоцитів, їх продуктів, а також інших клітин і механізмів неспецифічного захисту, що залучаються лімфоцитами в специфічну імунну відповідь: клітин, що фагоцитують, НК-клітин, системи комплементу.

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

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

Реалізація імунної відповіді здійснюється в різних морфологічних мікроструктурах лімфоїдних органів, де є умови для певних просторових взаємин тимусзалежних і тимуснезалежних лімфоцитів, для фагоцитозу антигенів, їх концентрації, контакту антигену з клітинними елементами, для розмноження, диференціювання і кооперації клітин, що беруть участь в імунній відповіді. Цими структурними одиницями в лімфовузлах і селезінці є краєві синуси, синуси і тяжи мозкової речовини, паракортикальна зона, лімфоїдні фолікули, зародкові центри, артеріолярні гільзи центральних артерій білої пульпи селезінки, плазмоклітинні острівці. При антигенному стимулі в цих структурах відбуваються характерні морфологічні зміни.

Етапи імунної відповіді:

1. Представлення антигена (антиген-презентація). Якщо антиген корпускулярний (мікроб або інша частинка), то він захоплюється макрофагами і перетравлюється у фагосомі. Невеликі пептиди знову експресуються на мембрані в комплексі з HLA-DR антигеном II класу і представляється Т-хелперам (I сигнал). Одночасно макрофаг активується і виділяє IL-1 та інші цитокіни, що активують Т-хелпери (II сигнал). Макрофаги, що стимулюються бактеріями, виділяють IL-12, що підсилює диференціювання Т-хелперів в Th1. Якщо антиген представляють В-лімфоцити, то виникають Th2.

2. Індуктивна фаза. Th1, і/або Th2, отримавши 2 сигнали від макрофагів, виділяють відповідний набір цитокінів, які стимулюють

проліферацію Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів. Причому активуються В-лімфоцити, що мають мономірний IgM як рецептор, який відповідає цьому антигену, тобто настає селекція і виборча стимуляція В-лімфоцитів.

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

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

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

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

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

III стадія – рівень антитіл залишається постійним.

IV стадія займає місяці і характеризується поступовим зниженням рівня антитіл.

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

Специфічний імунітет

Набутий специфічний (адаптивний) імунітет реалізується лімфоцитами. Існують дві основні форми специфічної імунної відповіді: гуморальна та клітинна.

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

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

- Отримання розчинного антигену з навколишньої мікросфери. Пептид не вимагає додаткової обробки, оскільки це вже зроблено іншою клітиною. Відбувається селекція антигеном В-лімфоцита (В-лімфоцитів), що має передіснуючі γ -глобулінові рецептори на своїй поверхні, найбільш специфічні до даного антигену.
- Отримання розчинного антигену за допомогою γ -глобулінового рецептору, його подальший процесинг усередині В-лімфоциту і появи на мембрані В-лімфоциту в комплексі з МНС II класу.
- Отримання антигену з поверхні макрофага. Селекція В-лімфоцитів по γ – рецепторах. Процесинг антигену у В-лімфоцитах і його представлення Т-лімфоцитам.

МНС II класу макрофага презентує антиген Т-хелперу (CD4). Під впливом ІЛ-4, що продукується нейтрофілами, тучними клітинами, базофілами, еозинофілами, Т-хелпер трансформується в Т-хелпер 2 класу, що індукуює гуморальний тип імунної відповіді. Найважливішими з інтерлейкінів, що продукуються цими лімфоцитами, є ІЛ-4, 5, 6, 10, що різко стимулюють проліферацію вибраних в результаті селекції В-лімфоцитів. Синтезовані трансформованими В-лімфоцитами (плазмоцитами) антитіла специфічні до даного антигену. Гуморальний тип відповіді найбільш важливий відносно позаклітинно розташованих мікробів. Антитіла підсилюють їх поглинання і переварювання фагоцитами.

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

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

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

Альтернативною формою специфічної імунної відповіді є формування *імунологічної толерантності*, тобто відсутністю відповіді на власні антигени організму (автоантигени). Така толерантність отримується організмом в період внутрішньоутробного розвитку, коли функціонально незрілі лімфоцити, потенційно здатні розпізнавати власні антигени, в тимусі вступають в контакт з цими антигенами, що приводить до їх загибелі або інактивації (негативна селекція).

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

Особливості клітинної імунної відповіді полягають у наступному:

- Пусковою ланкою у формуванні клітинного типу імунної відповіді є продукція макрофагом, усередині якого йде процесинг антигена, інтерлейкіну ІЛ-12.
- На мембрані зрілих Т-лімфоцитів є антиген-розпізнаючий рецептор МНС І класу з антигенною специфічністю, не залежною від того, чи зустрічався раніше організм з даним антигеном чи ні.
- Зустріч Т-лімфоциту з антигеном включає етап антигензалежного диференціювання Т-лімфоциту (на відміну від антигеннезалежного, який пройшов у тимусі).
- Розпізнавання специфічного антигену приводить до активації Т-лімфоциту і подальшої його проліферації, що закінчується появою в організмі великої кількості (клону) Т-лімфоцитів певної специфічності, здатної реалізовувати специфічну імунну відповідь.

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

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

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

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

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

Таким чином, МНС І класу макрофага презентує пептид (антиген) Т-хелперу (CD4). Під впливом ІL-12, що продукується цим же макрофагом, Th трансформується в Th1. Після розпізнавання чужорідного пептиду CD8+Т- клітина (кілер) повинна отримати додатковий сигнал від CD4+ клітки (хелпера), який дозволить їй ділитися, внаслідок чого з однієї клітки утворюється клон (група) клітин, що мають одну специфічність і реалізують клітинну імунну відповідь.

IFN- γ є найважливішим з цитокінів, що виділяються Th1. Він активує контакт Т-кілера CD8 з рецептором МНС І класу макрофага, на якому представлений той же антиген. Th1, що виділяє ІL-2, стимулює проліферацію таких, вже антигенспецифічних Т-цитотоксичних лімфоцитів (Т-кілерів).

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

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

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

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

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

Механізми підтримки антигенного гомеостазу

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

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

- **гіперчутливості** – підвищеної імунної («імунітетної») реакції на антигени-алергени, служить причиною двох видів захворювань: *алергічних* – на екзогенні алергени (алергія); *автоалергічних (автоімунних)* – на ендогенні, власні біомолекули (*автоалергія*); при автоалергічних (автоімунних) хворобах «свої» молекули пізнаються системою імунітету як «чужі» і на них розвиваються реакції.
- **анергії**, тобто до відсутності реакції на інфекційні агенти (варіант толерантності) може бути причиною інфекцій, обумовленою недостатністю протиінфекційного імунітету.

Реакції імунітету завжди направлені на підтримку фенотипічного гомеостазу організму і елімінацію чужорідних молекул, але супроводжуються пошкодженням власних тканин організму – **запаленням**. Проте вони не є єдиним проявом функцій системи імунітету, для якої характерний постійний «фоновий» рівень активності. На фізіологічно-

му рівні система імунітету працює безперервно, формуючи нові клітки, імуноглобуліни і цитокіни; її «фонове» фізіологічне функціонування підтримується стимуляцією постійно персистуючими на шкірі і слизових оболонках мікроорганізмами (вірусами, бактеріями, грибами). Активна взаємодія з ними, постійна їх елімінація, попередження їх генералізації, «нагляд» за ними – застава здорового організму і показник нормальної *елімінуючої* функції системи імунітету.

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

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

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

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

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

Відмінності придбаного імунітету:

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

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

ВІКОВА ІМУНОЛОГІЯ

Імунна система дитини

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

Імунна система новонародженої дитини характеризується наступними особливостями:

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

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

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

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

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

6. В периферичній крові новонародженого міститься невелика кількість зрілих В-лімфоцитів, які містять на своїй поверхні достатню кількість sIgD. У зв'язку з цим низькі дози антигенів, які вводяться новонародженим, можуть бути достатніми тільки для преміювання зрілих диференційованих В-лімфоцитів і розвитку гуморальної відповіді. Якщо ж доза антигена перевищує певний поріг, то більшість незрілих пре-В-лімфоцитів гинуть шляхом апоптозу, а у зрілих розвивається анергія.

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

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

В подальшому (вже на першому тижні життя) спостерігаються кардинальні зміни в гемограмі, відомі як **“фізіологічні перехрести в формулі крові”** (рис. 1). Ці зміни віддзеркалюють процеси імунної перебудови, що відбуваються в організмі новонародженого внаслідок адаптації до зовнішнього середовища.

У новонароджених дітей співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами приблизно таке ж, як і у дорослих, або дещо переважає кількість нейтрофілів (як у вагітних). Протягом перших днів позаутробного життя кількість нейтрофілів починає швидко знижуватися, а кількість лімфоцитів – зростати. Приблизно до 4-5-го дня життя процентне співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів зрівнюється (в середньому по 45%). Це так званий **“перший фізіологічний перехрест”** лейкоцитів. Фізіологічна роль: підвищення кількості лейкоцитів (у 3-4 рази вище за норму дорослого), в перші дні позаутробного життя забезпечує надійний захист шкіри і слизових. При цьому відбувається презентація великої кількості різноманітних екзогенних антигенів, що дає потужний імпульс сформованому антенатально лімфоїдному комплексу для різкого підвищення продукції лімфоцитів.

З 10-ти місяців до 2,5 років у дітей відзначається максимальний фізіологічний лімфоцитоз (близько 65%). Протягом цього часу дитина зустрічається зі специфічним антигенним впливом (профілактичні щеплення, дитячі інфекції, віруси, бактерії тощо). Спостерігається кількісне збільшення лімфоїдної тканини (аденоїди, тонзили, лімфатичні вузли). Внаслідок постійного антигенного навантаження імунна

система організму поступово набуває компетентності. У більшості дітей вже до кінця 2-го року життя на деякі інфекції розвивається вторинна імунна відповідь.

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

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

Критичні періоди імунітету дитини
(Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В., 2006)

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

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

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

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

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

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

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

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

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

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

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

Імунологічні порушення при старінні

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

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

При старінні відбувається зменшення кількості Т-лімфоцитів. Однак іноді загальна кількість клітин може й не змінюватися, але збільшується кількість клітин, що мовчать, незатребуваних клітин, що пов'язано зі

зниженням активності рецепторного апарата клітини. Старіння характеризується більш вираженим зниженням рівня популяції Т-супресорів (CD8+ клітин) і менш вираженим – Т-хелперів (CD4+ клітин). Виявляються певні особливості усередині популяцій Т-хелперів у літніх людей, зокрема, спостерігається дефіцит Т-клітин пам'яті.

Головна вікова зміна імунної системи – інволюція тимусу, що починається при статевому дозріванні. Вона складається в прогресивній втраті клітинності (до старості маса тимусу зменшується на 90%) з виснаженням лімфоїдного пула клітин у зонах кори й кистозними змінами епітеліальних клітин. Зі збільшенням віку знижується вихід диференційованих Т-клітин, синтез і секреція поліпептидних гормонів тимусу, таких як тимозин, тимопоетин і тимулін. У всіх випадках зниження ендокринної активності тимусу відіграє патогенну роль у вікових дисфункціях імунної системи.

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

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

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

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

Є відомості про зниження концентрації лізоциму, активності b-лізину й вмісту C3 компонента комплементу в літніх осіб. Зміни в макрофагальній системі при старінні пов'язані зі зниженням міграційної здатності клітин, зі зменшенням числа активних клітин, зі зниженням

інтенсивності поглинання й руйнування захопленого матеріалу, тобто зниженням поглинальної здатності й здатності макрофагів до перетравлення.

Для літнього й старечого віку характерне зниження не тільки проти-мікробного імунітету, але й противірусного й протипухлинного захисту, що безпосередньо пов'язано з реакціями клітинного імунітету в яких беруть участь природні кілери. При старінні змінюється кількісний вміст клітин кілерів; воно може як збільшуватися, так і знижуватися. Функціональна ж їхня активність після 70 років, як правило, знижується. Лише в довгожителів відзначається знову зростання активності НК-клітин, які беруть на себе реакції клітинного імунітету.

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

- Починаючи з періоду статевого дозрівання, відбуваються атрофічні процеси в тимусі, і він поступово заміщається сполучною й жировою тканиною.
- Зменшується продукція гормонів, що сприяють утворенню Т-лімфоцитів; з іншої сторони з'являються речовини, які гальмують проліферацію лімфоцитів.
- Знижується рівень цитокіну ІЛ-7, що стимулює розмноження й диференціацію тимоцитів.
- Порушується контроль за підтримкою антигенної сталості організму.
- Знижується здатність до імунної відповіді на чужорідні агенти.
- Підвищується частота й збільшується виразність автоімунних реакцій, підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів.
- Збільшується імовірність виникнення лімфопроліферативних захворювань – доброякісних (моноклональних гаммапатій) і злоякісних (різних форм лейкозів).
- Зменшується розмаїтість вироблюваних антитіл і Т-клітинних рецепторів, звужується їхній спектр.
- Знижується рівень відповіді і його тривалість.
- Зменшується в крові кількість CD4+ Т-клітин і CD19+ В-клітин, збільшується число CD8+ Т-клітин при зниженій реакції на мітогени й підвищенні рівня циркулюючих імуноглобулінів.
- Підвищується рівень ІЛ-6, ФНП-, неоптерина й розчинного ФНП II типу.
- Зменшується співвідношення CD4/CD8 з підвищенням експресії HLA-DR.

- Відзначається підвищена схильність до інфекційних захворювань (інфекцію виявляють в 65% померлих у літньому віці); при цьому відсутня лихоманка.
- Вікові зміни імунітету відіграють роль у патогенезі атеросклеротичного ушкодження судин (імунна система й хронічне запалення ініціюють дисфункцію ендотеліальних клітин, а зміни ліпідного складу судинної стінки є вторинним чинником).

На закінчення приводимо основні відносні і абсолютні значення лейкоцитів і основних класів імуноглобулінів крові, складових показників імунограми, у здорової людини у віковому аспекті (табл. 3).

Таблиця 3.

Показники імунограми у здорових людей різного віку

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

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

11. Антитіла виробляються:

- A. Т-хелперами
- B. В-клітинами
- C. епітеліальними клітинами
- D. плазматичними клітинами
- E. клітинами селезінки

12. Через плаценту IgG проникають?

- A. Так
- B. Ні

13. Які з перерахованих станів відображують процес старіння організму?

- A. Підвищення рівня ІЛ-6, ФНП- α , неоптерина й розчинного ФНП II типу.
- B. Зменшення співвідношення CD4/CD8 з підвищенням експресії HLA-DR.
- C. Зниження рівня цитокіну ІЛ-7, що стимулює розмноження й диференціацію тимоцитів.
- D. Зменшення продукції гормонів, що сприяють утворенню Т-лімфоцитів; з іншої сторони з'являються речовини, які гальмують проліферацію лімфоцитів.
- E. Все перераховане.

14. Наявність якої кислоти на поверхні шкіри та слизових оболонок обумовлює їх бактеріцидність?

- A. Піровінілової
- B. Арахідонової
- C. Молочної
- D. Соляної

15. Імуноглобулін якого класу переважно утворюється в слизових оболонках?

- A. IgD
- B. Секреторний IgA
- C. IgG
- D. IgE

16. До якого типу резистентності відноситься вроджений імунітет?

- A. Неспецифічної резистентності
- B. Специфічної резистентності
- C. Набутої резистентності

17. Природно набутий пасивний імунітет – це:

- A. Імунітет, що розвивається при вакцинації
- B. Імунітет, обумовлений введенням анатоксинів
- C. Імунітет, обумовлений переносом антитіла через плаценту

18. При фагоцитозі обов'язково мають місце перераховані стадії :

- A. Фіксація сторонніх часток
- B. Занурення часток в цитоплазму
- C. Утворення фагосом
- D. Знищення сторонніх часток
- E. Виділення неперетравлених сторонніх часток

19. Захисна дія інтерферонів:

- A. Безпосередньо пов'язана з впливом на трансплантацію РНК вірусів
- B. Обумовлена порушенням процесу проникнення вірусів у клітину організму
- C. Обумовлена утворенням антивірусних білків, які порушують трансплантацію вірусної РНК
- D. Обумовлена зміною адсорбції вірусу на клітинній мембрані

20. Відзначте класичний активатор системи комплементу:

- A. Т-лімфоцити
- B. Антитіла
- C. Комплекс антиген-антитіло
- D. Антигени

Вірні відповіді на питання:

11 D, 12B, 13E, 14C, 15B, 16A, 17C, 18 ABCD, 19 C, 20 C.

**ТЕМА 3.
ІМУНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

ПОНЯТТЯ ПРО ІМУНОГРАМУ. ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

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

Загальна мета: оволодіння принципами клінічних методів обстеження (збір імунологічного анамнезу, виявлення симптомів і синдромів імунопатології), лабораторними методами дослідження компонентів імунної системи, уміння виявляти основні імунологічні порушення на імунограмі, знання основ проточної цитометрії.

Конкретні цілі:

1. Знання особливостей імунологічного анамнезу при різних видах імунопатології.
2. Використання клінічних і інструментальних методів оцінки імунної системи.
3. Характеристика лабораторних методів оцінки імунної системи.
4. Методики оцінки гуморальних чинників природженого імунітету.
5. Лабораторні методи оцінки клітинного імунітету.
6. Комплексна оцінка місцевого імунітету.
7. Оволодіння комплексним підходом до оцінки імунного статусу людини.
8. Імунограма, інтерпретація результатів.

Початковий рівень знань–умінь:

1. Уміння збирати імунологічний анамнез.
2. Знання основних симптомів і синдромів імунопатології.
3. Знання основних показників лейкограми в аналізі крові клінічному і розуміння їх зрушень при інфекційному процесі.
4. Знання показників протеїнограми і розуміння її змін при патології імунної системи.
5. Поняття про імуноферментний аналіз.
6. Знання основних показників імунограми, їх значень при основних синдромах імунопатології.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ**1. Діагноз захворювання інфекційної природи підтверджується :**

- A. Зменшенням титрів специфічних антитіл у динаміці захворювання.
- B. Збільшенням титрів специфічних антитіл у динаміці захворювання.

2. Титр антитіл – це:

- A. Найбільше розведення дослідної сироватки, яке забезпечує специфічну імунологічну реакцію (аглютинації, преципітації, лізиса та інші).
- B. Найменші розведення сироватки, яка забезпечує специфічну імунологічну реакцію.

3. Для кількісного визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів різних класів частіше всього використовують:

- A. Реакція радіальної імунодифузії.
- B. Реакція аглютинації.
- C. Метод імуноелектрофорезу.

4. Для оцінки стану нейтрофілів визначається:

- A. Кількість у лейкограмі.
- B. Ефективність відновлення нітросинього тетразолу (НСТ-тест).

5. Оцінка функціонального стану Т-лімфоцитів може базуватися на:

- A. Обчислювальні лейко Т-клітинного індекса.
- B. Визначення диференційованих антигенів.
- C. Реакції бластної трансформації з ФГА.
- D. Обчислювальні лейко - В-клітинного індексу.

6. Прямий тест Кумбса використовується для:

- A. Визначення антитіл до еритроцитів при синдромах гемолітичної хвороби новонароджених.
- B. Визначення антитіл при автоімунних гемолітичних захворюваннях.
- C. Визначення антитіл до еритроцитів при гемолітичній хворобі новонароджених.
- D. Для визначення гемолізину.

7. Не прямий тест Кумбса використовується для:

- A. Визначення циркулюючих неаглютинуючих антитіл в сироватці крові жінок, які сенсibilізовані R_p-антигеном.
- B. Визначені циркулюючих гемолізину.

8. Реакція Ваалер-Роузе – це реакція призначена для:

- A. Діагностики ревматизму.
- B. Визначення ревматоїдного фактору у сироватці (анти Ig G антитіла).
- C. Визначення функції гистіоцитів.

9. Імуноферментні методи використовують для кількісного визначення:

- A. Гормонів (інсуліну, гормон росту, АКТГ, тироксин, екстрогенів).
- B. Онкомаркерів.
- C. Нейро-гуморальних факторів.
- D. Креатиніну та сечовини.
- E. Електролітів крові.

10. Імуноферментні методи (ELISA, ІФА. - це методи засновані на:

- А.** Визначення вмісту антигенів або гаптенів в пробі, що досліджується, шляхом встановлення відношення ферментативної активності вільних та зв'язаних антитіл.
- В.** Визначення вмісту антитіл шляхом ферментативної реакції.

Вірні відповіді на питання:

1 В, 2 А, 3 А, 4 В, 5 С, 6 АВС, 7 А, 8 В, 9 ABCD, 10 А.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

Діагностика імунних порушень включає: 1. імунологічний анамнез; 2. клінічне обстеження; 3. тести *in vivo*; 4. лабораторні методи обстеження.

ІМУНОЛОГІЧНИЙ АНАМНЕЗ

При зборі імунологічного анамнезу повинні встановлюватися такі данні:

1) **спадкова обтяженість:** наявність в одного чи обох батьків алергічних, онкологічних, хронічних запальних, ендокринних чи імуно-

проліферативних захворювань, повторення патології у генеалогічному дереві;

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

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

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

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

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

7) **реакції на переливання крові** та її продуктів;

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

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

10) **Патологія вагітності** (безпліддя, викидень).

ДАНІ КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Злоякісні новоутворення;

10. Наявність хронічних захворювань.

11. Особливості перебігу інфекційних процесів і специфіка мікрофлори. Зв'язок між дефектами імунної відповіді і схильністю до інфекційних процесів представлений у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1.

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

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

Таблиця 2.

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

Ланка імунітету	Ознаки неінфекційного ураження				
	Алергія	Автоімунні розлади	Новоутворення	Лімфовузли	УПФ, паразити
1	2	3	4	5	6
Гуморальна	Атопія	Артрита, гепатит	-	Гіперплазія	Коки, лямблії
Клітинна			Саркома, лейкоз, лімфогра-нулематоз	Гіпоплазія	Грибки, віруси, гельмінти МБТ, УПФ

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

<i>Продовження табл. 2</i>					
1	2	3	4	5	6
Комбіноване		СЧВ-синдром, гемопатії	+	Те ж саме	-//-, коки
Фагоцитоз	-	-	-	Гіперплазія	Коки, грибки, кишкова паличка
Комплемент	-	СЧВ-синдром	-	Те ж саме	Стафілококи нейсерія

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

12. В результаті опитування та проведення клінічного обстеження слід визначити типові клінічні прояви імунопатологічних синдромів, таких як: інфекційний синдром; алергічний синдром; аутоімунний синдром; первинний імунодефіцит (переважно у дітей); вторинний імунодефіцит; імунопроліферативний синдром (Методичні матеріали кафедри клінічної імунології та алергології НМАПО, 2009).

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

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

Для аутоімунного синдрому характерні: запальні захворювання сполучної тканини, залоз, суглобів (ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Фелті та інші); СЧВ, дерматоміозит, склеродермія; системні васкуліти (гранулематоз Вегенера, вузлуватий періартеріїт та ін.); гломерулонефрит; патологія щитоподібної залози, інсулінзалежний цукровий діабет, хвороба Адіссона та інші гормональні порушення; неврологічні захворювання (розсіяний склероз, міастенія

та ін.); неспецифічний виразковий коліт; цитопенічні захворювання крові; автоімунні захворювання печінки; автоімунні форми безпліддя, патології вагітності, тяжкі форми перебігу клімактеричного синдрому; деякі види психопатології (шизофренія).

Для синдрому первинних імунодефіцитів (переважно у дітей) характерно: синдром Луї-Бар – атаксія у сполученні з телеангіектазіями, плямами гіпер- та депігментації; синдром Віскота-Олдрича – геморагічний симптомокомплекс у сполученні з екземою та тромбоцитопенією у хлопчиків; синдром Ді-Джорджі – судоми з гіпокальціємією, вадами розвитку кісток обличчя та серцево-судинної системи, гіпоплазією тимусу; спадковий ангіоневротичний набряк (недостатність C_1 -інгібітора комплекменту).

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

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

ТЕСТИ, ЯКІ ПРОВОДЯТЬСЯ НА ХВОРОМУ (IN VIVO)

До цих тестів належать елімінаційні, шкірні, провокаційні та тести пасивного переносу. Призначаються для ідентифікації алергену чи імунокомпрометуючого фактора.

Елімінаційна проба. Хворому забороняють користуватися певними предметами чи засобами косметики, гігієни, перебувати в певних приміщеннях чи умовах, вживати деякі продукти. При підозрі на професійні шкідливості — використання відпустки.

Провокаційна проба. Потенційний алерген вводиться безпосередньо у шоківий орган-мішень (слизова оболонка кон'юнктиви, бронхів чи носа), або забезпечується контакт з провокаційними факторами (інсоляція, гаряча грілка, шматочок льоду). Реакція оцінюється клінічно: гіперемія, набряк, порушення функції (наприклад, носового дихання) і за допомогою лабораторних методів: лейко- і тромбоцитопенія при харчовій алергії. Тест Адо - тест гальмування міграції лейкоцитів у порожнині рота. До та після полоскання слизової оболонки рота роз-

чином алергену вимірюють кількість лейкоцитів у промивній рідині. При підвищенні кількості лейкоцитів у промивній рідині більш, як на 30 %, тест вважається позитивним.

Для підвищення інформативності проб часто користуються інструментальним контролем (рінопневмотахометрія, спірометрія, фіброгастроскопія тощо).

Шкірні проби (різновид провокаційних). Є тести нашкірні крапельні, аплікаційні, скарифікаційні, прик-тести, внутрішньошкірні і підшкірні. При оцінці шкірних проб враховують *загальну* реакцію організму (гарячка, озноблення, гіперемія обличчя, міалгії, головний біль), *місцеву* (гіперемія, набряк, свербіж у місці введення алергену) і *органну* (реакція органа-мішені: бронхоспазм, рінорея чи слезотеча).

Протипоказання для проведення шкірних і провокаційних проб є: загострення алергічних захворювань; гострі інфекційні захворювання, туберкульоз, СНІД; декомпенсовані захворювання життєво важливих органів і систем (серцево-судинна, дихальна, ендокринна системи, печінка, нирки); ревматизм, колагенози; злоякісні пухлини; тяжкі психічні і неврологічні захворювання; тривале лікування цитостатиками і глюкокортикоїдами; анафілактичний шок чи анафілактоїдні реакції в анамнезі.

Нашкірні проби, скарифікаційні та прик-тести оцінюються через 10-20 хв після проведення. Внутрішньошкірні тести оцінюються через 24 год (для проби Манту оптимальний термін — 72 год), підшкірні — через 24-72 год (проба Коха — через 48 год), аплікаційні (алерген наноситься на фільтрувальний папір, прикріплений до шкіри на 12 год. — через 12-24 год після припинення контакту з алергеном).

ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження факторів природної резистентності організму

Визначення С-реактивного протеїну. Методи виявлення С-реактивного білку в сироватці крові ґрунтуються на його здатності вступати в реакцію з С-полісахаридом пневмококу. Нормальна концентрація в плазмі крові становить 0,8 – 8,0 мг/л (імуноферментний метод). Підвищення концентрації відбувається при гострих запальних захворюваннях, пухлинах, інфаркті міокарду, внутрішньо матковій інфекції, хронічних запальних захворюваннях.

Визначення пропердіну. Пропердін – білковий компонент сироватки крові людини та ссавців, має велике значення як один з факторів природної резистентності. З його наявністю в сироватці крові в значній

мірі зв'язується її бактерицидність, антитоксичність, здатність нейтралізувати віруси та ряд інших захисних властивостей.

Визначення вмісту лізоциму. Лізоцим – це фермент мурамідаза, яка розрушує глюкозамінглікани бактеріальної стінки. Активність лізоциму визначається біологічним методом серійних розчинів, турбодиметричним методом та методом дифузії в агарі.

Визначення бактерицидної властивості сироватки крові. Реакція ґрунтується на здатності сироватки пригнічувати ріст мікроорганізмів, що залежить від рівня нормальних антитіл, пропердіну та комплементу. Розведення сироватки дозволяє встановити не тільки її здатність пригнічувати ріст мікробів, але й силу бактерицидної дії, яка виражається в одиницях. Зниження бактерицидної властивості сироватки крові відбувається при гострій променевої хворобі, СНІДі, лейкопенічному лейкозі, хронічних інфекціях.

Визначення рівня гетерофільних аглютининів. Гетерофільні аглютиніни відносяться до групи так званих нормальних антитіл і є одним з факторів захисту людини. Утворюються ці антитіла в результаті спонтанної мутації антигенами. Кількість гетерофільних аглютининів поступово наростає в 5 років життя, досягає максимуму в зрілому віці та знижується у літньому. В нормі у здорових осіб вони зустрічаються в середньому розведенні сироватки 1:16, з коливанням титру від 1:8 до 1:32. Кількість гетерофільних аглютининів визначається за допомогою реакції Пауль – Буннеля.

Визначення гемолітичної активності комплементу. Гемолітична активність комплементу — функціональний показник, який знижується при нестачі хоч би одного з компонентів комплементу. Визначення гемолітичної активності комплементу проводять таким чином. До еритроцитів барана, покритих антитілами, додають досліджувану сироватку (як контроль використовують сироватку здорових осіб). Комплемент, присутній у сироватці, зв'язується з антитілами до нього, утворені імунні комплекси викликають гемоліз еритроцитів. Якщо вміст комплементу в досліджуваній сироватці понижений, вона викличе менш виражене руйнування еритроцитів, ніж нормальна сироватка. Нормальна гемолітична активність комплементу свідчить про те, що у сироватці присутні всі компоненти класичного шляху його активації (C1—C9. у достатній кількості.

Інтенсивність лізису оцінюють спектрофотометричним методом через різні проміжки часу. На основі одержаної кривої визначають час 50% гемолізу (CH_{50}).

Збільшення загальної кількості комплементу відбувається при: обструктивній жовтяниці, тиреоїдиті Хашимото, гострій ревматичній лихоманці, вузликовому поліартеріїті, дерматоміозиті, гострому ін-

фаркті міокарду, виразковому коліті, тифозній лихоманці, цукровому діабеті I типу, синдромі Рейтера, подагрі.

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

Крім загальної гемолітичної активності комплементу, за допомогою радіальної імунодифузії по Манчїні визначають концентрацію окремих компонентів комплементу (частіше C_3 та C_4). Визначення C_3 і C_4 дозволяє встановити переважаючий шлях активації комплементу. C_4 витрачається лише при активації за класичним шляхом. C_3 бере участь як у класичному, так і в альтернативному шляху активації, проте при активації за альтернативним шляхом рівень C_3 знижується значніше.

Кріоглобуліни — це імуноглобуліни сироватки, які оборотно преципітують при температурі нижче 37°C . Для виявлення кріоглобулінів збирають кров, дають їй згорнутися і відбирають сироватку. Всі маніпуляції проводять при кімнатній температурі. Сироватку на ніч поміщають у холодильник (при 4°C), після чого центрифугують і визначають, яку частину її об'єму займає преципітат. Точніший спосіб заснований на визначенні спектрофотометрії білка у відмитому преципітаті, отриманому з фіксованого об'єму сироватки.

Преципітат, що містить як моноклональні (наприклад, ревматоїдний чинник), так і поліклональні (наприклад, IgG) антитіла, називається змішаними кріоглобулінами. Змішана кріоглобулінемія зазвичай виявляється при васкулітах шкіри. При цьому найчастіше вражаються ділянки тіла, схильні до дії холоду. Змішана кріоглобулінемія характерна для автоімунних захворювань. Вона спостерігається при СЧВ, вузликовому періартеріїті, синдромі Шегрена і хворобі Кавасаки. Гепатити А, В і С завжди супроводяться кріоглобулінемією. Кріоглобуліни виявляються також при гемобластозах, хронічних інфекціях і саркоїдозі. Якщо кріопреципітати містять лише моноклональні антитіла, виключають мієломну хворобу і макроглобулінемію Вальденстрема.

Визначення показників фагоцитозу:

Фагоцитарна активність нейтрофілів звичайно підвищується на початку розвитку запального процесу. Її зниження призводить до хронізації запального процесу та підтримання автоімунного процесу,

тому що при цьому порушується функція руйнування та виведення циркулюючих імунних комплексів із організму.

Фагоцитарне число: середня кількість мікроорганізмів, поглинутих одним нейтрофілом крові. Характеризує поглинальну здатність нейтрофілів. В нормі складає 5 – 10 мікробних частин.*

Процент фагоцитозу – процент нейтрофілів, що беруть участь в фагоцитозі. В нормі складає 65 – 95%.

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

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

Спонтанний тест з НСТ (нітросиній тетразолій) дозволяє оцінити ступінь антигенного подразнення не активованих *in vitro* гранулоцитів крові. Він характеризує ступінь активації внутрішньоклітинних антибактеріальних систем. Принцип методу ґрунтується на відновленні поглинутого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразолію в нерозчинний діформазан під впливом супероксиданіону, що утворюється в НАДФ–Н–оксидазній реакції, яка ініціює процес стимуляції фагоциту. До фагоцитів додають жовтий фарбник нітросиній тетразолій, в нормі при його поглинанні метаболічна активність фагоцитів зростає, нітросиній тетразолій відновлюється, продукти цієї реакції забарвлені в синій колір. Про порушення метаболізму фагоцитів судять по зниженню інтенсивності синього фарбування. При виявленні порушень визначають рівень цитохрому b558 та інших білків фагоцитів. Показники НСТ–тесту підвищуються в початковому періоді гострих бактеріальних інфекцій, тоді як при хронічному перебігу інфекційного процесу вони знижуються. Санація організму від збудників супроводжується нормалізацією показника. Різке зниження свідчить про декомпенсацію протиінфекційного захисту та є прогностично несприятливою ознакою.

Показник спонтанного НСТ–тесту в нормі складає до 10 %.

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

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

Індукований НСТ–тест дозволяє оцінити функціональний резерв кисеньзалежного механізму бактерицидності фагоцитів. Тест використовують для виявлення резервних можливостей внутрішньоклітинних систем фагоцитів. При збереженій внутрішньоклітинній антибактеріальній активності у фагоцитах різко зростає кількість формазан-позитивних нейтрофілів після їх стимуляції латексом. Зниження показників стимульованого НСТ–тесту нейтрофілів нижче за 20% та моноцитів нижче за 30% свідчать про недостатність фагоцитозу. Величина стимульованого НСТ–тесту в нормі складає 20 - 40%.

Оцінка фагоцитарної активності лейкоцитів — найбільш інформативний спосіб дослідження опсонінів і функціонального стану фагоцитів.

Техніка проведення:

1. Лейкоцити, виділені з крові хворого, відмивають від сироватки, підраховують і поміщають в середовище, що містить сироватку здорового або хворого (джерело опсонінів) і живі бактерії (зазвичай *Staphylococcus aureus* або *Escherichia coli*).

2. Суміш інкубують при 37°C, відбираючи проби через 0, 30, 60 і 120 хв після початку інкубації. Для визначення числа життєздатних бактерій кожену пробу швидко охолоджують і роблять посів.

3. Через 2 год після початку інкубації суміш центрифугують. Лейкоцити і фагоцитовані бактерії осідають на дно, а нефагоцитовані бактерії залишаються в надосадовій рідині. У осіданні і надосадовій рідині визначають число життєздатних бактерій.

Оцінка результатів. У нормі протягом 2 год фагоцитами поглинається і руйнується близько 95% бактерій. При хронічній гранулематозній хворобі число зруйнованих бактерій не перевищує 10%, а усередині

лейкоцитів виявляються життєздатні бактерії. Присутність живих бактерій в лейкоцитах при інкубації з сироваткою здорового свідчить про порушення переварювання бактерій у відсутність зниження здібності до захоплення бактерій. Підвищений вміст життєздатних бактерій в надосадовій рідині при інкубації з сироваткою хворого свідчить про дефіцит опсонинів.

Хемотаксис лейкоцитів. Порушення хемотаксису може бути обумовлене дефектом фагоцитів, наявністю інгібіторів хемотаксису, дефіцитом сироваткових або тканинних чинників хемотаксису.

Метод шкірного вікна. За допомогою скальпеля видаляють поверхневий шар епідермісу площею 4 мм² (при цьому повинна з'явитися невелика кількість крові). На пошкоджену ділянку поміщають покривне скло. Протягом доби кожні 0,5—2 год покривне скло міняють. Потім стекла забарвлюють і досліджують під мікроскопом лейкоцити, що знаходяться на них. У нормі протягом перших 2 год спостерігається притік нейтрофілів до місця пошкодження. Протягом подальших 12 год нейтрофіли заміщаються моноцитами.

Дослідження хемотаксису in vitro. Засноване на стимуляції виділених з крові фагоцитів чинниками хемотаксису. Здібність фагоцитів до направленої міграції можна оцінити, помістивши їх в камеру Бойдена або чашку Петрі з агарозою.

Адгезія лейкоцитів. Порушення адгезії лейкоцитів обумовлене зниженням експресії або відсутністю на їх поверхні молекул адгезії, наприклад CD11/CD18. Для визначення молекул адгезії застосовують проточну цитофлуориметрію. Відсутність CD11/CD18 на нейтрофілах і моноцитах виявляється пізнім відпаданням пуповини, рецидивуючими бактерійними інфекціями, пародонтитом. Адгезію лейкоцитів можна також оцінити по їх здатності прилипати до ендотеліальних клітин.

Імунологічні тести, які характеризують клітинний імунітет (Т – ланка)

Т-клітинний імунітет оцінюють за такими показниками:

- Кількість Т-лімфоцитів;
- Визначення субпопуляцій Т-лімфоцитів

Проточна цитометрія проводиться з використанням моноклональних антитіл, пов'язаних з флуоресцентними фарбниками проводять прикрасу клітинних елементів крові. Моноклональні антитіла мають ідентичну специфічність до мембранних антигенів, тому вони згруповані і позначені відповідним номером кластера диференціювання (CD). Клітини крові поодиноці перетинають сфокусований світловий

щіпок, зазвичай лазерний. Світло певної довжини порушує молекули флуоресціюючих фарбників, пов'язаних з різними клітинними компонентами, при цьому може відбуватися одночасне збудження декількох різних фарбників, що дозволяє оцінити відразу декілька клітинних параметрів. Світло, що випускається фарбниками, збирають за допомогою системи лінз і дзеркал і розкладають на компоненти. Світлові сигнали детектують, перетворюють в електричні імпульси і далі у форму, зручну для комп'ютерної обробки і зберігання інформації.

Всі Т-лімфоцити мають поверхневий рецептор (кластер диференціювання. CD2, зрілі лімфоцити – CD3, Т-хелпери CD4, Т-супресори / цитотоксичні Т-лімфоцити - CD-8, НК-клітини - CD-16).

Метод розеткоутворення. Тест розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РУК, розеткоутворюючі клітини. Застосовують для виявлення Т-лімфоцитів. Показано, що Е-рецептори ідентичні CD2, що виявляється моноклональними антитілами і присутні на Т-клітинах).

Е-РУК тот. – загальна кількість Т-лімфоцитів, що утворили розетки.

Е-РУК акт. – кількість Т-лімфоцитів, що утворили активні розетки. Активні розетки утворюються при чітко певному співвідношенні кількостей еритроцитів і лімфоцитів, яке у декілька разів нижче, ніж достатньо для насичення реакції, і без інкубації після центрифугування.

Е – РУК + ГТ – кількість Т-лімфоцитів, що утворили гравітаційні розетки. Гравітаційні розетки утворюються при спонтанній седиментації клітин, тобто без центрифугування, протягом 1 год).

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

У розеткоутворенні найчастіше використовуються наступні тести навантаження:

1. інкубація клітин при 37°C протягом 0,5-2 год;
2. інкубація клітин протягом того ж часу з розчинами різних препаратів в концентраціях, близьких до фізіологічних, наприклад з левамізалом, теофіліном, Т-активіном, іншими імунокоригуючими препаратами;
3. інкубація клітин з різними дозами цих же препаратів.

Тест навантаження E-розеткоутворення з теофіліном є способом оцінки функціональних субпопуляцій лімфоцитів, оскільки інкубація з цим препаратом приводить до зменшення розеткоутворення переважно клітин, що мають суп ресорну активність, мало впливаючи на клітини з хелперною активністю. Теофілін-резистентні Т-клітини - субпопуляція Т-лімфоцитів, що мають хелперну (CD4. Активність, теофілін-чутливі Т-клітини - субпопуляція Т-лімфоцитів, що мають супресорну (CD8. Активність).

Нульові клітини (%) визначають по формулі $100 (\%) - (E-РУК + M-РУК)$.

Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). Для стимуляції Т-лімфоцитів *in vitro* використовують наступні речовини.

1) **Мітогени** — фітогемаглютинін, конканавалін А та ін. — викликають неспецифічну (не обумовлену пов'язанням з антигенрозпізнаючими рецепторами) активацію Т-лімфоцитів.

2) **Розчинні антигени** — антигени *Candida albicans*, правцевий анатоксин — зв'язуючись з антигенрозпізнаючими рецепторами Т-лімфоцитів пам'яті, викликають специфічну активацію цих клітин.

3) **Алогенні клітини** (у змішаній культурі лімфоцитів) активують Т-лімфоцити, оскільки несуть на своїй поверхні антигени HLA класу II.

4) **Антитіла** до поверхневих антигенів Т-лімфоцитів, що беруть участь в їх активації, — CD2, CD3, CD43.

5) **Хімічні речовини**, наприклад форболмірістатацетат (активує протеїнкіназу С) і іономіцин (підвищує зміст внутрішньоклітинного кальцію).

Активацію Т-лімфоцитів зазвичай оцінюють за наступними показниками.

1. Проліферація.
2. Вироблення цитокінів — інтерлейкінів-2 -4, -5, інтерферона γ , чинника некрозу пухлин.
3. Експресія маркерів активації — CD25 і антигенів HLA класу II.
4. Цитотоксичність.

Під дією мітогенів, антигенів і алогенних кліток Т-лімфоцити, що покояться, активуються, перетворюються на бластні клітини і починають ділитися.

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

Оцінку клітинного імунітету проводять також за допомогою шкірних проб, заснованих на алергічних реакціях сповільненого типу.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Антигени для проведення проб підбирають на підставі даних анамнезу. Позитивна реакція при проведенні шкірних проб дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, тоді як негативна реакція не має діагностичного значення. Дози антигенів для проведення шкірних проб приведені у табл. 4.

Таблиця 4.

Схема проведення шкірних проб при оцінці клітинного імунітету

Антиген(а)	Розведення(б)	Еритема і ущільнення, мм		Розведення	Еритема і ущільнення, мм	
		24 год	48 год		24 год	48 год
Дерматофітін 0	1:100			1:10		
Правцевий анатоксин	1:100			1:10		
Антиген вірусу епідемічного паротиту(в)	Нерозведений					
Тріхофітон	1:30					
Туберкулін	5 ед			250 Од		

(а) Дерматофітін 0 (антиген *Candida albicans*, можна придбати в Майлс Еллерджі Продактс правцевий анатоксин у Уайет-Ейрест Леборетріс, антиген вірусу епідемічного паротиту для шкірних проб (ефективні дози цього антигена не встановлені) в Коннот Леборетріс, тріхофітон (антиген *Trichophyton spp.*) в Майлс Еллерджі Продактс. Для оцінки результатів шкірних проб в динаміці необхідно: 1) обкреслити краї набряку і еритеми чорнильною ручкою; 2) помістити прозору стрічку на обкреслену ділянку і злегка притиснути до нього, щоб чорнило віддрукувалося на стрічці; 3) зберігати стрічку разом з протоколом оцінки результатів шкірних проб. (б) При підозрі на сенсibiлізацію до антигена збільшують розведення, наприклад до 1:500 або 1:1000. (в) Цей антиген не вводять хворим з алергією до яєць і тиомерсалу.

При проведенні цього дослідження необхідно дотримувати наступні правила.

1. Слід упевнитися в активності антигена, для чого шкірну пробу потрібно спочатку провести у здорової людини, чутливої до нього.

2. Слід враховувати, що при проведенні проб на фоні імуносупресивної терапії можливі псевдонегативні результати.

3. Слід з'ясувати, чи контактував хворий у минулому з антигенами, використовуваними при постановці проб, і якщо так, чи не було при цьому місцевих або системних реакцій. При важких реакціях в анамнезі шкірні проби з даним антигеном не проводять або проводять з менш концентрованим антигеном.

4. Шкірні проби проводять таким чином.

- Для шкірної ін'єкції використовують окремий стерильний туберкуліновий шприц об'ємом 1 мл і голку 27 G завдовжки 13 мм.
- У шприц набирають 0,1 мл розчину антигена, видаляють бульбашки повітря.
- Антиген вводять внутрішньошкірно в передпліччя або спину.

- Відразу після введення антигену в місці ін'єкції повинен з'явитися пухир діаметром 5—10 мм. Якщо пухир не з'явився, ін'єкція зроблена не внутрішньошкірно, а підшкірно. В цьому випадку антиген вводять повторно в іншу ділянку шкіри.
- Місце ін'єкції обводять, наприклад кульковою ручкою.
- Результати оцінюють через 24 і 48 год. Якщо через 24 год результат проби негативний, можна вводити більш концентрований розчин антигену.
- Для проведення шкірних проб зазвичай використовується комерційний набір Мультитест СМІ, що складається з 7 антигенів: *Candida albicans*, *Trichophyton* spp., *Proteus* spp., правцевого анатоксину, правцевого анатоксину, стрептокінази і очищеного туберкуліну. Слід зазначити, що оцінка результатів дослідження із застосуванням цього набору часто буває утруднена, оскільки при позитивній реакції пухир може бути невеликим (трохи більше 2 мм).

Імунологічні тести, які характеризують гуморальний імунітет (В – ланка)

Гуморальну ланку імунної системи оцінюють за такими показниками:

- Кількість В-лімфоцитів;
- Кількість сироваткових імуноглобулінів (класів А, М, G, Е).

В теперішній час з метою ідентифікації лімфоцитів використовують 3 групи методів: імунофлюорисценція – проточна цитометрія, розеткоутворення, імуноферментний аналіз.

Метод проточної цитометрії. На клітинній мембрані лімфоцитів знаходиться безліч глікопротеїдів, які можна виявити при проточній цитофлюориметрії за допомогою моноклональних антитіл. Деякі з цих глікопротеїдів специфічні для певного типу клітин, наприклад Т-, В- і NK-лімфоцитів, різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, моноцитів, і навіть для певних стадій їх дозрівання і диференціювання. Ці молекули прийнято позначати CD. Визначення В-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії засноване на виявленні імуноглобулінів, фіксованих на поверхні клітин, CD19 і CD20. При оцінці результатів дослідження необхідно враховувати вік хворого. У дітей старшого віку і дорослих В-лімфоцити складають 10—20% всіх лімфоцитів крові, у дітей молодшого віку їх більше.

Метод розеткоутворення ґрунтується на наявності на мембрані В-лімфоциту рецептора для Fc-фрагменту імуноглобулінів та третього компоненту системи комплементу (С3). Вони здатні утворювати розетки лише з еритроцитами миші, які оброблені антитілами, та в присутності

комплементу (ЕМ-РУК). Показано, що ЕМ-рецептори ідентичні тим, що виявляються моноклональними антитілами CD22, і присутні на зрілих В-лімфоцитах. Таким чином, тест розеткоутворення з еритроцитами миші (ЕМ-РУК) використовують для виявлення В-лімфоцитів, що мають рецептори CD22.

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

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

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

Визначення IgG, IgA, IgM методом радіальної імунодифузії по Mancini et al, оснований на тому, що зразки досліджуваних сироваток поміщують у лунки агару, який містить антитіла до Ig одного з класів IgG, IgA, IgM у відомій концентрації. Імуноглобуліни, дифундуючи з лунок в агар, при взаємодії з відповідними антитілами будуть утворювати кільця преципітації, розмір яких знаходиться в тісній залежності від вмісту в сироватці обстежуваного Ig того чи іншого класу. Рівень сироваткових Ig відображує функціональний стан В-клітинної ланки імунної системи у відповідь на стимуляцію організму антигенними подразниками.

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

Зменшення концентрації IgA спостерігається при: фізіологічній гіпогамаглобулінемії у дітей (у віці 3 – 5 міс), вродженій гіпогамаглобулінемії або агамаглобулінемії, новоутвореннях імунної системи, лікуванні цитостатиками і імунодепресантами, станах після видалення

селезінки, кишкових та ниркових синдромах втрати білку, гострих вірусних, хронічних бактеріальних інфекціях.

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

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

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

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

Імуноглобулін E (IgE) – клас імуноглобулінів, виявлений в нормі в незначній кількості в сироватці крові та секретах слизових оболонок та ендокринних залоз. Основна біологічна роль IgE пов'язана із його здатністю зв'язуватися із поверхнею опасистих клітин та базофілів людини. Тільки ці клітини несуть високоафінний глікопротеїновий рецептор до IgE.

IgE приймає участь в алергічній реакціях I (негайного) типу, а також приймає участь у захисному протигельмінтному імунітеті, що обумовлено існуванням перехресного зв'язування між IgE та антигеном гельмінтів.

Визначення IgE імуноферментним методом (ELISA-тест). Алерген, наприклад екстракт пилку, імобілізують на сорбенті, який

потім інкубують із сироваткою хворого. Кількість зв'язаного із сорбентом специфічного IgE визначають за допомогою антитіл до IgE, що іммобілізовані у лунках на спеціальних планшетах.

В нормі IgE складає менше 0,001% від всього імуноглобуліну сироватки крові. Вміст IgE в сироватці крові здорових людей залежно від віку представлений в таблиці 5:

Таблиця 5.

Значення нормальних рівнів концентрації імуноглобуліну E в сироватці крові залежно від віку

Вікові групи	Вміст IgE (кОд/л)
Новонароджені	0 – 2
Діти:	
3 – 6 міс	3 – 10
1 рік	8 – 20
5 років	10 - 50
10 років	15 – 60
Дорослі	20 - 100

IgE можна виявити в організмі людини вже на II-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Вміст IgE в сироватці крові зростає поступово із моменту народження людини до підліткового віку. У похилому віці рівень IgE може знижуватися.

Методи для виявлення антитіл та антигенів

1. *Методи, основані на реакції преципітації* - утворення осаду з нерозчинних комплексів антиген-антитіло в розчині, агарі, гелі (нефелометрія; проста, подвійна і радіальна імунодифузія; імуноелектроферез; непряма преципітація). Таким чином у клінічній імунології визначаються рівні імуноглобулінів за методом Манчіні, походження крові чи сперми у судовій медицині, кількісні і якісні властивості білків у біохімічних препаратах. В організмі за допомогою преципітації нейтралізуються віруси і бактерійні (наприклад, дифтерійний токсини. В імунопатології за рахунок преципітації реалізується феномен Артюса (один з проявів гіперчутливості), коли преципітат блокує мікроциркуляцію і тим спричиняє локальний некроз.

2. *Методи, основані на реакції аглютинації* (пряма та непряма аглютинація - осадження клітин, навантажених антигенами (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, сперматозоїдів при діагностиці безпліддя), імуноглобулінами-аглютинінами. Застосовується у діагностиці тифу і туберкульозу, імунологічного безпліддя, визначенні груп крові (ABO);

3. *Методи, основані на реакції лізису* бувають двох видів: а) реакція зв'язування комплементу (грунтується на використуванні комплементу у двох конкуруючих парних системах антиген-антитіло); б) реакція комплементарної фіксації (грунтується на використуванні комплементу у двох послідовно реагуючих парних системах антиген-антитіло). Таким чином встановлюють рівень антитіл до вірусів поліомієліту, віспи, епідемічного паротиту, герпесу, грипу чи бактерій гонореї, туберкульозу, сифілісу (реакція Васермана);

4. *Методи, основані на використанні мічених антитіл та антигенів* підрозділяються на:

а. імунофлюоресцентний метод (іmunне фарбування) – визначення антигенів (пряма реакція) чи антитіл (непряма) шляхом детекції флюоресцюючих (мічених) комплексів. Таким чином визначаються популяції і субпопуляції імуноцитів (метод моноклональних антитіл), антигени, антитіла і потенційні алергени в сироватці і тканинах (імуногістохімічне дослідження);

б. імуноферментний метод – визначення антигенів (пряма реакція) чи антитіл (непряма) шляхом їх взаємодії відповідно з антитілом чи антигеном, міченими ферментами. За допомогою цього методу можна якісно і кількісно визначати антигени і антитіла, інтерлейкіни, інтерферони, імуноглобуліни, потенційні алергени. Модифікаціями цього методу є:

- ELISA-тест на ВІЛ – утворення пошарового «сендвіча» антитіло-антиген-антитіло;
- вестерн-блот – проведення імуноферментного аналізу після попереднього розділення антигенів у гелі електрофезезом і перенесенні (блотингу) їх на нерухомий папір.

Лабораторна діагностика алергічних захворювань in vitro

Специфічні методи алергодіагностики направлені на:

- виявлення вільних антитіл в сироватці крові і секретах;
- виявлення антитіл, пов'язаних з лейкоцитами (базофілами, нейтрофілами, тромбоцитами та ін.);
- визначення Т-лімфоцитів, сенсibiliзованих до алергену.

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧНИХ IgE

Імуноферментний аналіз (ІФА) включає використання антитіл, що містяться ферментом. Суть ІФА полягає в тому, що при додаванні досліджуваної сироватки, що містить IgE-антитіла до алергену, зв'язаного з поверхнею полістиролу у мікропланшеті, утворюється

комплекс алерген-антитіло IgE. Кількість IgE, що зв'язався, тобто антитіл, визначають за допомогою мічених ферментом антитіл проти IgE. Для цього в лунки планшету для аналізу вносять анти-IgE-антитіла, що мітяться пероксидазою хрину (або іншим ферментом) і сироватку хворого. В результаті цього антитіла проти IgE специфічно зв'язуються з IgE, що знаходиться в комплексі алерген-антитіло IgE або вільними від антигена (алергену). Надалі додають реагенти (орто-фенілендіамід і перекис водню) і виявляють активність пероксидази по кольоровій реакції, інтенсивність якої оцінюють на спектрофотометрі.

Метод ІФА виявляє тільки «надлишок» IgE, вільних антитіл в сироватці крові, але не визначає антитіла, що зв'язалися з мембранами кліток – базофілами та іншими лейкоцитами. Тому негативний тест не гарантує відсутність у хворого «озброєних» базофілів IgE і розвиток алергічної реакції. Позитивний тест на специфічні IgE указує на алергію.

Нефелометричний метод мікропреципітації по Уан'є застосовують для виявлення IgG-, IgM-антитіл до гаптену (лікам) в сироватці крові. Готують двократні розведення алергену і сироватки крові хворого. До однієї кювети фотоелектроколориметра (ФЕК) вносять 1,5-1,8 мл досліджуваної сироватки крові (початкове розведення 1:2), в іншу – контрольний розчин або сироватку крові здорової людини. Вимірюють початкову оптичну щільність на спектрофотометрі (світлофільтр №4, при довжині хвилі = 500 нм). Потім в кожну кювету додають по 0,1 мл розведеного алергену, починаючи з мінімальної концентрації, і перемішують. Через 2 хвил знову визначають оптичну щільність суміші в кюветах. Реакцію проводять спочатку з різними розведеннями алергену, потім, коли визначена його мінімальна концентрація – з сироваткою (для визначення її титру). Оптимальна концентрація гаптену – це та, яка викликає затримку зниження або навіть збільшення оптичної щільності суміші. Реакція обумовлена утворенням імунних комплексів антиген+антитіло в розчині. При випробуванні ліків орієнтовною концентрацією є добова доза, розчинена в 1 л дистильованої води.

Реакція вважається позитивною, якщо оптична щільність суміші сироватка + алерген при додаванні певних його концентрацій (як при негативному результаті) не знижується або навіть збільшується.

Непряий метод викиду іонів калію з лейкоцитів використовується для виявлення антитіл в сироватці крові. Лейкоцити здорової людини обробляють сироваткою хворого з алергією, і якщо в ній були антитіла, то вони зв'язуються з лейкоцитами. Доданий алерген зв'язувався з антитілами і викликав викид калію в реакційне середовище. Концентрацію іонів калію визначають на полум'яному фотометрі.

Порівнюють концентрацію іонів калію в контрольних і опитних пробах. Перевищення калію в опиті менше ніж на 15% в порівнянні з контролем — реакція негативна. Збільшення концентрації калію в опиті більш ніж на 20% в порівнянні з контролем указує на сенсibilізацію до лікарського препарату, від 15 до 20% — реакція сумнівна.

Реакція пошкодження нейтрофілів ґрунтується на пошкодженні лейкоцитів під впливом алергену. За допомогою цієї реакції можливо оцінити гіперчутливість негайного типу. Найбільш доцільно застосування цієї методики для виявлення сенсibilізації до медикаментів. Позитивною реакція (наявність гіперчутливості) вважається тоді, коли кількість лейкоцитів зменшилась на 20-30 %.

Реакції, засновані на виділенні сенсibilізованими лейкоцитами медіаторів, ферментів та інших біологічно активних речовин під впливом алергенів.

Визначення рівня сульфідно-лейкотрієнів (CAST ELISA). Після інкубації лейкоцитів з алергеном визначати приріст в надосадовій рідині рівня *сульфідно-лейкотрієнів* (ЛТС4).

Визначення антитіл, пов'язаних з лейкоцитами

Прямий тест дегрануляції базофілів (ТДБ) заснований на дегрануляції базофілів хворих алергією, сенсibilізованих антитілами класу IgE під впливом специфічного алергену. Натще у хворого отримують 10-15 мл (1 мл – 1 алерген) крові з вени в пробірку з гепарином (20 Од/мл). У лунки планшету для імунологічних досліджень вносять по 0,05 мл суспензії лейкоцитів, в опитні лунки – рівний об'єм алергенів, в контрольних – розчинник. Інкують 15 хвил при 37°C і додають в кожную лунку по 0,05 мл розчину толуїдинового синього. Суспензією заповнюють камеру Горяєва і підраховують кількість забарвлених базофілів. У контролі повинно міститися не менше 30 клітин. Реакція вважається позитивною, якщо число забарвлених клітин в опиті зменшувалося на 30% і більш.

Тест активації базофілів - basotest Оцінка кількості активованих базофілів по рівню експресії CD63 IgE. Оцінка результатів тесту проводиться за допомогою методу проточної цитометрії. Інтерпретація результатів: у негативному контролі рівень активованих базофілів не перевищує 5%.

Реакція бласт-трансформації лімфоцитів (РБТЛ), ґрунтується на тому, що за наявності підвищеної чутливості Т-лімфоцитів до алергенів вони трансформуються в молоді клітини – бласти. Якщо індекс

РБТЛ з алергеном підвищується більш, ніж на 3 % то маємо сенсibilізацію до даного алергену.

Алергію сповільненого типу на ліки визначають за наявності сенсibilізації Т-лімфоцитів.

Сенсibilізацію Т-клітин виявляють:

1. за виділенням ними цитокінів в реакціях пригнічення (інгібіції) міграції лейкоцитів, пригнічення прилипання лейкоцитів;
2. за зміною Т-активного розеткоутворення;
3. за посиленням проліферації Т-клітин під впливом алергенів - реакція бласттрансформації.

Весь цей набір лабораторних тестів дозволяє підтвердити діагноз алергічного захворювання як у стадії загострення так і у стадії ремісії.

ІМУННИЙ СТАТУС

Імунний статус – це сукупність кількісних і якісних характеристик, що відображають стан імунної системи людини в конкретний момент часу.

При оцінці імунної системи необхідно знати про існування індивідуальної варіабельності показників імунітету, враховувати, що зміна одного показника викликає компенсаторні реакції інших показників. Дефект частини компонентів або ланок імунної системи, як природжений, генетично зумовлений, так і придбаний, може бути досить повно компенсований іншими компонентами імунної системи. Якщо адаптація такої дефектної системи відбувається в сприятливих фізіологічних умовах, то гомеостаз може достатньо повно стабілізуватися, створивши необхідний баланс наявних компонентів. Подібна збалансована система може працювати достатньо ефективно навіть в екстремальних умовах, хоча ризик її зриву все ж таки може бути декілька вище, ніж у системи, всі компоненти якої повноцінні.

Функціональна активність імунокомпетентних клітин знаходиться під постійним впливом нейроендокринних чинників (нейро-ендокринно-імунна вісь). Існують вікові відмінності показників імунного статусу.

Виявлені сезонні коливання функціональної активності імунної системи. Так встановлено, що максимальне значення показників Т- і В-ланок імунітету спостерігається в зимовий час. Зниження кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів відбувається навесні, а В-лімфоцитів – влітку. Виявлені також добові ритми зміни показників імунного статусу: максимальна кількість лімфоцитів спостерігається в 24 год, найменша – при пробудженні.

Дефекти імунної системи виявляються в період її активної роботи. Узагальнено можна виділити три основні типи активного функціонування імунної системи.

Перший тип – це нормальне в своїй основі функціонування, яке зустрічається при більшості захворювань (гострих, хронічних, рецидивуючих). В межах цього нормального функціонування може розвиватися недостатність роботи імунної системи, проте вона є такою, що проходить, тимчасовою і при усуненні відповідних причин система повертається в стан нормальної роботи.

Другий тип – патологічне функціонування, пов'язане з поломками якої-небудь специфічної ланки імунної системи в реакції на певний антиген. Ненормальність функціонування імунної системи в цьому випадку пов'язана з тим, що специфічна ланка неправильно направляє хід імунної відповіді. Це може виявлятися як в безконтрольному посиленні імунної реакції (алергія) або зриві толерантності до свого антигена (автоімунні захворювання), так і в ослабленні відповіді на чуже (онкологічні захворювання).

Третій тип – патологічне функціонування, пов'язане з дефектом якої-небудь ланки або компоненту імунної системи, коли механізми компенсації через які-небудь причини (наприклад, дуже великого дефекту, несприятливих умов життя та ін.), не спрацювали, система залишилася незбалансованою і не може адекватно реагувати на чужорідне. Дефект компонентів може бути природженим (природжені імунодефекти) або придбанним (хвороби кровотворення, пов'язані із злоякісним переродженням імунокомпетентних клітин; СНІД, пов'язаний з виборчим знищенням вірусом Т-хелперів).

Імунологічне обстеження переслідує вирішення наступних завдань: 1) підтвердити наявність порушень в імунній системі (імунодефіцит, автоімунний процес, алергія і т. д.); 2) визначити ступінь тяжкості порушень в імунній системі; 3) виявити порушену ланку; 4) оцінити можливості підбору імунокоректору; 5) оцінити прогноз ефективності імунотерапії.

Для постановки діагнозу імунопатології або висновку про роль імунних порушень в патогенезі різних захворювань рекомендується проведення наступних етапів досліджень:

I. Аналіз анамнезу:

II. Клінічне обстеження:

III. Імуно-лабораторне обстеження.

1) *Загальний аналіз крові, ШОЕ, С-реактивний білок.*

2) *Оцінка клітинного (Т-ланки) імунітету:*

а) *кількість популяцій і субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD2, CD3, CD4, CD8); співвідношення CD4+/CD8+ клітин;*

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

- б) шкірні тести з правцевим і дифтерійним анатоксинами, туберкуліном та ін.;
 - в) проліферативна активність в реакціях бласттрансформації з фітогемаглютиніном.
- 3) *Оцінка гуморального (В-ланки) імунітету:*
- а) кількість В-лімфоцитів (CD19, CD20, CD23);
 - б) рівень сироваткових Ig M, Ig G, Ig A, Ig E, секреторного Ig A.
- 4) *Оцінка системи фагоцитозу:*
- а) кількість нейтрофілів, що фагоцитують, і моноцитів;
 - б) активність фагоцитозу;
 - в) кисень-залежний метаболізм по НСТ-тесту.
- 5) *Оцінка системи комплементу:*
- а) визначення кількості С3;
 - б) визначення кількості С4;
 - в) визначення загального комплементу.

При необхідності глибшого вивчення імунного статусу визначають:

1. Кількість і функцію NK-клітин (CD16/CD56);
2. HLA-фенотип;
3. Продукцію прозапальних цитокінів (IL-2, інтерферона- γ , ФНП- α , IL-8, IL-12);
4. Продукцію протизапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13);
5. Наявність специфічних автоантитіл;
6. Наявність специфічної клітинної сенсibiliзації;
7. Наявність Т- і В-клітин з ознаками активації (DR, CD25, CD71).

Враховуючи різну спрямованість імунологічних тестів, різну діагностичну прогностичну значущість, ступінь складності, набір уніфікованих імунологічних методик розділений на 2 рівні.

Тести I рівня:

- загальне число лейкоцитів;
- абсолютний і відносний вміст лімфоцитів;
- число Т- і В-лімфоцитів;
- фагоцитарна активність лейкоцитів;
- вміст імуноглобулінів класів А, М, G;
- титр комплементу.
- число NK-клітин;

Після аналізу певних показників і зіставлення їх з клініко-анамнестичними даними лікар обґрунтовує необхідність продовжити імунологічне обстеження пацієнта або визнати його імунологічно здоровим.

Тести II рівня:

- субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-хелперів, Т-супресорів, їх співвідношення);
- число Т-активних лімфоцитів;
- активність бластної трансформації лімфоцитів на мітогени (з фітогемаглютиніном – ФГА) і антигени;
- число В-лімфоцитів, які несуть на поверхні імуноглобуліни різних класів;
- активність НК-клітин;
- компонентів комплементу;
- концентрація імуноглобуліну Е загального;
- рівень природних антитіл (гетерофільних аглютининів, напруженість гуморального імунітету).
- співвідношення класів Т-хелперів (Th1/Th2) і продукції ними цитокінів;
- експресія рецепторів до цитокінів;
- маркерів HLA-DR;
- активність популяції лімфоцитів після передінкубації їх з розчинами стандартних імунотропних препаратів.

Завдяки імунологічним тестам клінічний імунолог має можливість оцінити функціонування основних ланок імунітету, зробити висновок про стан імунного статусу пацієнта і аргументовано призначити імунокорегуючу терапію, а також проконтролювати її результати в динаміці спостереження за імунологічними показниками. Діапазони нормальних значень імунного статусу приведені в табл. 6.

Таблиця 6.

Показники імунного статусу

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Показники фагоцитарної і килерної активності фагоцитів		
Кількість лейкоцитів	10 ⁹ /л	4,4-11,0
Кількість нейтрофілів	%	40-70
Кількість моноцитів	%	3-8

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Кількість еозинофілів	%	1-5
Фагоцитарне число (ФЧ)	Абс. число	5-10
Фагоцитарний показник (ФП)	%	65-95
Індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ)	Од	>1,0
Кількість активних фагоцитів (КАФ)	10 ⁹ /л	1,6-5,0
Активованій НСТ-тест	%	40-80
Спонтанний НСТ-тест	%	до 10
Лізосомально-катіонний (ЛКТ)-тест	Од	1,2-1,8
Тест окислювального метаболізму гранулоцитів	Од	141-212
Активована хемілюмінесценція фагоцитів (Бурст-тест с E. Coli и ФМА)	% Од	95-100 600-1800
Спонтанна хемілюмінесценція фагоцитів	%	1-20
Кількість натуральних кіллерів (CD16)	%	6-26
Кількість NK-кіллерів (CD56)	%	9-19
Кількість активованих гранулоцитів (CD16)	%	65-95
Кількість нейтрофілів з негативною активацією (CD95)	%	5-10
Кількість моноцитів с негативною активацією (CD95)	%	5-7
Рівень інтерлейкіна-1	пг/мл	30-50
Рівень інтерлейкіна-6	нг/мл	30-500
Рівень колонієстимулюючого фактора	пг/мл	0-4,0
Рівень TNF	нг/мл	0-87
Показники гуморальної ланки неспецифічної резистентності		
Рівень С-3 компонента комплементу в сироватці	г/л	0,9-1,8
Рівень С-4 компонента комплементу в сироватці	г/л	0,1-0,4
Титр комплементу в сироватці	Од. СН50	35-60
Рівень С-реактивного білка в сироватці	мг/л	<5

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Рівень лізоцима в крові	Мк г/мл	7-14
Рівень ЦІК (циркулюючих імунних комплексів)	Од	30-90
Рівень ЦІК з СІq компонентом	мг/мл	0-40
Показники гуморальної ланки імунітету		
Рівень імуноглобуліну А в сироватці	г/л	0,7-4,0
Рівень імуноглобуліну М в сироватці	г/л	0,4-2,3
Рівень імуноглобуліну G в сироватці	г/л	7,0-16,0
Рівень загального імуноглобуліну Е	МОд/мл	0-100
Рівень специфічних антитіл (за показаннями при виявленні збудника для оцінки сили імунної відповіді)	-	-
Рівень онкомаркерів (за показаннями при підозрі на злоякісне новоутворення)	-	-
Рівень антистрептолізину-0 в сироватці	МОд/мл	<200,0
Рівень ревматоїдного фактору в сироватці	МОд/мл	<14,0
Кількість Т-хелперів 2 типу (CD4/29)	%	1-3
Рівень інтерлейкіну-4	-	-
Рівень інтерлейкіну-8	нг/мл	50-500
Кількість В-лімфоцитів (CD20)	%	8-19
Абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD20)	10 ⁹ /л	0,19-0,38
Кількість активованих В-лімфоцитів (CD20/69)	%	6-12
Кількість активованих В-лімфоцитів (CD23)	%	6-12
Кількість В-лімфоцитів (CD5+)	%	-
Кількість В-лімфоцитів TgA+	%	1-3
Кількість В-лімфоцитів IgM+	%	3-10
Кількість В-лімфоцитів IgG+	%	2-6
Кількість В-лімфоцитів IgD+	%	-

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Показники клітинної ланки імунітету		
Кількість лімфоцитів	%	25-39
Кількість Т-лімфоцитів (CD3)	%	50-80
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів (CD3)	10 ⁹ /л	1,1-1,7
Кількість Т-хелперів (CD4)	%	36-55
Абсолютна кількість Т-хелперів (CD4)	10 ⁹ /л	0,4-1,1
Кількість Т-супресорів (CD8)	%	20-33
Абсолютна кількість Т-супресорів (CD8)	10 ⁹ /л	0,3-0,7
Імуно-регуляторний індекс Th/Tc	Од	1,5-2,5
Показник диференцовки Т-лімфоцитів	Од	0,9-1,0
Кількість Т-хелперів 1 типа (CD45 Ra)	%	32-45
Кількість Т-лімфоцитів «пам'яті» (CD45 Ro)	%	-
Кількість активованих Т-лімфоцитів (HLA-DR)	%	12-20
Кількість Т-лімфоцитів з рецепторами до інтерлейкіну-2 (CD25)	%	13-24
Кількість нульових (недиференційованих) лімфоцитів	%	5-27
Спонтанна бластна трансформація (РБТЛ) лімфоцитів	%	до 10
Активована бластна трансформація (РБТЛ) лімфоцитів з фітоггемаглютиніном (ФГА)	%	36-54
Кількість активованих Т-хелперів (CD4/69)	%	40-70
Кількість активованих Т-супресорів (CD8/69)	%	40-70
Кількість лімфоцитів з негативною активацією (CD95)	%	5-10
Активність Т-лімфоцитів в РБТЛ з ФГА	%	20-80
Рівень рецепторів к інтерлейкіну-2	нг/мл	700-5000

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Рівень інтерлейкіну-2	Од/мл	0-0,5
Рівень інтерлейкіну-12	пг/мл	30-100
Рівень ІФН- γ	пг/мл	30-50
Чутливість лімфоцитів до імуномодуляторів	%	20-80

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ІМУНОГРАМ

Рекомендації, якими необхідно керуватися при інтерпретації імунограм (К. А. Лебедев):

1. Повноцінну інформацію можна отримати, проводячи аналіз імунограми в комплексі з оцінкою клінічної картини у даного пацієнта.
2. Комплексний аналіз імунограм більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо.
3. Реальну інформацію в імунограмі несуть тільки стійко виражені зрушення показників.
4. Аналіз імунограми в динаміці більш інформативний як в діагностичному, так і в прогностичному відношенні, чим одноразово отримана імунограма.
5. У переважній більшості випадків аналіз тільки однієї імунограми дає можливість зробити лише орієнтування, а не безумовні висновки діагностичного і прогностичного характеру.
6. У висновках, що складаються на підставі клінічної картини і аналізу імунограми, ведучим повинен бути клінічний діагноз.
7. Відсутність зрушень імунограми за наявності клінічної картини запального процесу повинне трактуватися як атипова реакція імунної системи і є обтяжуючою ознакою перебігу процесу.
8. Оцінка імунного статусу – не єдиний, але один з найважливіших етапів виявлення хвороб, в основі яких лежать порушення в імунній системі людини.

Імунна система працює стереотипно, з використанням одних і тих же механізмів розпізнавання, руйнування і виведення чужорідного антигену. Умовно мікроорганізми можна підрозділити на позаклітинні і внутрішньоклітинні.

Головними ефекторними клітинами в боротьбі з позаклітинними збудниками (бактеріями, є нейтрофіли. Поглинальна і бактерицидна

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

функції нейтрофілів різко посилюються у присутності комплексу і IgG. Вказані функції нейтрофілів активуються ФНП- α , IL-1 β , IL-6 та іншими цитокинами, продукованими макрофагами, природними кілерами (NK-клітинами) і Т-лімфоцитами. Основну ефекторну функцію специфічного гуморального імунітету в захисті від позаклітинних збудників (бактерій) здійснюють антитіла, що синтезуються плазматичними клітинами (зрілими В-лімфоцитами). Участь антитіл як ефекторної ланки в імунному захисті здійснюється в 3-х формах: нейтралізація збудника і його токсинів; активація комплексу; опсонізація.

Як приклад імунної відповіді при гострій бактерійній інфекції приводимо історію хвороби хворої Л., 22 років, що страждала стрептококовою інфекцією та находилася на амбулаторному лікуванні в поліклініці з діагнозом: Гострий (стрептококовий) фурункулез (Приклад 1.).

Імунограма (Приклад 1.). Як показали результати імунологічного дослідження у хворої Л. спостерігається помірний нейтрофільний лейкоцитоз, відносна лімфоцитопенія, підвищена ШОЕ. Вміст комплексу (білків гострої фази запального процесу) також підвищений. Спостерігається посилення поглинальної активності нейтрофілів (збільшення фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа), спонтанній бактерицидності зі збереженням функціонального резерву окислювально-відновних властивостей (підвищення спонтанного і індукованого НСТ-тесту, його резерву). Вміст циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класів М і G підвищено.

В цілому стан імунної системи відповідає гострому інфекційно-запальному процесу, реакція відображає наявність позаклітинної інфекції. Прогноз результату гострого запального процесу в конкретному випадку сприятливий і не вимагає імунокорекції. Рекомендується лікування: доксицилін 0,1 г 2 рази на день протягом 7 днів; тридерм смазувати шкіру в ділянці фурункулів 2 рази на день 7 – 10 днів, імуноглобулін людини нормальний по 4,5 мл в/м через день 2-3 рази, есенциале по 5,0 на аутокрові в/в 1 раз на день 5-10 днів.

Приклад 1. Імунограма хворої Л., 22 роки. Діагноз: Гострий фурункулез.

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		136		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,0		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		200		150 - 320 · 10 ⁹ /л				
ШОЕ		22		2 - 15 мм / год				
Лейкоцити		11,3		4 - 9 Г/л				
Нейтр 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	ВГЛ 1-5% 80-500	Плаз 0 - 1% 20-80
72	10	62	1	0	7	18	2	0
8140	1130	7010	110	0	790	2003	230	0

Імунологічні показники	Результат	Норма (од. СІ)	Імунологічні показники	Результат	Норма (од. СІ)		
Т-лімф CD-2	Е – РУК акт	60	50 – 60%	Ig G	20,7	8,0-18,0 г\л	
	Е – РУК+ ГТ	62	--	Ig M	3,25	0,2-2,0г\л	
	Е – РУК тот.	68	50 – 80%	Ig A	2,01	0,3-3,0г\л	
	Абс. число	1380	1000 – 1800	ЦКК	132	30 – 50 од. опт. щільн.	
	Авто – РУК	6	1 – 10%	Поглиняльна активність	ФІ	85	60 – 80%
	Абс. число	120	60 – 200		ФЧ	4,66	1,5 – 3,5
В-лімф CD-22	Ем – РУК	5	2 – 9 %	НСТ -тест	Сп	До 10%	
	Абс. число	100	60 – 200		Інд	32	-
О-лімф.	%	27	34 – 36%	Комплемент	рез	17	≥16%
	Абс. число	540	100 – 450		СН-50	72	30 – 60 гем.од/мл

Головними ефекторними клітинами, що беруть участь у формуванні імунної відповіді організму до внутрішньоклітинних збудників, є макрофаги, НК-клітини і Т-лімфоциті. Їх мікробицидні і цитотоксичні властивості різко підвищуються під впливом ІНФ- α і ІНФ- γ , ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12 та інших цитокінів, що продукуються після активації антигенами збудника цих же трьох популяцій клітин.

Як приклад імунної відповіді при внутрішньоклітинному інфікуванні приводимо історію хвороби хворої В., 26 років, що страждає на гостру вірусну інфекцію, з клінічними проявами гострої герпетичної інфекції в області обличчя (Приклад 2.).

Імунограма (Приклад 2). Дані імунологічного обстеження дозволили нам встановити, що розвиток гострої вірусної інфекції (герпес) у даної хворої характеризується лімфоцитозом, незначним підвищенням ШОЕ, високим вмістом цитотоксичних лімфоцитів (CD-8, CD-16), активацією Т-лімфоцитів, активацією фагоцитозу (поглиняльної активності нейтрофілів, спонтанної бактерицидності). Також спостерігається помірне підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класу М, що корелює з підвищенням специфічних імуноглобулінів класу М до вірусів (HSV, CMV), а також з позитивною ПЦР з ДНК цих же збудників. Дані показники свідчили на користь наявності гострої вірусної інфекції (*активованій варіант імунної відповіді*).

Етіотропна та імунотропна терапія:

1. етіотропна протівірусна терапія – зовіракс (ацикловір) 500 мг всередину 3 рази на день протягом 14 днів; герпевір (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день 7 діб;
2. неспецифічна протівірусна терапія:
 - віферон по 500000 МО 1 раз на день у свічках протягом 1 місяця; вірогель - змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 2 рази на добу 5 - 7 діб;
3. специфічна протівірусна терапія:
 - імуноглобулін проти вірусу герпеса 1 типу 4,5 мл в/м через день 3 рази;

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Імунореабілітація

4. індуктор інтерферону – циклоферон – 12,5% розчин для ін'єкцій – 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу після інтерферонотерапії;

5. імунофан 1 мл в/м через день 10 ін'єкцій.

Отримані дані свідчать про виражене залучення системи імунітету до інфекційного процесу. Зміни імунного статусу в обох випадках можуть свідчити на користь адекватної відповіді імунної системи з розвитком гострого запального процесу при бактерійному і вірусному інфікуванні.

Приклад 2. Імунограма хворого В., 26 років.

Діагноз: Гостра герпес-вірусна інфекція в області обличчя, губ.

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		134		Ж – 115 – 145, Ч – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,9		Ж - 3,7 – 4,7, Ч – 4,0 – 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		270		150 – 320 · 10 ⁹ /л				
ШОЕ		18		2 – 15 мм / год				
Лейкоцити		10,2		4 – 9 Г/л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	П\я 1 – 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	ВГЛ 1-5% 80-500	Плаз 0 – 1% 20-80
36	5	31	0	0	11	43	10	
3670	510	3160			1120	4390	1020	
Імунологічні показники		Результат	Норма (од. СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (од. СІ)	
Т- лімф CD-3	%	60	50 – 80	Ig G	15,8	8,0-18,0 г\л		
	Абс. число	2630	1000-2200					
Т- хелп CD-4	%	24	33-46	Ig M	3,25	0,2-2,0г\л		
	Абс. число	1053	309-1571					
Т- цитотокс CD-8	%	36	17-30	Ig A	2,07	0,3-3,0г\л		
	Абс. число	1580	282-999					
ІРІ	CD-4 /CD-8	0,67	1,4-2,0	ЦІК		65	30 – 50 од. опт. щільн.	
NK-клітини CD-16	%	29	12 – 23	Поглинал Актив-ність	ФІ	83	60 – 80%	
	Абс. число	1270	72-543		ФЧ	4,2	1,5 – 3,5	
В-лімф CD-22	%	16	10-20	НСТ -тест	Сп	15	До 10%	
	Абс. число	480	109-532		Інд	32	-	
РВТЛ	Сп.	15	До 10%	Комплемент	рез	17	≥16%	
	Інд.	71	50-70%		СН-50	65	30 – 60 гем.од/мл	

Розвиток будь-якого запального процесу супроводжується практично на всьому його протязі зниженням вмісту Т-лімфоцитів. Висока чутливість показника вмісту в крові Т-лімфоцитів обумовлена тим, що у вогнище запалення швидко разом з гранулоцитами спрямовуються найбільш активні Т-лімфоцити, а Т-клітини, що мають низьку метаболічну активність (юні, старі або дефектні клітини, а також клітини з блокованими рецепторами, тобто тимчасово неактивні), які залишаються в кровотоку, звичайними лабораторними методами виявляються погано і тому потрапляють в розряд нульових клітин. Тому в аналізі ми маємо різке зниження вмісту Т-лімфоцитів і підвищення кількості нульових кліток.

При природжених і набутих імунодефектах також спостерігається зниження в крові кількості лімфоцитів, часто навіть абсолютного - прикладом цього може служити СНІД. Для ряду природжених імунодефектів зниження рівня Т-лімфоцитів не характерне (синдром Луї-Бару - атаксія-телеангіоектазія, дефіцит аденозіндезамінази, майже все дис-і гамаглобулінемії).

Збільшення відносного числа лімфоцитів достатньо часто зустрічається при розладах вегетативної нервової системи. Співвідношення Т-, В- і нульових кліток, Т-хелперів і Т-супресорів при цьому не змінюється, що свідчить про викид в кровотік підвищеної кількості лімфоцитів, що викликане звичайним подразненням.

З іншого боку, зростання кількості лімфоцитів при ендокринних захворюваннях, особливо при тиреотоксикозі, що супроводжується лейкоцитозом, характеризується зниженням числа Т-лімфоцитів при підвищенні рівня Т-супресорів і кількості нульових клітин, що вказує на включення в активний процес лімфоцитарної ланки.

Лімфопроліферативні захворювання характеризуються істотним підвищенням кількості лімфоцитів, причому залежно від типу процесу на фоні або лейкоцитозу, або лейкопенії.

У другій половині запального процесу в спостерігається підвищення в крові відносної кількості В-лімфоцитів. Найчастіше це має місце при вірусних інфекціях. Як правило, даний показник підвищується паралельно із збільшенням лімфовузлів, регіонарних до запального вогнища. Зростання процентного вмісту В-лімфоцитів спостерігається зазвичай при затяжних запальних процесах. Підвищений протягом тривалого часу рівень В-лімфоцитів характерний для хворих тиреотоксикозом.

Гострий і хронічний лейкоз в більшості випадків характеризується патологічним збільшенням вмісту в крові В-лімфоцитів, нерідко паралельно з підвищенням числа нульових клітин. Зазвичай подібні захворювання супроводжуються лейкоцитозом з лімфоцитозом. Проте

при алейкемічних формах, особливо на ранніх стадіях процесу, вміст в крові лейкоцитів знаходиться в межах норми, тоді як кількість В-клітин різко підвищена (до 90%).

При природжених імунодефектах може спостерігатися підвищення відносного змісту В-лімфоцитів, що найбільш характерно для швейцарського типу гіпогамаглобулінемії (комбінованого імунодефіциту, при якому знижені рівні імуноглобулінів фактично всіх класів); воно зустрічається більш ніж у 60 % хворих. При даній патології В-лімфоцити дефектні і не можуть диференціюватися в повноцінні плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни. Підвищення кількості В-лімфоцитів часто виявляється також при синдромі Незелофа (французький тип імунодефіциту). Однак, при багатоімунодефектах, особливо комбінованих, кількість В-лімфоцитів знижена, що є наслідком зменшення загального числа лімфоцитів у крові.

Поява плазматичних клітин в периферичній крові є ознакою різкого подразнення тканини лімфовузлів, в яких виникає їх гіперпродукція, яка веде до посиленого викиду плазматичних клітин у кровотік.

Виявлення в крові дорослої людини плазматичних клітин (зазвичай в кількості 1-3%) пов'язане з наявністю одного із захворювань: інфекції – кір, краснуха (до 20% випадків), холера (пізні стадії), бактерійна дизентерія, а також важкі форми малярії, висипного і черевного тифу. Важкі форми грипу у дітей також можуть супроводжуватися появою в крові істотної кількості плазматичних клітин. Плазматичні клітини можуть зустрічатися у крові хворих важкими формами анемії.

Плазматичні клітини постійно виявляються при плазмоцитомі (множинній мієломі) і плазматичній лейкозії. Вони можуть виявлятися при хронічному В-лейкозі, причому зазвичай на пізніх стадіях захворювання.

Реакція імунної системи у відповідь на проникнення чужорідного або травми (слабка стрес-реакція) часто супроводжується підвищенням концентрації імуноглобулінів в плазмі (переважно класів G і A) за рахунок викиду їх з депо. Обширні хірургічні операції, що дають сильну стрес-реакцію, ведуть, навпаки, до зменшення рівнів імуноглобулінів всіх класів за рахунок їх сорбції на клітинах і пошкоджених тканинах. Такі зрушення зникають відносно швидко.

Більш постійними є зміни співвідношення імуноглобулінів в процесі реакції імунної системи на чужорідне. При запальній реакції, пов'язаній з первинним контактом організму з даним антигеном, в ранні терміни запалення підвищується вміст IgM, а потім вже наростає рівень IgG. При повторному контакті з даним антигеном навіть на ранніх етапах розвитку запальної реакції йде наростання рівнів IgG і IgA.

Деякі захворювання супроводжуються істотними зсувами рівнів імуноглобулінів у крові. До таких захворювань відносяться:

а. Мієломна хвороба (плазмоцитома) з моноклональною парапротеїнемією. У різних варіантах захворювання виявляється гіперпродукція клонів імуноглобулінів різних класів. При цьому продукція нормальних імуноглобулінів всіх класів пригнічена, причому у міру прогресування захворювання - все більш сильно.

б. Автоімунний хронічний і вірусний гепатит, при якому збільшується вміст імуноглобулінів всіх класів, особливо IgG.

в. Підвищення вмісту IgG спостерігається при хронічному перебігу системного червоного вовчаку.

г. Зниження вмісту імуноглобулінів всіх класів спостерігається при доброякісній фолікулярній лімфобластомі і в термінальну фазу проліферативних захворювань кровотворних і лімфоїдних органів.

д. Значне підвищення рівнів імуноглобулінів має місце при цирозах печінки.

е. Діагностичну значущість несе зниження рівнів IgG і IgA (при нормальній або збільшеній кількості IgE) при патологіях, що супроводжуються підвищеною проникністю всіх судин, зокрема при нефротичному синдромі і багатьох генералізованих формах шкірних захворювань з ексудативними компонентами.

ж. При всіх алергічних захворюваннях або патологіях з алергічним компонентом, особливо негайного типу, спостерігається збільшення рівня IgE, особливо в період між нападами і при загостреннях, що мляво перебігають.

з. Підвищення вмісту імуноглобулінів є при ряді інфекційних захворювань, наприклад холері (за рахунок згущування крові).

і. Запальні процеси на слизових оболонках протікають переважно із збільшенням кількості IgA або у разі зниження резистентності організму - з пригніченням продукції IgA.

Нормальні показники кількості Т-хелперів (%), Т-супресорів (%) і їх співвідношення (по тесту розеткоутворення з теофіліном) у крові здорових людей характеризуються наступними значеннями.

Дорослі люди середнього віку: Т-хелпери - 70%-(40-62%); 90%-(35-70%); 95%-(28-76%); Т-супресори - 70%-(8-25%); 90%-(6-35%); 95%-(4-45%); Тх/Тс - 70%-(2,5-5,0); 90%-(1,8-6,0); 95%-(1,3-7,5).

Діти молодшого віку: Т-хелпери - 70%-(30-56%); 90%-(24-65%); 95%-(21-70%), Т-супресори - 70%-(7-20%); 90%-(5-30%); 95%-(3-40%); Тх/Тс - 70%-(2,0-4,4); 90%-(1,5-5,5); 95%-(1,2-6,6).

На різних етапах запального процесу, який нормально перебігає, кількість у крові Т-хелперів і Т-супресорів міняється, але так, що Т-супресорів не стає істотно більше, ніж Т-хелперів.

При важкому перебігу запального процесу співвідношення Тх/Тс може ставати менше 1. Подібне зниження викликається переважним утворенням, диференціюванням, відходом до запального вогнища або в органи лімфоутворення Т-лімфоцитів тієї або іншої субпопуляції.

Окремо стоїть питання про співвідношення Тх/Тс при синдромі придбаного імунодефіциту (СНІД). При даному захворюванні вірус імунодефіциту людини вибірково вражає і руйнує Т-хелпери, внаслідок чого співвідношення Тх/Тс знижується до значень, зазвичай значно менших 1.

У разі відсутності ознак розгорненого захворювання СНІДом зниження співвідношення Тх/Тс до значень, менших 1, дозволяє лише ставити питання про можливе носійство ВІЛ, причому вірогідність носійства збільшується за наявності підозрілих анамнестичних даних і розмитому симптомокомплексі - слабкості, нічній пітливості, розлитій або обмеженій лімфаденопатії. Але остаточно поставити діагноз СНІД в таких випадках можна після виявлення в крові пацієнта антитіл, а головне – антигенів ВІЛ.

Нозології, при яких запальний процес супроводжується різким зниженням співвідношення Тх/Тс

- 1) Т-хелпери (%) ↓, Т-супресори (%) ↑;
 - а) Т-хелпери (10^9 /л) ↓, Т-супресори (10^9 /л) в нормі: СНІД, парапротеїнемія;
 - б) Т-хелпери (10^9 /л) ↓, Т-супресори (10^9 /л) ↑: малярія; множинна мієлома; хронічний вірусний гепатит; варіабельний імунодефіцит;
 - в) Т-хелпери (10^9 /л) у нормі, Т-супресори (10^9 /л) ↑: агамаглобулінемія (хвороба Брутона); виразковий коліт.
- 2) Т-хелпери (%) в нормі, Т-супресори (%) ↑:
 - а) Т-хелпери (10^9 /л) у нормі, Т-супресори (10^9 /л) ↑: сепсис; гемофілія; шистосомоз; солідна плазмоцитома; інфекційний мононуклеоз; імунодефіцит з тимоною; абсцес легені, нирки; кір.
 - б) Т-хелпери (10^9 /л) ↓, Т-супресори (10^9 /л) ↑: перитоніт.

Підвищення співвідношення Тх/Тс спостерігається в гострій фазі запальних захворювань, при автоімунних захворюваннях: гемолітичній анемії (викликаній тепловими і холодними антигілами), імунній тромбоцитопенії, тиреоїдиті Хашимото, пернициозній анемії, хронічному активному гепатиті, синдромі Гудпасчера, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, пухирчатці звичайній.

На перших етапах розвитку запального процесу зазвичай є відносно велика кількість Т-хелперів і низьке число Т-супресорів, що дає високе співвідношення Тх/Тс (зазвичай набагато вище 3). У другій половині запального процесу, ближче до його закінчення, спостерігається підвищення рівня Т-супресорів при відносно високій кількості Т-хелперов. Ближче до зникнення клінічних проявів запалення, часто ще до повного відновлення кількості Т-, В- і нульових клітин, спостерігається зменшення співвідношення Тх/Тс. Така динаміка зміни показника Тх/Тс при запальному процесі, який нормально перебігає, підтверджує посилену роботу імунної системи організму для знищення чужорідного і є позитивною прогностичною ознакою.

Те, що обтяжує перебіг запального процесу часто супроводжується різким зниженням співвідношення Тх/Тс за рахунок збільшення кількості Т-супресорів, до рівнів, менших 1. Практично при всіх запальних захворюваннях це несприятлива ознака, що вказує на тяжкість перебігу процесу. Подібне зниження співвідношення Тх/Тс найчастіше спостерігається при важких запальних септичних процесах і важких формах інфекційних захворювань.

ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

Патогенетична класифікація та діагностична стратегія лімфаденопатій

Диференціальна діагностика лімфаденопатій завжди була складною проблемою, але особливого значення вона набула за останні роки, коли почастишали випадки як лімфопроліферативних захворювань, так і інших хвороб, які супроводжуються системним збільшенням лімфатичних вузлів. Якщо хронічна лімфоїдна лейкемія найчастіше зустрічається в осіб похилого віку, то неходжкінські злоякісні лімфоми, інфекційні ураження лімфатичної системи – в молодих осіб, тобто у віці їх 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 дорівнює 40%.

Особливої уваги заслуговують нові дані про те, що деякі лімфотропні віруси (герпесу, Т-клітинної лейкемії, гепатиту В тощо) здатні включати гени, що кодують антиапоптотичні білки або 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, системні захворювання сполучної тканини, медикаментозну алергію, персистуючі вірусні інфекції. У даний час шість імунопроліферативних синдромів окреслено досить чітко, вони увійшли як самостійні нозологічні одиниці в Міжнародну класифікацію захворювань 10-го перегляду. Діагностика та диференціальна діагностика цих синдромів практично не розроблені.

Необхідно наголосити ще на один аспект 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 ознаку її активації та проліферації, а зменшення – як прояв апоптотичних процесів у клітинах імунної системи.

Узагальнені на підставі власного науково-практичного досвіду й сучасних досліджень вітчизняної та зарубіжної науки знання допоможуть лікарям-терапевтам, імунологам, алергологам, інфекціоністам, гематологам та багатьом іншим фахівцям у проведенні диференціальної діагностики захворювань, що перебігають з синдромом лімфаденопатії.

Етіологія та патогенез лімфаденопатій

Збільшення лімфатичних вузлів (локальне, регіонарне, генералізоване) при бактеріальних, вірусних, алергійних, пухлинних та багатьох інших захворюваннях прийнято визначати терміном лімфаденопатії (ЛА).

Лімфатична система – основний механізм імунологічного нагляду в організмі. Вона складається з розгалуженої сітки сполучених між собою лімфатичних судин практично в усіх тканинах організму та лімфоїдної тканини: організованої (центральної та периферійної лімфоїдні органи. і неорганізованої (її елементи містяться в шкірі, слизових оболонках, внутрішніх органах), інтерстиціальна рідина, нормальні та аномальні клітини, мікроорганізми й антигени лімфатичними шляхами надходять до регіонарних лімфатичних вузлів та селезінки. На кінцевих етапах лімфа повертається у венозне русло, в основному 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, їх величина коливається в межах від 0,3 до 30 мм завдовжки. 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 ЛА. Так, у випадку надходження антигена в кров аферентними лімфатичними судинами 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 протягом 24 - 48 годин спричинює їх активацію. Під активацією розуміють процес перетворення малих зрілих лімфоцитів на великі клітини, що діляться - імунобласти. В-лімфоцити, що містяться в первинних фолікулах кіркового шару лімфатичного вузла, швидко розмножуються (проліферують) та диференціюються на плазматичні клітини - продуценти імуноглобулінів. Т-лімфоцити при зустрічі з антигеном також активуються, проліферують і диференціюються на один з підтипів (Т-хелпери-1, Т-хелпери-2). Частина Т-лімфоцитів проліферує в малі лімфоцити - клітини пам'яті, які забезпечують подальше розпізнавання антигену. Активуються і проліферують під впливом антигенного стимулу і макрофаги. Це призводить до різкого зростання об'єму клітинної маси лімфатичних вузлів і збільшення їх розмірів. Особливо виражене збільшення лімфатичних вузлів спостерігається на 5 - 10-й день після антигенного впливу внаслідок порушення лімфовідтоку та посилення трансудації плазми з кровоносних судин у зв'язку з підвищенням проникності капілярів під впливом медіаторів імунної відповіді.

Загалом, незважаючи на надзвичайно широкий перелік захворювань, об'єднаних у цей синдром, патогенетичну сутність ЛА можна звести до двох основних механізмів:

- антигенної стимуляції імунокомпетентних клітин, що містяться в лімфатичних вузлах з подальшим розвитком реактивної гіперплазії та порушенням лімфовідтоку;
- пухлинного ураження: первинного, що походить 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 ЛА може спричинюватися клітинною гіперплазією внаслідок стимуляції лімфоїдних клітин пухлинними антигенами, а не інфільтрацією клітинами новоутворення, що зумовлює негативні результати пункції та біопсії.

Загальноприйнятої класифікації ЛА немає. Найпоширеніший у літературі поділ ЛА за етіологічним принципом. Але він не зовсім задовольняє потреби клініки. Патогенетичному принципу відповідає виділення реактивних і злоякісних ЛА, при цьому залишається нерозшифрованою різноманітність так званих «реактивних» форм. На основі

багаторічних власних спостережень та даних літератури пропонуємо класифікацію ЛА, що ґрунтується на патогенетичному підході, особливостях клінічного перебігу та цитоморфологічних змінах у лімфатичних вузлах. Класифікація передбачає виділення реактивних змін у лімфатичних вузлах на антигенні стимули (екзоантигени - бактерії, віруси, гриби, паразити, алергени; ендоантигени - аутоантигени, онкоантигени), пухлинних уражень (первинних та вторинних), окремо виділено ЛА при імунопроліферативних синдромах, гранулематозах, імунодефіцитах.

Класифікація лімфаденопатій

1. Реактивні ЛА:
 - інфекційно-запальні;
 - алергійні, аутоімунні;
 - неспецифічні.
2. Неопластичні ЛА:
 - при лімфоїдних новоутвореннях з первинною локалізацією поза кістковим мозком (В-клітинні, Т-клітинні неходжкінські лімфоми, лімфогрануломатоз);
 - лейкоцитарні ЛА (В-клітинна лімфоїдна лейкемія, хвороба Вальденстрема, плазмоцитома, гострі лейкемії, фаза бластного кризу хронічної мієлоїдної лейкемії);
 - метастатичні ЛА.
3. ЛА при хронічних імунопроліферативних синдромах:
 - хронічному поліпотентному імунопроліферативному синдрому;
 - ангіоімунобластній лімфаденопатії;
 - ангіофолікулярній лімфаденопатії (синдром Кастлемана);
 - синдромі Канела-Сміта;
 - РОЕМС-синдромі;
 - синдромі Дункана.
4. ЛА при гранулематозах:
 - інфекційної етіології (висипний тиф, черевний тиф, паратифи, бруцельоз, сифіліс, туберкульоз, туляремія, ієрсиніоз, пахвинний лімфогрануломатоз, токсоплазмоз, трихінельоз, лепра тощо);
 - неінфекційної етіології (силікоз, азбестоз, талькоз, бериліоз, при порушеннях ліпідного обміну, медикаментозні);

- нез'ясованої етіології (саркоїдоз, хвороба Крона, первинний біліарний цироз печінки, хронічні гепатити, гранулематоз Вегенера тощо).
- 5. ЛА при імунодефіцитах:
 - первинних - при порушенні функцій фагоцитів (синдром Чедіака-Хігасі, синдром Джоба), гіпоплазії тимусу (синдром Ді-Джоржі), агамаглобулінемії тощо;
 - вторинних - променевих, порушенні харчування та білкового обміну, ятрогенних впливах тощо.

Методи дослідження лімфатичних вузлів

Діагностику за наявності синдрому ЛА слід розпочинати з повного клінічного обстеження хворого, при цьому особливу увагу приділяють даним огляду та пальпації лімфатичних вузлів.

Фізикальні методи (огляд, пальпація, вимірювання)

Рекомендуємо наступну послідовність обстеження.

1. Лімфовузли голови та шиї (ретельне дослідження потиличної ділянки, розпочинаючи від центру до вушних раковин, завушних ділянок, задньої поверхні шиї; після цього обстежують підщелепну, підборідну та надключичні ділянки).

2. Пахвинні лімфовузли визначають під час пальпації ділянок від куполу кожної пахвинної западини донизу на 20 см вздовж грудної клітки.

3. Обстеження пахвинних лімфатичних вузлів проводять пальпацією ділянки від лобка ззовні, паралельно до пахвинних складок.

Досліджують також ліктюві та підколінні лімфовузли.

Аналіз отриманих під час пальпації даних дозволяє зробити висновки з урахуванням наступних ознак:

- 1) локалізація виявлених змін;
- 2) встановлення розмірів лімфовузлів;
- 3) їх консистенція;
- 4) наявність болючості;
- 5) зпаяність між собою, з оточуючими тканинами та шкірою;
- 6) наявність на шкірі звирозкувань, норичь.

Що слід вважати «нормою» для лімфатичних вузлів? Нормальні лімфатичні вузли м'яко-еластичної консистенції, бобоподібної або округлої

форми, з гладенькою поверхнею, неbolючі, помірно рухомі, не зпаєні з оточуючими тканинами, шкіра над ними незмінена.

Щодо розмірів неуражених лімфатичних вузлів єдиної думки не існує. Деякі автори вважають, що 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, підщелепних та аксиллярних – до 1,5 - 2 см, пахвинних – до 3 см.

Інструментальні методи дослідження при синдромі ЛА

Ультразвукове дослідження (УЗД) лімфатичних вузлів (периферійних, черевної порожнини, заочеревинних). УЗД лімфатичних вузлів ший дозволяє доповнити їх фізикальне обстеження суттєвою інформацією. Для цього потрібні маленькі датчики з високою розрішувальною здатністю від 7,5 до 10 МГц. Сонографічно шийні ЛВ мають розміри до 5 мм завдовжки, тому їх важко візуалізувати при УЗД. Вони овальної або бобоподібної форми, їх паренхіма гіпоехогенна або проміжної ехогенності, а жирова тканина біля воріт вузла гіперехогенна. Розміри патологічно збільшених шийних ЛВ у найбільшому поперечному розмірі – понад 8 мм. За ехогенністю паренхіми вузла неможливо відрізнити запальний процес від неопластичного. Неходжкінська злоякісна лімфома має найхарактерніші ультразвукові ознаки. Ці узли великі, їх паренхіма різко гіпоехогенна, іноді настільки, що має вигляд кіст. Можна візуалізувати центральну артерію вузла, оточену цією різко гіпоехогенною паренхімою. Збільшені ЛВ, що уражені ходжкінською лімфомою чи метастазами з регіонарних неоплазм, можуть мати вигляд як при неходжкінській злоякісній лімфомі, однак часто візуалізуються низької інтенсивності дезорганізовані ехосигнали як результат великої кількості акустичних поверхонь. Оскільки глибокі вузли ший тісно межують з сусідніми судинами, вони нерідко можуть їх здавлювати. Дуже важливо провести диференціацію між здавлюванням судин лімфатичними вузлами та тромбозами вен.

За допомогою УЗД черевної порожнини не вдається виявити ЛВ діаметром менше ніж 1 см, тому при скануванні черевної порожнини рідко можна виявити нормальні ЛВ. Комп'ютерна томографія є більш чутливою у виявленні нормальних та збільшених ЛВ у черевній порожнині та в ретроперитонеальному просторі, оскільки за його допомогою можна диференціювати жирову тканину і повітря. Під час проведення УЗД ЛВ черевної порожнини необхідно ідентифікувати відповідні судини і простежити їх хід, паралельно слід виявляти параваскулярні ехонегативні утворення. Збільшені ЛВ виявляють біля

воріт печінки, селезінки, нирок, в очеревині, а також навколо черевного стовбура і вздовж підшлункової залози. Діаметр нормальних ЛВ не повинен перевищувати 1 см, за винятком ділянки позаду ніжок діафрагми (ЛВ діаметром понад 0,8 см вважаються патологічними). При УЗД збільшені ЛВ є одноманітно гіпоехогенними, якщо сягають дуже великих розмірів, стають майже анехогенними - цей феномен пояснюють гомогенною структурою ЛВ. Доброякісні ЛВ у черевній порожнині мають тенденцію до видовження. Якщо біля воріт такого ЛВ за допомогою КТ виявляють жирову тканину, то це вважають ознакою доброякісності.

Під час УЗД ретроперитонеального простору можна виявити різні варіанти збільшення ЛВ: ізольоване збільшення окремих ЛВ, зливні утворення, що поширюються вперед з паравертебрального простору, порушуючи нормальні контури аорти чи зміщуючи шляхом компресії сусідні органи. Загалом ультразвукова картина змінених ЛВ ретроперитонеального простору є досить характерною: ізольовані гіпоехогенні вузли чи поліглобулярна картина конгломерату збільшених ЛВ достатні для встановлення діагнозу ЛА. Ідентичний вигляд може мати нейрофіброма невеликих розмірів та ретроперитонеальний фіброз, що також проявляється гіпоехогенними утвореннями, що нерідко призводить до діагностичних помилок.

Рентгенологічні методи дослідження лімфатичних вузлів

Конвенційна рентгенографія - метод, який найчастіше використовується для оцінки ЛВ грудної клітки. Вони мають дещо більші розміри, ніж в інших органах, у зв'язку з частою інфекцією дихальних шляхів, часто бувають звапненими. За верхню межу норми приймають розмір 1 см у діаметрі. Загальна кількість ЛВ у грудній клітці становить близько 100, за допомогою рентгенографії оцінюють лише деякі з них. На рентгенограмі в передньозадній та бічній проекціях часто виявляють лімфаденопатію досить великих (не менше як 2 - 3 см у діаметрі) ЛВ воріт легень, середостіння, паракардіальних та параспінальних. У цьому випадку кардинальною ознакою є зміна контурів ЛВ. Особливої уваги заслуговують під час обстеження наступні ділянки: аорто-пульмональне вікно, трахеобронхіальний кут, верхні паратрахеальні ділянки з обох боків, параспінальна складка, правий кардіотрахеальний кут тощо. У пацієнтів з добре наповненими легеньми вільний загруднинний паратрахеальний простір допомагає виявити в передньому середостінні об'ємні утворення або збільшення ЛВ.

В інших частинах тіла звичайна рентгенографія часто неінформативна щодо оцінки ураження лімфатичної системи, за винятком оглядової

рентгенографії органів черевної порожнини, за допомогою якої можна виявити збільшення печінки, селезінки та звапнених ЛВ.

Лімфангіографія - цей метод цінний для діагностики клінічно обмежених форм ЛА і тривалий час використовувався для оцінки ЛВ нижніх кінцівок та черевної порожнини до рівня цистерни грудної протоки. На даний час від цього методу відмовилися на користь комп'ютерної томографії. За даними деяких авторів (А.Н.Михайлов, 1989), на лімфограмах можна визначити збільшення ЛВ, які недоступні для пальпації, та визначити їх структуру. При гематосаркомах виявляють крапчастість, пухирчастість, сітчастість, лакуни, дефекти ЛВ. Для ранніх стадій типова дрібнозерниста структура з поодинокими або множинними дефектами наповнення. У подальшому дефекти збільшуються в розмірах, структура ЛВ стає великозернистою. На кінцевих стадіях структура ЛВ набуває вигляду великих дефектів, що зливаються з серпоподібними ділянками контрастної речовини, накопичення якої відбувається по периферії з утворенням картини так званих «мильних пухирців».

При хронічному лімфаденіті в усіх контрастованих ЛВ виявляють зміни з однаково вираженою різкою гіперплазією та структурою, що нагадує бавовну.

При гострому лімфаденіті на лімфограмах визначають збільшення ЛВ, при цьому контрастна речовина визначається по всій площі рентгенівського зображення ЛВ. Контрастовані ділянки відокремлюються одна від одної полями просвітлення, що зумовлено гіперплазією лімфоїдної та ретикулярної тканини, гіпертрофованими фолікулами або розростанням сполучної тканини. Неконтрастовані ділянки ЛВ мають деякі особливості: гіпертрофовані фолікули діаметром 3 - 4 мм виявляють у вигляді округлих чітко обмежених стільників або пухирців просвітлення. Лімфоїдно-ретикулярна гіперплазія на лімфограмі дає численні неконрастовані ділянки, що обмежені контрастованими ділянками. Така картина характерна для дифузних реактивних та неспецифічних лімфаденітів. У деяких онкологічних центрах до лімфографії вдаються з метою контролю ефективності лікування хвороби Ходжкіна, однак цей метод має певні обмеження через труднощі успішного встановлення канюлі в поверхневі лімфатичні судини.

Комп'ютерна томографія (КТ) лімфатичних вузлів призвела до революції в методах візуалізації ЛВ. Різниця в щільності лімфатичних вузлів та жирової тканини достатня, щоб розпізнати нормальні та збільшені ЛВ практично в усіх ділянках тіла. Необхідно відзначити, що і цього методу недостатньо для верифікації лімфом, оскільки з його допомогою неможливо візуалізувати ті ЛВ, що не оточені жировою тканиною. Більше того, за допомогою КТ неможливо відрізнити злоякісно

перероджені ЛВ від реактивнозбільшених, тобто діагностика метастазів раку в ЛВ обмежена. На ранніх етапах метастазування єдиним надійним критерієм КТ є розмір ЛВ, який можна використовувати для контролю ефективності терапії. За допомогою КТ можна відрізнити залишкові патологічні процеси від фіброзних змін в ЛВ.

Незважаючи на вищезгадані обмеження, КТ залишається найкращим методом візуалізації лімфатичної системи завдяки відносній простоті виконання та інтерпретації отриманих даних. Крім того, КТ дозволяє проводити точну пункційну біопсію патологічних вогнищ розміром всього 1 см у важкодоступних ділянках тіла. Тобто, сьогодні КТ використовується як малоінвазивний метод прямого цитологічного підтвердження діагнозу. Його перспективи вбачають у зв'язку з відкриттям нових молекулярно-генетичних маркерів злоякісних лімфом (імунофенотипування, полімеразно-ланцюгова реакція, дослідження хромосом тощо).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) як метод візуалізації має більші можливості щодо контрастування тканин, ніж КТ. Аналогічно, як при КТ, лімфатичні вузли можна відрізнити від оточуючої жирової тканини за рахунок різниці релаксаційних характеристик, зокрема, найкращу візуалізацію дає час T1-релаксації. Але надії на можливість розрізнити нормальні або реактивнозбільшені ЛВ від злоякісних за допомогою МРТ не виправдалися. Незважаючи на те, що існують значні розбіжності в часі T1- та T2- релаксації злоякісних та незлоякісних ЛВ (за рахунок різниці вмісту води, білкового складу та структури тканини), характеристики сигналів перекриваються настільки, що їх діагностична цінність для конкретного пацієнта обмежена. За допомогою МРТ можна лише певною мірою відрізнити фіброз від запалення або пухлини. Таким чином, у дослідженнях ЛА 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, лейкомія, лімфома на стадії лейкомізації) МРТ дає найточнішу інформацію про поширеність ураження та його динаміку. За допомогою МРТ можна контролювати залишковий пухлинний ріст у кістковому мозку після проведення лікування з приводу лімфом. Якщо на T2-завислих серіях інтенсивність сигналів від утворень низька, то це розцінюють як фіброз, але якщо протягом 6 місяців після лікування інтенсивність сигналів зберігається на високому рівні, то це розцінюють як залишки пухлини. Особливо важливою ознакою, яка свідчить про рецидив пухлини, є повторне виникнення ділянки в кістковому мозку з високою інтенсивністю сигналу на місці фіброзу. Перспективним вба-

чається застосування частинок надпарамагнітного оксиду заліза, що захоплюється ретикулоендотеліальною системою й накопичується в ЛВ. Попередні дослідження показали, що нормальні ЛВ добре накопичують цю речовину, на відміну від злоякісно перероджених.

Радіонуклідні методи дослідження ЛВ

На жаль, застосування мічених моноклональних антитіл та лімфоцитів поки що неефективне для візуалізації ЛВ і диференціації нормальних ЛВ від злоякісних. При використанні галію-67 отримано досить надійні результати для оцінки лікування лімфом. За останні роки радіонуклідні методи набули поширення за рахунок використання фотонної емісійної комп'ютерної томографії, однак ці методи ще проходять клінічні випробування з новими метаболічними агентами для прямого спостереження за метаболічною активністю тканин, уражених патологічним процесом (позитивне зображення ЛВ за допомогою FDG-глюкози – маркера анаеробного метаболізму – добре корелює з наявністю метастазів).

Таким чином, візуалізація лімфатичної системи за допомогою інструментальних методів залишається невирішеною проблемою. На даний час практично жоден з них не дозволяє відрізнити злоякісні ЛВ від нормальних. Практичне значення ці методи мають для діагностики стадії злоякісних лімфом та контролю за їх лікуванням. Цитоморфологічні методи залишаються найнадійнішими для діагностики злоякісного процесу в лімфатичній системі.

Цитоморфологічні методи дослідження лімфатичних вузлів

Методика забору тканини лімфатичного вузла для дослідження, основні вимоги до біопсії:

- вибирають найбільший та найщільніший лімфатичний вузол, що з'явився найпершим;
- за рівних умов для біопсії найпридатніші шийні лімфатичні вузли з огляду на їх поверхневе розташування (видалення пахвинних лімфатичних вузлів вимагає оперативного втручання, а біопсія пахвинних ЛВ не завжди інформативна);
- біопсія повинна бути ексцизійною, а не інцизійною (повне видалення лімфовузла, а не його частини);
- після видалення лімфатичного вузла і промивання у фізіологічному розчині виконують його розріз і виготовлення відбитків для цитологічних, гістохімічних та імунохімічних досліджень, у подальшого - його фіксацію та гістологічне дослідження;
- тканину лімфовузла без затримки доставляють у патоморфологічну лабораторію.

Такі умови забору тканини дають можливість виконати цитологічне (мазки-відбитки, в яких клітини не змінили форму під впливом формаліну) та гістологічне дослідження, виділити лімфоцити для імунофенотипування, імуногістохімічного аналізу, провести мікробіологічний та вірусологічний аналіз.

Виготовлення гістологічних препаратів, аналіз цитологічної структури лімфатичного вузла – основа діагностики захворювань, що перебігають з ЛА. 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 видалено раніше 10 днів після щеплення.

У їх диференціації важлива роль належить цитологічному аналізу матеріалів тонкогілкової пункції та відбиткам лімфовузлів, що взяті для біопсії: при реактивному процесі типових бластів мало, переважають імунобласти та зрілі лімфоцити.

У зв'язку зі складністю природи синдрому ЛА і великою відповідальністю цитологічного та гістологічного заключення в сумнівних випадках оцінка біоптованого матеріалу повинна проводитися кількома незалежними експертами.

Дослідження клітин лімфатичного вузла за допомогою імунофенотипування

Для проведення імунофенотипування тканину лімфатичного вузла занурюють у середовище для культури тканин або фізіологічний розчин, потім подрібнюють і пропускають через сито. Лімфоцити отримують центрифугуванням у градієнті щільності фікол-верографін. Імунофенотипування лімфом проводять і простішим методом – за допомогою виділення лімфоцитів із периферійної крові. Здебільшого фенотип циркулюючих лімфоцитів та пухлинних клітин співпадає, однак найточнішу інформацію можна отримати за допомогою тканинного імунофенотипування.

Цитогенетичний аналіз

Цитогенетичні методи діагностики лімфом були запроваджені в останні 10 років.

Одним з перших методів молекулярної біології є електрофорез ДНК лімфоцитів. Як відомо, на ранніх стадіях дозрівання В-клітин відбувається перестановка генів імуноглобулінів, а Т-клітин – перестановка генів Т-клітинного рецептора. Цей процес дозволяє клітинам синте-

зувати молекули, що розпізнають усі антигени, з якими людина може зустрітися протягом життя.

Кожна клітина переставляє свої гени по-різному, тому електрофоретична рухливість переставленого гена в кожній клітині інакша й 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 значить, 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 імунофенотипуванням. Наявність електрофоретичних даних на користь перестановки генів імуноглобулінів за відсутності відомостей про перестановку генів Т-клітинного рецептора свідчать про В-клітинну лімфому і, відповідно, навпаки.

До встановлення точного діагнозу хворим з ЛА не призначаються гормональні, цитостатичні препарати, фізіотерапевтичні процедури.

Контроль за хворими з синдромом ЛА здійснюється амбулаторно гематологом та імунологом.

Підтвердження факту наявності синдрому лімфаденопатії:

- пальпація (локалізація, розміри, консистенція, болючість, зміна кольору шкіри над ними, зпаяність між собою, з оточуючими тканинами, тривалість та темпи збільшення, причинний фактор, динаміка під впливом лікування тощо);
- інструментальні методи - ультразвукове дослідження, КТ, МРТ-локалізація, розміри, структура воріт, капсули ЛВ тощо;
- наявність паралельного збільшення селезінки (пальпація, ультразвукове дослідження, КТ);
- наявність супутньої «В-симптоматики» (гарячка, схуднення, прискорення ШОЕ, аутоімунопатії).

Після того, як факт синдрому ЛА підтверджено й уточнено його особливості, проводять диференціально-діагностичний пошук для виявлення симптомів захворювань, які могли бути його причиною. Визначення природи ЛА потребує в кожному конкретному випадку ретельного клінічного, інструментального, лабораторного та цитоморфологічного досліджень.

Алгоритм обстеження в разі підтвердженого синдрому ЛА

Виключення гострих інфекційних захворювань.

У разі гострого розвитку захворювання, наявності гарячки, ознак інтоксикації, гепатолієнального 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, наростання титрів антитіл до дифтерійного антигену);
- інфекційний мононуклеоз (збільшення, щільність та болючість задньошийних та потиличних лімфовузлів протягом 15 днів і більше, лейкоцитоз із наявністю атипових мононуклеарів у периферійній крові за відсутності змін у кістковому мозку, наявність антитіл до вірусу Епштейна-Барр);
- 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 суглобах і м'язах, неврити, позитивна реакція Райта-Хеддльсона);
- СНІД (анамнез – наркоманія, випадкові статеві контакти, гомосексуалізм, мононуклеозоподібний синдром - гарячка або субфебрилітет, ангіна, фарингіт, ЛА, 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, природньо-вогнищеві захворювання (туляремія), паразитарні захворювання (токсоплазмоз) та цілу низку інших нозологічних форм.

Нерідко виникають труднощі в діагностиці фелінозу (хвороби «котячих подряпин») та содоку (ЛА після укусів щурів). У таких випадках ЛА виникає на 5 - 12 день, коли первинний ефект ще слабо виражений. Діагностика базується на виявленні локальної ЛА, чутливості та щільності лімфатичних вузлів, що утримуються протягом тривалого часу. Спеціального лікування ці форми не потребують.

Виключення гострої лімфобластної лейкемії.

Наявність анемічного, геморагічного, загальноінтоксикаційного синдромів, стерналгії, оссалгій, бластів у периферійній крові чи цитопенічного синдрому – ці ознаки зобов'язують провести стернальну пункцію, цитологічне та цитохімічне дослідження кісткового мозку, імунофенотапування бластів.

Виключення лімфопроліферативних захворювань:

- лімфогранулометоз найчастіше починається з ураження шийно-надключичних лімфовузлів. ЛВ щільно-еластичної консистенції, рухомі, чутливі під час пальпації, згодом зливаються в конгломерати, іноді з утворенням норичь; розвивається компресійний синдром з боку порожнистих вен, гостра асфіксія, механічна жовтяниця, кишкова непрохідність тощо. У разі прогресуючого ураження всіх лімфоїдних органів, серозних оболонок, внутрішніх органів (рідко в патологічний процес залучаються мигдалики та лімфоїдна тканина глотки), спостерігається прискорення ШОЕ, підвищення концентрації фібриногену, нейтрофільний лейкоцитоз, у подальшому – лейкопенія, лімфоцитопенія. За підозри на ЛА - біопсія, цитологічне та гістологічне дослідження лімфатичного вузла, іноді методом торакотомії чи лапаротомії (наявність клітин Березовського-Штернберга);
- хронічного лімфолейкозу (старший вік хворого, симетричність, тістувата консистенція ЛВ, відсутність зпаяності між собою, рухомість, безболючість, збільшення селезінки, лейкоцитоз та лімфоцитоз у периферійній крові, наявність «тіней» Боткіна-Гумпрехта, тотальна інфільтрація кісткового мозку зрілими лімфоцитами);
- неходжкінських злоякісних лімфом (поліморфність клінічної картини вже на ранніх стадіях, значна різноманітність первинних локалізацій, збільшення одного чи декількох лімфатичних вузлів в одній ділянці, спленомегалія, поява щільної пухлини в будь-якій частині тіла, лейкемізація, лейкоцитоз, лімфоцитоз у периферійній крові, при імунобластній та лімфобластній лімфомі картина крові нагадує гострий лейкоз) – біопсія лімфовузла з наступним цитологічним, гістологічним, імунохімічним, генетичним дослідженнями;
- імунопроліферативні синдроми (наявність «В-симптоматики», аутоімунопатій).

При метастазах раку в лімфатичні вузли ЛА характеризується значною щільністю лімфовузлів, що дозволяє їх пальпувати навіть при незначному збільшенні, вони зпаяні з оточуючими тканинами. Збільшення шийних лімфатичних вузлів характерне для пухлини з первинною локалізацією в ділянці голови та шиї, при раку молочної залози збільшення пахвових лімфовузлів нерідко передують розпізнаванню первинної пухлини. Діагноз встановлюють шляхом цитоморфологічного дослідження.

Виключення реактивної ЛА при алергійних та аутоімунних захворюваннях.

Вказівки в анамнезі щодо алергійних реакцій на пилок рослин, домашній пил, продукти, ліки, щеплення, симптоми вазомоторного риніту, бронхіальної астми, екземи, нейродерміту в поєднанні зі збільшенням молочної залози збільшення пахвових лімфовузлів нерідко передує розпізнаванню первинної пухлини. Діагноз встановлюють шляхом цитоморфологічного дослідження.

Виключення реактивної ЛА при алергійних та аутоімунних захворюваннях.

Вказівки в анамнезі щодо алергійних реакцій на пилок рослин, домашній пил, продукти, ліки, щеплення, симптоми вазомоторного риніту, бронхіальної астми, екземи, нейродерміту в поєднанні зі збільшенням лімфатичних вузлів є підставою для встановлення діагнозу алергійних форм ЛА. Для них характерна швидка динаміка змін: збільшення лімфатичних вузлів протягом доби, системність патологічних змін, еластична консистенція, неболючість, відсутність зпаяності між собою та з оточуючими тканинами.

Поєднання в молодих жінок ЛА з лихоманкою, артралгіями, зниженням маси тіла, висипом, ураженням нирок диктує необхідність виключення системних захворювань сполучної тканини. ЛА в поєднанні зі спленомегалією та нейтропенією є ознакою синдрому Фелті у хворих на ревматоїдний артрит середнього віку й синдрому Стілла у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит.

Швидкий розвиток ЛА на фоні жовтяниці, лихоманки, анемії, гемоглобінурії, ретикулоцитозу властивий аутоімунній гемолітичній анемії (діагноз слід підтвердити пробою Кумбса).

Клініка НЗЛ

Початковими проявами НЗЛ можуть бути: збільшення лімфатичних вузлів різної локалізації, селезінки, ураження шкіри, слизової оболонки, органів шлунково-кишкового тракту, ознаки інфекційного імунодефіцитного синдрому, аутоімунопатії (гемолітична анемія, тромбоцитопенія, імунокомплексний васкуліт, кріопатії тощо). У 30 – 35 % хворих на НЗЛ розвивається вторинне ураження кісткового мозку, так звана лейкемізація, яка при деяких формах лімфом настає доволі рано (наприклад, лімфобластні лімфоми). Після підтвердження діагнозу лімфоми й визначення ступеня її злоякісності важливо визначити стадію лімфоми для вибору тактики лікування - оперативне, променева терапія, поліхіміотерапія чи їх комбінація. Для оцінки стадійності лімфоми використовують оцінку анамнезу й результатів фізикального обстеження

з акцентом на такі симптоми, як втрата маси тіла, гарячка, пітливість вночі, свербіж. Важливо оцінити ступінь генералізації лімфопроліферативного процесу під час уважного огляду глотки, носових ходів, шиї, потилиці, надключичних, пахвових, підколінних та пахвинних ділянок, а також живота. Лабораторні дослідження включають повний загальний аналіз крові, дослідження загального білка та білкових фракцій, білірубину, печінкових ферментів з обов'язковим визначенням активності лужної фосфатази, функції нирок. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини в двох проекціях, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору, за необхідності - комп'ютерна томографія легень, головного мозку, сканування голови за допомогою ядерно-магнітно-резонансної томографії дозволяють уточнити діагноз.

Обов'язковим є цитологічне дослідження кісткового мозку. Для визначення клінічної стадії НЗЛ використовують систему Ann Arbor (1971).

Значення імунофенотипування для діагностики НЗЛ

Злоякісно трансформовані лімфоїдні клітини зберігають основні фенотипові властивості вихідних нормальних клітин. У клінічній практиці проводять фенотипування клітин НЗЛ із периферійної крові, лімфатичного вузла або будь-якої іншої лімфоїдної структури, кісткового мозку. За допомогою фенотипування пухлин із лімфоїдної системи можна отримати інформацію про лінійну характеристику клітин, стадію диференціювання, проліферативну активність, поширеність ураження, генералізацію патологічного процесу, об'єм залишкової пухлини, прогноз клінічного перебігу, імунофенотипуванням можна уточнити належність лімфоми до морфологічного типу Woker Formulation. Якщо імунофенотип не співпадає з попереднім морфологічним діагнозом, то його необхідно переглянути. Крім того, за допомогою імунофенотипування можна з'ясувати підклас лімфоми в тій чи іншій гістологічній групі.

У клінічній практиці часто доводиться диференціювати злоякісні лімфоми з реактивною лімфаденопатією тоді, коли морфологічна ідентифікація складна, шляхом імунофенотипування можна довести клоновість лімфоїдної проліферації. Якщо на лімфоцитах присутня комбінація рецепторів, що не спостерігається в нормі, або відсутні окремі рецептори, які властиві для нормальних Т- чи В-лімфоцитів, або клітини експресують легкі ланцюги лише капа-виду, 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 даний час у спеціалізованих клініках є можливість використовувати в кожному випадку злоякісної лімфоми широку і дорогу панель для імунофенотипування злоякісних клітин. Здебільшого фенотип циркулюючих лімфоцитів і 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; slg.

Згідно з Woker 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+; відсутні антигени CD10 і CD23.

Хронічний В-лімфолейкоз: CD19; CD20; CD21; CD5; slg.

Хронічний В-пролімфоцитарний лейкоз: HLA DR+; CD19+; CD22+; CD9; CD21+; CD37+; CD5+; slg. Від інтегрального фенотипу відрізняється стабільною експресією CD21, слабо експресується CD9 і присутній CD5.

Під час диференціальної діагностики між 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+; clg.

Імуноцитома (зрілоклітинна В-лімфома з плазмоцитарним диференціюванням): HLA DR+; CD19+; CD22+; CD20+; CD37+; slg+; clg+. Відсутній антиген CD21 (зрілі лімфоцити), виявляються цитоплазматичні Ig.

Імунобластна лімфома В-клітинного типу: HLA DR+; CD19+; CD22+; CD37+; slg+; clg+. Відсутні маркери CD20 та CD21.

Лімфома Беркітта: HLADR+; CD19+; CD22+; CD20+; CD21+; CD9; CD10; CD37+; slg+.

Значення цитогенетичних досліджень для діагностики лімфом

У спеціалізованих клініках запроваджено вивчення цитогенетичних поломок у лімфоїдних клітинах, три з них виявилися специфічними для окремих типів лімфом. Так, транслокація t(14; 18) виявляється у 80% випадків фолікулярних і в 20% випадків дифузних великоклітинних

лімфом. При цьому ген bcl-2 («антиапоптотичний» ген В-клітинної лейкемії/лімфоми. переставляється в таке положення, де він уже регулюється геном важких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до продукції пухлинними клітинами протеїну bcl-2. У таких випадках допомагає виявити лімфому в кістковому мозку полімеразна ланцюгова реакція (навіть після цитостатичної терапії).

Друга генетична поломка t (8; 14) властива лімфомам із 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.

Лімфогрануломатоз

Одночасне виявлення ознак, характерних для пухлинного процесу, реактивної гіперплазії, хронічного запалення в поєднанні з імунологічними порушеннями дозволяє розглядати основу лімфо-грануломатозу (ЛГ) як морфофункціональну неповноцінність лімфоїдної тканини.

Підтверджує діагноз ЛГ виявлення клітин Березовського-Штернберга (БШ), походження яких до цього часу залишається нез'ясованим. Морфологічні, цитохімічні, імуноцитохімічні, генетичні дослідження, імунофенотипування клітин БШ дозволяють розглядати ЛГ як гетерогенне лімфопрліферативне захворювання. Більшість учених дотримуються теорії про первинне вогнищеве уніцентричне виникнення ЛГ. Первинне вогнище виникає в тимусзалежній паракортикальній зоні одного, рідше - кількох лімфатичних вузлів, згодом процес поширюється на інші групи лімфовузлів, маючи при цьому ознаки метастазування (інфільтрація судин клітинами, патогномонічними для ЛГ), однак вони відрізняються від солідних пухлин 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 лімфопрліферативних захворювань існує група синдромів, що мають хронічний перебіг і характерну клінічну картину загальних симптомів, названих «В-симптоматикою»: лімфаденопатія, гепато- та спленомегалія, гіпергамаглобулінемія, різні прояви аутоімунопатій. Етіологія цих захворювань (синдромів) невідома, клінічна картина подібна до злоякісних лімфопрліферативних захворювань, системних захворювань сполучної тканини, «повільних» вірусних захворювань,

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 Канела-Сміта.
4. Ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів (синдром Кастлемана).
5. Crow-Fukase-синдром (POEMS-синдром, синдром Takansuki).
6. Синдром Purtillo (Дункана).

Хронічний поліпотентний імунопроліферативний синдром (ХПІС)

Описаний уперше в 1972 році Вестергаузеном і Оспертом. Вони спостерігали у 5 дорослих пацієнтів клінічну картину хронічної лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, аутоімунної гемолітичної анемії, гіпергамаглобулінемії, тромбози, децю пізніше виявили нетипові аутоантитіла.

Hans-Hartman Peter та співавтори (1998) наводять наступну частоту симптомів, які виявлено в 36 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, полінітропатія, артрит. За статтю з 36 пацієнтів – 26 жінок і 10 чоловіків віком 35-76 років. Початок захворювання та поєднання симптомів були різними.

Імунологічна лабораторна діагностика при ХПІС показала наявність Кумбс-позитивної імунної гемолітичної анемії, наявність парапротейнів, гіпергамаглобулінемію, наявність антикардіоліпінових антитіл, кріоглобулінів, холододових аглютининів, зниження вмісту комплементу; були знайдені антимітохондріальні антитіла та антитіла до парієтальних клітин шлунка, до гладеньких м'язових волокон стінки шлунка, антитіла до цитоскелету, серед яких домінували антитіла до мікрофіламентів (кератину, віментину, десміну).

Гістологічні дослідження органів і тканин у хворих на ХПІС показують: у кістковому мозку – еритропенію, явно виражені ознаки

імунного гемолізу; у печінці - ознаки неспецифічного реактивного або хронічного гепатиту (було знайдено в кількох випадках асоціацію між вірусом гепатиту С і II типом кріоглобулінемії); у селезінці - ознаки склерозу та сидерозу. Під час гістологічного дослідження лімфатичних вузлів та внутрішніх органів знайшли лімфоплазмозитарну інфільтрацію.

Патогенетичне лікування ХПІС не розроблено, в основному призначають глюкокортикостероїди (ГКС) у дозі 1,0 – 1,5 мг/кг, у разі важкої анемії – гемотрансфузії. За неефективності ГКС застосовують цитостатичні препарати, опромінення селезінки, спленектомію. Результати лікування, які наводяться авторами, наступні: протягом 15 років померло 20 із 36 хворих, причинами смерті були інфекції, гемолітичні кризи, трансформація в злоякісні неходжкінські лімфоми, кровотечі. Стать, вік та розвиток неходжкінських злоякісних лімфом не впливали на тривалість життя, відзначається несприятливий прогноз за наявності аутоантитіл до цитоскелету.

Ангіоімунобластна лімфаденопатія (АІЛА)

У 1974 році Frizzera описав клінічну картину з гострими проявами загальних клінічних симптомів та лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, екзантемою, анемією, гіпергамаглобулінемією. У багатьох випадках початок цього синдрому провокується прийомом ліків: дифенілгідантоїну, пеніциліну, ампіциліну, сульфаніламідів, алопуринолу тощо. Під час біопсії лімфовузлів знаходять наступні ознаки: повністю зруйнована архітектоніка, відсутність активних зародкових центрів, проліферація та арборизація посткапілярних венул, поліморфна інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами та імунобластами, міжклітинні нашарування аморфних еозинофільних субстанцій, що дуже наближує цей синдром до злоякісного процесу в лімфатичних вузлах.

На сьогодні ще досить важко встановити діагноз АІЛА за допомогою гістологічної картини лімфовузла. Lukes і Tindle (1975, 1978) описали дуже подібну клінічну картину із зовсім іншою гістологічною характеристикою лімфовузла, назвали цей синдром імунобластною лімфаденопатією і вважають його передstadією лімфоми. Частина дослідників розрізняють АІЛА як дефект Т-клітини з подальшою В-проліферацією. У клінічній картині АІЛА домінує лімфаденопатія, екзантема, загальноінтоксикаційний синдром, медикаментозна алергія, а гемолітична анемія з кризами - на другому плані в порівнянні з ХПІС. Екзема, еритродермія, пурпура - часті симптоми при АІЛА й ніколи не виявляються при ХПІС, подібно як і саркома Капоші, яка зустрічається тільки при

АІЛА. Лабораторні дані свідчать, що при АІЛА переважно діагностується лімфопенія, тоді як для ХПІС характерний лімфоцитоз; позитивна реакція Кумбса частіше зустрічається при ХПІС, ніж при АІЛА; холододові аглютиніни більш характерні для ХПІС, при АІЛА зустрічаються рідше, але для обох синдромів характерна наявність аутоантитіл до проміжних філаментів та гладеньких м'язів стінки шлунка. Терапевтична стратегія при АІЛА така сама, як і при ХПІС, тобто призначають ГКС, однак у випадках АІЛА застосовувати поліхіміотерапію слід набагато раніше.

Перебіг та прогноз при АІЛА та ХПІС передбачити неможливо, іноді виникають стійкі ремісії, хвороба набуває агресивного перебігу з летальним кінцем. Загалом прогноз при АІЛА значно гірший, ніж при ХПІС. Медіана виживання при АІЛА становить 15 місяців, тоді як при ХПІС - 87 місяців. Наявність гістологічних ознак імунобластної лімфоми значно погіршує прогноз при АІЛА. Важливо зауважити, що обидва синдроми можуть перейти в неходжкінську злоякісну лімфому, однак при трансформації в НЗЛ АІЛА більшість імунобластів походять з Т-клітин, а при ХПІС – з В-клітин (імуноцитоми). Основними причинами смерті хворих при обох синдромах є приєднання інфекцій та кахексія.

Синдром Канелла-Сміта

У 1965 році Канелл і Сміт описали в 5 дітей синдром хронічної лімфаденопатії, що симулював злоякісну лімфому і характеризувався гепатоспленомегалією, системною лімфаденопатією з варіабельною гістологічною картиною лімфовузла (від гіперплазії до лімфосаркоми), Кумбс-позитивною анемією, тромбоцитопенією, гіпергамаглобулінемією й порушенням імунної відповіді. Захворювання розпочалось у всіх дітей у віці між 1-2 місяцями, маніфестувало гемолітичною анемією та інфекціями. Перебіг його хронічний, термін спостереження за дітьми – 3-13 років, протягом якого не було знайдено жодних специфічних серологічних маркерів. Вважають, що синдром Канелла-Сміта – це «дитячий варіант» ХПІС.

Синдром Кастлемана (ангіофолікулярна гіперплазія ЛВ)

Морфологічно розрізняють три типи ангіофолікулярної гіперплазії лімфовузлів: гіалін-васкуляризований, змішаний, плазмоклітинний. У випадку перших двох форм переважають місцеві симптоми, при плазмоклітинній – загальні прояви хвороби. У подальшому різні автори так називали локальну форму синдрому Кастлемана: лімфовузлова гамартома, лімфовузлова гіперплазія, ангіофолікулярна лімфовузлова

гіперплазія. Повідомлення Кастлемана асоціюється зі збільшенням лімфовузлів середостіння, у третини хворих у подальшому розвивається лімфома або плазмоцитома.

Системні форми перебігу синдрому Кастлемана супроводжуються такими симптомами: гарячка, втрата маси тіла, зниження працездатності («В-симптоматика»), гепатоспленомегалія, шкірні симптоми, прискорення ШОЕ, анемія, тромбоцитопенія, гіпергамаглобулінемія. Спостерігається розвиток саркоми Капоші, периферійної нейропатії, шкірних папілом.

На відміну від ХПІС синдром Кастлемана зустрічається рідше. Загальна лімфаденопатія також буває рідко, частіше – збільшення медіастинальних лімфовузлів, яке треба диференціювати з пухлинами середостіння. Анемія гіпохромна, тест Кумбса негативний, гемолітичні кризи не зустрічаються, зате майже постійна ознака – гіпергамаглобулінемія. Специфічні аутоантитіла не знайдено.

Збільшення медіастинальних лімфовузлів вимагає ретельної диференціальної діагностики з пухлинами з обов'язковою біопсією, при компресійних симптомах – оперативного втручання. При системній формі синдрому призначають ГКС та алкілюючі сполуки.

РОEMS-синдром

Для цього синдрому характерна полінейропатія, спланхномегалія, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, ендокринопатії, «М»-градієнт та зміни шкіри. Така форма синдрому вперше описана Bardwick та співавт. у 1980 році. Однак в Японії ще в 1956 році подібні синдроми були описані Crow, а в 1968 році – Shimpo та Fukase, ідентичний синдром описав Takansuki. У клініці домінує полінейропатія, переважно дистальна сенсорна. З ендокринопатій часто зустрічається цукровий діабет, аменорея, гінекомастія, імпотенція, гіпотиреоз та недостатність надниркових залоз. Зміни шкіри - гіперпігментація, затвердіння, гірсутизм, гіпергідроз, анасарка. Лабораторно часто знаходять «М»-протеїн з окремими симптомами міеломи, остеоліз (14 %), остеосклероз (55 %) або змішані остеосклеротично-остеолітичні симптоми.

Синдром Пуртілло (Дункана)

Цей синдром охоплює ряд імунопатій, що виникають у відповідь на інфікування вірусом Епштейна-Барр, частіше зустрічається у чоловіків. Захворювання пояснюють наявністю у хворого загального варіабельного імунодефіциту з недостатністю В-клітинної ланки імунітету внаслідок інфікування EBV В-лімфоцитів у ранньому дитинстві та тривалої персистенції його в клітинах. Індукується сильна В-клітинна

проліферація, яка супроводжується такою самою сильною відповіддю з боку CD8+ Т-клітин та природних кілерів для знищення клітин, що інфіковані EBV. Від стану імунної системи до і після інфікування EBV залежить клінічна картина. Purtillo у 1969 році описав летальний випадок у восьмирічного хлопчика від інфекційного мононуклеозу. На аутопсії не було знайдено Т-лімфоцитів у тимусі, виявлено збіднені Т-лімфоцитами відповідні зони в лімфатичних вузлах та селезінці. У сім'ї хлопчика було п'ять родичів чоловічої статі по лінії матері, які померли від інфекції EBV у різних формах: набута гіпогамаглобулінемія, злоякісна лімфома, хронічний інфекційний мононуклеоз.

У хлопчиків більший ризик захворіти на цей синдром, якщо їхні старші брати або родичі чоловічої статі по материнській лінії мали ускладнення після EBV-інфекції: хронічний мононуклеоз, нейтропенію, апластичну анемію, набутий імунodefіцит, особливо з гіпер-IgM, В-клітинну лімфому.

Для підтвердження діагнозу необхідно враховувати спадковий анамнез. З лабораторних досліджень інформативними є відсутність антитіл до ядерного антигену EBV у хворого хлопчика й підвищення рівня антитіл проти вірускапсидного антигену (VCA) та раннього антигену вірусу (EA) у матері. У хворих визначається аномальне співвідношення CD4/CD8 і дефект переходу синтезу IgM-антитіл на IgA та IgE. Відповідь на стимуляцію лімфоцитів мітогенами тривалий час залишається нормальною. Елімінація EBV-інфікованих лімфоцитів аутологічними CD8+ та природними кілерами є недостатньою через знижену антитілозалежну цитотоксичність CD8+ та низьку цитокінову активність CD16. Генетичний дефект при синдромі Пуртілло локалізується в X-хромосомі (Xg 26-27).

Етіотропна терапія неефективна, застосовують симптоматичну терапію – введення імуноглобулінів внутрішньовенно, гемотрансфузії при апластичній анемії, призначення антибіотиків при інфекціях, цитостатичної терапії в разі розвитку лімфом. Тривалість життя визначається ступенем імунodefіциту, злоякісністю лімфоми, глибиною тромбоцитопенії. Слід зауважити, що в В-лімфоцитах, інфікованих EBV, відбуваються транслокації 14g+/8g.

ТЕМА 4.

**МОЛЕКУЛЯРНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ
РЕКОМБІНАНТНИХ АЛЕРГЕНІВ**

Розвиток та сучасні досягнення у алергології дозволяють не тільки виявити специфічні IgE, а визначити структуру алергенних протеїнів винних у сенсibilізації організму до тих чи інших алергенів. Таким чином досягнення у галузі рекомбінантних алергенів дозволило розробити нову концепцію алергодіагностики – молекулярну діагностику.

Молекулярна діагностика (МД) дозволяє виявляти потенційно небезпечні протеїнові молекули до яких і відбувається сенсibilізація, в наслідок чого імунна система людини виробляє специфічні IgE. Тести молекулярної діагностики розроблені на основі мікроматриць, дають можливість лікарям визначати специфічні IgE-антитіла проти множинних рекомбінантів, чи очищених натуральних компонентів алергенів, та дозволяє використовувати невелику кількість сироватки крові. Характеристика алергенів, визначених таким чином порівняна з іншими діагностичними тестами, та істотно доповнює стандартні дослідження. Використання компонентів алергенів та успішна інтерпретація результатів тестів у клініці потребує певного ступеню знань про основу компонентів алергенів та їхнє застосування у клінічній практиці. Компоненти алергенів можна класифікувати як родини білків на базі їхніх функцій та структури. Особлива увага приділяється первинній або видоспецифічній чутливості та можливій перехресній реактивності, оскільки однією із найважливіших клінічних властивостей МД є можливість, що дозволяє виявити, чи є чутливість природною (первинною, видоспецифічною), чи вона виникає в наслідок перехресної реактивності до білків з подібною білковою структурою. Все це допомагає під час оцінки ризику появи алергічної реакції на різні алергени. МД є важливим допоміжним інструментом для вибору правильного лікування певного пацієнта, з вірно розрахованими принципами, схемами та термінами медичного втручання. Така інформація допомагає лікарям індивідуалізувати лікування, в тому числі виробити рекомендації щодо зниження прояву цільового алергену, вибору відповідних алергенів для специфічної імунотерапії або необхідності корекції дієти. Незважаючи на це, всі тести *in vitro* мають узгоджуватися з клінічними проявами, оскільки чутливість до алергену не завжди призводить до клінічної реакції.

Вступ. Відкриття імуноглобуліну Е (IgE) в кінці 1960-х рр. дало початок новому підходу в діагностиці алергій, а невдовзі після цього були розроблені методи виявлення специфічних IgE до різних алергенів. Спочатку найкращим методом був радіоімунний аналіз, але пізніше його змінили методи ELISA. Останнім часом для вимірювання специфічних IgE-антитіл проти множинних рекомбінантів, чи очищених природних компонентів алергенів стали використовувати мікроматриці. Ця технологія дозволяє проводити тестування великої кількості алергенів, використовуючи досить незначні об'єми сироватки. Ефективність характеристики алергенів, визначених за допомогою молекулярної діагностики на основі мікроматриць порівняні з діагностичними тестами, що використовуються у клінічній практиці [1–4]. Однак для підтвердження цих результатів необхідне проведення подальших наукових розробок, пошук та виявлення більшої кількості алергенів. Паралельно з розробкою нових методів для визначення кількості специфічних IgE відбулися революційні зміни у галузі екстрактів алергенів. Першопочатково використовувались необроблені природні та не стандартизовані екстракти алергенів, проте з плином часу використання стандартизованих екстрактів з більш точним вмістом компонентів алергенів покращило діагностичну цінність таких тестів. Наступний етапний стрибок відбувся з початком використання очищених білків, отриманих з натуральних джерел. Успіхи у галузі рекомбінантних алергенів призвели до розробки нової концепції діагностики алергії – діагностики на основі компонентів алергенів, або молекулярної діагностики (МД) алергії [5, 6], що дозволяє визначати потенційно небезпечні протеїнові молекули, винні у сенсibilізації організму до тих, чи інших алергенів, таким чином відбувається сенсibilізація, в наслідок чого імунна система людини виробляє специфічні IgE. Тести молекулярної діагностики розроблені на основі мікроматриць, дають можливість лікарям визначати специфічні IgE-антитіла проти множинних рекомбінантів, чи очищених натуральних компонентів алергенів, та дозволяють використовувати невелику кількість сироватки крові. Характеристика алергенів, визначених таким чином порівняна з іншими діагностичними тестами, та істотно доповнює стандартні дослідження. Використання компонентів алергенів та успішна інтерпретація результатів тестів у клініці потребує певного ступеню знань про основу компонентів алергенів та їхнє застосування у клінічній практиці. Компоненти алергенів можна класифікувати як родини білків на базі їхніх функцій та структури. Особлива увага приділяється первинній або видоспецифічній чутливості та можливій перехресній реактивності, оскільки однією із найважливіших клінічних властивостей МД є можливість, що дозволяє виявити, чи є

чутливість природною (первинною, видоспецифічною), чи вона виникає в наслідок перехресної реактивності до білків з подібною білковою структурою. Все це допомагає під час оцінки ризику появи алергічної реакції на різні алергени. МД є важливим допоміжним інструментом для вибору правильного лікування певного пацієнта, з вірно розрахованими принципами, схемами та термінами медичного втручання. Така інформація допомагає лікарям індивідуалізувати лікування, в тому числі виробити рекомендації щодо зниження прояву цільового алергену, вибору відповідних алергенів для специфічної імунотерапії або необхідності корекції дієти. Незважаючи на це, всі тести *in vitro* мають узгоджуватися з клінічними проявами, оскільки чутливість до алергену не завжди призводить до клінічної реакції. Рекомбінантні алергени також використовуються разом з природними екстрактами для підвищення чутливості тестів.

Картування IgE-епітопів алергенів з використанням імунологічних методів дослідження на базі мікроматриць, стало наступним етапом у діагностиці алергій [7]. Отже, за останні 40 років алергологія пройшла шлях від екстрактів алергенів, що містили рівнозначну суміш алергенних та неалергенних компонентів, отриманих шляхом водної екстракції первинного матеріалу до рекомбінантних алергенних білків.

Використання компонентів алергенів у клініці

Для використання в алерго діагностиці компонентів алергенів та правильної інтерпретації результатів тесту у клінічній медицині, необхідно знати базову інформацію про компоненти алергенів, та їхнє клінічне застосування. По-перше, важливо знати назви компонентів алергенів, включаючи їхній науковий акронім (наприклад, Ole e 1 означає алерген 1 з *Olea europaea*, або ж алерген оливкового дерева). По-друге, важливо розуміти та розрізняти властивості компонентів алергенів, знати всі білки які є складовою частиною антигену, які можуть бути джерелом алергенів. Кожний алерген включає в себе різні алергенні білки (компоненти алергену). У кожного компонента алергену є, як правило, кілька різних епітопів. Епітоп – зазвичай тривимірний сайт для зв'язування з відповідними антитілами. На сьогоднішній день невідома структура, яка має спільну структуру для всіх компонентів алергенів чи епітопів, тобто немає спільних властивостей, завдяки яким речовина стає алергеном або ні. З іншого боку, кожен вид протеїнів містить видоспецифічні алергенні епітопи. Антитіла сформовані до цих структур які зв'язуються лише з алергеновими епітопами окремих видів. У той же час, у біологічно споріднених видів часто присутні білки зі спільною структурою. Антитіла, сформовані проти таких білкових структур,

можуть зв'язуватися з такими ж, або подібними структурами білків різних видів, викликаючи таким чином перехресну реактивність. Потрете, ще одним важливим аспектом є стабільність білку. Алергени які нечутливі до нагрівання або розщеплення, з більшою вірогідністю викликають сильну клінічну реакцію, у той час, як алергени, чутливі до нагрівання та розщеплення, з вищою ймовірністю будуть толерантними або викликать лише незначні або локальні симптоми. Виходячи з цього, важливо знати структуру білку та належність алергену до білкової родини, так само як стабільність під час нагрівання та розщеплення, оскільки ці властивості можуть впливати на чутливість до різної їжі та на силу клінічних реакцій. Деякі харчові алергени можуть не викликати реакції у сирому вигляді, інші потрібно готувати. Деякі алергени можуть викликати клінічні реакції різного ступеню, починаючи від незначних до реакцій середньої сили і досить сильних, у той час, як інші мають чутливість без клінічних проявів.

Сьогодні існують кілька баз даних алергенів, що містять вичерпну інформацію про алергени та білкові родини, такі як офіційна база даних з номенклатури алергенів Міжнародного союзу імунологічних спільнот – <http://www.allergen.org>, або база даних літератури з алергенів Allergome – <http://www.allergome.org>, або ж база даних, що згруповує алергени за білковими родинками, Allfam.

Видоспецифічні компоненти алергенів є унікальними маркерами для всіх цих алергенів. Цінність виявлення видоспецифічних компонентів алергенів дає можливість відокремити первинний сенсibilізатор, що індукує реакції лише до одного специфічного алергену, приміром, kota. Інші компоненти алергенів класифікують як маркери для перехресної реактивності завдяки їхнім подібним білковим структурам та властивостям зв'язувати IgE. Вони можуть бути присутні у багатьох різних алергенах, іноді навіть не близькоспоріднених. З іншого боку, виявлення маркерів для перехресної реактивності дає цінну інформацію щодо можливої чутливості до різних алергенів, наприклад, сироваткових альбумінів шерстистих тварин, таких як кіт, собака або кінь. Однією з найважливіших клінічних властивостей МД алергій є можливість виявлення алергенів, які викликають чутливість у пацієнтів, включаючи первинні, видоспецифічні алергени та маркери перехресної реактивності чи паналергени. Визначення, чи є чутливість природною (первинною, видоспецифічною) чи виникає внаслідок перехресної реактивності до білків із подібною структурою може допомогти в оцінці ризику виникнення реакції до різних д алергенів (Табл. 1).

Використання тестів на основі мікроматриць дозволяють не тільки виявити специфічні IgE, а визначити структуру алергенних протеїнів

винних у сенсibilізації організму до тих чи інших алергенів. Така нова технологія допоможе у стандартизації алергенних препаратів, дозволяє кількісно визначати головні та мінорні алергени у виробничих серіях лікарських форм. Нові розробки з застосуванням рекомбінантних алергенів дозволили розробити нову концепцію алергодіагностики – молекулярну діагностику. Вибір компонентів алергену для тестів має базуватися на клінічній історії пацієнта, перевірці фізичного стану, результатах попередніх тестів та інших факторах, таких як вік, географічне місце проживання та прояви в інших пацієнтів. Результати тестів *in vitro* завжди мають оцінюватися без відриву від клінічної історії, оскільки чутливість алергену не обов'язково викликає клінічні прояви. Використання великої кількості заздалегідь визначених компонентів алергену у мікроматрицях може полегшити цю задачу, хоча такий підхід висуває більші вимоги до інтерпретації даних.

Інший напрямок досліджень – визначення, наскільки інформація, отримана внаслідок МД, може використовуватися для розрахунку шансів розвитку толерантності або персистентності алергії (наприклад, підвищення ймовірності постійної алергії на яйця у випадку чутливості хворого до овомукоїду).

МД також може бути допоміжним інструментом для стратегії адаптивної терапії до особливостей кожного пацієнта у певному часовому проміжку – використання МД відкриває можливість персоналізувати дії медиків. Деякі з таких персоналізованих заходів можуть включати рекомендації за зниженням проявів алергену-мішені, вибір відповідних алергенів для специфічної імунотерапії (СИТ) або зміну дієти. Метод класичного підшкірного введення причинного алергену довів свою ефективність, однак проблема відбору пацієнтів, підвищення ефективності, безпеки, зручності методики як для лікаря, так і для пацієнта потребує подальших досліджень.

Таблиця 1.

Важливі компоненти алергенів за їхньою здатністю викликати первинну чутливість чи пояснювати перехресну реактивність

Алергени	Первинна чутливість	Перехресна реактивність
<i>Харчові продукти рослинного походження</i>		
Арахіс	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 9	Ara h 8
Соя	Gly m 5, Gly m 6, Gly m 2S	Gly m 4
Пшениця	Tri a aA_ТI, Tri a гліадин, Tri a 19, омега-5 гліадин, високомолекулярний глютенін, Tri a 14	
Гречка	Fag e 16kD	

<i>Продовження табл. 1</i>		
Яблуко		Mal d 1
Персик	Pru p 3	Pru p 1, Pru p 4
Лісовий горіх	Cor a 8, Cor a 9	Cor a 1, Cor a 2, Cor a 11, Cor a 8
Ківі	Act d 1, Act d 2, Act d 5	Act d 8, Act d 1
Селера	Api g 1	Api g 1
Морква	Dau c 1	Dau c 1, Dau c 4
Кунжут	Ses i 1	Ses i 1
Бразильський горіх	Ber e 1	Ber e 1
Волоський горіх	Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4	
<i>Пилок</i>		
Амброзія	Amb a 1	
Полин	Art v 1, Art v 3	Art v 3
Паріетарія	Par j 2	
Курай	Sal k 1	
Марь	Che a 1	
Подорожник	Pla l 1	
Тимофіївка	Phl p 1, Phl p 5, Phl p 6	Phl p 4, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12
Бермудська трава	Cyn d 1	
Береза	Bet v 1, Bet v 6	Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4
Вільха	Aln g 1	Aln g 1
Дуб	Que a 1	Que a 1
Олива	Ole e 1, Ole e 7, Ole e 9	Ole e 2, Ole e 7, Ole e 9
Японський кедр, кипарис	Cry j 1Z, Cup a 1	
Тутове дерево	Pla a 1, Pla a 2	
Латекс	Hev b 1, Hev b 3, Hev b, 5, Hev b 6	Hev b 5, Hev b 6, Hev b 8
<i>Харчові продукти тваринного походження</i>		
Яєчний білок	Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4,	Gal d 5
Яєчний жовток	Gal d 5	
Молоко	Bos d 4, 5, 6, 8, лактоферин	Bos d 6
Креветка	Pen a 1, Pen m 2, Lit v 3, Lit v 4	Pen a 1
Тріска та короп	Gad c 1, Cyp c 1	Gad c 1, Cyp c 1
<i>Кліщі домашнього пилу, pyroglyphidae</i>	Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2	Der p 10
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 5	
<i>Euroglyphus mannei</i>	Eur m 2	

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 1

<i>Lepidoglyphys destructor</i>	Lep d 2	
Кіт	Fel d 1, Fel d 4	Fel d 2, Fel d 4
Собака	Can f 1, Can f 2, Can f 5	Can f 3, Can f 5
Кінь	Equ c 1	Equ c 3
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 1, Alt a 6	Alt a 6
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1, Asp f 2, Asp f, 3 Asp f 4, Asp f 6	Asp f 6
<i>Anisakis simplex</i>	Ani s1	Ani s 3
Тарган	Bla g 1, 2, 4, 5	Bla g 7
Моль	Plo i 1	
Бджола	Api m 1, Api m 4	CCD
Оса	Pol d 5, Ves v 1, 5	Ves v 2- CCD

CCD – перехресно реактивні карбогідратні детермінанти

Важливі родини алергенів

Компоненти алергенів можна класифікувати за їхньою належністю до різних білкових родин, виходячи з їхніх структури та функцій, як показано у таблиці 2. Останнім часом стало зрозумілим, що більшість алергенів та їхніх компонентів належать до обмеженої кількості білкових родин [8, 9]. Як уже зазначалося, антитіла IgE у межах однієї родини білків часто виявляють перехресну реактивність, а класифікація компонентів алергенів за родинами білків може допомогти відповісти на питання перехресної реактивності.

Перехресна реактивність між близькоспорідними молекулами може пролити світло на деякі клінічні синдроми, наприклад, оральний алергічний синдром (oral allergy syndrome, OAS), синдром алергії на латекс та фрукти, синдром алергії на селеру салатну, спеції, моркву та полин, а також широко відому перехресну реактивність між фруктами з родини розоцвітих або між горіхами, що ростуть на деревах. Наприклад, профіліни – білки з високо консервативною будовою та дуже подібною первинною структурою – послідовністю амінокислот – присутні не лише у практично всіх рослинах та пилку, сприяючи виникненню перехресних реакцій між ботанічно- неспорідними видами, але й у всіх еукаріотичних клітинах.

Таблиця 2.

Компоненти алергенів, що належать до різних білкових родин

Родини білків	Характеристики	Алергени
Білки – неспецифічні переносники ліпідів	Нечутливі до нагрівання та розщеплення, також викликаючи реакції на готову їжу. Часто асоційовані з системними і сильними реакціями на додаток до орального алергічного синдрому (OAS) та алергічними реакціями на фрукти та овочі у Південній Європі (не застосовується до Par j 2 та Art v 3)	Ara h 9, Cor a 8, Pru p 3, Par j 2, Art v 3
Запасні білки	Знайдені у насінні і слугують джерелом матеріалу під час росту нової рослини. Часто стабільні та нечутливі до нагрівання і викликають реакції й до готової їжі	2S <i>альбуміни</i> : Ara h 2, 6 and 7, Ber e 1 7S <i>альбуміни</i> : Ara h 1, Gly m 5 11S <i>albumins</i> : Ara h 3, Gly m 6, Cor a 9 <i>Гліадини</i> : Tri a 19
Патогенез-асоційована родина білків 10 ((PR-10))	Білки, лабільні до нагрівання, тому алергії до готової їжі як правило не виникає. Це гомологи Bet v 1, часто асоційовані з локальними симптомами, такими як OAS та алергічними реакціями на фрукти й овочі у Північній Європі. Можуть викликати схильність до алергічних реакцій на фрукти з родини розоцвітих, лісового горіху, моркви та селери	Bet v 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1, Pru p 1, Api g 1.01, Mal d 1, Act d 8, Dau c 1
Профіліни	Активні зв'язуючі білки, що виявляють значну гомологію та перехресну реактивність навіть між слабо спорідненими видами. Упізнаються в якості мінорного алергену рослин та харчових продуктів рослинного походження. Профіліни рідко асоційовані з клінічними симптомами, але можуть викликати видимі або навіть сильні реакції у невеликої кількості пацієнтів. Чутливість до профілінів може призводити до множинної позитивної реакції під час тестів на основі екстрактів пилку та рослин, однак у більшості випадків вона не має істотної клінічної значущості	Bet v 2, Pru p 4, Hev b 8, Phl p 12
CCD	Можуть використовуватись як маркер чутливості до карбогідратних часток білків (пилок, гіменоптера і т. д.) Рідко асоційовані з клінічними симптомами, але можуть викликати несприятливі реакції в обмеженій кількості пацієнтів	CCD; MuxF3, Ana c 2
Кальцій-зв'язуючі білки	Білки із високим ступенем перехресної реактивності, присутні у пилку багатьох рослин, але не у харчових продуктах рослинного походження	Bet v 4, Phl p 7

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

<i>Продовження табл. 2</i>		
Сироваткові альбуміни	Широко розповсюджені білки, присутні у різних біологічних рідинах та тканинах, наприклад, коров'ячому молоці, яловичині, яйцях та курятині. Чутливість до сироваткових альбумінів може призводити до реакцій дихальних шляхів на ссавців, а також харчових реакцій на м'ясо та молоко	Fel d 2, Can f 3, Bos d 6, Sus PSA, Equ c 3
Парвальбуміни	Основні алергени риби. Також є маркерами перехресної реактивності різних видів риб та амфібій. Парвальбуміни стабільні до нагрівання та розщеплення протеазами, тому можуть викликати реакції на готову їжу	Cyp c 1, Gad c 1
Тропоміозини	Актин-зв'язуючі білки фібрил м'язів. Можуть використовуватися як маркери перехресної реактивності між ракоподібними, кліщами, тарганами та нематодами	Pen a 1, Der p 10, Ani s 3
Ліпокаліни	Стабільні білки, що є важливими алергенами тварин. Компоненти алергенів, які належать до родини білків ліпокалінів, виявляють лише обмежену перехресну реактивність між видами	Fel d 1, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Mus m 1

CCD – перехресно реактивні карбогідратні детермінанти

Перехресно реактивні карбогідратні детермінанти (CCD) є карбогідратними молекулами, що приєднуються до білків, присутніх у клітинах всіх рослин, деяких комах і кліщів. IgE-антитіла до CCD також можуть допомогти пояснити перехресну реактивність.

Важливі компоненти алергенів

На сьогоднішній день вченими уже виявлено та охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел і цей перелік постійно зростає одночасно з науковим прогресом. Інтерпретація інформації, отриманої внаслідок тестів компонентів алергену, була значним кроком вперед і поклала початок новій ері у галузі алергодіагностики. У наступному розділі висвітлюватимуться такі важливі аспекти, що допоможуть більше дізнатися про клінічні властивості окремих компонентів алергенів. Найвідоміші компоненти алергенів перераховані за рослинним, тваринним або іншим походженням у Таблиці 1 та за родинами білків у Таблиці 2. Обидві таблиці мають на меті дати короткий огляд базової інформації про компоненти алергенів, включаючи назви, білкові родини та їхні функції, схильність до первинної чутливості та перехресної реактивності. Таблиці містять компоненти, що є комерційно доступними у форматі мікроматриць (ImmunoCAP, ISAC, Phadia, Уппсала, Швеція) або будуть доступні у найближчий час.

МОЛЕКУЛЯРНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГЕНІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Харчові продукти рослинного походження

Арахіс (Arachis hypogaea) – Ara h 1, 2, 3, 6, 8 та 9. IgE-антитіла до Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6 та особливо до Ara h 2 вважаються маркерами вродженої чутливості до арахісу [10–13]. Це стабільні білки і є індикаторами підвищеного ризику для системних і більш сильних реакцій на арахіс [10, 14, 15]. Ara h 2 виявляє високу гомологію до Ara h 6 [11, 14]. Чутливість до кількох алергенів є більш точним індикатором сильніших реакцій порівняно з чутливістю лише до одного з компонентів [10, 14]. Ara h 8 – це білок PR-10, гомолог Bet v 1, і є маркером первинної чутливості до пилку берези та вільхи. У підгрупі хворих з алергією на пилок берези випадки алергії на арахіс могли опосередковуватися перехресною реактивністю Bet v 1 з гомологічним алергеном арахісу Ara h 8 [21]. Ara h 8 – температуро-лабільний білок і тому приготувана їжа часто не викликає алергічної реакції. Присутність Ara h 9-специфічних IgE-антитіл часто асоційована з системними і більш сильними реакціями.

Соя (Glycine max) – Gly m 4, 5, 6 та S2. Gly m 4 належить до білкової родини PR-10 і є основним соєвим алергеном для хворих з алергією на сою і чутливістю до пилку берези. IgE-антитіла до Gly m 4 з високою ймовірністю викликають первинну чутливість до пилку берези або подібних дерев і часто асоційовані зі слабкими симптомами [21, 28, 29]. Антитіла IgE до Gly m 5 та Gly m 6 вказують на первинну чутливість до сої.

Пшениця (Triticum aestivum) – Tri aA_T1, Tri a 18, Tri a гліадин, Tri a 19 (о-5 гліадин) та високомолекулярний глютенін. Позитивний результат на екстракт пшеничного борошна не завжди корелює з клінічними симптомами. Білкові фракції Tri a aA_T1 (інгібітор а-амілази/трипсину) з сирої та приготовленої пшениці є відповідними алергенами пшениці у випадку алергії на харчові продукти і також відіграють роль у розвитку залежної від пшениці анафілаксії, викликаній фізичними навантаженнями [34]. У дітей IgE-антитіла до о-5 гліадину (Tri a 19) асоційовані з ризиком миттєвих реакцій на пшеницю [36, 37]

Гречка (Fagopyrum esculentum) – Fag e 16 kDa. – Гречка, псевдозлак, вважається поширеним алергеном у країнах Азії. Fag e 16 kDa – основний алергенний білок гречки. Fag e 16 kDa (2S альбумін) також вважається основним алергеном у випадку алергії на гречку. Fag e 16 kDa подібний до BW 8 kDa з гречки, Ara h 6 з арахісу та Ric s 1 з

касторових бобів [43] і може відповідати за розвиток анафілактичних реакцій [44].

Яблуко та Персик – Mal d 1, Pru p 1, 3 та 4. Внаслідок перехресної реактивності з ботанічною родиною, розоцвіті компоненти Mal d 1 та Pru p 1 є хорошими представниками та маркерами для деяких фруктів з кісточкою, наприклад, вишні та абрикосу. Такі дані є справедливими не лише для яблука та персика [45]. Виявлено п'ять типів алергії, в яких задіяно родини алергенів PR-10, LTP та профілін.

Лісовий горіх, фундук (Corylus avellana) – Cor a 1.0401, 8 та 9. Кілька різних IgE-зв'язуючих компонентів з лісового горіху було запропоновано використовувати як кандидатів до чутливості та виявлення алергічних реакцій. Одними з найбільш інтенсивно досліджуваних молекул з фундуку протягом останнього десятиріччя є гомолог Bet v 1 1.04, профілін з фундуку Cor a 2 та LTP Cor a 8 [50]. Множинна чутливість до компонентів алергенів фундуку найчастіше спостерігається у пацієнтів з сильними симптомами [54].

Ківі (Actidinia deliciosa) – Act d 1, 2, 5 та 8. Алергія на ківі не є гомогенним розладом – виявляють кілька клінічних підгруп. Двома основними алергенами ківі є тріолпротеаза актинідін (Act d 1) та тауматин-подібний білок (Act d 2). Стабільність Act d 1 та Act d 2 може бути одним з пояснень алергічного потенціалу ківі. Також описані деякі додаткові алергени, проте їхню клінічну важливість ще не доведено.

Селера салатна (Apium graveolens) – Api g 1, Bet v 1-PR-10, - основний алерген селери салатної, хоча профілін (Api g 4) та CCD також виявляють у пацієнтів з алергією на селеру [62–65]. Api g 1 більш стабільний до нагрівання, ніж багато інших білків PR-10, відповідальних за перехресну реактивність з пилком берези та полину серед інших овочів. При цьому структурна подібність є меншою порівняно з кількома іншими білками PR-10.

Морква (Daucus carota) – Dau c 1. Dau c 1-PR-10 – основний алерген моркви, відповідальний за перехресну реактивність з Bet v 1 пилку берези. Профілін (rDau c 4) та CCD також виявляють у хворих з алергією на моркву [67]. Профілін може бути важливим алергеном у випадку алергії на моркву в регіонах, де берези не ростуть.

Інше насіння та горіхи

Кунжут (Sesamum indicum) – Ses i 1. Реактивність білку Ses i 1 (14 кДа, попередник 2S альбуміну) з сироваткою більшої частини пацієнтів з алергією на кунжут вказує на те, що це основний алерген кунжуту. Проте, були виділені також інші алергени, такі як 7S глобулін віцилінового типу, запасний білок насіння кунжуту, названий Ses I 3 та інший 2S альбумін, названий Ses i 2 [68].

Бразильський горіх (Bertholletia excelsa) – Ber e 1. IgE до Ber e 1 (2S альбумін) асоційовані з клінічними реакціями на бразильський горіх [70]. Ara h 2 несе спільні IgE-зв'язуючі епітопи з алергенами мигдалю та бразильського горіху. Це може сприяти високому ступеню чутливості до горіхів у осіб з алергією на арахіс [18].

Волоський горіх (Juglans regia) – Jug r 1, 2, 3 та 4. IgE до запасних білків волоського горіху часто асоційовані з сильними алергічними реакціями [71]. Виявлено наступні важливі запасні білки волоського горіху – Jug r 1 (2S альбумін) [72], Jug r 2 (7S глобулін) [73] та Jug r 4 (11S глобулін) [74]. Часто спостерігаються перехресні реакції та/або подвійна чутливість між волоським горіхом, іншими горіхами, що ростуть на деревах та арахісом [71].

Горіх кеш'ю (Anacardium occidentale) – Ana o 2. Ana o 2 – це 11S глобулін – запасний білок і основний алерген кеш'ю [76, 77]. Перехресна реактивність на основі подібності структури запасних білків з однієї білкової родини показана для 11S глобулінів легумін-подібних алергенів кеш'ю (Ana o 2), арахісу (Ara h 3) та інших горіхів, що ростуть на деревах (Jug r 4 волоського горіху, Cor a 9 лісового горіху) [20, 77].

ПИЛОК

Пилок бур'яну

Амброзія (Ambrosia artemisiifolia) – Amb a 1. Amb a 1 – основний компонент алергену амброзії, близько 95% пацієнтів з алергією на амброзію чутливі до Amb a 1 [78]. Він вважається хорошим маркером для специфічної чутливості на амброзію, таким чином вказуючи, що СІТ алергенами/екстрактом пилку амброзії є клінічно значущим.

Полин (Artemisia vulgaris) – Art v 1 та 3. Art v 1 (дефенсин) та Art v 3 (LTP) – основні компоненти алергену полину [78–81]. IgE-антитіла до Art v 1 та/або Art v 3 можуть використовуватися в якості специфічних маркерних алергенів, вказуючи на те, що СІТ алергенами/екстрактом полину є клінічно значущим, якщо використання маркерів супроводжується узгодженими клінічними симптомами з проявами.

Паріетарія (Parietaria judaica) – Par j 2. Par j 2 – основний компонент алергену *P. judaica* (стінниці іудейської), що відрізняється значною подібністю до Par j 1 [86] і може використовуватися для виявлення первинної чутливості до пилку *Parietaria*, цим самим вказуючи на можливість застосування паріетарії для СІТ пацієнтів [87].

Курай (Salsola kali) – Sal k 1. Sal k 1 (пептил-метил естераза) може вважатися специфічним маркером чутливості до пилку *Salsola* та інших

хеноподієвих (альбом *Chenopodium*), вказуючи на придатність до СІТ терапії пацієнтів з алергією на кураї [90, 91]. Цей пилок є звичним для напівпустельних регіонів.

Англійський подорожник (Plantago lanceolata) – Pla l 1. Pla l 1 – основний алерген, що є білком, спорідненим до Ole e 1 алергену з пилку оливкового дерева, однак ця спорідненість, судячи з усього, не має великого клінічного значення [92, 93].

Пилок трав'янистих рослин

Тимофіївка (Phleum pratensis) – Phl p 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11 та 12. Ступінь перехресної реактивності між пилом трав'янистих видів дуже високий [94, 95]. Однак, між підродинами трав все ж існують деякі відмінності.

Phl p 1 та Phl p 5 – основні компоненти алергену пилку тимофіївки [33, 95, 96]. Також вони дуже подібні до компонентів алергенів групи 1 та 5 пилку інших трав'янистих видів. Пацієнти, чутливі лише до Phl p 6, схильні до чутливості м'ятликових. Алергени з груп 1, 2, 5 та 6 експресуються лише в травах, але не в інших рослинах, таким чином, вони можуть використовуватися для детекції вродженої чутливості до трав. Phl p 7 (кальцій-зв'язуючий білок) та/або Phl p 12 (профілін) є маркерами для перехресної реактивності – якщо у пацієнта виробляються IgE - антитіла до цих компонентів, але не до Phl p1 та/або Phl p5, він, ймовірно, має первинну чутливість до якогось іншого пилку [33, 95, 96].

Бермудська трава (C. dactylon) – Cyn d 1. Cyn d 1 належить до Групи 1 пилку трав, що найчастіше визначаються як алергени. [94, 96]. Він має часткову перехресну реактивність з Phl p1 [99], що відрізняє Cyn d1 бермудської трави від Phl p 1 тимофіївки, і підходить у якості маркеру чутливості до пилку бермудської трави.

Пилок дерев

Береза (Betula verrucosa) – Bet v 1, 2 та 4. Bet v 1, білок PR-10, є основним алергеном пику берези, оскільки у близько 95 % хворих, чутливих до пилку берези, знайдено специфічні IgE до Bet v 1 [100, 101]. IgE-антитіла до Bet v 1 можуть використовуватись як специфічний маркер первинної чутливості до пилку берези, особливо в регіонах, де берези широко розповсюджені, як у Північній Європі [101, 102]. Цей факт вказує на те, що СІТ алергенами/екстрактами пилку берези може бути клінічно важливим, якщо респіраторні синдроми співпадають з алергічними проявами на пилок берези. Варто пам'ятати, що специфічні IgE до Bet v 1 також можна виявити у пацієнтів з первинною чутливіс-

тю до інших букоцвітих. IgE антитіла до Bet v 1 перехресно реагують з білками PR-10, що присутні у пилку інших дерев.

IgE антитіла до Bet v 2 (профіліну) та/або Bet v 4 (кальцій-зв'язуючого білку) є маркерами для перехресної реактивності [100].

Чорна вільха (Alnus glutinosa) – Aln g 1; *лищина (C. avellana)* – Cor a 1.01. Aln g 1 та Cor a 1 – це білки PR-10 зі значною подібністю до Bet v 1, а також до Que a 1 (*Quercus alba* – дуб).

Олива (Olea europaea) – Ole e 1, 2, 7 та 9. Ole e 1 [106] (інгібітор трипсину) – найрозповсюдженіший алерген оливкового дерева, який викликає чутливість у хворих і вважається маркером первинної чутливості до пилку оливкового дерева [100, 107]. Ole e 7 (LTP) та Ole e 9 (1.3- β -глюканаза) – основні алергени оливи у тих географічних регіонах, де цей алерген широко представлений. [105]. Для Ole e 9 характерні деякі спільні епітопи з β -глюканазами пилку берези та ясену, томатів, картоплі, перцю, банану та латексу [109]

Японський кедр (Cryptomeria japonica) – Cry j 1, 2 та *Кунарис (Cupressus arizonica)* – Cup a 1. IgE антитіла до Cry j 1 є маркерами первинної чутливості до японського кедру [112].

Тутове дерево, сикомор (Platanus acerifolia) – Pla a 1 та 2. Два основні алергени тутового дерева – Pla a 1 (ймовірна інвертаза) та Pla a 2 (полігалактуроноза). Визначено чутливість до обох алергенів – Pla a 1 та Pla a 2, що складала 100% та 87.5% для моночутливих та полічутливих пацієнтів, відповідно, без хибнопозитивних реакцій [114].

Латекс (Hevea brasiliensis) – Nev b 1, 3, 5, 6 та 8. Специфічні IgE антитіла до екстракту латексу часто виявляються за допомогою традиційного тестування у осіб без клінічних симптомів до латексу. Розкладання IgE чутливості на компоненти допомагає розділити справжню алергію на латекс та чутливість до профіліну. Компонент профіліну (Nev b 8) використовується у традиційних тестах на основі екстракту. Однак, часто він не має суттєвого клінічного значення. З іншого боку, чутливість до Nev b 1, Nev b 3, Nev b 5 та Nev b 6 асоційована з первинною алергією на латекс [117, 118].

Алергія на латекс часто поширена серед осіб, що мають справу з латексом по роботі (наприклад, працівники сфери охорони здоров'я) або дітей, які стикаються з латексом на ранніх етапах свого життя, наприклад, у випадку множинних операцій або у дітей із вродженою вадою хребта *spina bifida*. Алергія на латекс була основною медичною проблемою кілька десятиріч тому, але збільшення кількості інформації та заходів безпеки знизили як контакт із латексом, так і кількість пацієнтів з алергією на нього.

Nev b 1 (фактор елонгації гуми) – основний алерген латексу.

Неv b 3 (білок малих часток гуми) – мінорний алерген латексу. Неv b 3 та Неv b 1 є близькоспорідненими та мають гомологічні послідовності, що може пояснювати перехресну реактивність між ними [121, 122].

Неv b 5 (кислий білок) часто асоційований з професійною алергією на латекс [123, 124].

Неv b 6 (гевеїн) – основний латексний алерген з переважанням у 70–90% пацієнтів з алергією на латекс [126–128]. Це основний алерген, що викликає чутливість у працівників сфери охорони здоров'я.

Неv b 8 (профілін) не асоційований з первинною алергією на латекс. Цн паналерген, що належить до родини профілінів [131]. Чутливість до профіліну може пояснювати серологічну перехресну реактивність з іншими джерелами алергенів рослинного походження і часто не має важливого клінічного значення.

КАРБОГІДРАТНІ ДЕТЕРМІНАНТИ З ПЕРЕХРЕСНОЮ АКТИВНІСТЮ

Бромелін – MUXF3; Ана с 2. Карбогідратні детермінанти (CCD) присутні у глікопротеїнах рослин та комах (таких як медоносні бджоли, оси та таргани), що несуть глікани з карбогідратними детермінантами, яких немає у ссавців. CCD рідко асоційовані з клінічними симптомами і можуть використовуватися для відповідей на питання безсимптомної чутливості, що є результатом тестування алергенів за допомогою IgE тестів на основі алергенових екстрактів [132]. Близько 20% пацієнтів з множинними алергіями на пилок мають IgE антитіла до CCD [51]. Тест на CCD може бути особливо корисним у чотирьох випадках: (1) чутливість до харчових продуктів рослинного походження, (2) чутливість до латексу у пацієнтів з алергією на пилок без впливу професійних факторів ризику, (3) для осіб з позитивними результатами тестів на екстракти отрути бджіл та ос та (4) для осіб з респіраторними симптомами, викликаними алергією на багаторічні рослини, та позитивними результатами тесту на тарганів за відсутності доказового прояву на алергени тарганів. Ана с 2 (бромелін) та MUXF3 (утворюється з бромелаїну та зазвичай зв'язаний з білковим остовом для IgE тестування) – маркери чутливості до CCD. Цей факт вказує на перехресну реактивність, пов'язану з CCD [133–135].

АЛЕРГЕНИ ТВАРИННОГО ЧИ ІНШОГО ПОХОДЖЕННЯ

Харчові продукти тваринного походження

Куряче яйце (Gallus domesticus) – Gal d 1, 2, 3, 4 та 5. Gal d 1 (овомукоїд), Gal d 2 (овальбумін), Gal d 3 (овотрансферин/кональбумін) та Gal d 4 (лізоцим) ідентифіковано як основні алергени яєчного білку.

Хоча овомукоїд складає лише 10% загального протеїну яєчного білку, показано, що він є домінантним алергеном [138, 139]. Gal d5 представлений у яєчному жовтку як білок ліветин, а у курчат – як сироватковий альбумін [140].

Молоко – Bos d 4, 5, 6, 8 та лактоферин. Більшість пацієнтів з алергією на молоко чутливі до ряду білків коров'ячого молока. На даний час невідомий алергенний компонент, який би вважався єдиним фактором, що відповідає за алергію до коров'ячого молока: під час IgE відповіді виявляють багато різних компонентів.

Основними алергенами молока є казеїни (наприклад, Bos d 8), блатоглобуліни (наприклад, Bos d 5) та а-лактоглобуліни (наприклад, Bos d 4), хоча описано алергічні реакції й до інших мінорних білків, таких як бичачий сироватковий альбумін (наприклад, Bos d 6), бичачий лактоферин (Bos d lactoferrin) та Ig [146, 147].

Креветка (*Penaeus aztecus*, *Penaeus indicus*, *Penaeus monodon* та *Pandalus eous*) – Pen a 1; Pen i 1; Pen m 1, 2; та Pen e 4. На даний час виявлено кілька алергенів креветки [152]. Pen a 1 – це тропоміозин, який є основним алергеном креветки [153–155]. Його знайдено у близько 80% пацієнтів з алергією на креветку, а Pen i 1 з коричневої креветки вважається представником інших тропоміозинів креветки. Перехресна реактивність між тропоміозинами дуже висока.

Pen m 2 чорної тигрової креветки – одна з нещодавно відкритих аргінін кіназ, яка є індикатором алергії на молюсків та потенційним представником цих нових паналергенів [158].

Парвальбуміни риби з тріски (*Gadus morhua*) – Gad s 1 та коропа (*Cyprinus carpio*) – Cyp s 1. Gad s 1 тріски [161] та Cyp s 1 коропа [162] – основні білки-парвальбуміни риби і є репрезентативними маркерами чутливості до риби в цілому [161, 163, 164]. Внаслідок високого ступеню перехресної реактивності між парвальбумінами з різних видів Gad s 1 та Cyp s 1 є цінними інструментами для діагностування пацієнтів з алергією на рибу. Обидва мають чудову стабільність, що може пояснювати, чому чутливість може спостерігатися в результаті вживання риби навіть у готовому вигляді, контакті та вдиханні пару під час приготування.

Кліщ домашнього пилу – Der p (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 1, 2 та 10; Der f (*Dermatophagoides farinae*) 1, 2, Blo t 5 *Blomia tropicalis*. Кліщі належать до найрозповсюдженіших та найсильніших джерел алергенів по всьому світі. Найбільш важливим є кліщ домашнього пилу (house dust mite, HDM) *D. pteronyssinus* і *D. farinae* у більш посушливих регіонах.

Der p 1 (цистеїнова протеаза) та Der p 2 (родина NPC2) – специфічні маркери чутливості HDM [165]. Більше 80–90% пацієнтів з алергією

до НДМ мають IgE антитіла до одного або обох із цих компонентів [166, 167]. Тому Der p 1 та Der p 2 можуть використовуватися як маркери специфічної чутливості та для оцінки користі СІТ до НДМ [166]. Показана висока перехресна реактивність між різними алергенами *pyroglyphidae dermatophagoid* із груп 1 та 2 [167].

Der p 10 – це тропоміози, але лише 10 % пацієнтів з алергією до кліщів домашнього пилу мають антитіла до тропоміозину. У роботі [157] показано, що контакт із тропоміозином НДМ може викликати чутливість до тропоміозину креветки. Потенційно пацієнти з IgE антитілами до Der p 10 можуть мати більш високий ступінь ризику алергічних реакцій до ракоподібних та молюсків, комах та паразитів [152].

B. tropicalis (кліщі з інших родин, крім родини *Pyroglyphidae*) – Blo t 5 – це основний алерген у пацієнтів, чутливих до *B. tropicalis* [168]. Він відрізняється частковою перехресною реактивністю з алергенами кліщів з родини *Pyroglyphidae*. Припускають, що позитивна реакція до Blo t 5 може викликати множинну чутливість до різних видів кліщів [169, 170].

Eur m 2 з *Euroglyphus mannei* (кліщ із родини *Pyroglyphidae*) – алерген групи 2 з деякою перехресною реактивністю з іншими НДМ. Lep d 2 з *Lepidoglyphus destructor* (кліщ домашнього пилу) – алерген з групи 2 з обмеженою перехресною реактивністю до НДМ.

Пухнасті тварини

Kim (Felis domesticus) – Fel d 1, 2 та 4. Fel d 1 (утероглобін) – основні компоненти алергенів kota, що свідчать про первинну чутливість. Близько 60–90% пацієнтів з алергією на котів мають IgE антитіла до Fel d 1 [171–173]. IgE антитіла до Fel d 1 можуть використовуватися в якості специфічного маркера, вказуючи на те, що СІТ алергії на котів може бути клінічно значущим [171, 174, 175].

Fel d 4 – ліпокаліновий білок, для якого нещодавно показана перехресна реакція з основними алергенами коня Equ c 1, собаки або корови [179].

Собака (Canis familiaris) – Can f 1, 2, 3 та 5. Can f 1, Can f 2 та Can f 5 – специфічні компоненти алергенів, що викликають первинну чутливість [180, 181]. Can f 1 – це ліпокаліновий білок, що є найбільш специфічним алергеном собаки і відносно стабільний до нагрівання та домашнього пилу [182]. Can f 2 – також є ліпокаліновим білком, і про перехресну реактивність цих ліпокалінових компонентів алергенів собаки на разі відомо мало. Однак показано, що Can f 5 може мати перехресну реакцію з калікреїном простати у сім'яній рідині людини [181]. Близько 50–90%, 20–33% та 70% пацієнтів з алергією на собак мають

IgE антитіла до Can f 1, 2 та 5, відповідно [180, 181]. IgE антитіла до Can f 1 можуть використовуватись в якості специфічного маркера, вказуючи на те, що СІТ Can f 1 собаки може вважатися клінічно значущим [183]; однак у більшості робіт даний ефект необхідно підтвердити.

Can f 3 – сироватковий альбумін собаки – компонент, що є індикатором перехресної реакції з іншими сироватковими альбумінами, наприклад, kota Fel d 2 [176]. Більшість хворих з алергією на собаку реагують на сироваткові альбуміни kota, собаки та коня [177]. Близько 50% пацієнтів з алергією на собаку чутливі до Can f 3 [180]. Якщо, наприклад, пацієнт має чутливість лише до Can f 3, але не до Can f 1, 2 чи 5, в ідеалі спочатку потрібно виявити первинний агент чутливості перед рекомендаціями щодо утримання собак або уникання контакту з ними (та ж сама порада щодо kota у випадку чутливості лише до Fel d 2).

Кінь (Equus caballus) – Equ c 1, Equ c 3. Equ c 1, ліпокалін, вважається основним алергеном лупи коня і виявляє певну перехресну реактивність з Mus m 1 миші та Fel d 4 kota [184]. Equ c 3 – це сироватковий альбумін, що вказує на перехресну реакцію з іншими сироватковими альбумінами ссавців, що зазначалося вище.

Миша (Mus musculus) – Mus m 1. Чутливість до Mus m 1 (каліпокаліну) миші як домашнього алергену асоційована з астмою та захворюваністю на астму в деяких містах США [185–187]. Професійна алергія на мишей деякою мірою звична для людей, що проводять експерименти на тваринах.

Пліснява

Спільною і зрозумілою властивістю для алергій на плісняву є відсутність точно вираженої патології та чіткого прояву захворювання. Цьому є кілька причин, таких як гетерогенність симптомів хвороби, різниця у шляху та ступені прояву, складнощі у виробництві та стандартизації екстрактів грибів. Нестандартизовані екстракти пліснявих грибів можуть призводити до незначних результатів СІТ [188]. Тому МД може значно покращити діагностику та терапію алергій на плісняву [189–191].

Альтернарія (Alternaria alternata) – Alt a 1 та 6. Чутливість до альтернарії є фактором ризику розвитку, персистентності та загострення астми у дітей та дорослих [192–194]. Alt a 1 (кислий глікопротеїн) є одним з найважливіших алергенів плісняви. Це основний алерген, що виявляють у близько 80–100% пацієнтів з алергією на альтернарію [195–197]. Alt a 6 належить до білкової родини енолаз і може призводити до перехресної реакції з різними видами пліснявих грибів.

Аспергілус (Aspergillus fumigatus) – Asp f 1, 2, 3, 4 та 6. Вдихання плісняви *A. fumigatus* призводить до багатьох алергічних респіраторних

захворювань, найбільш істотним серед яких є алергічний бронхіально-легеневий аспергільоз (allergic bronchopulmonary aspergillosis, АБРА) внаслідок його важкого протікання.

Кладоспоріум (Cladosporium herbarum) – Cla h 8. *C. herbarum* – важливий алергенний вид пліснявого гриба, для якого показана можливість викликати алергічні реакції у практично всіх кліматичних зонах. Cla h 8 (манітол дегідрогеназа) – основний алерген, що упізнається IgE антитілами у приблизно 50% всіх пацієнтів з алергією на Кладоспоріум [201]. Це – найвищий ступінь реакції хворих на будь-який охарактеризований на даний час моноалерген *Cladosporium*.

Комахи та паразити

Анізакіз (Anisakis simplex) – Ani s 1 та 3. Анізакіз – паразит риб, що може викликати сильні реакції внаслідок вживання сирової інфікованої риби [202, 203]. Личинки, що потрапляють до шлунково-кишкової слизової оболонки, секретують чи екскретують білки, задіяні у патогенезі анізакіза, які можуть викликати IgE-опосередковані симптоми. Показано властивість алергенів Ani s 1 (інгібітору серинових протеаз) та Ani s 4 викликати діагностичну чутливість до личинок роду *Anisakis*, проте позитивні сироваткові тести на Ani s 1 мають обмежену діагностичну цінність для клінічного розмежування пацієнтів з історією, що узгоджується з гастроалергічним анізакідозом [204]. Антитіла приблизно 12% пацієнтів, чия клінічна історія сумісна з гастроалергічним анізакідозом, упізнають Ani s 5 як унікальний алерген [205]. Ani s 2 [206] (параміозин) та Ani s 3 (тропоміозин) [207] також є основними алергенами *A. simplex*, що характеризуються широкою перехресною реактивністю з іншими тропоміозинами з нематод та безхребетних.

Тарган-прусак (Blattella germanica) – Bla g 1, 2, 4, 5 та 7. Високі рівні алергенів таргана вдома є основним фактором ризику для прояву симптомів у чутливих пацієнтів. Використання рекомбінантних алергенів таргана може призводити до розвитку нових підходів лікування астми у майбутньому.

Моль (Plodia interpunctella) – Plo i 1. Аргінінкіназа Plo i 1 – маркер чутливості до молі та ймовірний маркер чутливості до інших комах. Показано перехресну реакцію з аргінінкіназами ракоподібних [210].

Отрута перетинчастокрилих комах

Медоносна бджола (Apis mellifera) – Api m 1, 4 та осі (*Polistes dominulus*) – Pol d 5, (*Vespula vulgaris*) – Ves v 1, 5. Діагностика алергії на отруту перетинчастокрилих лежить в основі імунотерапевтичного лікування. В отруті бджіл та ос ідентифікують кілька основних алергенів,

зазвичай глікопротеїнів. Основними видоспецифічними алергенами є *Ari m1* (фосфатаза A2) для медоносної бджоли, *Pol d 5* для поліст, *Ves v 1* (фосфоліпаза A1) та *Ves v 5* (антиген 5) для оси [211]. Основні алергени різних бджіл у всьому світі є дуже подібними, а структура основного алергену фосфоліпази A2 високоідентична. Антиген A5 – основний антиген отрути всіх ос [212]. *Ari m 4*, меліттин – основний компонент отрути бджоли, але лише 28% пацієнтів мають специфічність до анти-тіл проти цього пептиду [215].

ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ АЛЕРГЕН СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ (АСІТ)

Використання МД відкриває можливість щодо вибору відповідних алергенів для успішної алерген специфічної імунотерапії, моніторингу ефективності, та дозволяє значно підвищити ефективність та уникнути можливих ускладнень при проведенні (АСІТ).

Молекулярна діагностика дозволяє успішно вирішувати наступні важливі питання:

1. Відбір пацієнтів для алерген специфічної імунотерапії (АСІТ)
2. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ
3. Моніторинг ефективності АСІТ
4. Оцінка ефективності АСІТ
5. Оцінка безпеки проведення АСІТ

Традиційні алергени є комплексом білкових молекул, що у різному ступені відповідальні за сенсibilізацію пацієнтів.

Визначають наступні алерген компоненти (білкові молекули):

- основні (мажорні) компоненти, які є маркером видоспецифічної сенсibilізації та
- містяться у алегро-вакцинах (екстрактах для лікування) в достатній терапевтичній дозі;
- та мінорні алерген компоненти, які є маркером перехресної чутливості та майже відсутні у алегро вакцинах (екстрактах для лікування).

Тому при підтвердженні сенсibilізації пацієнта ($sIgE > 0,35 \text{ kU}_A/L$), – необхідно провести алерген - компонентний аналіз для визначення прогнозу ефективності АСІТ згідно з відповідними алгоритмами

Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних трав

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Основних (мажорних) алерген компонентів пилку:
 - Алерген g213 - rPhl p 1, rPhl p 5b
- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
 - Алерген g214 - rPhl p 7, rPhl p 12

Прогноз ефективності АСІТ	rPhl p 1, 5 «+»	rPhl p 1, 5 «+»	rPhl p 1, 5 «-»
	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»	rPhl p 7, 12 «+/-»
	ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних дерев

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Основних (мажорних) алерген компонентів пилку:
 - Алерген t215 - rBet v 1
- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
 - Алерген t221 - rBet v 2, rBet v 4

Прогноз ефективності АСІТ	rBet v 1 «+»	rBet v 1 «+»	rBet v 1 «-»
	rBet v 2, rBet v 4 «-»	rBet v 2, rBet v 4 «+»	rBet v 2, rBet v 4 «+/-»
	ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ екстрактом пилку різних бур'янів

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів пилку:
 - Алерген g214 - rPhl p 7 (Са- зв'язуючі протеїни), rPhl p 12 (профіліни)

Прогноз ефективності АСІТ	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»	
	ВИСОКА	СЕРЕДНЯ	НИЗЬКА

Алгоритм прогнозу ефективності АСИТ екстрактом лупи кішки

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
- Алерген e220 - Fel d 2 альбумін сироватки кішки

	Fel d2 «-»	Fel d2 «+»
Прогноз ефективності АСИТ	ВИСОКА	НИЗЬКА

Алгоритм прогнозу ефективності АСИТ екстрактом лупи собаки

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
- Алерген e221 - Can f 3 - альбумін сироватки собаки

	Can f 3 «-»	Can f 3 «+»
Прогноз ефективності АСИТ	ВИСОКА	НИЗЬКА

Алгоритм прогнозу ефективності АСИТ кліщами домашнього пилу

Діагностика реактивності до алерген компонентів за допомогою вимірювання sIgE сироватки пацієнта до :

- Мінорних перехресно-реагуючих компонентів:
- Алерген d205 – rDer p 10 - Тропоміозин

	rDer p 10 «-»	rDer p 10 «+»
Прогноз ефективності АСИТ	ВИСОКА	НИЗЬКА

Оцінка безпеки проведення АСИТ

Перед проведенням АСИТ обов'язково перевірте загальну неспецифічну реактивність пацієнта задля оцінки ймовірності розвитку гострих реакцій.

У якості маркера застосовується триптаза крові пацієнта, норма якої складає $\leq 10 \mu\text{g/l}$.

Ймовірність розвитку гострих реакцій при АСИТ	Триптаза крові $> 10 \mu\text{g/l}$	Триптаза крові $\leq 10 \mu\text{g/l}$
	ВИСОКА	НИЗЬКА

Моніторинг ефективності АСИТ

Перед початком АСИТ визначте початковий рівень специфічного IgG4 до відповідного алергену у діапазоні 0 – 30 mgA/L.

Підвищення рівня sIgG4 в процесі АСИТ засвідчує ефективність терапії, тобто вакцинації пацієнта причинним алергеном. Відсутність підйому, слід трактувати як: або недостатньо терапевтичну дозу, або як невірно обрану вакцину для лікування.

Оцінка ефективності АСИТ

Після завершення курсу АСИТ маркером його ефективності поряд з регресією симптоматики є зниження рівня sIgE до відповідного алергену у порівнянні з початковим рівнем до лікування.

Періодичний моніторинг цього показника призначається лікарем згідно з його бачення перебігу хвороби для контролю реактивності пацієнта, бо підвищення рівня специфічного IgE спостерігається набагато раніше розвитку клінічних симптомів.

Молекулярна діагностика алергії надає лікарям важливу інформацію щодо відбору пацієнтів, моніторингу ефективності, та дозволяє значно підвищити ефективність та уникнути можливих ускладнень при проведенні алерген специфічної імунотерапії (АСИТ).

ЗАКЛЮЧЕННЯ

З розвитком МД в алергології з'явилася можливість визначення специфічних IgE антитіл проти множинних рекомбінант або очищених природних антигенів. Це крок у майбутнє алергології, вже сьогодні неоцінна допомога лікарям алергологам, розуміння принципів моле-

кулярної діагностики дозволяє правильно інтерпретувати результати тестів, лікарі мають знати основи компонентів алергенів, їхнє клінічне застосування та завжди тримати в голові, що чутливість не завжди призводить до алергії з клінічними проявами. МД є важливим допоміжним інструментом для вироблення адекватних та своєчасних клінічних рішень щодо пацієнтів, що пропонує лікарям можливість індивідуалізувати їхні дії.

Хоча сьогоdnішні тести на основі мікроматриць дозволяють виявляти сто різних молекул алергенів, у найближчому майбутньому для діагностики будуть доступні ще більше молекул. З усією вірогідністю можна передбачати, що будуть додані можливості картування IgE епітопів алергенів за допомогою імунологічних тестів на базі мікроматриць.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. *Ebo D.G., Hagendorens M.M., De Knop K.J. et. al.* Componentresolved diagnosis from latex allergy by microarray. – *Clin Exp Allergy*. – 2011. – 40:348–58.
2. J. Sastre Allergy Department, Fundación Jiménez Dáz, Madrid, Spain and Department of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) (Institute Carlos III, Ministry of Science and Innovation), Madrid, Spain Molecular diagnosis in allergy; – 2010 – Blackwell Publishing Ltd, Clinical & Experimental Allergy.
3. *Lin J., Bardina L., Shreffler W.G. et. al.* Development of a novel peptide microarray for large-scale epitope mapping of food allergens. – *J. Allergy Clin Immunol* – 2009; – 124:315-22.
4. *Hoffmann-Sommergruber K., Mills E.N.* Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevallproject. – *Anal Bioanal Chem*. – 2009; – 395:25-35.
5. *Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J. et. al.* Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. – *J. Investig Allergol Clin Immunol* – 2009; – 19 (Suppl. 1):19-24.
6. *Constantin C., Quirce S., Poorafshar M. et. al.* Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. – *Allergy*. – 2009; – 64:1030-7.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

11. Методи визначення імунокомпетентних клітин засновані на застосуванні моноклональних антитіл:

- A. До маркерних структур на мембранах Т-лімфоцитів.
- B. До маркерних структур на мембранах В-лімфоцитів.
- C. До маркерних структур на мембранах фагоцитів.
- D. Моноклональні антитіла до маркерних структур для визначення імунокомпетентних клітин не використовуються.

12. Моноклональні антитіла CD-3 дозволяють визначити:

- A. Всі тимус незалежні лімфоцити.
- B. Всі тимусзалежні лімфоцити.
- C. Макрофаги та нейтрофіли.

13. Моноклональні антитіла CD-4 дозволяють визначити:

- A. Т-супресори (цитотоксичні клітини).
- B. Т-хелпери (індуктори).
- C. Всі В-лімфоцити.

14. Моноклональні антитіла CD-8 дозволяють визначити:

- A. Т-хелпери (індуктори).
- B. Т-супресори (цитотоксичні клітини).
- C. В-лімфоцити, що секретують.

15. Що включає в себе індикаторна система тестів зв'язування комплекменту?

- A. Специфічні антитіла та комплекмент.
- B. Специфічний антиген та комплекмент.
- C. Еритроцити та гемолізін.
- D. Сироватка крові хворого, інактивована нагрівом.
- E. Сироватка морської свинки.

16. Які з перерахованих тестів найбільш чутливі при визначенні антитіл?

- A. Преципітація.
- B. Аглютинація.
- C. Радіальна імунодифузія.
- D. Імуноферментний аналіз.
- E. Імуноелектрофорез.

17. Основним маркером пре-В-клітин є наявність в їх цитоплазмі:

- A. Ig A.
- B. Ig D.
- C. Ig E.
- D. Ig G.
- E. Ig M.

18. Функціональна активність фагоцитів може бути визначена:

- A. Мікробицидним тестом.
- B. НСТ-тестом.
- C. Шляхом дослідження хемотаксису.
- D. Методом розеткоутворення.

19. Які з нижче перерахованих вакцин, можна використовувати для оцінки гуморального імунітету по титрах утворюючих антитіл у відповідь на імунізацію ?

- A. Вакцину проти дифтерії.
- B. Вакцину проти правця.
- C. Вакцину проти коклюшу.
- D. Вакцину проти сказу.

20. Чи можливо застосовувати шкірні тести для визначення недостатності Т-клітинного імунітету?

- A. Так.
- B. Ні.

21. Які антигени можна використовувати для орієнтовного виявлення Т-клітинної недостатності при шкірному тестуванні?

- A. Туберкулін.
- B. Тріхофетин.
- C. Антигени грибків роду кандіда.
- D. Стрептокіназа (стрептодорназа).
- E. Паротитний антиген.

22. Які методи найбільш частіше використовуються для визначення кількості Т-клітин?

- A. Реакція розеткоутворення з еритроцитами барана.
- B. Методи, застосовані на використанні моноклональних антитіл.
- C. Жоден з перерахованих методів не використовується.

23. Вкажіть методи клінічного обстеження хворих на алергічні захворювання:

- A. Збір анамнезу
- B. Збір анамнезу, пальпація та аускультация.
- C. Огляд, перкусія та аускультация.
- D. Збір анамнезу, огляд, пальпація, аускультация, клінічна лабораторна діагностика.
- E. Жоден з перерахованих.

24. Яким методом можна визначити антитіла, які відносяться до імуноглобуліну E?

- A. Імуноферментний метод (ІФА).
- B. РБТЛ.
- C. Біохімічний аналіз.
- D. Проточна цитометрія.
- E. НСТ-Тест.

25. Чи завжди спостерігається утворення автоантитіл при аутоімунних захворюваннях?

- A. Так.
- B. Ні.
- C. В окремих випадках.
- D. В більшості випадків.

26. Які тканини або клітини власного організму частіше всього стають з роками автоантигенами?
- A. Тиреоглобулін.
 - B. Мікросоми обкладочних клітин шлунку.
 - C. Цитоплазматичні клітини надниркових залоз.
 - D. Цитоплазматичні клітини островків підшлункової залози.
 - E. Клітини базальної мембрани ниркових клубочків.
 - F. Клітини крові.
 - G. Жодне з перерахованого.
27. Які імунокомпетентні клітини приймають участь у формуванні автоімунного процесу?
- A. Аутореактивні Т-ліфоцити.
 - B. Автореактивні В-лімфоцити.
 - C. Автореактивні Т-індуктори.
 - D. Автореактивні Т-хелпери.
 - E. Т-супресори.
 - F. Природні кілери.
28. Які типи імунних реакцій частіше всього лежать в основі розвитку автоімунного процесу?
- A. Реагіновий тип.
 - B. Цитотоксичні імунні реакції.
 - C. Реакції імунних комплексів.
 - D. Клітинні реакції.
 - E. Автосенсибілізація, яка обумовлена антитілами
 - F. Жодне з перерахованого.
29. Вкажіть, які з нижче перерахованих методів виявлення антигенів, найбільш широко використовуються при діагностиці автоімунних захворювань:
- A. Імунофлюоресцентне обстеження сироваток на зрізах.
 - B. Реакція аглютинації.
 - C. Радіо імунологічний аналіз.
 - D. Данні методи взагалі не використовують.

30. Які клітинні елементи переважають у слизу носу при цитологічному дослідженні у хворих на алергічний риніт?
- A. Епітелії .
 - B. Лімфоцити.
 - C. Моноцити.
 - D. Еозинофіли.
31. Прямою патогенетичною лабораторною ознакою спадкового ангіоневротичного набряку є.
- A. Зниження вмісту C2 та C4 компонентів комплементу в сироватці крові хворого.
 - B. Зниження вмісту інгібітора естерази C1- компоненту комплементу в сироватці крові хворого.
 - C. Підвищення вмісту C3 компоненту комплементу в сироватці крові хворого.
32. В основі патогенезу медикаментозної алергії лежить реакція.
- A. Реагінового типу.
 - B. Цитотоксичного типу.
 - C. Імунокомплексного типу.
 - D. Клітинного типу.
 - E. Жодна з перерахованих.
33. Чи впливає на здатність до фагоцитозу моноцитів і поліморфноядерних лейкоцитів дефіцит цитохрому B245?
- A. Так
 - B. Ні
34. При дефекті цитохрому B245 моноцитів і поліморфноядерних лейкоцитів внутрішньоклітинний бактеріцидний ефект:
- A. Підвищений
 - B. Незмінний
 - C. Знижений
35. Внутрішньоклітинний бактеріцидний ефект моноцитів, поліморфноядерних лейкоцитів залежить, в основному, від:
- A. Здатності клітини утворювати активні сполуки кисню
 - B. Наявності каталази, що інактивує активні сполуки кисню в фагосомах
 - C. Вказані фактори не впливають на реалізацію внутрішньоклітинної бактеріцидної дії

36. Чи можна поставити діагноз “синдром ледачих лейкоцитів” на основі виявлення порушень реакції поліморфноядерних лейкоцитів на хемотактичні стимули?
- A. Так
 - B. Ні
37. Які відомі дефекти системи комплементу?
- A. Дефекти контролюючих білків
 - B. Дефіцит компонентів комплементу C1-C9
 - C. Обидва вказаних варіанти не відносяться до порушень системи комплементу
38. Визначте найбільш частий дефект синтезу компонентів комплементу, який обумовлює розвиток ангіоневротичного набряку:
- A. Компоненти: C1, C2, C4
 - B. Компонент C3 і фактор В
 - C. Фактор C1
 - D. Інгібітор C1 комплементу
39. При транзиторній гіпогамаглобулінемії дитячого віку відмічається низький рівень:
- A. Імуноглобулінів класу А
 - B. Імуноглобулінів класу Е
 - C. Імуноглобулінів класу М
 - D. Імуноглобулінів класу G
40. Чи спостерігається недостатність імуноглобулінів одного або кількох класів у дітей в звичайних умовах?
- A. Так
 - B. Ні
 - C. В певні періоди життя дитини

Вірні відповіді на питання:

11 ABC, 12 B, 13 B, 14 B, 15 C, 16 D, 17 E, 18 ABC, 19 ABC, 20 A, 21 ABCDE, 22 AB, 23 ABCD, 24 A, 25 A, 26 ABCDEF, 27 ABCDE, 28 ABCDE, 29 ABC, 30 D, 31 B, 32 ABCD, 33 B, 34 C, 35 AB, 36 A, 37 AB, 38 D, 39 ACD, 40 C.

**ТЕМА 5.
ІМУННЕ ЗАПАЛЕННЯ І ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ.**

**ВІЛ ІНФЕКЦІЯ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ,
ІМУНОДІАГНОСТИКА, ІМУНОКОРЕКЦІЯ**

Актуальність теми. Однією з основних функцій імунної системи є розпізнавання і знищення тіл та речовин, що несуть ознаки чужорідної генетичної інформації, включаючи збудників інфекційних хвороб. При формуванні антиінфекційної резистентності в організмі розвиваються специфічні і неспецифічні механізми. Їх взаємодія схильна до певної тимчасової послідовності і характеризується синергізмом взаємного посилення.

З моменту опису перших випадків ВІЛ та СНІД й ідентифікації вірусу на початку 80-х років XX сторіччя захворювання придбало характер пандемії. По оцінках UNAIDS в 2008 р. у світі налічувалося більше 40 млн ВІЛ-інфікованих. Вперше ВІЛ-інфекція на Україні була зареєстрована в 1987 р. До 1994 р у країні відзначалися низькі темпи розвитку епідемії, домінував гетеросексуальний шлях поширення інфекції. За період з 1987 р. по 1994 р. було зареєстровано 183 ВІЛ-інфікованих громадян України. З 1995 р. по 1997 р. відбулося лавиноподібне поширення ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків в усіх областях України.

Загальна мета: Вивчення механізмів імунного захисту від інфекційних чинників (бактерії, віруси, грибки, паразити), особливостей імунної відповіді при гострому і хронічному запальному процесі імуннопатогенеза при ВІЛ-інфекції та імунологічних методів їх виявлення і контролю.

Конкретні цілі:

1. Вивчення механізмів імунного захисту при бактерійних, вірусних, протозойних, опортуністичних інфекціях.
2. Реакції імунної системи при грибковому ураженні та гельмінтозі.
3. Значення стану імунної системи в розвитку опортуністичних і протозойних інфекцій.
4. Імунологічні методи діагностики інфекційних захворювань
5. Імунна відповідь при гострому запальному процесі.
6. Динаміка показників лейкограми, протейнограми і імунограми при гострому, рецидивуючому і хронічному запаленні.

7. Вивчення імунопатогенеза, імунодіагностики та імунокорекції при ВІЛ-інфекції.

Початковий рівень знань– умінь:

1. Знати особливості антибактеріального імунного захисту.
2. Знати особливості противірусного імунного захисту.
3. Знати особливості проти грибкового імунного захисту.
4. Знання імунологічних реакцій при гельмінтозі.
5. Розуміння динаміки основних показників лейкограми та імунограми при бактеріальному, вірусному, грибковому, гельмінтному враженні
6. Знання особливостей лейкограми і імунограми при запальному процесі.
7. Знання імунологічних зрушень, клінічних проявів, класифікації і методів терапії ВІЛ-інфекції.
8. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця і принципами професійної субординації.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. **Вкажіть основні механічні фактори, які зашкоджують проникненню інфекційного збудника в організм при наявності імунодефіцитного стану...**
 - A. Цілісний шкірний покрів.
 - B. Механічне видалення збудника інфекції з організму з секретами: селезінки, потом, назальним секретом, слизом бронхів.
 - C. Жоден з вказаних варіантів відповіді.
2. **На користь якого з перерахованих патологічних станів свідчить високий титр антитіл до стрептолізину O?**
 - A. Хронічний гломерулонефрит.
 - B. Ревматоїдний артрит.
 - C. Недавно перенесена стрептококова інфекція.
 - D. Системний червоний вовчак.

3. Яке з наведених підтверджень вірно описує механізм проти-вірусної дії інтерферону?
- A. Інтерферон формує покриття поверхні клітин, зашкоджуючи таким чином пенетрації вірусу.
 - B. Інтерферон безпосередньо руйнує вірус в позаклітинному середовищі.
 - C. Інтерферон знищує вірус, який потрапляє в клітину.
 - D. Інтерферон діє через геном клітини, активуючи продукцію противірусних білків.
4. Стрімкий розвиток імунної недостатності при СНІДі обумовлений:
- A. Ураженням CD4-клітин вірусом імунодефіциту
 - B. Приєднанням вторинної інфекції, обумовленої умовно-патогенним збудником
 - C. Знищенням Т-хелперів вірусом імунодефіциту
 - D. Жодним з перерахованих механізмів
 - E. Усіма перерахованими механізмами
5. Визначить можливі шляхи поширення набутого імунодефіциту, обумовленого РНК-вміщуючим ретровірусом.
- A. Статевим шляхом
 - B. Парентеральним шляхом при переливанні цільної крові та окремих її компонентів
 - C. Трансплацентарний від матері плоду
 - D. Жодним з перерахованих шляхів
 - E. Усіма перерахованими шляхами
6. Вкажіть найбільш суттєві клінічні ознаки СНІДу:
- A. Пневмоцистна пневмонія
 - B. Диспепсія, триваюча більше місяця
 - C. Лихоманка, триваюча більше місяця
 - D. Втрата ваги більше, чим на 10%
 - E. Лімфаденопатія
 - F. Жодна з вказаних ознак.

7. Які умовно-патогенні мікроорганізми частіше можуть бути причиною летального кінця при СНІДі?
- A. Цитомегаловіруси
 - B. Вірус Епштейна-Барра
 - C. Вірус простого герпесу
 - D. Гриби кандиду
 - E. Гриби кріптококу
 - F. Токсоплазми
 - G. Пневмоциста карінеї
 - H. Жоден з вказаних збудників
8. Головна роль в захисті новонародженого від інфекції в перші роки життя належить...
- A. IgM.
 - B. IgD.
 - C. IgG.
 - D. IgE.
9. Антирезусний гама-глобулін застосовують...
- A. Для лікування гемолітичної хвороби новонароджених, зв'язаних з резус-несумісністю матері і плоду.
 - B. Для профілактики резус-конфлікту в момент повторних пологів резус-негативним матерям.
 - C. Для лікування стафілококової інфекції, грипу, кашлюка.
10. Які з вказаних структурних елементів вірусу грипу можуть індукувати створення антитіл, які мають виражену захисну дію проти грипу?
- A. Нейрамінідаза.
 - B. Гемаглютинін.
 - C. Нуклеїнова кислота.
 - D. Оболонка.

Вірні відповіді на питання:

1 AB, 2 C, 3 D, 4 AB, 5 ABC, 6 ABCDE, 7 ABCDEFG, 8 C, 9 B, 10 B.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка. - К.: Здоров'я, 2006. - 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
7. Кравченко Е.М. ВИЧ-инфекция и иммунная система: их взаимодействие и последствие / Е.М. Кравченко, В.Н. Иванищев // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология.- 2009, №3(22).- С.23- 28.
8. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.
9. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєва – К.: «Здоров'я», 2004. – 636 с.
10. ВИЧ-инфекция / [Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А.] - СПб., 2004. - 696 с.
11. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция / Бобкова М.Р. — М.: Олимпия Пресс, 2006.-240 с.
12. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни / Шувалова Е.П. - М.: Медицина, 2001.-324 с.
13. Антоняк СМ., Щербинська А.М. Клінічний протокол антире-тровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків / СМ. Антоняк, А.М. Щербинська — «Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні», 2004. - 112 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

**МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ,
ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ**

Неспецифічний імунітет. Першим бар'єром на шляху проникнення збудника хвороби в організм господаря є шкіра і слизова оболонка. Злущення ороговілого епітелію, присутність на шкірі жирних кислот, виділення сальних залоз, функція миготливого епітелію слизових обо-

лонок, наявність лізоциму, інгібіторів розмноження бактерій і вірусів в секретах обумовлюють знищення збудників. Проте головним механізмом захисту є фагоцитоз. При цьому не всі захоплені клітини гинуть, наприклад мікобактерії, бруцели, сальмонели, лістерії можуть не тільки зберігатися у фагоцитах, але і у ряді випадків розмножуються там. Деякі бактерії (капсульні форми пневмококів) взагалі фагоцитуються.

Клітинні механізми несприйнятності поєднуються з гуморальними чинниками. Це — лізоцим, інтерферон, альтернативний шлях активації комплементу. Остання реакція обумовлена бактеріями, вірусами, грибами, ендотоксинами, розвивається безпосередньо після проникнення інфекційного агента.

Специфічний імунітет. Оскільки мікроорганізми мають різноманітні антигенні детермінанти, то в організмі через певний період часу розвивається поліклональна імунна відповідь. При цьому вхідні ворота інфекції і особливості збудника визначають, яка форма імунної реактивності — клітинна або гуморальна — буде реалізована.

Тривалість імунного захисту може бути довічною (кір, кашлюк) або обмеженою (грип). У обох випадках відповідальними за це є довгоживучі клітки імунологічної пам'яті.

Таким чином, в розвитку специфічного антиінфекційного імунітету можна виділити чотири стадії: 1) індукції (аферентну); 2) імунорегуляторну (проліферативну); 3) ефекторну (продуктивну); 4) формування імунологічної пам'яті (табл. 1).

Таблиця 1.

Характеристика стадій антиінфекційного імунітету

(по Н. В. Медуніцину)

Стадії імунітету	Клітини, які беруть участь	Імунологічні процеси
Індукція (аферентна)	антигенпрезентуючі клітки (макрофаги, дендритні клітки, клітини Лангерганса В-лімфоцити та ін.)	Процесинг і презентація антигену
Імунорегуляторна (проліферативна)	Т-хелпери I і II типу, Т-супресори	Активація, диференціювання і взаємодія імунорегуляторних кліток
Ефекторна (продуктивна)	Т-кілери, плазматичні клітини	Диференціювання кліток-попередників в ефекторні клітини, антитілоутворення
Формування імунологічної пам'яті	Т- і В-клітини пам'яті	Накопичення клітин пам'яті

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ БАКТЕРІЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Імунна відповідь при інвазії позаклітинних мікроорганізмів. Імунна відповідь, направлена проти позаклітинних паразитуючих бактерій (стафілококи, стрептококи, клостридії, збудники дифтерії, кишкових інфекцій та ін.), а також деяких крупних вірусів (кору, поліомієліту), переслідує дві мети: елімінацію самих збудників і нейтралізацію їх токсинів.

Більшість збудників позаклітинних бактерійних інфекцій, обумовлюють утворення специфічних антитіл, які зв'язуються з поверхнею бактерій і у присутності комплементу викликають цитотоксичні реакції (бактеріоліз). Крім того, навантажені антитілами або комплементом бактерії легко схильні до фагоцитозу (опсонізація).

Таким чином, *головну протективну роль в імунній відповіді проти бактерійних інфекцій грає гуморальна імунна відповідь, що проявляється синтезом специфічних антитіл, - імуноглобулінів. У реалізації такої відповіді беруть участь В-лімфоцити, Т-хелпери (CD4 Т-лімфоцити) і антиген-презентуючі клітки.*

Специфічні Т-клітинні рецептори (ТКР) здатні розпізнавати чужорідний антиген тільки в комплексі з власними клітинними антигенами головного комплексу гістосумісності (МНС) на поверхні допоміжних антиген-презентуючих клітин (АПК). Професійними АПК організму є макрофаги, дендритні клітки і В-лімфоцити. Їх роль в різних типах імунної відповіді неоднакова. Так, в гуморальній імунній відповіді в основному функцію АПК здійснюють В-лімфоцити. В-лімфоцити здатні розпізнавати антиген в розчині і зв'язувати білкові, полісахаридні і ліпопротеїдні розчинні антигени за допомогою специфічних IgM-рецепторів (а також рецепторів CR1 до C3b-компоненту комплементу, який у свою чергу може бути пов'язаний з мікробом), тоді як CD4 Т-лімфоцити можуть розпізнати тільки короткі пептидні фрагменти білкових антигенів в комплексі з молекулами МНС II класу. Так, щоб Т-лімфоцит розпізнав антиген і активувався, необхідний "процесінг" антиген/МНС II антиген-презентуючою клітиною. При цьому антиген фагоцитується АПК і розщеплюється в кислому середовищі фаголізосоми. Серед фрагментів, що утворилися, йде відбір по здатності комплексуватися з молекулами МНС II, пресинтезованими в ендоплазматичному ретикулумі тієї ж клітини. Спеціальна молекула - шаперон - переносить МНС II всередину ендосоми, де і утворюється її комплекс з пептидом, який далі презентується на мембрані клітини. Комплекс антигенного пептиду з МНС II розпізнається ТКР за участю корецепторної молекули CD4. Причому початковий контакт між АПК і Т-лімфоцитом забезпечується

взаємодією адгезійних молекул B7 і CD28, які грають також роль стимулюючих чинників. Додатковим сигналом активації CD4 Т-лімфоцита служить IL-1 β , що виділяється активованою антиген-презентуючою клітиною. IL-1 β продукується багатьма клітинами організму у відповідь на інфекцію, дію мікробних токсинів, запальних агентів, деяких інших цитокінів, активованих компонентів комплементу і має здатність стимулювати Т- і В-лімфоцити, підвищувати продукцію гепатоцитами гострофазових білків, продукцію і секрецію інших цитокінів різними клітинами, підсилювати клітинну проліферацію.

Після активації в результаті розпізнавання антигену CD4 Т-лімфоцит диференціюється в Т-хелпер (Тх). Причому, при гуморальній формі імунної відповіді, здійснюваній проти позаклітинних інфекційних агентів, спостерігаються реакції запалення в рихлій сполучній тканині. У ній беруть участь базофіли і опасисті клітки, які при активації виділяють інтерлейкін-4 (IL-4). У присутності IL-4 CD4 Т-лімфоцити (Тх0) диференціюються в Т-хелпери 2 типу (Тх2) і починають самі синтезувати IL-4, який є головним чинником зростання Тх2 і В-лімфоцитів. В результаті утворюється клон Тх2, здатних активувати специфічні В-лімфоцити, що зв'язали конкретний антиген, який викликав дану імунну відповідь. При цьому Тх2 розпізнає за допомогою CD4 антиген, що асоціюється з МНС II класу, адгезійними молекулами в даному випадку є CD40L і CD40. Другим сигналом для активації В-лімфоцитів служить IL-4, який виділяється Тх2, а також необхідна присутність на мембрані В-лімфоцитів імуноглобулінового рецептору, пов'язаного з антигеном. Активовані Т-хелпером 2 типу специфічні В-лімфоцити починають посилено продукувати відповідні по специфічності антитіла - імуноглобуліни.

Антитіла можуть брати участь в різних способах елімінації інфекційних агентів: опсонізації бактерій і посилення їх фагоцитозу через FCR і CR1-рецептори фагоцитів; нейтралізації бактерійних екзотоксинів; активації системи комплементу з подальшою дією її мембраноатакуючого комплексу. Крім того, специфічні антитіла класу IgA, присутні на поверхні слизових оболонок (sIgA), перешкоджають колонізації поверхні слизових оболонок бактеріями і беруть участь в нейтралізації їх токсинів.

Формування механізмів саногенеза (одужання) при різних бактерійних інфекціях лежить в основі деяких особливостей імунітету, що виникає протягом таких захворювань.

Так, при бактерійних інфекціях, збудники яких продукують екзотоксин (дифтерія, правець, ботулізм, газова гангрена та ін.) провідну роль у формуванні імунітету грають антитіла, що утворюються в ор-

ганізмі (антитоксини). Взаємодія молекули антитоксину і молекули токсину може приводити до різних результатів:

- блокади рецепторної ділянки молекули токсину і, внаслідок цього, обмеженню фіксації токсину на рецепторах клітин-мішеней;
- прямої нейтралізації каталітичної (ензиматичної, токсичної) ділянки молекули токсину;
- до утворення імунного комплексу з нейтралізацією токсичного, рецепторного і (або) транслокаційних ділянок (субодиниць) токсину. Такі комплекси фагоцитуються і утилізуються клітинами макроорганізму. Проте антитоксичні антитіла не блокують адгезію бактерій на поверхні клітин-мішеней і їх колонізацію. Внаслідок цього, штучний антитоксичний імунітет не створює повного захисту макроорганізму і не запобігає фіксації бактерій на поверхні кліток-мішеней, колонізацію клітин і тканини, розмноження бактерій.

У тих випадках, коли патогномонічні збудники утворюють екзотоксини (правець, дифтерія), антитоксини легко нейтралізують токсичні речовини, проте при первинній інфекції вони можуть синтезуватися надто пізно і не в змозі захистити організм.

При іншій групі бактерійних інфекцій (менінгококова інфекція, кашлюк, легіонеллез та ін.) вирішальна роль належить імунному лізису і фагоцитозу бактерій. IgG, що утворюються при цих захворюваннях ініціюють цілий ряд антитіло-опосередкованих біологічних реакцій:

- а) при фіксації антитіла на поверхні бактерій відбувається активація комплементу по класичному варіанту з утворенням мембраноатакуючого комплексу і подальшим лізисом голих ділянок мембран бактерій;
- б) опсонізація бактерій антитілами з подальшою взаємодією Fc-фрагментів антитіл з Fc-рецепторами макрофагів, що приводить до посилення поглинальної і перетравлюючої активності фагоцита;
- в) комплекс «бактерійний АГ-АТ-С 1,4,2,3В», що утворюється, фіксуються на рецепторах макрофагів до СЗв, що також веде до посилення поглинаючої активності таких комплексів фагоцитами;
- г) нейтралізація антитілами антифагінів, що виділяються бактеріями назовні (це чинники, що перешкоджають утворенню фагоцитами псевдоподій; чинники, що перешкоджають міграції макрофагів) або що входять до складу анатомічних структур бактерій (М-протеїн стрептококів, капсульні речовини пневмококів та ін.).

Таким чином, імунітет, що формується при менінгококовій інфекції, кашлюку, легіонельозі залежить від рівня циркулюючих IgG, вмісту і активності компонентів комплементу, а також від функціонального стану фагоцитів.

Імунна відповідь при інвазії внутріклітинних мікроорганізмів

Внутріклітинні паразити, здатні тривало існувати усередині фагоцитів і навіть розмножуватися в них (туберкульоз, туляремія, бруцельоз, лістеріоз та ін.).

Основними механізмами, що дозволяють бактеріям здійснювати внутріклітинний паразитизм є :

- Блокада фаголізосомального злиття (мікобактерії туберкульозу);
- Резистентність бактерій до дії лізосомальних ферментів (гонококи, стафілококи);
- Здатність бактерій швидко покидати фагосоми після поглинання і тривало перебувати в цитоплазмі (лістерії).

Клітинний імунітет має особливе значення в тих випадках, коли реакції фагоцитозу виявляються неспроможними, унаслідок чого виникає персистенція патогенних бактерій, формується скупчення лімфоїдних кліток і макрофагів (гранулема). Іноді це приводить до неспецифічної стимуляції макрофагів, що обумовлює підвищення резистентності до інших інфекцій. Наприклад, при високому рівні клітинного імунітету проти туберкульозу підвищується стійкість до грибів, простих, бруцел, лістерій.

Отже, для захворювань з тривалим внутріклітинним перебуванням і розмноженням збудника (персистенція) характерне утворення гранулем в ураженій тканині. Такі бактерії стають недоступними для дії антитіл і гуморальних антибактеріальних чинників. Механізм саногенеза і формування імунітету при таких захворюваннях зв'язаний, перш за все, з утворенням цитотоксичних Т-лімфоцитів, які надають кілінг-ефект на клітини-мішені, вміст в них паразитуючих бактерій і маркіровані рецепторами МНС-I, презентуючих антигени цих бактерій.

Основна протективна роль в імунній відповіді, що направлена проти внутріклітинних паразитів (*Micobacterium tuberculosis*, грибів, найпростіших, вірусів), належить клітинним механізмам. Здатність перерахованих мікробів переживати і розмножуватися усередині кліток робить їх захищеними від дії антитіл і системи комплементу. Для елімінації таких мікробів необхідна специфічна клітинно-опосередкована відповідь.

Особливості імунітету при вірусних інфекціях

Цілі імунної відповіді: 1) зупинити проникнення віріонів в клітини, 2) знищити вже інфіковані клітини, щоб понизити розповсюдження вірусу. У зв'язку з цим, при проникненні вірусу в організм розвиваються імунологічні реакції двох типів; 1) направлені проти віріону; 2) що діють на клітину, інфіковану вірусом. Реакції, направлені проти віріону є переважно гуморальними, а реакції, що впливають на клітини, інфіковані вірусом, є клітинними і опосередковані Т-лімфоцитами.

Інтерферон — група цитокінів, які збільшують резистентність клітин до вірусної інфекції, мають антипроліферативний ефект, а також здатні регулювати імунну відповідь. Розрізняють три види інтерферонів: б – продукований лейкоцитами; в – продукується фібробластами і г – продукований Т-лімфоцитами-хелперами 1-го типу. Інтерферон гальмує транскрипцію вірусного геному в клітині-господарі та перешкоджає трансляції вірусної мРНК, що знижує вірусемію і полегшує завершення процесу елімінації збудника різними чинниками специфічного імунітету. У міжклітинному просторі і крові є постійний рівень інтерферону, що забезпечує природну резистентність організму до вірусної інфекції. Після вірусного інфікування організму вже через 1–3 години в міжклітинному просторі і крові збільшується рівень інтерферону.

Нейтралізація вірусу, що перешкоджає його прикріпленню до клітини-мішені; здійснюється антитілами IgG в позаклітинній рідині, IgM в крові і секреторними IgA-антитілами на поверхні слизових оболонок. Імунні комплекси, що містять вірус, можуть зв'язувати комплекс, що сприяє нейтралізації вірусу.

При розповсюдженні вірусу від клітини до клітини або при їх контакті, або в тих випадках коли вірус інтегрується в геном чутливої клітини, на перше місце виходять клітинні імунні реакції за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Оскільки віруси є внутріклітинними паразитами, основну функцію захисту від них виконують клітинні реакції.

Специфічні Т-клітини-кілери з'являються через 2—3 дні після зараження і передують появі віруснейтралізуючих антитіл.

У противірусному імунітеті руйнування клітин, що містять віруси, здійснюється як Т-лімфоцитами, так і, паралельно, активованими макрофагами.

Необхідно відзначити, що збудники, що розмножуються прямо в місці проникнення (грип), мають короткий інкубаційний період, що може бути небезпечним із-за певної інерційності розвитку імунних реакцій, особливо у людей з Т-клітинним імунодефіцитом, що приводить до важкого перебігу захворювання.

Вірусні інфекції, що розповсюджуються гематогенно (поліомієліт, кір, епідемічний паротит, вітряна віспа), можуть елімінуватися гуморальними механізмами, причому дані захворювання, як правило, характеризуються тривалим інкубаційним періодом.

Специфічна протівірусна імунна відповідь здійснюється при інфікуванні організму вірусами і деякими найпростішими (токсоплазма, лістерія), коли антиген локалізується в цитоплазмі інфікованих клітин. Переважно презентацією антигену у такому разі займаються дендритні антиген-презентуючі клітини. Їх походження до цього часу є суперечливим питанням: вони можуть диференціюватися або з окремої клітини-попередника, або із загального попередника моноцитарно-макрофагального ряду. Дендритні клітини містяться в стромі лімфатичних вузлів і селезінки, а також в деяких нелімфоїдних тканинах: у епідермісі шкіри і слизових оболонках повітряноносних шляхів, де вони називаються клітинами Лангерганса, в слизових оболонках шлунково-кишкового і уrogenітального трактів, в інтерстиціальних тканинах серця, нирок та інших органів.

Білковий антиген (наприклад, вірусний капсид) в ході процесингу розщеплюється в протеосомах цитоплазми дендритної клітини, транспортується за допомогою білків-трансмітерів (TAP 1,2) в ендоплазматичну мережу, де утворюється його комплекс з пресинтезованою молекулою МНС I. Цей комплекс потім переноситься через апарат Гольджи на поверхню клітини для презентації CD8 Т-лімфоцитам. Т-клітинні рецептори (ТКР) CD8 цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ або Т-кілери) розпізнають антиген в комплексі з МНС I за допомогою молекули CD8 і адгезійних молекул B7 і CD28. Другим сигналом активації цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) є секреція антиген-презентуючою клітиною ІЛ-1 на підтвердження того, що МНС асоційована з вірусним пептидом. Після активації ЦТЛ починає секретувати ІЛ-2 і експресує рецептори для ІЛ-2, який є головним чинником зростання Т-лімфоцитів. В результаті утворюється клон цитотоксичних лімфоцитів з ТКР, що специфічні для антигена, який викликав дану імунну відповідь. ЦТЛ, після контакту з клітиною-мішенню, швидко вбивають її та відділяються від неї, щоб атакувати наступну мішень. Проте в період, поки ЦТЛ пов'язаний з клітиною-мішенню за участю ТКР, створюються умови фокусування ефекторних молекул, що секретуються лімфоцитом, точно в місці контакту клітин. Цитотоксичні функції CD8 Т-лімфоцитів обумовлені секрецією пресинтезованих цитотоксинів: фрагментинів, що індукують апоптоз в клітині-мішені, і перфоринів, що утворюють пори у клітині-мішені. ЦТЛ також продукують і виділяють:

- **IFN- γ** , що активує макрофаги (фагоцитують наслідки роботи лімфоцитів) і проліферацію T \times 1;
- **IL-2**, чинник зростання T-лімфоцитів (T-кілерів, T \times 1 і T-клітин пам'яті), а також прискорення синтезу МНС і презентацію в комплексі з ними чужорідних антигенів;
- **TNP- α** , що збільшує проникність судин, але при надмірній концентрації що приводить до судинного шоку;
- **TNP- β** (лімфотоксин), що має власний цитотоксичний ефект (приводить до механізму апоптозу).

При T-залежній імунній відповіді В-лімфоцити також виступають як антиген-презентуючі клітини. В-лімфоцити своїми антигенрозпізнаючими рецепторами зв'язуються з антигеном, поглинаючи його. У фагосомі В-лімфоцитів антиген піддається перетравленню. Пептиди, отримані з такого антигену, повертаються на поверхню В-лімфоцитів в асоціації з молекулами гістосумісності класу II (МНС II). Тут вони розпізнаються T-клітинним рецептором, який є на поверхні CD4+ клітки. Це приводить до стимуляції CD4+ лімфоцита (хелпера) і продукції IL-2, IL-4 і IL-5. Інтерлейкіни, що утворилися, стимулюють В-клітинну проліферацію і диференціювання з перетворенням, вресі-ресі, в антитілопродукуючу плазматичну клітину.

Спочатку В-клітки продукують і секретують тільки IgM (перші 4–5 діб після антигенної стимуляції). Потім В-лімфоцити перемикають синтез з IgM на IgG і далі на IgA і IgE (14–16 діб, максимум 21–24 день). Таким чином, при T-залежній імунній відповіді індукується продукція імуноглобулінів всіх класів.

Таким чином, наявність у конкретного індивідуума нормально функціонуючої клітинної ланки імунітету сприятиме обмеженню вірусного захворювання (зрештою – одужанню) за рахунок лізису інфікованих вірусом кліток і, як наслідок, припинення породження інфікованого потомства.

Одужання від гострої вірусної інфекції зазвичай супроводжується формуванням клітин пам'яті і виробленням тривалого імунітету і повторні атаки того ж самого вірусу стають неефективними.

Клінічні прояви, профілактика та лікування грипу

У 1-й день захворювання грипом спостерігається різке підвищення температури, до 38 - 40 $^{\circ}$ C, головний біль, нежить, біль у горлі, може бути сльозотеча, подразнення очей, біль в суглобах. Кашель може з'явитися як в 1-й, так і в 2-й день захворювання. Якщо своєчасно не почати лікування, симптоми посилюються. Тому надто важливо при перших же перерахованих ознаках відразу звернутися до лікаря.

Якщо після підтвердження у хворого наявності вірусу грипу почато правильне лікування, то вже на 2-й - 3-й день стан хворого поліпшується. Як показала практика, при вчасному звертанні до лікаря, хворий видужує протягом 7-9 днів.

Фази розвитку захворювання

Вірус потрапляє в організм людини повітряно-краплинним шляхом або при прямому контакті (через рукостискання, через предмети, грип А(Н1N1). При зараженні вірусом уражується слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. Потім вірус спускається по дихальних шляхах і вражає легеневі тканини. Після цього починають виявлятися симптоми, перераховані вище.

Але ці симптоми можуть не виявлятися *від 24-х до 48-и годин* після зараження. Тому і небезпечний вірус грипу, оскільки заражений, не підозрюючи про те, що він хворий, починає заражати інших людей.

На наступній фазі з'являється віремія, тобто вірус потрапляє в кров і уражає легені.

Причиною смерті унаслідок зараження грипом найчастіше є пневмонія.

Розрізняються наступні симптоми ураження легенів: постійний кашель, висока температура. Звичайно, симптоми і тривалість лікування залежать від стану імунної системи хворого.

Виявити штам вірусу можна тільки лабораторним шляхом.

Підтвердженням випадком інфекції вірусом грипу вважається випадок гострого захворювання людини з лабораторно підтвердженим діагнозом за допомогою спеціальних лабораторних тестів.

Гаданий же випадок інфекції вірусом грипу визначається, якщо:

1. Захворіє гострим респіраторним захворюванням людина, яка була в тісному контакті з хворим з підтвердженим діагнозом грипу.

2. Захворіє гострим респіраторним захворюванням людина, яка знаходилася в тісному контакті з хворими тваринами (характерно для каліфорнійського грипу А (Н1N1).

3. Захворіє гострим респіраторним захворюванням людина, яка подорожувала в місцях де є хворі з підтвердженим діагнозом грипу в останні 7 днів до початку захворювання.

Загальні заходи по профілактиці грипу:

- Уникати близького контакту з людьми, які виглядають хворими, мають прояви температури і кашляють.
- Ретельно і часто мити руки водою з милом.
- Дотримуватися здорового способу життя, включаючи повноцінний сон, вживання здорової їжі, фізичну активність.

Вакцинація. На думку ВООЗ та багатьох провідних вчених, найефективніший захист від всіх інфекційних захворювань - це вакцинація. Попередження грипу за допомогою щеплення залишається першою лінією оборони в нашій боротьбі з цим захворюванням. Протигрипозну вакцинацію зазвичай проводять в період між жовтнем і листопадом. Рекомендується проводити щорічну імунізацію, оскільки було показано, що вакцини попередніх років менш ефективні проти штамів грипу поточного року. Слід також пам'ятати, що імунітет до грипу розвивається протягом двох тижнів після щеплення. Експертами ВООЗ проводиться моніторинг зміни в антигенному складі вірусів, що допомагає модернізувати вакцини для ефективнішого захисту організму від нових вірусів грипу.

Найбільш ефективні і безпечні в даний час є спліт-вакцини - вакцини з розщеплених вірусів, з яких видалені токсини, такі вакцини включають 4 антигени на кожен з трьох типів вірусу грипу. Профілактична ефективність вакцин цього класу коливається в інтервалі від 75 до 96%. Класичним прикладом препаратів цього класу є вакцини «Інфлувак» (Голландія) і «Ваксигрип» (Росія).

Залежно від різних умов, вакцинація дає 70-90% -ну гарантію того, що людина не захворіє грипом. Вакцинація 80% колективу (школярів, співробітників фірми, підприємства) дозволяє понизити захворюваність грипом до нульових значень. Щеплення проти грипу на 50-60% знижують захворюваності всіма ОРЗ.

Погляд, що вакцини перенавантажують імунітет або зовсім пригнічують його, помилковий. Це невірно хоч би тому, що сенс вакцин полягає в стимулюванні імунітету, а не в його придушенні. З іншого боку, щодня з їжею, з диханням і через шкіру в організм людини поступають тисячі антигенів, не рахуючи антигенів, що породжуються самим організмом («неправильні», зайві клітини). Введення 6, 12 або навіть 15 додаткових вакцинних антигенів не грає істотної ролі і, звичайно, не перенавантажує імунну систему.

Противірусні препарати. Окрім вакцин в арсеналі профілактичних і лікувальних засобів є противірусні препарати: гропрінозин, арбидол надають імуномодулюючу, інтерфероногенну і антиоксидантну дію, активну відносно вірусів грипу А і В; рібівірин - синтетичний аналог нуклеозидів з широким спектром активності проти різної ДНК і РНК вірусів.

Озельтамівір (таміфлю) - селективний інгібітор нейрамінідаз вірусів грипу А і В. Застосовується для лікування грипу у дорослих і дітей старше за 12 років. 1 капсула містить 75 мг озельтамівіру. Для лікування грипу таміфлю призначають в дозі 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

Препарати інтерферону. Важливе значення для профілактики грипу і інших вірусних захворювань мають природні лейкоінтерферон і рекомбінантні (віферон, грипферон) інтерферони інтраназально. Всі препарати інтерферону викликають в клітинах синтез протеїнів, які забезпечують антивірусний та імуномодулюючий ефект, направлений на звільнення клітин від вірусів.

Індуктори інтерферону. Для профілактики вірусних захворювань також широко використовуються індуктори інтерферону циклоферон (неовір) 12,5 % р-р 2 мл в/м 2 рази на тиждень № 7, або - аміксин 1 таб. 0,125 р. по схемі: 3 таб. відразу, потім по 1 таб. через день № 7; амізон 1 таб. 0,25 р. (схема та ж), активізуючи вироблення клітинами організму різних видів інтерферону: альфа-, бета-, гама-інтерферонів. Посилене вироблення власного інтерферону забезпечує підвищення протівірусного захисту організму і надає імуномодулюючу дію.

Імуноактивні препарати різних груп, зміцнюючих імунітет: лікопід, поліоксидоній, ІРС-19, імудон, бронхомунал, рибомуніл, імунофан.

Фітотерапія (імунал) і застосування гомеопатичних засобів (грипхель, ангінгель, афлубін).

Методами неспецифічної імунопрофілактики в період епідемії грипу є:

- прийом інтерферону (лаферон, інтерферон людський лейкоцитарний) або його індукторів (неовір, аміксин, циклоферон);
- застосування імуномодуляторів бактерійної природи (IRS-19, рибомуніл, бронхомунал) для передсезонної імуностимуляції;
- хіміопротекція – прийом впродовж всього періоду епідемії ізопринозину (гіпрінозину) або арбідола, аміксина;
- загальнозміцнюючі процедури (гартування, іглорефлексотерапія, вітамінотерапія, адаптогени (ехінацея, елеутерокок, женьшень) мають другорядне значення.

Медикаментозна профілактика грипу

1) аміксин 0,125 г (1 таб.) 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів;
2) арбидол 0,2 г (2 таб.) 1 раз на день протягом 10 – 14 днів;
3) анаферон по 1 таб. 1 раз на день за 30 хв до їди або через 30 хв після їди, розсмоктувати у роті, протягом 1 – 3 місяців – епідемічного сезону.

4) вітамін С по 1 г на добу;

5) ліки-адаптогени – настойку родіоли рожевої, елеутерокока, лимоніка, по 10 краплин 3 рази на день після їди, а також циклоферон по 1 таб. 1 раз на день 3 рази на тиждень або альфа-інтерферон у вигляді мазі для носа протягом від 3 тижнів до 1 місяця.

6) 6) кагоцел призначають 7 денними циклами (2 дні по 2 таблетки в день, потім - перерва 5 днів і ще 2 дні по 2 таблетки в день) протягом 1 місяця.

Вагітним жінкам (починаючи з 14-го тижня вагітності) можна використовувати альфа-інтерферон в супозиторіях по 150000 МО двічі в день протягом п'яти діб.

Екстрена хіміо-профілактика грипу:

- Озельтамівір (таміфлю) - 75 мг 2 рази на добу протягом 5 – 7 днів.
- Гропрінозін – має прямиий антивірусний та імуностимулюючий ефект. Приймають під час піку захворювання з профілактичною метою по 0,5 г (1 таб.) 3 рази на день протягом 7 – 10 днів.
- Арбідол – дія те ж. Приймають під час піку захворювання з профілактичною метою по 0,2 г (2 таб. по 0,1 г) 1 раз на день протягом 10 – 14 днів.

Етіотропна терапія грипу при захворюванні:

- Озельтамівір (таміфлю) - 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.
- Гропрінозін – приймають, починаючи з першої доби грипу з лікувальною метою бажано після їжі, пігулку можна подрібнити, по 1 г (2 таб. по 500 міліграм, добова доза 50 мг/кг маси тіла) 3 - 4 рази на день протягом 5 – 7 днів. Лікування продовжують ще 1 – 2 дні після зникнення симптомів. У важких випадках добову дозу можна збільшити в 2 рази до 100 мг/кг.
- Арбідол – дія те ж. Приймають, починаючи з першої доби грипу по 0,2 г (2 таб. по 0,1 г) 4 рази на день протягом 5 днів.
- Аміксин 0,125 г (1 таб.) 1 раз на день після їжи в 1, 2 та 4-й дні від початку лікування.
- Анаферон в перші 2 години по 1 таб. через кожних 30 хв., потім протягом 1 доби 3 рази на день, з другої доби і далі – по 1 таб. 3 рази на день до повного одужання.

Вітамінотерапія активує гуморальні і клітинні реакції імунітету.

Лікування легких випадків вірусної пневмонії, викликані вірусом грипу противірусними препаратами

1) арбідол 0,2 г. (2 таб.) 4 рази на день після їди протягом 7 – 10 днів

2) інтерферон-альфа або гамма по 1 млн Од внутрішньом'язово щодня протягом 5 днів:

3) тіотріазолін 40 мг (2 мл) в/в струменево або краплинно 1 раз в день 10 днів.

4) аскорбінова кислота 1 г/добу протягом 5 днів.

Арбідол потрібно приймати 4 рази на добу по дві таблетки кожні 6 годин протягом 7-10 днів.

Крім того, як альтернативну схему рекомендують поєднувати альфа і гамма-інтерферони, приймати їх від 2 до 6 разів на день протягом 10 днів. Після перерви в один тиждень повторюється та ж схема лікування.

Для лікування вагітних жінок (починаючи з 14-го тижня вагітності) можна використовувати Інтерферон-альфа в суппозиторіях - по 500000 МО двічі на день (добова доза 1000000 МО) протягом п'яти діб.

Лікування середньо важких і важких випадків вірусної пневмонії.

У лікуванні грипу, який перебігає з середньою тяжкістю, рекомендують комбінувати кагоцел і арбидол.

У перший день від початку хвороби потрібно приймати кагоцел по дві таблетки 3 рази на день, наступні три дні - по одній таблетці 3 рази на день.

Арбидол потрібно приймати 4 рази на добу по дві таблетки кожні 6 годин протягом 7-10 днів.

Застосовувати альфа- і гамма-інтерферон по тій же схемі, яка описана вище.

Можна також застосовувати інгаверін - добова доза 90 мг один раз в день протягом п'яти днів, таміфлю - по 75 мг два рази на день протягом п'яти днів. Препарати необхідно приймати в перші дні хвороби.

Для лікування вагітних жінок (починаючи з 14-го тижня вагітності) можна використовувати альфа-інтерферони в суппозиторіях по 500000 МО двічі в день протягом п'яти діб. Потім необхідна підтримуюча терапія по 150000 МО двічі в день по двічі в тиждень протягом 3 тижнів.

Рекомендації по лікуванню хворих з важкими формами грипу, ускладненого пневмонією, за наявності вираженого лейкоцитозу, що супроводжується токсикогенною зерністістю нейтрофілів:

1) Інтерферон-альфа і бета по 1 млн ОД в/м'яз 1 раз на день протягом 5 днів;

2) Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВІГ) безпечні в плані перенесення вірусних інфекцій, містять достатню кількість IgG, відповідального за нейтралізацію вірусів, з активністю Fc-фрагмента. ВІГ вводять в добовій дозі 400 мг/кг в/в краплинно або інфузійно по 1 мл/кг/год через день 3 рази.

Застосовують інтраглобін – ВІГ, що містить в 1 мл 50 мг IgG і близько 2,5 мг IgA.

Пентаглобін – ВІГ, збагачений IgM і що містить: IgM - 6 мг, IgG - 38 мг, IgA - 6 мг в 1 мл. Застосовують дорослим 0,4 мл/кг/час, далі 0,2 мл/кг до 15 мл/кг/год протягом 72 годин - 5 мл/кг 3 дні, при необхідності - повторний курс. Октагам - ВІГ містить в 1 мл 50 мг білків плазми, з

них - 95% IgG; менше 100 мкг IgA, і менше 100 мкг IgM. Близький до нативного IgG плазми крові, присутні всі субкласи IgG.

3) Імуноглобулін людський нормальний для в/м'язового застосування призначають по 6 мл (2 ампули) через день 3 рази.

4) Преднізолон по 60 – 90 мг в/в краплинно і всередину в таблетках щодня протягом 3-х днів, потім поступово зменшити дозу і відмінити препарат.

5) Цефтріаксон по 1,0 в/в або в/м'язово протягом 5 – 7 днів відповідно до Наказу МОЗ України № 122.

Особливості імунітету при бактерійних інфекціях, що мають первинно-хронічний перебіг

Другий механізм клітинно-опосередкованої імунної відповіді – хронічне запалення. Воно розвивається на патогени, що розвиваються усередині вакуолей кліток (деякі бактерії, мікобактерії - збудники туберкульозу і прокази, деякі найпростіші, - лейшманія). Презентацію антигену здійснюють в основному макрофаги в асоціації з МНС II класу. Процесінг антигену відбувається також, як при гуморальній імунній відповіді - у візигулярній фракції. Активовані антиген-презентуючі клітини CD4 Т-лімфоцити (Тх0) диференціюються в Т-хелпери 1 типу за участю ІЛ-2. Диференціювання Тх0 саме в цьому напрямі визначається присутністю ІЛ-2, що продукується активованими макрофагами, і ІFN, що продукується натуральними кілерами, активованими в ранню фазу відповіді на внутріклітинні паразитуючі збудники. В результаті утворюється клон специфічних Тх1, що активують систему мононуклеарних фагоцитів. Макрофаги отримують від Тх1 два сигнали активації: ІFN секритується Тх1 і діє через специфічний рецептор, а другий сигнал виходить від мембранозв'язаної форми TNF або секретованої TN. Хоча всі макрофаги мають рецептори для ІFN, активуватися при контактах з Тх1 будуть, в першу чергу, інфіковані макрофаги, що несуть на мембрані ТКР, що розпізнає антиген .

Отже, ефекторним механізмом при такій формі імунної відповіді є скупчення привертнутих у вогнище макрофагів. Причому, може відбуватися злиття частини клітин між собою з утворенням гігантської багатоядерної синцитіальної структури, внаслідок чого об'єднуються метаболічні апарати макрофагів, збільшується продукція активних форм кисню і лізосомальних ферментів. Якщо і це не допомагає знищити збудника, використовується інший механізм знешкодження патогена: ізоляція. За допомогою фібробластів формується фіброзна сумка (гранулема), яка може просочуватися солями кальцію. Гранулема є невід'ємною рисою хронічного запалення при персистуванні інфекції.

Будь-яка форма імунної відповіді починається з розпізнавання чужорідного антигену, тобто його пов'язання із специфічним рецептором на мембрані зрілого лімфоцита. Такі специфічні рецептори існують на лімфоцитах до зустрічі з антигеном. Величезну їх різноманітність забезпечує широкий репертуар клонів лімфоцитів і можливість розпізнати будь-який чужорідний антиген. Специфічне розпізнавання і скріплення антигену з антиген-розпізнаючим рецептором спричиняє активацію лімфоцита, яка виявляється його посиленою проліферацією (клональною експансією), тобто накопиченням клона антиген-специфічних лімфоцитів, і подальшим диференціюванням лімфоцитів з придбанням ними ефекторних функцій. Результатом ефекторної фази імунної відповіді є елімінація антигену за участю активованих лімфоцитів, їх продуктів, а також інших клітин і механізмів неспецифічного захисту, що залучаються лімфоцитами в імунну відповідь: фагоцитуючих клітин, натуральних кілерів, системи комплементу.

Особливості імунітету при грибкових захворюваннях

Особливості протигрибкового імунітету залежать від морфологічних властивостей грибків (розміри клітин, форма), складності їх антигенного складу, мінливості залежно від умов існування, форми і стадії мікозу.

Більшість грибків відносяться до вільноживучих організмів і лише деякі з них здатні викликати захворювання. Більш того, для виникнення захворювання у людини, інфікованої грибами, необхідною умовою є наявність у нього імунодефіциту по поліморфноядерних лейкоцитах, Т-лімфоцитах, СЗ компоненту комплементу. Функціональними дефектами лейкоцитів є їх нездатність утворювати псевдоподії (синдром «ледачих лейкоцитів»), нездатність формувати фаголізосоми (синдром Чедіака-Хигасі), порушення здатності до продукції активних форм кисню, що забезпечують переварювання мікроба. Дефіцит по СЗ також веде до зниження активності фагоцитів. І, нарешті, найчастіше мікози у людини виникають при низькій продукції Т-лімфоцитів (Т-супресорів і Т-хелперів).

Формування імунітету пов'язують з відновленням функціональної активності поліморфно-ядерних лейкоцитів і посиленою продукцією Т-лімфоцитів.

Специфічні антитіла утворюються лише при деяких формах глибоких мікозів. Вважають, що вони не приймають участі в механізмах захисту, будучи свідками імунної перебудови організму.

Профілактика і лікування грибкових інфекцій

Дріжджові і цвілеві гриби входять до числа десяти найчастіше патогенів, що виявляються, в клініках. Близько 7 % лихоманок неясного генезу в стаціонарі і до 50 % у онкогематології обумовлені грибами. У Україні, де відсутні епідемічні вогнища особливо небезпечних грибкових інфекцій, провідне місце в структурі микотичної патології займають умовно патогенні гриби.

Збудниками мікозів людини є різні дріжджеподібні (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) і цвілеві (*Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucor* spp.) гриби.

Кандидоз може розвиватися як ендогенне і екзогенне захворювання. Тому що патогенність *Candida* невисока, переважно розвиваються ендогенні форми на фоні ослаблення захисних сил організму.

З сучасних позицій розглядають два принципово різних механізми патогенезу кандидозу: інвазивний і неінвазивний кандидоз. **Інвазивний кандидоз** обумовлений проникненням нитчастої форми гриба *Candida* в тканини макроорганізму з розвитком системного кандидозу з ураженням вісцеральних органів. **Неінвазивний кандидоз** реалізується без трансформації гриба в нитчасту форму за рахунок проліферації його в просвіті полого резорбуючого органу – кишки або на поверхні шкіри і слизових оболонок. У патогенезі кандидозу грає роль розвиток і поглиблення дисбіозу і мікст-інфекцій в просвіті кишки, на поверхні шкіри і слизових оболонок, резорбція продуктів аномальної ферментації живильних речовин і метаболітів грибів.

У розвитку рецидивуючого кандидозу грають роль як неповна ерадикація грибків із слизової оболонки, так і реінфекція, екзогенна або ендогенна.

Класифікація кандидозу по глибині ураження:

- поверхневий кандидоз з ураженням слизової оболонки порожнини рота, глотки, стравоходу, товстої кишки, піхви;
- поверхневий інвазивний кандидоз з розповсюдженням інфекції за межі базальної мембрани, але без ураження паренхіми органів;
- глибокий кандидоз - ураження паренхіматозних органів і нервової системи.
- Клінічні форми кандидозу відрізняються великим різноманіттям, основними з них є: кандидоз шкіри, нігтьових валиків і нігтів, слизової оболонки рота, геніталій, дихальних шляхів і вуха, травного тракту, кандидозний менінгіт, кандидозний ендокардит, перикардит, міокардит; кандидозний тромбофлебіт; кандидозний остеомієліт, артрит, медіастиніт; внутрішньоче-

ревні абсцеси, перитоніт, абсцеси селезінки, печінки, підшлункової залози асоційовані з *Candida spp.*; кандидозний ендoftальміт; кандидемія і гострий гемобластозний кандидоз.

Слід зазначити, що при кандидозі може вражатися практично будь-який орган. Найчастіше вражаються легені, головний мозок, очеревина, печінка, селезінка. Тому при виявленні кандидемії обов'язкове додаткове обстеження для виявлення вогнищ дисемінації (комп'ютерна томографія органів черевної порожнини, офтальмоскопія з розширенням зіниці та ін.).

Клінічні і лабораторні ознаки кандидозу:

- клінічні і гістологічні ознаки грибкових інфекцій;
- гіпертермія, резистентна до антибіотиків широкого спектру дії;
- позитивна серологічна реакція.
- багатофокусна колонізація *Candida* у хворих, що мають чинники ризику;
- виділення грибів роду *Candida* з крові та інших стерильних анатомічних зон;
- виявлення грибового ендoftальміту;
- чинники ризику інвазивного кандидоза:
- тривала антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру дії;
- виділення *Candida spp.* з двох і більш анатомічних зон;
- проведення програмного гемодіалізу;
- багатократні трансфузії компонентів і препаратів крові;
- тривале знаходження в відділенні інтенсивної терапії;
- катетеризація венозних судин;
- тривала катетеризація сечового міхура;
- парентеральне харчування, особливе застосування жирових емульсій;
- зондове ентеральне харчування;
- операції на органах черевної порожнини, особливо з приводу перфорацій порожнистих органів і гострого панкреатиту;
- опіки II-III ступеня,
- важкі черепномозкові травми, поєднані травми;
- важкі інфекції (сепсис, перитоніт інтраабдомінальні абсцеси);
- імуносупресивні стани (цукровий діабет, застосування імунодепресантів, тривале лікування кортикостероїдами, хіміо- і променева терапія пухлин, ВІЛ-інфекція);
- діарея або виражений мукозит.

Лікування мікозів. У даний час існує 4 групи протигрибкових препаратів наступної дії: антибіотики, піримідинові похідні, азоли та інші.

Амфотерицин В. Найбільш широкий спектр протигрибкової активності властивий полієновому антибіотику - Амфотерицину В. Он є стандартом при лікуванні інвазивних мікозів, але відрізняється високою токсичністю. Доза препарату, що рекомендується, - 0,5-1 мг/добу протягом 10-14 днів. Мають ряд переваг ліпід-асоційовані форми Амфотерицину. Парентеральне введення Амфотерицину В використовують лише у випадках інфекції грибами, не чутливими до флуконазолу, зокрема *C. krusei* і *C. glabrata* і при аспергілезі.

Ністатин мало всмоктується в кишку і не виводиться парентерально. Спектр його застосування обмежується призначенням при орофарингеальному кандидозі, поверхневому кандидозі стравоходу, неінвазивному кандидозі кишечника.

Антимікотики групи піримідину мають обмежений спектр протигрибкової активності.

Похіднімі азолов є імідазоли (клотримазол, міконазол, кетоконазол) і тріазоли 1-го покоління (флуконазол, ітраконазол) і 2-го покоління - похідні флуконазолу (воріконазол, равуконазол) і похідні ітраконазола (позаконазол і альбаконазол). Препаратам цієї групи властиві широкий спектр активності, простота в застосуванні, обмежена токсичність, що робить їх препаратами вибору для лікування інвазивних мікозів.

Флуконазол. Профілактична доза флуконазола, складає 50-400 мг/добу (у середньому 6 мг/кг/добу).

б) Воріконазол. Основною відмінністю воріконазолу від його попередника, флуконазолу є ширший спектр антифунгальної активності. Воріконазол блокує синтез ферменту 14а-деметилази, пов'язаного з продукцією ергостабілу – важливого компоненту мембрани клітини грибів. Призначають воріконазол у дозі 0,2 – 0,4 г/добу, всередину або в/в, краплинно.

Равуконазол має хімічну структуру, схожу з флуконазолом і воріконазолом. Має широкий спектр активності, включаючи полірезистентні штами. Активний відносно *Candida spp.*, включаючи *C. krusei* і *C. glabrata*, а також *Scedosporium spp.*, *Aspergillus spp.* і *Cryptococcus neoformans*. Равуконазол призначають в дозі 5 і 10 мг/кг/добу.

Тербінафін (ламізил) - препарат з широким спектром дії, активний відносно дерматофітів, цвілі (у тому числі і аспергіл), диморфних грибів, з первинною фунгіцидною дією і дуже високою активністю при системних мікозах. Тербінафін призначають в дозі 250 мг в день протягом 4 тижнів.

Кетоконазол (низорал) у дозі 200 - 400 мг на добу приводить до очищення слизових оболонок від нальотів молочниці протягом 24 - 72 годин. Усунення шкірних пошкоджень вимагає 2 - 9 тижнів. Випускають в пігулках по 200 мг.

Інтраконазол (інтрунгар) в концентрації в 100 разів меншою чим кетоконазол пригнічує включення 14С-ацетата в ергостерії клітин гриба, чим досягається фунгіцидна або фунгістатична дія. Активність препарату показана при інфекціях, викликаних *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* при різних шляхах зараження. Інтраконазол добре проникає і розподіляється в органах і тканинах, де його концентрація в 2-5 разів вище за рівень в плазмі. Препарат застосовується для лікування поверхневих системних мікозів. Інтраконазол призначають по 100 мг щодня протягом 15 днів.

Ітраконазол (орунгал) інгібує синтез ергостерину клітинної мембрани грибів, що обумовлює протигрибковий ефект препарату. Ітраконазол активний відносно *Candida albicans*, інших видів роду *Candida*, *Aspergillus spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофітов і дрожжеподібних грибів, в т.ч. *Fonsecaea spp.*, *Histoplasma spp.*, *Pseudallescheria boydii* і *Penicillium marneffeii*. Призначають при оральному кандидозі по 100 мг 1 раз/сут протягом 15 днів, при вульвовагінальному кандидозі по 200 мг 1 раз/сут протягом 3 днів, при поверхневому кандидозі по 100 мг 1 раз/сут протягом 7 днів, при ураженні висококератинізованих зон шкіри, таких як грона рук і стопи, призначають додаткове лікування по 100 мг/сут протягом 15 днів.

Позаконазол є похідним ітраконазола. Препарат має дуже низьку розчинність у воді, в даний час він доступний тільки у формі для прийому всередину. Позаконазол відрізняється широким спектром активності. Має високу активність відносно дріжджів, включаючи *Candida spp.* і *Cryptococcus neoformans*, а також більшості міцеліальних збудників мікозів, зокрема полірезистентних *Scedosporium* і *Fusarium spp.* Важливою особливістю позаконазола є його відмінна від більшості інших антимікотиків активність проти збудників зигомікозів – *Rhizopus*, *Mucor* і *Absidia spp.*

Альбаконазол характеризується широким спектром активності *in vitro*, діє проти *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* і *Paecilomyces spp.*

Ехінокандіни є новим класом антимікотиків з відмінним від інших антимікотиків механізмом дії, пов'язаним з блокадою синтезу 1,3- β -D-глюкана, – важливого структурного і функціонального компоненту клітинної стінки грибів. У зв'язку з тим що 1,3- β -D-глюкан відсутній

в організмі людини, ехінокандини мають дуже хорошу переносимість з мінімальною кількістю небажаних явищ.

Каспофунгін – напівсинтетичний водорозчинний ліпопептид, що отримується при ферментації продуктів життєдіяльності гриба *Glarea lozoyensis*. Каспофунгін проявляє фунгіцидну активність проти *Candida spp.*, включаючи резистентні (*C. krusei*) і з пониженою чутливістю (*C. glabrata*) до азолів, або резистентні до Амфотерицину В (*C. lusitanae*) штами. Каспофунгін не активний відносно *Cryptococcus neoformans*, фунгістатично діє на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* і *A. Terreus*. Каспофунгін призначають в дозі 70 мг в перший день, потім – 50 мг на добу.

Мікафунгін є синтетичним препаратом, що отримується при хімічній переробці продуктів життєдіяльності гриба *Coleophoma empedri*. Має широкий спектр активності *in vitro*, який включає *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, зокрема резистентні до азолів і Амфотерицину В штами. Активний відносно *Aspergillus spp.*, хоча і не надає на них фунгіцидної дії. Як і все ехінокандини, мікафунгін не активний проти *Cryptococcus*, *Fusarium* і *Trichosporon spp.*

Анідулафунгін має спектр активності, схожий з каспофунгінном і мікафунгінном. Має високу активністю *in vitro* відносно *Candida spp.*, включаючи штами, резистентні до флуконазолу і ітраконазолу, менш активний проти *C. famata* і *C. parapsilosis*. Відносно *Aspergillus spp.* анідулафунгін активніший, ніж ітраконазол і Амфотерицин В.

Ентеральне лікування доцільно поєднувати з місцевим застосуванням протигрибкових мазей і рідин. Не зважаючи на позитивний ефект, який спостерігається впродовж всього курсу лікування і у найближчій після його завершення терміни, відміна препарату призводить до поступових рецидивів грибкових уражень. Тому схеми лікування хворих хронічним кандидозом індивідуальні.

При проведенні тривалої антибактеріальної терапії потрібна профілактика грибкових інфекцій. Профілактичним препаратом, що широко застосовується є ністатин. Проте він ефективний для профілактики кандидозу тільки в просвіті кишечника. Системна абсорбція його не перевищує 3-5%. Тому препаратами вибору слід вважати препарати з групи тріазолів (флуконазол, ітраконазол), що призначаються одноразово в ударних дозах.

У профілактиці кандидозу у осіб, страждаючих важкими захворюваннями, які розглядаються як сприяючі чинники (цукровий діабет імунодефіцитні стани), ефективні тільки системні азольні препарати і Амфотерицин. При виборі системного антимікотика слід віддавати перевагу тріазолам: флуконазолу і ітраконазолу.

При лікуванні вагітних жінок місцеві антими́котики за свідченнями можна призначати тільки в II і III триместрах. Системні антими́котики при вагітності не рекомендуються.

Особливості імунітету при протозойних захворюваннях

Для збудників протозойних інфекцій характерна надзвичайна різноманітність антигенного складу. Особливості обумовлені внутріклітинною локалізацією збудників, мінливістю їх поверхневих антигенів, наявністю антигенів, загальних з антигенами клітин людини, імуносупресивними властивостями паразитів. До того ж більшість цих збудників мають досить складний механізм життєвого циклу, що ще більш утрудняє імунний захист. До цього слід додати ту обставину, що самі збудники наділені імуносупресорною дією, а також те, що при даних патологічних процесах реалізується виражений поліклональний мітогенний ефект, що виснажує захисні можливості імунної системи, не формуючи резистентності.

При протозойних захворюваннях можуть утворюватися IgM і IgG, але специфічність їх у край низка унаслідок їх утворення в результаті поліклональної активації В-лімфоцитів і антигенної мінливості паразитів.

Одужання настає при активації Т-лімфоцитів (T_c, T_h). Повноцінний постінфекційний імунітет формується дуже рідко.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ ГЛИСТОВИХ ІНВАЗІЯХ

Глистові інвазії (аскаридоз, трихіноз) сприяють стимуляції синтезу IgE. На місці проникнення збудника утворюється інфільтрат, що складається з еозинофілів, базофілів і тучних клітин. В деяких випадках паразитичним хробакам вдається уникнути розпізнавання завдяки шару перехресно-реагуючих антигенів з організмом господаря.

Індукція специфічних імунних реакцій при інфекціях може бути причиною формування імунопатологічних станів (алергічні, автоімунні реакції та імунологічна недостатність).

Так, при раптовому вивільненні великих кількостей антигенів в результаті загибелі мікроорганізмів в сенсibilізованому організмі утворюються імунні комплекси, що викликають автоімунні гломерулонефрити. Це ускладнює перебіг стрептококових, пневмококових і стафілококових ін'єкцій. Токсичні імунні комплекси можуть утворюватися і при персистуючих вірусних інфекціях. Особливо чітко це виявляється при гострому вірусному гепатиті А, коли загибель гепатоцитів проявляється типовими клінічними симптомами, співпадаючими з початком імунної

відповіді. Поява антитіл в надлишку антигена приводить до утворення токсичних імунних комплексів, а виникнення імунних комплексів в надлишку антитіл при руйнуванні інфікованих кліток приводить до елімінації збудника.

Більшість глистових інвазій супроводжуються алергічними реакціями, частіше імунокомплексними (тип III) або клітинними (тип IV). Зустрічаються такі atopічні реакції (тип I) при аскаридозі, кропив'янці і бронхіальній астмі.

Автоімунні реакції часто супроводжують інфекційні захворювання. Класичним прикладом їх є ураження суглобів і ендокарду при ревматизмі, що викликається, як відомо, β -гемолітичним стрептококом. У їх реалізації беруть участь декілька механізмів: модифікація власних антигенів збудниками або їх токсинами, наявність перехресно-реагуючих антигенів між господарем і мікроорганізмом, інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти в геном господаря, модифікація білків клітини-мішені білковими структурами вірусів, що проникли в неї.

Імунологічна недостатність, особливо по Т-ланці, практично завжди супроводжує бактерійні, вірусні, грибові і паразитарні захворювання. Ці стани можуть бути скороминущими або викликати серйозну патологію, виявлятися негайно або відстрочено, коли інфекція давно перенесена, супроводжуватися різноманітною клінічною картиною (часті ОРЗ, грип) або протікати безсимптомно, виражаючись в хронізації інфекційних процесів. При гострих, особливо вірусних, інфекціях можливе катастрофічне ослаблення імунної реактивності, при хронічних (малярія) відбувається більш сповільнене функціональне виснаження імунної системи.

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГЕЛЬМІНТОЗІВ

Пірантел застосовується по 1 пігулці 3 рази на день протягом одного дня (за два тижні повторити лікування).

Вермокс - по 1 пігулці 2 рази на день протягом трьох днів (за два тижні повторити).

Декаріс - по 1 пігулці на ніч, за два тижні ще одну пігулку на ніч. Найменшим достатньо пів пігулки на прийом.

При деяких видах гельмінтів (гострики) застосовуються лікувальні клізми (50-100 г) з настоєм часнику, приготованим безпосередньо перед введенням. 2-3 г (1-3 часточки залежно від величини і ступеня свіжості) роздрібленого часнику залити 50-100 г гарячого молока, настояти 15-20 хв, процідити і в остудженому вигляді ввести в клізмі на ніч.

Строге дотримання санітарно-гігієнічного режиму. Дотримання епідеміологічного режиму: коротка стрижка нігтів і догляд за ними,

миття рук з милом перед їжею і після відвідин туалету. Ретельне миття овочів і фруктів перед вживанням, боротьба з мухами. Вологе прибирання житлових приміщень. Проведення протиглистового лікування всіх наявних в сім'ї тварин (кішки, собаки). Пройти обстеження і профілактичне протиглистоє лікування всім членам сім'ї.

МЕХАНІЗМИ ВИСЛИЗАННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ ВІД ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Багато патогенних мікроорганізмів в процесі еволюції паразитизму придбали чинники стратегії, що дозволяють їм подолати дію захисних механізмів господаря.

Деякі мікроорганізми, ймовірно, для того, щоб відхилитися від небажаних контактів з фагоцитуючими клітинами, прикріплюються до поверхні зовнішніх слизових покривів тіла і заселяють їх. Так, поверхня слизового епітелію служить місцем перебування у людини гонококів, холерних вібріонів, збудників кашлюку, а також таких найпростіших, як лямблії, трихомонади, і *Candida albicans* - представника патогенних грибів. Функцію захисту на слизових оболонках виконує секреторний IgA, який перешкоджає адгезії і розмноженню збудників шляхом блокади поверхневих антигенів. Проте деякі бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) секретують ферменти, які вибірково руйнують секреторний IgA.

Інші збудники, що селяться в тканинах господаря, намагаються уникнути поглинання фагоцитуючими клітинами. Так, полісахаридна капсула оберігає пневмококів від взаємодії з рецепторами фагоцитуючих клітин, що утрудняє адгезію. Іноді в капсулі містяться речовини, які і у разі адгезії мікробів до фагоцитів ефективно інгібують фагоцитоз. Деякі бактерії секретують коагулазу, яка викликає утворення навколо бактерії захисного шару фібрину, або токсини, що вбивають фагоцити.

Захисні механізми господаря в таких випадках засновані на специфічності і різноманітності антитіл. Циркулюючі в крові антитіла здатні нейтралізувати антифагоцитарні продукти бактерій та інші екзотоксини шляхом приєднання поблизу активного центру токсину і стереохімічного блокування його взаємодії з субстратом. У комплексі з антитілами токсин втрачає здібність до дифузії в тканинах і може стати об'єктом фагоцитозу. Зв'язуючись з поверхнею мікробів, антитіла не тільки не дозволяють їм уникнути фагоцитозу, але і полегшують (шляхом опсонізації) їх поглинання поліморфноядерними лейкоцитами і макрофагами.

Деякі збудники інфекційних захворювань намагаються уникнути дії імунної системи організму, пристосувавшись жити і розмножуватися усередині самих фагоцитів. В цьому випадку мікроби не тільки не уникають захоплення цими клітками, але, проникнувши в організм, навіть спрямовуються до тканинних гістіоцитів або виділяють хемотактичні чинники, що привертають фагоцити. Не виключена можливість, що деякі з них, не чекаючи фагоцитозу, самі проникають в клітини типу макрофагів. Внутріклітинне паразитування мікроорганізмів може здійснюватися різними способами. Деякі рикетсії, найпростіші (*Trypanosoma cruzi*) уникають загибелі, знаходячись не в травній вакуолі (фагосомі), а прямо в цитоплазмі інфікованої клітини. Цей спосіб заснований на тому, що лізосоми не здатні спорожнити свій вміст від паразита, не відокремленого мембраною від клітинних структур, що привело б до пошкодження і загибелі самої клітини.

Деякі мікроби (мікобактерії, хламідії, токсоплазми) інгібують злиття фагосом, в яких вони знаходяться, з лізосомами. Інші пристосовуються до бактерицидних речовин і протеолітичних ферментів лізосом. Мікобактерії мають оболонку, резистентну до лізосомальних ферментів, а також продукують ряд ферментів, нейтралізуючих реактивні кисневі радикали фагоцитів. Лейшманії секретують протеази, що інактивують лізосомальні ферменти. Деякі бактерії продукують екзотоксини, що отримали назву лейкоцидини, які викликають дезінтеграцію лізосом усередині макрофагів, що веде до руйнування клітинної органели і до загибелі кліток.

Багато з внутріклітинно паразитуючих бактерій, найпростіших і вірусів усередині макрофагів по-різному інтерферують з складною системою внутріклітинної трансдукції сигналів. Викликане ними порушення взаємозв'язків між протеїніназами, фосфоліпазами та іншими молекулами внутріклітинних вторинних месенджерів приводить до інактивації макрофагів. При цьому знижується переробка (процесинг) захоплених антигенів, експресія антигенів гістосумісності МНС II, презентація антигену, продукція цитокінів, страждають і захисні функції макрофагів.

У людей, інфікованих плазмодіями або трипаносомами, а також мікобактеріями, було описано появу "супресивних" макрофагів, що секретують цитокін, який інгібував і секрецію ІЛ-2, і експресію рецепторів до ІЛ-2 на Т-лімфоцитах. Існування мікробів в клітках типу макрофагів, як правило, приводить до розвитку поліморфних захворювань, часто з гострою стадією, але з характерним тривалим персистуванням збудника, з чергуванням періодів відносного благополуччя і загострень. Так захворювання, що викликаються мікобактеріями (туберкульоз,

проказа), характеризуються дуже високим ступенем інфікованості і низькою частотою розвитку у інфікованих клінічно вираженого захворювання. Тоді як інфіковані *Mycobacterium tuberculosis* складають одну третину всього населення земної кулі, хвороба розвивається лише у незначного числа з них.

У деяких осіб хвороба розвивається відразу ж після інфікування, тоді як у інших вона може зберігатися в субклінічному стані персистенції впродовж багатьох років і навіть десятиліть їх життя до моменту її клінічного прояву. Проте паразити, нечутливі до мікробіцидних чинників макрофагів (або ті, що поселилися в яких-небудь інших клітинах), далеко не завжди мають стійкість до активніших фагоцитів - полінуклеарів (у нейтрофілах можуть тривало зберігатися і розмножуватися тільки менінгококи і гонококи, але і це є суперечливим). Мікробу, що знаходиться усередині живої клітини, поліморфноядерні лейкоцити безпечні: на власну клітину, покриту непошкодженою оболонкою, вони не діють. Але після руйнування клітини-господаря навколо неї скупчуються нейтрофіли і активно фагоцитують збудника. Для внутріклітинних паразитів безпечні не тільки фагоцити, але і гуморальні чинники захисту організму: специфічні антитіла не проникають в заражену клітину. Для лікарської практики особливо важливо, що таким мікробам не особливо загрожують і деякі лікарські речовини, зокрема антибіотики. І хоча деякі з них все ж таки можуть проходити крізь клітинні мембрани, радикальна терапія інфекцій, що викликаються внутріклітинними паразитами, залишається важким завданням.

З імунологічної точки зору вірусні інфекції відрізняються від інших (протозойних, бактерійних) тим, що генетична інформація вірусу тісно зв'язується з геномом інвазованої клітини. Віруси не мають власних механізмів для синтезу білків і реплікації і використовують для цього відповідні механізми клітини господаря. Тому з погляду існування виду вірусу вигідна тривала його персистенція в організмі господаря. Багато вірусів захищено від дії імунологічних механізмів у випадках, коли вони розмножуються в недоступній для лімфоцитів тканині. Такі віруси взагалі не індукують імунну відповідь. Це так звані повільні віруси, що розвиваються в мозку, і викликають інфекції з дуже тривалим інкубаційним періодом. При обумовлених цими вірусами інфекціях (скрепі) імунітет не виникає зовсім: не виявлено ні антитіл, ні клітинного імунітету. Ці віруси не чутливі і до інтерферону. Віруси, що розмножуються в ороговілому епідермісі, також не піддаються тиску механізмів імунного захисту, оскільки лімфоцити і антитіла не можуть туди проникати.

«Латентні» віруси здатні тривало (роками і десятиліттями) зберігатися в організмі, залишаючись усередині клітин і не виходячи за їх межі (наприклад, герпес симплекс, вірус Епштейна-Барра). При таких інфекціях, як і при внутріклітинному паразитуванні бактерій, протягом десятків років чергуються періоди латентності без явних проявів і повторні запалення, що викликають клінічні симптоми. Дуже часто віруси і безпосередньо впливають на здійснення механізмів імунного захисту. Так, геном аденовірусів кодує білок, що перешкоджає транскрипції і трансляції молекул МНС I, які грають істотну роль у противірусній імунній відповіді. Інший продукт гена аденовіруса може зв'язуватися безпосередньо з МНС I в клітинах і перешкоджати їх експресії на клітинних мембранах. Це приводить, відповідно, до зниження експресії молекул МНС I на поверхні клітин і оберігає інфіковані клітини від атаки цитотоксичними Т-лімфоцитами. Герпес-віруси теж здатні знижувати експресію антигенів МНС I і II класів, а також адгезійних молекул ICAM-1 і LFA-3, що беруть участь в первинному закріпленні імунокомпетентних клітин з іншими (антиген-презентуючими клітинами, інфікованими клітинами). Риновіруси зв'язуються з ICAM-1 на епітеліальних клітинах, використовуючи ці адгезійні молекули як власні рецептори.

А цитомегаловірус людини стимулює створення макрофагами цитокінів, а вони - гемаглютиніну, за допомогою якого вірус прикріплюється до клітини, і нейрамінідазу, що звільняє новоутворені вірусні частинки від поверхневих сіалових кислот зараженої клітини. Поступові зміни антигенних властивостей гемаглютиніну відбуваються в результаті точкових мутацій вірусного генома (антигенний дрейф), тоді як значні зміни виникають в результаті обміну генетичним матеріалом з іншими вірусами інших господарів (антигенний шифт). Коли антигенна специфічність гемаглютиніну змінюється настільки, що придбаний в минулу епідемію імунітет стане неефективним, починається нова епідемія грипу. Деякі віруси в ході антигенних варіацій утворюють набір квазівидів з білками мутантів, які не пізнаються цитотоксичними лімфоцитами, або взагалі не транспортуються з цитозоля в позаклітинний простір.

Такі паразити як найпростіші і гельмінти також виробили в процесі еволюції вельми складні способи захисту від численних механізмів імунітету. Серед них дуже поширена зміна антигенного складу паразита в процесі онтогенезу. Яйця, личинки і дорослі особини ряду гельмінтів представляють значні антигенні відмінності і це вигідно паразитові, оскільки з переходом до нової стадії його розвитку якийсь час не спрацьовує механізм специфічного захисту, що існує в організмі господаря, необхідно його перебудовувати і доповнювати. Наприклад, в зовнішньому шарі покривів дорослих паразитів не залишиться анти-

генів, щорозпізнаються антитілами, специфічними по відношенню до попередніх стадій розвитку паразита.

Антигенні варіації використовують для уникнення згубної дії анти-тіл *Trypanosoma brucei* і деякі види *Plasmodium*. Велике значення мають процеси мімікрії - покриття поверхні паразита антигенами господаря. Наприклад, дорослі шистосоми мають рецептори для Fc-фрагмента імуноглобулінів господаря. Навіть специфічний IgE нешкідливий для такого паразита, оскільки Fc-фрагмент, через який до нього приєднуються еозинофіли, виявляється зайнятий. Більш того, шистосоми можуть швидко викликати відділення Fab-фрагментів від Fc-фрагмента, причому Fab-фрагменти, що відокремилися, надають сильну супресивну дію, зокрема пригнічують залежну від IgE цитотоксичність макрофагів по відношенню до шистосом *in vitro*. Фрагмент Fc залишається прикріпленим до паразита, продовжуючи сприяти мімікрії. Окрім імуноглобулінів паразити здатні сорбувати на своїй мембрані інші антигени господаря: гліколіпіди і глікопротеїни еритроцитів, молекули МНС, що також сприяє маскуванню паразита і порушує ефективну дію механізмів імунітету.

Паразитуючі внутріклітинні найпростіші, також як і бактерії, блокують нормальні механізми знищення таких мікробів макрофагами. *Toxoplasma gondii*, наприклад, пригнічує злиття фагосом з лізосомами, якимсь способом "вбудовувавши" уздовж мембрани фагосоми мітохондрії клітки-господаря. *Trypanosoma cruzi* вивільняється з фагосоми в цитоплазму, а *Leishmania* оточені електроннощільним матеріалом, який, мабуть, захищає їх від "дихального вибуху". Макрофаги проте можуть знищувати цих паразитів, якщо будуть активовані лімфокінами (IFN), які продукують Т-лімфоцити. Більшість паразитарних інфекцій (втім, як і багато інших) супроводжуються імунодепресією. Деякі гельмінти здібні до поліклональної активації В-лімфоцитів, продукуючих IgE, що дає перевагу паразитові і відповідно ослабляє імунітет господаря: високі концентрації неспецифічного IgE, зв'язуючись з тучними клітинами, можуть витіснити специфічні до паразита молекули IgE і тим самим понизити можливість активації тучних клітин специфічним антигеном. Інші виділяють чинники, які можуть викликати зрушення співвідношення Тх1/Тх2 клітин-хелперів в напрямі, сприятливого для виживання збудника. Крайнім випадком вторгнення паразитів у функціонування імунної системи є використання деякими з них (головним чином трипаносоматидами) імунорегуляторних білків господаря - цитокінів - як власних ростових чинників.

Обирані паразитичними організмами стратегії протидії імунній системі господаря не менш численні, складні і дотепні, ніж власне ме-

ханізми захисту від них. Саме ці стратегії і дозволяють інфекційним агентам не тільки виживати, але деколи і процвітати в організмі.

ІМУНОЛОГІЧНІ (СЕРОЛОГІЧНІ) МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Серологічні реакції застосовують в двох напрямках:

- Виявлення з діагностичною метою антитіл в сироватці крові обстежуваного за наявністю набору відомих антигенів. Як антигени застосовують суспензії мікроорганізмів, інактивовані хімічними або фізичними методами, або використовують діагностикуми, що представляють фракції мікроорганізму. Як правило, результати серологічної діагностики отримують при дослідженні парних сироваток крові хворих, узятих в перші дні хвороби і через певні проміжки часу від початку захворювання.
- Визначення родової, видової і типової приналежності мікроорганізму або його антигенів з відомими імунними сироватками. Імунні сироватки повинні містити антитіла у високому титрі і бути строго специфічними. У лабораторній практиці застосовують серологічні реакції, засновані на прямій взаємодії антигену з антитілом (аглотинація, преципітація) і опосередковані реакції (реакція непрямой гемаглотинації, реакція скріплення комплекменту), а також реакції з використанням мічених антитіл або антигенів (імуноферментний, радіоімунний аналіз, метод флюоресуючих антитіл).

Реакція аглотинації застосовується в лабораторній практиці для ідентифікації виділених мікроорганізмів або для виявлення специфічних антитіл в сироватці крові. Механізм реакції заснований на взаємодії детермінантних груп антигену з активними центрами імуноглобуліну в електролітному середовищі.

Реакція преципітації. Феномен преципітації полягає у взаємодії дрібнодисперсних антигенів (преципітиногенів) з відповідними антитілами (преципітинами) і утворенням преципітату. Постановку реакції преципітації здійснюють двома методами: у рідкому середовищі - за типом реакції флокуляції, кільцепреципітації або в щільному середовищі в агарі (гелі). Реакцію преципітації застосовують в двох цілях: виявлення антигенів по відомій імунній сироватці, або антитіл з використанням відомих антигенів. Існує багато варіантів постановок реакції, але найчастіше використовують наступні методики: реакція преципітації в гелі по Оухтерлоні, радіальна імунодифузія по Манчині, реакція імуноелектрофорезу, реакція флокуляції, кільцепреципітації.

Реакція скріплення комплементу (РСК) використовується для лабораторної діагностики венеричних захворювань, рикетсіозів, вірусних інфекцій (грип, кір, кліщовий енцефаліт та ін.) і ґрунтується на здатності комплементу зв'язуватися з комплексом антиген+антитіло. Комплемент адсорбується на Fc-фрагменті імуноглобулінів G і M. Реакція протікає в дві фази. Перша фаза - взаємодія антигену і антитіла. Як матеріал, що містить антитіла, використовується досліджувана сироватка, до якої додається відомий антиген. До цієї системи додають стандартний комплемент і інкубують при 37 °С протягом однієї години.

Друга фаза - виявлення результатів реакції за допомогою індикаторної гемолітичної системи (еритроцити барана і гемолітична сироватка кролика, що містить гемолізину до еритроцитів барана). До суміші антиген + антитіло + комплемент (1-а фаза) додають індикаторну систему і знов інкубують при 37 °С протягом 30 - 60 хв, після чого оцінюють результати реакції. Руйнування еритроцитів відбувається у разі приєднання до гемолітичної системи комплементу.

Реакція непрямой гемаглютинації (РНГА). РНГА застосовують в двох варіантах: з відомими антигеном для виявлення антитіл або з відомими антитілами для виявлення антигену. Ця реакція специфічна і застосовують її для діагностики захворювань, що викликані бактеріями і рикетсіями. Для постановки РНГА використовують еритроцитарні діагностичні, приготовані шляхом адсорбції на еритроцитах антигенів або антитіл залежно від мети дослідження. У позитивних випадках ступінь аглютинації еритроцитів відзначають плюсами.

Реакція гемаглютинації (РГА) і реакція гальмування гемаглютинації (РГГА) В основі РГА лежить здатність еритроцитів склеюватися при адсорбції на них певних антигенів. Як досліджуваний матеріал при гемаглютинації використовують алантоїсну, амніотичну рідину, суспензію хоріоалантоїсних оболонок курячих ембріонів, суспензії і екстракти з культур або органів тварин, заражених вірусами, нативний інфекційний матеріал. РГА не є серологічною, оскільки відбувається без участі імунної сироватки і використовується для вибору робочого розведення антигену для постановки РГГА або наявності антигену (вірусу) в досліджуваному матеріалі (наприклад, при грипі). У реакції використовуються еритроцити тварин, птахів, людини I (0) групи крові. При позитивному результаті РГА дослідження продовжують, визначаючи тип виділеного вірусу за допомогою реакції гальмування гемаглютинації типоспецифічними сироватками.

РГГА заснована на властивості антисироватки пригнічувати вірусну гемаглютинацію, оскільки нейтралізований специфічними антитілами вірус втрачає здатність аглютинувати еритроцити.

Реакція імунофлуоресценції (РІФ). РІФ заснована на з'єднанні антигенів бактерій, рикетсій і вірусів із специфічними антитілами, міченими флуоресцируючими фарбниками (флуоресцеїнізотіоціанат, родамін, В-ізотіоціаніт, лісатинродамін В-200, сульфохлорид та ін.), що мають реакційно-здатні групи (сульфохлорид, ізотіоціанит та ін.). Ці групи з'єднуються з вільними аміногрупами молекул антитіл, які не втрачають при обробці флуорохромом специфічної спорідненості до відповідного антигену. Комплекси антиген-антитіло, що утворилися, стають добре видимими структурами, що яскраво світяться, під люмінесцентним мікроскопом. З допомогою РІФ можна виявляти невеликі кількості бактерійних і вірусних антигенів.

Імуноферментний аналіз (ІФА) використовується для виявлення антигенів за допомогою відповідних ним антитіл, кон'югованих з ферментом-міткою. Після з'єднання антигену з міченою ферментом імуною сироваткою в суміш додають субстрат і хромоген. Субстрат розщеплюється ферментом, а його продукти деградації викликають хімічну модифікацію хромогену. При цьому хромоген міняє свій колір - інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості молекул антигену і антитіл, що зв'язалися. ІФА застосовують для діагностики захворювань, викликаних вірусними і бактерійними збудниками.

ДИНАМІКА ЛЕЙКО- ТА ІМУНОГРАМ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

При розвитку імунопатологічних станів одночасно відбуваються специфічні і неспецифічні зміни імуноної реактивності, причому другі в кількісному плані завжди переважають і розвиваються у ряді випадків більш прискорено. Особливо демонстративно це відбувається при розвитку запалення.

Запальний процес має характерні клінічні етапи, що супроводжуються виразними зрушеннями на імунограмі: а) інкубаційний період; б) стадію продрому; в) поява і розвиток клінічної картини захворювання; г) максимальний розвиток процесу; д) криза захворювання; е) закінчення клінічних проявів хвороби; ж) реконвалесценцію; з) одужання або перехід захворювання в хронічний перебіг (де потрібно розділити фази ремісії і загострення процесу).

Схема таких змін в динаміці стадій запального процесу для ряду показників імунограми приведена на рисунку 1. Наявність або відсутність в імунограмі зрушень показників, характерних для відповідної стадії запального процесу, може служити основою для прогнозування перебігу захворювання і корекції лікувальних заходів.

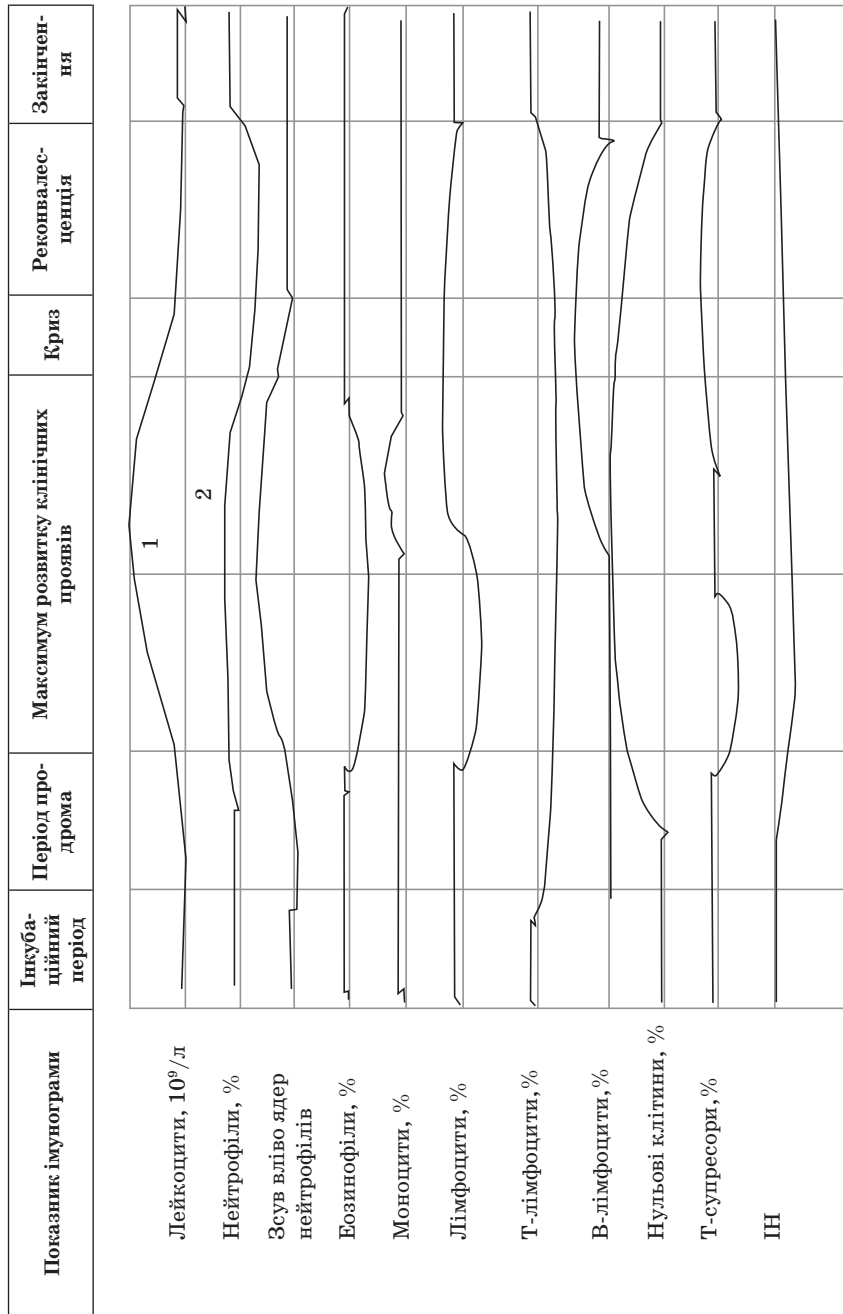


Рисунок 1. Схема динаміки основних показників імунограми при гострому запальному процесі (Лебедев К.А. Иммунология в клинической практике, 1996). 1 - в нормі (прямі горизонтальні лінії); 2 - при запаленні (хвилясті лінії).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

У *інкубаційному періоді* зміни імунограми мінімальні, лише в кінці періоду падає відсоток Т-клітин.

У стадії *продрома* відбувається помірне зменшення відсотка еозинофілів, зниження відносної і абсолютної кількості базофілів, відсотка Т-клітин і збільшення рівня нульових лімфоцитів.

Стадія розгорненої клінічної картини характеризується максимальними значеннями лейкоцитозу, збільшенням рівня моноцитів, в середині стадії або ближче до кінця відсоток нейтрофілів нормалізується або знижується за рахунок збільшення відносного числа лімфоцитів. Зрушення формули вліво залишається тим самим або збільшується за рахунок появи юних форм, що і є свідомством активації імунної системи. У разі наростання інтоксикації знижується фагоцитарна активність нейтрофілів.

Украй несприятливою ознакою є подальше зниження кількості Т-клітин і нуклеарів. Також прогностично несприятливим є посилення зрушення лейкоцитарної формули вліво, збільшення кількості юних форм нейтрофілів з продовженням зростання лейкопенії, з підвищенням вмісту Т-супресорів відносно до Т-хелперів, при зниженні фагоцитарної активності нейтрофілів. Подібні стани виникають при високій патогенності причинного збудника.

В таблиці 2 представлена динаміка змін показників імунограми в перші три доби розвитку гострої пневмонії бактерійного походження в порівнянні з імунограмою тієї ж пацієнтки через 2 міс. після закінчення захворювання.

Таблиця 2.

**Динаміка показників імунограми в період розвитку пневмонії бактерійного походження. (Лебедев К.А. Імунологія в клінічній практиці, 1996).
Де ІН – індекс навантаження (пояснення див. у тексті)**

жінка 42 років	Лейк.	Б	Е	М	Ю	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Те	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
1-а доба	7,9	0	0.	3	0	4	69	24	50	9	41	48	2.	31	35	1,8	10
2-а доба	11,0	0	0	2	0	6	76	16	54	6	40	50	4.	38	29	0,9	9
3-а доба	12,2	0	0.	3	0	9	70	18	49	8	43	45	4.	21	27	1,0	11
5-а доба	14,0	0	0	9	0	7	60	24	58	5	37	45	13	9.	15	1,6	20
7-а доба	8,9	0	3	12	1.	8	45	31	60	10	30	48	12	12	35	1,9	35
13 доба	6,1	0	2	5	0	3	60	30	70	12	28	50	20	30	20	2,7	26
пневмонії																	
Через 2 міс.	6,5	0	4	3	0	3	66	24	69	10	21	58	11	40	21	3,0	8

У стадії *кризи захворювання* з подальшим одужанням спостерігається нормалізація вмісту еозинофілів, збільшення відсотка В-клітин, зростання рівня Т-супресорів відносно до Т-хелперів з відновлення пониженої кількості Т-клітин і нормалізація нуклеарів. У загальному

аналізі крові спостерігається зниження загального числа лейкоцитів з нормалізацією зрушення ядерної формули нейтрофілів із зменшенням юних форм на фоні збереження високого відносного вмісту лімфоцитів. Сприятливий перебіг відновного періоду ілюструється імунограмою на 7-у добу розвитку пневмонії (Табл. 3.).

Стадія переходу процесу в млявий підгострий перебіг супроводжується зниженням рівня еозинофілів. Одночасно спостерігається тривала відсутність відновлення кількості Т-лімфоцитів і кілерів, тенденція до збільшення числа моноцитів при лімфопенії, стійке зрушення вліво при омолоджуванні незрілих форм нейтрофілів, низька активність фагоцитозу нейтрофілів при високій або пониженій адгезивній активності цих клітин. На рисунку 3 представлена імунограма, що характеризує затяжний перебіг пневмонії на фоні цукрового діабету. Хвора знаходилася у ВРІТ з приводу діабетичної коми. На 8-у добу у неї розвинулася двостороння пневмонія. На фоні антибіотикотерапії через 10 діб відмічено поліпшення, підтверджене динамікою імунограми. Проте ще через 3 доби на імунограмі пацієнтки відмічені несприятливі тенденції в розвитку завершуючої стадії процесу. Клінічне одужання хворої затягнулося на 15 діб.

Таблиця 3.

Імунограма, що характеризує затяжний перебіг пневмонії на фоні цукрового діабету. (Лебедев К.А. Імунологія в клінічній практиці, 1996)

жінка 58 років	Лейк.	Б	Е	М	П	С	Лімф.	Т-л.	В-л.	О-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
8-а доба	8,1	0	0.	4	4	74	18	53	8	39	47	6	41	20	1,2	12
18-а доба	9,2	0	3	15	3	61	18	43	10	47	42	1	12	30	0,9	18
21-а доба	6,3	0	1.	17	3	54	25	47	11	42	42	5	15	31	3,9	40

Стадія реконвалесценції при закінченні одужання. Провідним критерієм незавершеності процесу є зниження кількості Т-клітин і підвищений вміст нульових лімфоцитів. Підтвердженням реконвалесценції є збільшення змісту В-клітин.

Якщо на даній стадії перевести пацієнта на звичайний повний режим навантаження, відмінити всі лікувальні заходи, то може виникнути або нове загострення захворювання з клінічними симптомами, або, що значно частіше, буде сформований хронічний процес на фоні різної по тривалості ремісії захворювання. Завданням клініциста на цьому етапі захворювання є диференціація повного одужання і переходу захворювання в стадію реконвалесценції (при зникненні у пацієнта клінічних проявів захворювання). Аналіз імунограми, особливо знятої в динаміці процесу, допоможе лікареві виявити час закінчення запального процесу, що дозволить визначити терміни припинення лікувальних заходів.

Хронічний запальний процес у фазі ремісії характеризується істотним зниженням імунологічної регуляції, високою лабільністю імунограми, часто з виходженням її параметрів за межі нормальних значень.

Показником імунограми, вказуючим на наявність клінічної ремісії хронічного процесу, є істотно понижений в порівнянні з нормою здорової людини індекс навантаження (ІН). Індексом навантаження (ІН) є співвідношення Е-РОЛ/Е-РОН в серії тестів навантажень, наприклад після 30 хв. інкубації лімфоцитів при 37оС або після інкубації з теофіліном. Для дорослих людей середнього віку значення ІН, менші 2. Наявність зрушення ІН як без клінічних проявів, так і в їх присутності указує на факт високосинхронізованої активної роботи імунної системи без урахування місця прикладання цієї роботи. Тому зниження ІН можна виявити при будь-якому хронічному або незавершеному гострому процесі. Наприклад, понижений ІН може в рівній мірі указувати на наявність і продовження хронічного холециститу і тонзиліту, якщо вони були в анамнезі у даного пацієнта. Проте при відновленні у пацієнта на фоні клінічного здоров'я ІН до норми можна з великою часткою упевненості говорити про припинення у нього всіх хронічних запальних процесів.

В таблиці 4 приведена імунограма пацієнтки з хронічним тонзилітом, обтяженим частими ГРЗ (більше 6 захворювань в рік), отримана через 36 днів після закінчення чергової ангіни та на тлі повного клінічного здоров'я. Дана імунограма характеризується пониженим значенням ІН, що указує на наявність у жінки перебігаючого хронічного процесу у стадії ремісії, не зважаючи на картину клінічного здоров'я. У імунограмі на рис. 4 можна відзначити високий рівень Т-супресорів, майже рівний відсотку Т-хелперів, що у здорових людей зустрічається украй рідко.

Таблиця 4.

Імунограма пацієнтки з хронічним тонзилітом, обтяженим частими ГРЗ (більше 6 захворювань в рік), отримана через 36 днів після закінчення чергової ангіни та після 2 років профілактики на фоні повного клінічного здоров'я (Лебедев К.А. Імунологія в клінічній практиці, 1996)

жінка 32 років	Лейк.	Б	Е	М	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
Ремісія	4,2	1	2	3	1	69	24	76	10	14	40	36	36	-	1,2	7
Через 2 роки (Практично здорова)	5,1	0	1	2	0	70	27	68	14	18	50	18	30	22	3,2	10

При *хронічному запальному процесі у фазі загострення* спостерігається наступна закономірність. Переважна більшість зрушень показників імунограми в цьому випадку подібна до зрушень, що виявляються при гострому запальному процесі, хоча найчастіше вони виражені менш

різко. При слабкому запаленні виразність імунодефіцитності знижується, при значному — підвищується. Дуже високі значення імунних показників є несприятливим прогнозом.

При слабкому загостренні хронічного процесу ІН залишається на тому ж рівні, на якому і підтримується протягом всього загострення. Якщо ж загострення достатнє інтенсивне, ІН підвищується до значень, характерних для норми, або навіть перевищує рівень, що зазвичай є у здорових людей. Дуже високі цифри ІН - ознака несприятлива, що свідчить про важкий перебіг процесу загострення на фоні пониженої опірності організму. Зміни імунограми при хронічному процесі у фазу загострення представлені в табл. 5. Перша імунограма знята у пацієнтки в розпал важкого загострення хронічного обструктивного захворювання легенів, друга – після лікування, при виписці її з клініки в задовільному випадку.

Таблиця 5.

Зміни імунограми при хронічному процесі у фазу загострення
(Лебедев К.А. Імунологія в клінічній практиці, 1996).
Де ІН - індекс навантаження (пояснення див. у тексті)

жінка 67 років	Лейк.	Б	Е	М	Ю	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
ХОЗЛ																	
загострення	9,5	0	3	8	1	4	49	35	55	9	36	30	25	14	30	3,2	27
При виписці з клініки	6,7	1	3	4	0	1	68	23	60	20	20	50	10	41	33	1,6	16

При загостренні хронічного запального процесу не спостерігається зниження кількості еозинофілів в крові на початку загострення і нормалізація показника в кінці, що пояснюється частою присутністю при хронічному процесі алергічного компоненту. При загостренні хронічного процесу частіше і більш стійко зростає ШОЕ, ніж при гострому процесі. При загостренні хронічного процесу зростання рівня В-лімфоцитів відмічається на більш ранніх етапах і досягає набагато вищих значень, ніж при гострому процесі.

Класифікація імунограм при інфекційному запаленні

К.А. Лебедевим і С.Д. Понякіною (1996 р.) приводиться наступна класифікація імунограм і гемограм при запаленні.

1. Нейтрофільний і лімфоцитарний тип — це класичний тип з вираженою нейтрофільною і лімфоцитарною фазами. Він найчастіше зустрічається при гнійно-септичних захворюваннях (рожа, мікробна пневмонія та ін.).

2. Нейтрофільний тип — на початку розгорненої клінічної картини спостерігається максимально розширена в часі нейтрофільна фаза, яка переходить в лимфоцитарну, невиражену і лише на етапі одужання.

3. Лімфоцитарний тип. В даному випадку нейтрофільна фаза скорочена до мінімуму, вона слабо виражена, виявляється в продромі, основний час займає лимфоцитарна фаза. Вказана фаза характерна для ряду вірусних інфекцій, пригноблюючих нейтрофільний паросток крові (кір, грип). При цьому існує декілька варіантів зрушень показників гемограми.

Еозинофілія частіше виявляється на ранніх етапах хвороби, характеризує наявність в патогенезі хвороби алергії, супроводжує посилення продукції IgE, як, наприклад, при туберкульозі і шистоматозі.

Моноцитоз — тривале виражене підвищення числа моноцитів, що захоплює основний період захворювання. Характерний для патологічних процесів з вираженою продуктивною фазою за наявності гіперчутливості до туберкульозної палички та ін.

Моноцитопенія характерна для процесів з невираженою продуктивною фазою запалення, як при стрептококовій ангіні.

Плазмоцитоз виражається в появі в гемограмі значного числа плазматичних клітин. Зазвичай цей феномен спостерігається при гострих запальних захворюваннях з подразненням лімфоїдної системи, наприклад при корі.

Різка збільшення ШОЕ.

Співвідношення Тх/Тс, рівне або менше 1 (при підвищеній кількості Т-супресорів). Протягом ряду запальних процесів число Т-супресорів збільшується до цифр, що перевищують кількість Т-хелперів (наприклад, кір). При подібних захворюваннях зниження співвідношення Тх/Тс до значень, менших 1, вельми часта ознака, яка в основному не корелює з тяжкістю процесу, і лише дуже різке зниження даного співвідношення може свідчити про тяжкість захворювання (порівняєте з динамікою даного співвідношення при класичному перебігу запалення, коли будь-яке зниження співвідношення Тх/Тс до цифр, менших 1, свідчить про важкий перебіг процесу).

Співвідношення Тх/Тс, більше максимального значення норми (понад 5). Є ряд патологій, при яких на відміну від класичної динаміки імунограми протягом всього запального процесу є підвищене співвідношення Тх/Тс за рахунок зменшення числа Т-супресорів. Це найбільш характерний для ряду аутоімунних захворювань, наприклад саркоїдозу.

Збільшення вмісту імуноглобулінів. Деякі запальні захворювання характеризуються істотним підвищенням в крові рівня сумарних імуно-

глобулінів або їх окремих субкласів. Прикладом такого захворювання може служити вірусний гепатит.

Слабка реакція імунограми на запальний процес. У імунограмі, що слабо реагує, зрушення показників класичного аналізу крові практично відсутні, і лише ряд знов введених в лейкограму параметрів указує на процес, що йде. Це в першу чергу зниження відносної кількості Т-лімфоцитів, підвищення рівня нульових кліток, зниження ІН. Імунограми, що характеризуються подібними зрушеннями, зустрічаються при захворюваннях всіх типів, коли є «стертий» їх перебіг.

Особливості імунограми при деяких запальних хворобах

При виділенні від хворих синегнійної палички, протей, епідермального стафілокока відмічається в основному зниження рівня В-клітин, Т-клітин і регуляторних субпопуляцій останніх. При висіванні кишкової палички, золотистого стафілокока окрім дефіциту В-клітин патогномічною виявилася гіперпродукція імуноглобулінів класів М і А. Приведені дані обґрунтовують припущення, що виражений дефіцит основних ланок імунної системи сприяє розмноженню у вогнищі інфекції патогенних збудників, тоді як благополучніший стан імунної реактивності у пацієнта обумовлює накопичення непатогенної мікрофлори.

Така ж закономірність простежувалася і у жінок з гострими запальними захворюваннями придатків матки. При виділенні умовнопатогенної мікрофлори ведучим з'явилося зниження функціональної активності і кількості Т-лімфоцитів, надмірний вміст лізоциму. Поеднання умовнопатогенної флори з гонококом супроводжувалося надлишком лізоциму, придушенням реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) і активацією поглинальної функції нейтрофілів. Нарешті, умовнопатогенні збудники і кампілобактерії зумовили інгібіцію РБТЛ, зменшення рівня Т-клітин і гіперпродукцію IgM.

При холециститі характер імунних порушень принципово інший. Він виражається гіперпродукцією імуноглобулінів основних класів і дефіцитом кількості Т-клітин, у міру обтяження процесу ступінь пошкоджень також зростає.

При неспецифічному цервіциті, який є іншим прикладом неспецифічної інфекції, у хворих відмічається зниження рівня Т-клітин, В-лімфоцитів і надмірна продукція IgA мінімального першого ступеня, тобто в наявності дисбаланс імунної системи. Гнійна інфекція м'яких тканин обумовлює переважну зміну інших маркерних показників — РБТЛ (ФГА); патологічний процес супресує функціональну активність Т-клітин, збільшує вміст В-лімфоцитів і пригнічує кількість Т-хелперів.

При пієлонефриті калькульозний і некалькульозний його варіанти обумовлюють принципово іншу форму імунних розладів. Так, в першому випадку зміни стосуються Т- і фагоцитарної ланки, при другому — Т- і В-імунних механізмів.

Специфічна інфекція — вірусний гепатит А приводить до диференційованої реакції з боку імунної системи залежно від тяжкості захворювання і наявності або відсутності гастроудоденіту. При атипівій безжовтяничній і легкій формі в спектрі дії патологічного процесу значаться Т-клітини, їх регуляторні субпопуляції і В-лімфоцити, при середньоважкій і важкій — ті ж клітини і натуральні кілери.

При кампілобактерному дисбіоценозі спостерігається стимуляція В-клітин і падіння вмісту Т-супресорів і Т-хелперів. Важко сказати, що є первинним. Або формування певних імунних розладів обумовлює розвиток дисбіоза, або дисбіоз визначає характер імунних порушень.

При носійстві патогенних стафілококів на слизовій оболонці носа ведучим виявився дефіцит концентрації IgG, загальних лімфоцитів і Т-клітин 2-го ступеня. У пацієнтів з апендектомією формула міняється, відображаючи зниження продукції IgG, надмірну кількість IgM і дефіцит загальних лімфоцитів.

Імунні зміни у часто хворіючих дітей. При дослідженні клітинних і гуморальних параметрів імунітету у часто хворіючих дітей виявляються досить однотипні відхилення від нормальних значень. В основному відмічається падіння вмісту загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зменшення концентрації секреторного IgA, низька активність лізоциму в носовому секреті, зниження інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів. Проте залежно від наявності супутньої патології виявляються певні особливості імунних розладів при аналізі їх формули.

Так, у часто хворіючих дітей без супутньої патології і з алергією переважно страждає клітинна ланка імунітету, виражаючись в зниженні кількості Т-хелперів, активних Т-клітин і Т-супресорів. У дітей з хворобами ЛОР-органів і тубінфікованих формується дисбаланс Т-ланки імунітету, оскільки одночасно відмічається падіння кількості Т-хелперів і активних Т-лімфоцитів і збільшення рівня Т-супресорів.

При поєднанні захворювання ЛОР-органів і алергії відбувається зниження числа Т-хелперів, Т-активних лімфоцитів і гіперпродукція IgM. Нарешті, у дітей з надмірною масою тіла формула імунних порушень міняється принципово: зменшується кількість загальних Т-кліток і IgA.

ВІЛ ІНФЕКЦІЯ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ, ІМУНОДІАГНОСТИКА, ІМУНОКОРЕКЦІЯ

ВІЛ-інфекція - хвороба, що викликається ретровірусом, уражує клітини імунної, нервової та інших систем і органів людини. Для неї характерна тривалий хронічний прогресуючий перебіг, що завершується розвитком СНІДу і супроводжуваних його опортуністичних захворювань.

Етіологія. ВІЛ відноситься до підродини лентивірусів сімейства ретровірусів. Відомо два типи вірусу: ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Обидва типи вірусу мають схожу структуру. В той же час вони мають відмінності — по молекулярній масі білків і деяким додатковим генам.

Морфологія збудника. Особливістю ретровірусів є наявність зворотної транскриптази (РНК-залежна ДНК-полімераза або ревертаза) у складі генома. У зв'язку з наявністю ферменту сімейство і отримало свою назву (від англ. retro - назад).

Повна вірусна частинка має сферичну форму діаметром 100-120 нм. Віріон складається з *серцевини (ядро, нуклеокапсид)*, *оточеною зовнішньою мембраною (суперкапсид)*, і *матриксу (основний вміст)*. Ядро включає геном, внутрішні білки р7 і р9 і ферменти — зворотну транскриптазу і ендонуклеазу.

Нуклеокапсид має циліндрову або конічну форму і утворений білками р18 і р24. Геном утворюють дві нитки РНК, зв'язані білками р6 і р7. Білок р17 створює прошарок (матрикс) між ядром і зовнішньою оболонкою.

Зовнішня мембрана, або суперкапсид, складається з двошарової ліпідної оболонки, пронизаної 72 глікопротеїновими шпильками. У складі кожної шпильки — 3 пари глікопротеїнів gp41 і gp120. Глікопротеїни gp 120 локалізовані у виступаючій частині шпильки і взаємодіють з молекулами CD4 на мембранах клітин.

Основні механізми взаємодії ВІЛ і кліток-мішеней. Життєвий цикл ВІЛ (період від зараження клітки-мішені до утворення інфекційного вірусного потомства) можна розділити на наступні етапи:

- приєднання вірусу до рецепторів клітини: білок gp120 ВІЛ взаємодіє з CD4-рецептором і ССК5/СХСК4-корекцептором;
- зміна конформації поверхневих білків ВІЛ і злиття мембран;
- «роздягання вірусу»: вірусна РНК звільняється від білків капсиду і нуклеокапсиду;
- зворотна транскрипція вірусною РНК за участю ферменту ВІЛ-зворотної транскриптази: утворюється ДНК двухланцюгова - копія вірусного генома;

- міграція (транслокація) ДНК в ядро клітини;
- інтеграція ДНК в хромосому ДНК клітини за участю ферменту ВІЛ-інтегрази; інтегрована ДНК отримує назву провірусної ДНК;
- транскрипція провірусної ДНК за участю клітинного ферменту РНК-полімерази;
- транспорт мРНК ВІЛ з ядра в цитоплазму;
- синтез вірусних білків за участю клітинних ферментів;
- транспорт вірусних білків до місця збірки, упаковка і збірка нових віріонів;
- відбрунькування і дозрівання вірусних частинок за участю ферменту ВІЛ-протеази.

Клітини-мішені. ВІЛ має тропність до певних типів клітин, що обумовлене наявністю на поверхні клітин-мішеней рецептора для даного вірусу. Рецепторну функцію можуть виконувати різні структури (ліганди), вуглеводні компоненти білків і ліпідів.

Рецептори, незалежно від біохімічної будови, мають загальну структурну характеристику: *складаються з трьох ділянок*: позаклітинної, внутрішньо-мембранної і зануреної в цитоплазму.

У 1984 р. стало відомо, що молекула CD4 є головним і необхідним рецептором для ВІЛ-1 і ВІЛ-2. CD4 — це глікопротеїд по своїй будові, що має гомології з певними ділянками імуноглобулінів. Аналогічні гомології має і білок вірусу gp120, що і визначає його тропність. Рецептори CD4 на своїй поверхні містять наступні клітки: CD4+-лімфоцити, CD8+-лімфоцити, дендритні клітини, моноцити, еозинофіли, мегакаріоцити, нейрони, мікроглії, сперматозоїди.

Хемокіни і їх роль в патогенезі ВІЛ-інфекції. Зовнішня клітинна мембрана може мати декілька рецепторів для різних типів вірусу, але саме конкретний вірус взаємодіє з певним рецептором.

Експериментальним шляхом встановлено, що одних CD4-рецепторів для проникнення вірусу в клітку недостатньо. Був зроблений вивід про існування додаткових рецепторів — *корцепторів*.

В 1996 р. були опубліковані дані, згідно яким люди, що не мають рецептора CCR5 на моноцитах, можуть бути несприйнятливими до ВІЛ-інфекції, оскільки саме цей рецептор спільно з CD4 визначає здатність ВІЛ прикріплюватися до клітин людини, а потім проникати в них з подальшим їх руйнуванням і розвитком синдрому імунодефіциту. Рецептор CCR5 є природним лігандом хемокіна.

Хемокіни — це низькомолекулярні молекули, які продукуються в основному клітинами запалення (лімфоцити, макрофаги, гранулоцити і еозинофіли) у відповідь на стимуляцію антигенами, мітогенами та

іншими активаторами. Вони забезпечують направлений рух клітин, що мають хемокінові рецептори. Цей феномен називається хемоатракцією.

З біологічної точки зору, хемокіни є білками, що мають у складі 68-120 амінокислот. Залежно від порядку цистеїнових послідовностей хемокіни діляться на C-X-C (-хемокіни), C-C (-хемокіни) і C-хемокіни. Хемокіни гомологічні по структурі між собою і можуть зв'язуватися з одними і тими ж рецепторами.

У табл. 6. приведені рецептори, їх ліганди і клітини, що несуть рецептори (по С.Р. Machery, із змінами).

Таблиця 6.

Рецептори, їх ліганди і клітини, що несуть рецептори

Назва рецептору	Хемокіни-ліганди	Клітки, експресуючі рецептори
CCR1	MIP-1 α , RANTES, MCP-2,3	Моноцити, Т-лімфоцити
CCR2 α , β	MCP-1,2,3,4	Моноцити, Т-лімфоцити, базофіли
CCR 3	Eotaxin, RANTES, MCP-2,3,4	Базофіли, еозинофіли
CCR 4	RANTES, MIP-1 α	Базофіли, Т-лімфоцити
CCR 5	RANTES, MIP-1 α и β	Моноцити, Т-хелпери 1 типу
CXCR 1	IL-8	Нейтрофіли, натуральні кілери (NK)
CXCR2	IL-8, GRO- α , NAP-2, ENA-78	Нейтрофіли, NK
CXCR 3	IP-10, Mig	Активовані Т-лімфоцити
CXCR 4	SDF-1	Багато типів клітин

Примітка: MIP - макрофагальний білок запалення; MCP - макрофагальний хемоатрактний білок; Eotaxin - хемоатрактант для еозинофілів; GRO - білок, що активує нейтрофіли, чинник зростання меланоми; NAP - білок, що аттрактує нейтрофіли; ENA - епітеліальний білок, що активує нейтрофіли; IP-10 - білок, що індуктує продукцію інтерферону- γ (ІФН- γ); Mig - індуктор ІФН- γ ; SDF - стромальний аттрактує чинник.

Хемокіновий рецептор CXCR4 забезпечує проникнення ВІЛ, тропного до Т-клітин, CCR2 — до макрофагів, CCR3 — до еозинофілів, CCR5 - до Т-хелперів 1 типу. Еотаксин перериває зв'язок вірусу з рецептором CCR3, що указує на важливішу роль останнього в патогенезі ВІЛ-інфекції. Природні ліганди (MIP-1 (α , β) і RANTES блокують макрофаготропну ВІЛ-інфекцію, але не інфекцію, викликану вірусами, тропними до Т-клітин.

У природних умовах тільки CCR5 і CXCR4 рецептори здатні розпізнавати ВІЛ-1. В зв'язку з цим важливо відзначити, що генетичний дефект, пов'язаний з відсутністю CCR5, майже повністю виключає можливість зараження ВІЛ-1.

Імунопатогенез. Дендритні клітини, (клітини Лангерганса, спеціалізовані клітини шкіри і слизових оболонок) одними з перших стикаються з ВІЛ в слизових оболонках і, згідно своєму призначенню, захоплюють, переробляють і переносять його на свою поверхню. Після цього вони мігрують у лімфоїдну тканину, де представляють антиген Т-лімфоцитам, внаслідок чого відбувається активація останніх.

Оболонковий білок gp120 ВІЛ-1 зв'язується з CD4, а також хемокіновими рецепторами, і починається складний біологічний процес взаємодії вірусу з клітиною, що закінчується синтезом нового покоління віріонів.

Вірус і клітина-мішень зближуються, після чого вірус розпізнає специфічні для нього рецептори. Обов'язковою умовою є наявність двох рецепторів, причому вони повинні бути розташовані достатньо близько один від іншого.

CD4-зв'язуюча ділянка оболонкового білка gp120 з'єднується з CD4-рецептором клітини-мішені. Цей крок негайно приводить до конформаційних змін, а окремі ділянки білків міняють своє розташування одна відносно іншої. В результаті відкривається і стає доступна для взаємодії друга ділянка gp120, призначена для пов'язання з корецептором CCR 5.

На наступному етапі відбувається взаємодія CCR5 з CCR5-зв'язуючою ділянкою gp120. Після завершення цього процесу починаються конформаційні зміни gp41. Позамембранна частина gp41 включає дві -спіралі: HR 1 і HR 2, які по черзі починають «закручуватися». В результаті молекула gp41 сильно коротшає, зближуючи вірусну і клітинну мембрани. Конформаційні зміни супроводжуються вивільненням енергії, яка ініціює змішування ліпідних шарів. В процесі злиття беруть участь 4-6 молекул CCR5, багато молекул CD4 і 3-6 Env-тримерів.

Після злиття вірусна мембрана втрачає білки gp41 і gp120. РНК вірусу в оточенні нуклеокапсидних і капсидних білків потрапляє в клітину, і віріон «приступає» до процесу «роздягання». В результаті ослаблення міжмолекулярних зв'язків оболонки вірусу руйнуються. Під дією ферменту MAP-кінази відбувається фосфорилування матричного білку.

Після «роздягання» вміст капсиду, і перш за все РНК, поступає в цитоплазму клітки, і починається зворотна транскрипція вірусної РНК за участю ферменту зворотної транскриптази.

У цитоплазмі інформація з вірусної РНК за допомогою зворотної транскриптази (ревертази) переписується на ДНК.

Провірусна ДНК, сформована в цитоплазмі, транспортується в ядро клітини у складі нуклеопротейнового комплексу. Ядерна ДНК захищена

двухшаровою мембраною. Вона є бар'єром для більшості ретровірусів. Під час мітозу мембрана розчиняється, і ядро стає доступним для проникнення вірусного генетичного матеріалу.

Відмінністю ВІЛ-1 є його здатність транспортувати свою ДНК через інтактну ядерну мембрану. Це дозволяє вірусу заражати клітини, що не діляться, макрофаги і мікрогліальні клітини.

На наступному етапі провірусна ДНК вбудовується в хромосомний апарат клітини. Фермент інтеграза на трьох кінцях молекули провіруса видаляє по два нуклеотиди, а також надрізає хромосомну ДНК. Клітинні ферменти репарації ДНК «прибирають» зайві нуклеотиди на п'яти кінцях провіруса, добудовують «пропущені частки» і за допомогою інтегрази зшивають кінці провірусної і хромосомної ДНК. Після вбудовування провірусна ДНК служить матрицею для транскрипції.

Транскрипція. Фермент РНК-полімераза, використовуючи провірусну ДНК як матрицю, синтезує матричну вірусну РНК (мРНК). Знов утворена мРНК ВІЛ-1 транспортується з ядра в цитоплазму. Перед цим вона повинна пройти в ядрі процес дозрівання, або процесингу. Остаточне формування мРНК відбувається після приєднання послідовності з аденозинтрифосфатів.

Дозріла мРНК експортується в цитоплазму клітини, де виконує дві функції: служить матрицею для трансляції (синтезу білків) і вбудовується в нові вірусні частинки як геном РНК.

Вірусні білки в процесі трансляції синтезуються точно так, як і клітинні білки.

Збірка нових вірусних частинок відбувається поблизу плазматичної мембрани, після цього вони відокремлюються від клітинної поверхні.

В- і Т-лімфоцити — головні ефекторні клітини антиген-специфічної імунної відповіді. Їх функція залежить від дендритних клітин. Розпізнавання антигену Т-лімфоцитами можливо тільки після попередньої переробки і представлення пептидних фрагментів антигену дендритними клітинами. З цієї миті запускається каскад імунопатологічних реакцій, що характеризуються порушенням роботи імунної системи, яке супроводжується розвитком клінічних симптомів.

Вірусна інфекція надає хронічну збудливу і стимулюючу дію на імунну систему. Ураження імунної системи носять кількісний і якісний характер: кількісні полягають в зміні чисельності клітин, якісні - в порушенні функції клітинних субпопуляцій.

Механізми зменшення кількості Т-лімфоцитів. Ключовим чинником в патогенезі ВІЛ-інфекції є зменшення популяції CD4⁺-лімфоцитів.

Зникнення лімфоцитів CD4 з кровотоку має складний механізм і передбачає загибель клітин, недостатнє вироблення нових і перерозподіл наявних лімфоцитів в лімфоїдні тканини. Механізми знищення, які можна пов'язати з інфікованими Т-клітинами CD4+, називають прямими, а способи знищення неінфікованих Т-хелперів об'єднують поняттям «Непрямі механізми».

Тільки 1% Т-клітин гине, будучи інфікованими ВІЛ-1, останні 99% — за другими причинами. Однією з причин можна назвати пошкодження мембрани клітини, що відбувається при відокремленні вірусних частинок.

У міру розмноження вірусу в цитоплазмі відбувається накопичення вірусних білків і нуклеїнових кислот. Знов утворений вірус живе за рахунок клітини і використовує для власного розвитку всі її ресурси. Підсумком цього стає прискорене виснаження запасів живильних речовин і енергоресурсів клітини.

Взаємодія gp120 ВІЛ-1 з мембраною CD4+-лімфоцитів приводить до програмованої клітинної загибелі — апоптозу зрілих CD4+-лімфоцитів або CD34+-гемопоетичних клітин-попередників навіть без інфікування їх вірусом.

Т-супресори, НК-клітини розчиняють інфіковані CD4+-лімфоцити, а разом з ними і вірус; цей прямий шлях називають ще *цитотоксичним*.

ВІЛ-інфіковані клітини в результаті злиття мембран утворюють групи (кількість клітин в них доходить до 500), що отримали назву *синцитія*. На поверхні клітин визначається молекула білка Env, який має спорідненість до CD4-рецептору і формує «містки» між сусідніми лімфоцитами. За зближенням клітин слідує їх злиття. Клітини, що потрапляють в таку мережу, стають досяжними для вірусу, а також втрачають свою функціональну активність і можуть знищуватися організмом.

Час напівжиття ВІЛ-1 - час, який потрібний 50% віріонів, щоб проникнути у клітини, розмножитися і заразити нову мішень, - по оцінках різних дослідників, складає від півгодини до 1-2 днів. Це означає, що в організмі інфікованої людини щодня утворюються від 2000 до 20000 млн нових вірусних частинок.

Більше 99% вірусних частинок продукують CD4+-лімфоцити (близько $2,6 \cdot 10^9$ клітин щодня), решта частина припадає на макрофаги. Інфіковані Т-клітини живуть не більше 3 днів, а значить, мільярди нових CD4+-лімфоцитів повинні заповнювати нестачу приблизно з такою ж швидкістю. Близько 2% цих клітин потрапляє в кров, а останні населяють собою лімфовузли та інші тканини. Це

відбувається протягом тривалого часу, поки імунна система в змозі підтримувати відносну рівновагу між руйнуванням і синтезом інфікованих клітин (тривалість складає в середньому 11 років). При природному перебігу ВІЛ-інфекції кількість лімфоцитів CD4+ поступово збільшується, тоді як концентрація ВІЛ в крові поступово збільшується. На певному етапі імунна система вже не в змозі самостійно поновлювати свої клітини, що приводить до розмноження вірусу і розвитку імунодефіциту.

Кількісні зміни в роботі клітинної ланки імунітету неминуче супроводжуються порушеннями якісного характеру — зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів.

Клітинна імунна відповідь. В залежності від цитокінів, що секретуються, Т-хелпери діляться на два типи. Т-хелпери 1 типу виробляють в основному інтерлейкін 2 (IL-2) і інтерферон- α . Ці цитокіни підтримують ефекторні функції імунної системи (цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-лімфоцитів, макрофагів). Т-хелпери 2 типу виробляють переважно IL-4, IL-5, IL-6 і IL-10, які активують гуморальну відповідь. Т-лімфоцити втрачають здатність продукувати Т-клітинний ростовий чинник — IL-2, внаслідок цього порушується диференціювання Т-клітин в різні функціональні субпопуляції - CD4 і CD8, а також активність НК-клітин.

IL-6 грає головну роль в термінальному В-клітинному диференціюванні в імуноглобулін-секретуючі клітини. Оболонковий білок вірусу діє безпосередньо на CD4 клони Т-клітин, індукуючи синтез IL-6 і збільшуючи його продукцію. Зменшення субпопуляції Т-хелперів 1 типу супроводжується зниженням вироблення - і -інтерферону. У свою чергу, функціональна активність НК-лімфоцитів знаходиться під безпосереднім впливом таких цитокінів, як IL-2 і інтерферон- .

В процесі розвитку ВІЛ-інфекції не тільки уражуються лімфоцити з CD4+-фенотипом, але і порушується функція лімфоцитів з CD8+-фенотипом, тобто Т-супресорів. Білок вірусу p15 надає супресивну дію на продукцію Т-клітинами IL-2 і -інтерферону.

З IL-2 та іншими цитокінами тісно пов'язана функція цитотоксичних Т-лімфоцитів, відповідальних за противірусний і протипухлинний захист організму.

Гуморальна імунна відповідь. ВІЛ впливає на функціональну активність В-лімфоцитів, збільшуючи синтез імуноглобулінів і особливо продукцію IgG. Більшість антитіл, не зважаючи на присутність вірусу, є неспецифічними (лише близько 5% від усіх імуноглобулінів — специфічні) і їх виробляється значно більше, чим нормальними В-клітинами. Така гіперпродукція імуноглобулінів наростає в процесі розвитку інфекції.

Моноцити і макрофаги. Тканинні макрофаги у ВІЛ-інфікованих часто містять вірус, і оскільки вони не гинуть від його дії, вони можуть виступати джерелом даного вірусу в організмі. У макрофагів знижується хемотаксис, продукція активних форм кисню, антибактеріальна токсичність.

Таким чином, ураження імунної системи при ВІЛ-інфекції носить системний характер, виявляючись глибокою супресією Т- і В-ланок клітинного імунітету. Разом з ураженням Т-лімфоцитів у хворих ВІЛ-інфекцією відмічається поліклональна активація В-лімфоцитів із збільшенням синтезу імуноглобулінів всіх класів, особливо IgG і IgA, і подальшим виснаженням цього відділу імунної системи. Порушення регуляції імунних процесів виявляється також підвищенням рівня -інтерферону, 2-макроглобуліну, зниженням рівня ІЛ-2.

У результаті порушення функції імунної системи, при зниженні числа Т-лімфоцитів (CD4+) до 400 і менше клітин в 1 мкл крові, виникають умови для неконтрольованої реплікації ВІЛ із значним підвищенням кількості віріонів в різних середовищах організму. Внаслідок ураження багатьох ланцюгів імунної системи людина, заражена ВІЛ, стає беззахисною перед збудниками різних інфекцій. Порушення імунного статусу клінічно проявляється інфекційними, алергічними, автоімунними та лімфопрліферативними синдромами, синдромом імунологічної недостатності. Все це характеризує клініку ВІЛ-інфекції.

Клінічна картина. Наслідком впливу вірусу є наростаюче пригнічення функції імунної системи з подальшим розвитком опортуністичних інфекцій (вірусної, бактерійної, грибової, протозойної етіології). У своєму перебігу ВІЛ-інфекція проходить декілька стадій, які мають особливості клінічних проявів і достатньо чіткі лабораторні критерії.

Інкубаційний період може складати від 3-х тижнів до 3-х місяців, а в деяких випадках від 2 до 5 років і більше з моменту зараження.

Стадія гострого захворювання характеризується розвитком «мононуклеозного» симптомокомплексу. При цьому відмічаються підвищення температури до 38 - 38,5о, явища інтоксикації, фарингіт, лімфоаденопатія, збільшення печінки і селезінки, проноси (більше 1-го тижня), дрібні не сверблячі висипання на шкірі (що зберігаються від 1-2 тижнів до 1-2 місяців). Можливі менінгіальні явища.

У крові реєструються транзиторне зниження рівня CD4+-лімфоцитів і зростання числа CD8+-лімфоцитів.

Тривалість цієї стадії складає 2-3 тижні, після чого захворювання переходить в одну з двох інших стадій - безсимптомну інфекцію або персистуючу генералізовану лімфоаденопатію (ПГЛА). Можливі рецидиви клінічних проявів гострої стадії.

Стадія безсимптомного носійства реєструється в половини хворих і може розтягуватися на 3-6 років. У цей період хворий скарж не пред'являє, клінічні прояви хвороби відсутні. У крові хворих визначаються антитіла до антигенів ВІЛ. Протягом всього цього часу людина є вірусоносієм і може бути джерелом зараження.

Стадія персистуючої генералізованої лімфоаденопатії. У цій стадії захворювання відмічається збільшення шийних, надключичних, пахвових, ліктювих, пахових лимфовузлів. Залози досягають 1-3 см в діаметрі (рідкіше до 4-5 см), частіше м'які, але можуть бути і щільними, болючі при пальпації, рухомі, не спаяні з оточуючими тканинами і між собою.

Стадія відповідає напрузі В-клітинної ланки імунітету і характеризується накопиченням антитіл до ВІЛ, а також до всіх антигенів мікроорганізмів, з якими ВІЛ-інфікований коли-небудь, зустрічався. Спостерігається поступове зниження рівня CD4+-лімфоцитів.

СНІД-асоційований комплекс окрім збільшення лімфовузлів характеризується тривалими підйомами температури до 38-39°C, пітливістю, особливо в нічний час, яка може спостерігатися і без підвищення температури, тривалою діареєю, прогресуючою втратою маси тіла, слабкістю, нездужанням, відсутністю апетиту. Спостерігається спленомегалія, з'являються неврологічні порушення, які приводять до втрати пам'яті і периферичної нейропатії.

Лабораторними ознаками СНІД-асоційованого комплексу є: зменшення рівня CD4+-лімфоцитів; зниження співвідношення Тх/Тс; анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія; підвищення рівня IgA і IgG; підвищення рівня ЦІК; анергія шкіри в реакції ГЗТ.

Для постановки діагноз досить два з приведених лабораторних ознак.

СНІД приводить до повної неспроможності імунної відповіді, наслідком чого є важкі опортуністичні інфекції і агресивні бластоматозні процеси. Клінічна картина залежить від характеру і локалізації асоційованих захворювань. Ці захворювання називаються СНІД-маркерні (індикаторні) (таблиця 7.).

Перша група — захворювання, які властиві тільки важкому імунodefіциту (рівень CD4+ нижче 200). Клінічний діагноз ставиться навіть за відсутності анти-ВІЛ-антитіл або ВІЛ-антигенів.

Друга група — захворювання, які можуть розвиватися як на фоні важкого імунodefіциту, так і у ряді випадків без нього. Тому в цих випадках необхідне лабораторне підтвердження діагнозу.

СНІД-індикаторні хвороби

Перша група:
• кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів;
• позалегеневий криптококоз;
• криптоспорідіоз з діареєю більше 1 міс.;
• цитомегаловірусні ураження різних органів, крім печінки, селезінки або лімфатичних вузлів, у хворого старше за 1 міс.;
• інфекція, обумовлена вірусом простого герпесу, виявляється виразками на шкірі та слизових оболонках, які персистують більше 1 міс., а також бронхітом, пневмонією або езофагітом будь-якої тривалості, що вражає хворого у віці старше 1 міс.;
• генералізована саркома Капоши в хворих молодше 60 років;
• лімфома головного мозку (первинна) в хворих молодше 60 років;
• лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія і/або легенева лімфоїдна дисплазія в дітей у віці до 12 років;
• диссемінована інфекція, викликана атипovими мікобактеріями (мікобактерії комплексу <i>M. avium-intracellulare</i>) з позалегеневою локалізацією або локалізацією (додатково до легенів) в шкірі, шийних лімфатичних вузлах, лімфатичних вузлах коріння легенів;
• пневмоцистна пневмонія;
• прогресуюча багатоосередкова лейкоенцефалопатія;
• токсоплазмоз головного мозку в хворого старше за 1 міс.
Друга група:
• бактерійні інфекції, поєднані або рецидивуючі в дітей до 13 років (більше 2 випадків за 2 роки спостереження): сепсис, пневмонія, менингіт, ураження кісток або суглобів, абсцеси, обумовлені гемофільними паличками, стрептококами;
• кокцидіоїдомікоз диссемінований (позалегенева локалізація);
• ВІЛ-енцефалопатія (ВІЛ-деменція, СНІД-деменція);
• гістоплазмоз з діареєю, персистуючою більше 1 міс.;
• ізоспороз з діареєю, персистуючою більше 1 міс.;
• саркома Капоши в будь-якому віці;
• лімфома головного мозку (первинна) в осіб будь-якого віку;
• інші В-клітинні лімфоми (за винятком хвороби Ходжкіна) або лімфоми невідомого імунофенотипу: <ul style="list-style-type: none"> – дрібноклітинні лімфоми (типу лімфоми Беркітта та ін.); – імунобластні саркоми (лімфоми імунобластні, крупноклітинні, дифузні гістіоцитарні, дифузні недиференційовані);
• мікобактеріоз диссемінований (не туберкульоз) з ураженням (крім легенів) шкіри, шийних або прикореневих лімфатичних вузлів;
• туберкульоз позалегеневий (з ураженням внутрішніх органів, крім легенів);
• сальмонелозна септицемія рецидивуюча;
• ВІЛ-дістрофія (виснаження, різке схуднення).

Класифікація СНІДу. Згідно класифікації (табл. 8), діагноз СНІДу встановлюється особам, що мають рівень CD4+-лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл крові, навіть за відсутністю СНІД-індикаторних хвороб.

Категорія А включає безсимптомних ВІЛ-серопозитивних осіб, осіб з периферичною генералізованою лімфаденопатією, а також гострою первинною ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 8.

Класифікація СНІДу

Рівень CD4+ Т-клітин в 1 мкл крові	Клінічні категорії		
	А - безсимптомна, гостра (первинна) ВІЛ- інфекція або ПГЛ	В — маніфестна, але не А і не С	С — СНІД-індикаторні стани
> 500/мкл	A1	B1	C1
200-400/мкл	A2	B2	C2
< 200/мкл	A3	B3	C3

Примітка: ПГЛ — периферична генералізована лімфаденопатія.

Категорія В включає різні синдроми, найважливіші з яких, — ба-цилярний ангіоматоз, орофарингеальний кандидоз, рецидивуючий кан-дидозний вульвовагініт, що важко піддається терапії, цервикальна дисплазія, цервикальна карцинома, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, лістеріоз, периферична нейропатія.

Вторинні інфекції, що виявляються у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, і рівень CD4 Т-клітин в крові приведені в табл. 9 (Rich R. R., 2001).

Таблиця 9.

Вторинні інфекції, що виявляються у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Рівень CD4 Т-клітин в 1 мкл крові	Етіологічний агент	Клінічні прояви
Незначне зниження	Вірус папіломи людини Вірус Herpes simplex Вірус Herpes zoster Вірус гепатита В Вірус гепатита С Вірус гепатита D <i>Rochalimaea henselae</i> <i>Encapsulated bacteria</i> <i>Candida spp.</i> <i>Coccidioides immitis</i>	Конділоми Рецидивуючі виразки Шкірні висипи Персистентна антигенемія Хронічний гепатит Хронічний гепатит Бацилярний ангіоматоз Синусити Стоматити, вагініти Пневмонія

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 9

Рівень CD4 Т-клітин в 1 мкл крові	Етіологічний агент	Клінічні прояви
< 500	Вірус Епштейна-Барра Вірус герпеса людини 8 Вірус папіломи людини <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ротова волосатоклітинна лейкоплакія, лімфома Саркома Капоши, Цервікальна чи аноректальна дисплазія Пневмонія
<200	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidia/</i> <i>microsporidia</i> <i>Isospora</i> <i>Encapsulated bacteria</i> <i>Shigella, Salmonella,</i> <i>Campylobacter</i> <i>Treponema Pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Пневмонія, дисемінована інфекція Енцефаліт, хоріоїдит Гастроентерит, Діарея Пневмонія, синусит Дизентерія, бактеріемія Вторинний і нейросифіліс Пневмонія, дисеміноване захворювання
< 100	Вірус <i>Herpes simplex</i> Вірус <i>Herpes zoster</i> Цитомегаловірус <i>Candida spp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Penicillium mameffei</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>intra-cellulare</i>	Езофагіт Шкірна дисемінація Ретиніт, коліт, нейропатія Езофагіт Менінгіт, пневмонія, дисемінація Дисеміноване захворювання Дисеміноване захворювання Дисеміноване захворювання

Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції і СНІДу

Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні маркерів вірусу й специфічних антитіл у біологічних рідинах.

Для постановки діагнозу використовуються наступні методики:

1. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – високочутливий метод виявлення вірусної РНК.
2. Гібридаційний аналіз (ГА) – пошук певних нуклеїнових кислот і визначення їхньої кількості по зв'язуванню з ДНК-зондом;

3. Реакція імунофлюоресценції (РІФ) – виявлення антигенів у лейкоцитах крові. Метод специфічний, але низькочутливий.
4. Імуноферментний аналіз (ІФА) високочутливий метод виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці хворого або носія.
5. Імуноблотінг – підтверджувальний тест. Метод виявляє антитіла до одного або декількох оболонкових або серцевинних білків ВІЛ. Результат вважається позитивним якщо виявлені антитіла до будь-яких двох із трьох основних антигенів ВІЛ - p24, gp 41 і gp 120 (або gp 160).
6. Проточна цитометрія дозволяє проводити визначення субпопуляцій лімфоцитів і виявляти фенотипічні маркери, що характеризують зміни функціонального стану клітин.

Визначення антитіл до ВІЛ 1-2 в крові. Антитіла до ВІЛ 1 і 2 в сироватці крові в нормі відсутні. Визначення антитіл до ВІЛ є основним методом лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції. У основі методу лежить ІФА (чутливість більше 99,5 %, специфічність більше 99,8 %). Антитіла до ВІЛ з'являються у 90-95 % інфікованих протягом 3 міс. після зараження, у 5-9 % — через 6 міс. і 0,5-1 % — в пізніші терміни. У стадії СНІДу кількість антитіл може знижуватися аж до повного зникнення. При отриманні позитивної відповіді виявлення антитіл до ВІЛ щоб уникнути псевдопозитивних результатів аналіз повинен бути повторений ще 1 або 2 рази, бажано з використанням діагностичного іншої серії. Позитивним результатом вважається той, якщо з двох обидва або з трьох два аналізи виразно виявили антитіла.

Імуноблотінг на антитіла до вірусних білків ВІЛ в сироватці крові. Антитіла до вірусних білків ВІЛ в сироватці крові в нормі відсутні. Метод ІФА за визначенням антитіл до ВІЛ є скринінговим. При отриманні позитивного результату для підтвердження його специфічності використовується метод імуноблотінга Western-blot - зустрічна преципітація в гелі антитіл в сироватці крові хворого з різними вірусними білками, підданими розділенню по молекулярній масі за допомогою електрофорезу і нанесеними на нітроцелюлозу. Визначаються антитіла до вірусних білків gp41, gp120, gp160, p24, p18, p17 та ін. Виявлення антитіл до одного з глікопротеїнів - gp41, gp120, gp160 слід вважати позитивним результатом. У разі виявлення антитіл до інших білків вірусу результат вважається сумнівним, і таку людину слід обстежувати ще двічі - через 3 і 6 міс. Відсутність антитіл до специфічних білків ВІЛ означає, що ІФА дав псевдопозитивний результат. Разом з тим в практичній роботі при оцінці результатів методу імуноблотінга необхідно керуватися інструкцією, що додається фірмою до використовуваного набору для дослідження.

Антиген p24 в сироватці крові. Антиген p24 в сироватці крові в нормі відсутній. Антигеном p24 є білок стінки нуклеотиду ВІЛ. Стадія первинних проявів після інфікування ВІЛ є наслідком початку реплікативного процесу. Антиген p24 з'являється в крові через 2 тижні після інфікування і може бути виявлений методом ІФА в період від 2 до 8 тижнів. Через 2 міс. від початку інфікування антиген p24 зникає з крові. Надалі в клінічному перебігу ВІЛ-інфекції відмічається другий підйом вмісту в крові білка p24. Він доводиться на період формування СНІДу. Існуючі тест-системи ІФА для детекції антигена p24 використовуються для раннього виявлення ВІЛ у донорів крові і дітей, визначення прогнозу перебігу СНІДу і контролю за терапією, що проводиться, у цих хворих. Метод ІФА має високу аналітичну чутливість, що дозволяє виявляти антиген p24 при ВІЛ-1 в сироватці крові в концентраціях 5 - 10 пкг/мл і менше 0,5 нг/мл — при ВІЛ-2, і високу специфічність. Разом з тим слід зазначити, що рівень антигену p24 в крові схильний до індивідуальних варіацій, а це означає, що тільки 20 - 30 % пацієнтів можуть бути виявлені за допомогою даного дослідження в ранній період після інфікування.

Антитіла до антигена p24 класів IgM і IgG з'являються в крові починаючи з 2-го тижня, досягають піку протягом 2 – 4 тижнів. і тримаються на такому рівні різний час: антитіла класу IgM протягом декількох місяців, зникаючи протягом року після інфікування, а антитіла IgG можуть зберігатися роками.

Алгоритм діагностики ВІЛ-інфекції приведений на схемі 1.

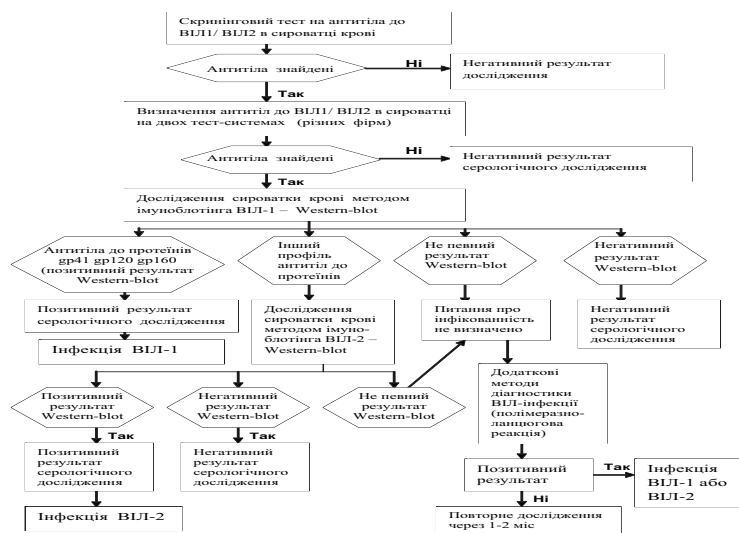


Схема 1. Алгоритм діагностики ВІЛ-інфекції

АНТИРЕТРОВІРУСНІ ХІМІОПРЕПАРАТИ

Основними принципами терапії хворих на ВІЛ-інфекцією є наступні:

1. Своєчасність початку етіотропної терапії.
2. Індивідуальний підбір препаратів.
3. Комбінована терапія в адекватних дозах високоактивними антиретровірусними препаратами, що придушують реплікацію ВІЛ до її максимального зниження.
4. Одночасне призначення декількох високоактивних антиретровірусних препаратів до яких немає перехресної стійкості.
5. ВІЛ-інфікованим жінкам варто призначати оптимальну антиретровірусну терапію навіть під час вагітності.
6. Рання діагностика й своєчасне лікування вторинних захворювань.

Антиретровірусні препарати (АРВП) застосовують для терапії і профілактики ВІЛ-інфекції. Існує 3 класи АРВП: 1) нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ; 2) ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ; 3) інгібітори протеази ВІЛ.

Загальні показання до застосування АРВП:

1. Лікування інфекції, викликані ВІЛ-1 і ВІЛ-2 (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, зальцитабин, ламівудин, абакавір).
2. Профілактика перинатальної ВІЛ-інфекції (зидовудин, фосфазид).
3. Хіміопрофілактика ВІЛ-інфекції у новонародженого (зидовудин).
4. Хіміопрофілактика парентерального зараження ВІЛ (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, ламівудин, абакавір).

Призначений препарат не виліковує від СНІДу і не попереджає зараження ВІЛ, проте сприяє зменшенню розмноження вірусу і захищає імунну систему від пошкодження. Це приводить до повільнішого розвитку проявів, характерних для СНІДу і ВІЛ-інфекції. Необхідно дотримувати режим лікування, не пропускати дозу і приймати її через рівні проміжки часу, своєчасно звертатися до лікаря для проведення аналізів крові. У разі пропуску дози прийняти її якнайскоріше; не приймати, якщо майже наступив час прийому наступної дози; не подвоювати дозу. Повідомляти лікаря про всі нові симптоми.

Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) ВІЛ. До даного класу АРВП відносять: аналоги тимідину (зидовудин, ставудин), аналог аденіну (диданозин), аналоги цитидину (зальцитабин, ламівудин) і аналог гуаніну (абакавір).

Механізм дії. В основі структури всіх НІЗТ лежить один з аналогів природного нуклеозиду (тимідин, аденін, цитидин або гуанін), що обумовлює загальну властивість метаболитов кожного з препаратів блокувати зворотну транскриптазу ВІЛ і вибірково інгібувати реплікацію вірусної ДНК. Під дією відповідних ферментів препарати метаболізуються з утворенням трифосфатів, які і проявляють фармакологічну активність. Здатність препаратів цієї групи інгібувати зворотну транскриптазу ВІЧ в сотні разів вище, ніж здатність пригнічувати ДНК-полімеразу людини. НІЗТ активні в інфікованих ВІЛ Т-клітинах і макрофагах, пригнічують ранні стадії життєвого циклу вірусу.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ. До даної групи відносяться невірапін та іфавіренц.

Механізм дії. Молекули ННІЗТ безпосередньо з'єднуються з активним центром зворотної транскриптази і блокують процес зворотної транскрипції. Вони пригнічують ранні стадії життєвого циклу вірусу, тому активні відносно гострих інфікованих клітин.

Спектр активності. Клінічне значення має активність ННІЗТ відносно ВІЛ-1. В той же час, проти ВІЛ-2 препарати даної групи неактивні.

Показання: комбінована терапія інфекції, викликаной ВІЛ-1 (невірапін, іфавіренц); профілактика передачі інфекції, викликаній ВІЛ-1, від матері до новонародженого (невірапін); хіміопротекція парентерального зараження ВІЛ (іфавіренц).

Невірапін викликає руйнування каталітичної ділянки зворотної транскриптази ВІЛ-1. Блокує активність РНК- і ДНК-залежної полімерази. Не пригнічує зворотну транскриптазу ВІЛ-2 і людські α -, β -, γ - або сігма-ДНК-полімерази. При монотерапії швидко і практично завжди розвивається стійкість вірусів. Активний в гостро інфікованих ВІЛ Т-клітинах, пригнічує ранні стадії життєвого циклу вірусу. У комбінації із зидовудином зменшує число вірусів в сироватці і збільшує кількість CD4-клітин; уповільнює прогресування захворювання.

Іфавіренц - селективний ННІЗТ ВІЛ-1. Пригнічує активність ферментів вірусу, перешкоджає транскрипції вірусної РНК на комплементарному ланцюжку ДНК і вбудовуванню останньої в геном людини з подальшою трансляцією ДНК на месенджері РНК, що кодує білки ВІЛ. У терапевтичних концентраціях не пригнічує клітинні α -, β -, γ - і сігма-ДНК-полімерази людини. При монотерапії резистентність вірусу розвивається протягом декількох тижнів. Активний в гостро інфікованих ВІЛ Т-клітинах, пригнічує ранні стадії життєвого циклу вірусу.

Інгібітори протеази ВІЛ. До інгібіторів протеази ВІЛ відносяться саквінавір, індинавір, ритонавір, нелфінавір і ампренавір.

Механізм дії. Протеаза ВІЛ - фермент, необхідний для протеолітичного розщеплювання поліпротеїнових попередників вірусу на окремі білки, що входять до складу ВІЛ. Розщеплювання вірусних поліпротеїнів у край важливе для дозрівання вірусу, здатного до інфікування. Інгібітори протеази блокують активний центр ферменту і порушують утворення білків вірусного капсиду. Препарати цієї групи пригнічують реплікацію ВІЛ, зокрема при резистентності до інгібіторів зворотної транскриптази. В результаті пригноблення активності ВІЛ-протеази формуються незрілі вірусні частинки, нездатні до інфікування інших клітин.

Спектр активності. Клінічне значення має активність інгібіторів протеази проти ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

Показання: лікування ВІЛ-інфекції у складі комбінованої терапії; хіміопротифілактика парентерального зараження ВІЛ.

Основні характеристики і особливості застосування антиретровірусних препаратів для профілактики і лікування ВІЛ і СНІД представлені в таблиці 10.

Таблиця 10.

Основні характеристики і особливості застосування антиретровірусних препаратів

Міжнародна назва	Форма препарату	Режим дозування
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ</i>		
Зидовудин	Капс. 0,1 г; 0,25 г Розчин для прийому всередину 10 мг/мл у флак. по 20 мл Розчин для ін'єкцій 10 мг/мл у флак. по 20 мл	Терапія ВІЛ-інфекції <i>Всередину</i> Дорослі: 0,6 г/добу в 2–3 прийоми Діти 6 тижнів–12 років: 160 мг/м ² кожні 8 год. (480 мг/м ² /добу). Профілактика перинатальної ВІЛ-інфекції Вагітні, інфіковані ВІЛ: 0,1 г·5 разів на добу <i>всередину</i> до початку пологів, під час пологів - 2 мг/кг в/в протягом 1-ої години, потім в/в 1 мг/кг/год до відрізання пуповини. Новонароджені: 2 мг/кг кожні 6 год протягом перших 6 тижнів життя.
Фосфазид	Табл. 0,2 г; 0,4 г	<i>Всередину</i> Терапія ВІЛ-інфекції Дорослі: 0,6–1,2 г/добу у 2 прийоми. Діти: 10–20 мг/кг/добу в 2 прийоми. Профілактика професійного зараження ВІЛ: Дорослі: 0,6 г кожні 12 годин протягом 4 тижнів (починати не пізніше ніж через 3 доби після можливого інфікування)

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 10

Ставудин	Капс. 15 мг; 20 мг; 30 мг; 40 мг	<i>Всередину</i> Дорослі та підлітки: маса тіла від 60 кг - 20 мг кожні 12 годин; до 60 кг – 15 мг кожні 12 годин. Діти: маса тіла від 30 кг - 15 мг кожні 12 годин; до 30 кг - 1 мг/кг кожні 12 годин
Діданозин	Табл. Розчинні. 0,025 г; 0,05 г; 0,1 г, 0,15 г Капсули сповільненого. вивільнення. 0,125 г; 0,2 г; 0,25 г; 0,4 г. Порошок д/ сусп. д/прийому всередину 0,1 г, 0,167 г; 0,375 г	<i>Всередину</i> Дорослі: маса тіла до 50 кг - 0,125 г (таблетки) і 0,167 г (порошок); 50–74 кг - 0,2 г і 0,25 г (відповідно.); більше 75 кг - 0,3 г і 0,375 г (відповідно) кожні 12 годин. Капс. - 1 раз на добу: маса тіла від 60 кг – 0,4 г; до 60 кг - 0,25 г Діти: 120 мг/м ² кожні 12 годин
Зальцитабін	Табл. 0,375 мг; 0,75 мг	<i>Всередину</i> Дорослі і діти старше 12 років: 0,75 мг кожні 8 годин або 1,125 мг кожні 12 годин
Абакавір	Табл. 0,3 г Сусп. д/прийома всередину 20 мг/ мл у флаконах по 240 мл	<i>Всередину</i> Дорослі і підлітки старше 16 років: 0,3 г кожні 12 годин Діти 3 міс.–16 років: 8 мг/кг кожні 12 годин (але не більше 0,6 г/добу)
Ламівудин/ зидовудин	Табл. 0,15 г + 0,3 г	<i>Всередину</i> Дорослі і діти старше 12 років: 1 табл. кожні 12 годин
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ</i>		
Невірапін	Табл. 0,2 г Сусп. д/прийома всередину 10 мг/ мл у флак. по 240 мл	<i>Всередину</i> Терапія ВІЛ-інфекції Дорослі: 0,2 г/добу протягом 14 днів, далі 0,2 г кожні 12 год. Діти: 2 міс–8 років - 4 мг/кг/добу в 1 прийом протягом 2 тижнів, далі 7 мг/кг кожні 12 год; старше 8 років - 4 мг/кг/добу в 1 прийом протягом 2 тижнів, далі 4 мг/кг кожні 12 год. Максимальна добова доза в будь-якій віковій групі - 0,4 г Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини: однократно матері під час пологів 0,2 г, а потім 2 мг/кг новонародженого протягом 3 добу після народження.

Продовження табл. 10

Іфавіренц	Капс. 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г	<i>Всередину</i> Дорослі: 0,6 г 1 раз на добу Діти старше 3 років: маса тіла 13–15 кг - 0,2 г/добу; 15–20 кг - 0,25 г/добу; 20–25 кг - 0,3 г/добу; 25–32 кг - 0,35 г/добу; 32–40 кг - 0,4 г/добу
<i>Інгібітори протеази ВІЛ</i>		
Саквінавір	Капс. тверді 0,2 г Капс. м'які 0,2 г	<i>Всередину</i> Дорослі: капс. тверді. - 0,6 г кожні 8 год. капс. м'які - 1,2 г кожні 8 год. При сполученні з іншими інгібіторами протеази доза може бути зменшена
Індінавір	Капс. 0,4 г	<i>Всередину</i> . Дорослі: 0,8 г кожні 8 год.
Рітонавір	Капс. 0,1 г Розчин д/ прийома всередину 80 мг/мл	<i>Всередину</i> Дорослі: 0,6 г кожні 12 год. Щоб поліпшити переносимість спочатку застосовують 0,3 г кожні 12 год, потім кожен день дозу збільшують на 0,1 г до досягнення стандартної дози. Діти старше 2 років: 0,4 г/м ² кожні 12 год. При поганій переносимості - 0,25 г/м ² , з наступним збільшенням дози кожні 2–3 дня на 50 мг/м ² до досягнення стандартної дози
Нелфінавір	Табл. 0,25 г Пор. д/сусп. д/прийома всередину 50 мг/мл	<i>Всередину</i> Дорослі і діти старше 13 років: 0,75 г кожні 8 год. Діти до 13 років: 20–30 мг/кг кожні 8 год.
Ампренавір	Капс. 0,05 г; 0,15 г Розчин д/ прийома всередину 15 мг/мл	<i>Всередину</i> Дорослі, підлітки старше 13 років і пацієнти масою тіла більше 50 кг: 1,2 г (капс.) або 1,4 г (розчин) кожні 12 год. Діти 4–12 лет і пацієнти масою тіла до 50 кг: капс. - 20 мг/кг кожні 12 год або 15 мг/кг кожні 8 год.; розчин - 22,5 мг/кг кожні 12 год або 17 мг/кг кожні 8 год.

З метою підвищення ефективності терапії для лікування СНІДу призначають комбінації антиретровірусних препаратів.

Як стартова терапія рекомендують комбінації наступних груп препаратів:

- 1) інгібітор протеази + нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази;
- 2) ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази + нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази;
- 3) два нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази;
- 4) ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази + другий ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази.

Найбільш часті ускладнення антиретровірусної терапії: лактатацидоз і стеатоз печінки (виникає при лікуванні нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази); гіперглікемія і цукровий діабет або погіршення перебігу вже наявного цукрового діабету (виникає при лікуванні інгібіторами протеази); порушення ліпідного обміну, ліподистрофія (виникають при лікуванні інгібіторами протеази і ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази); висипання на шкірі (виникають при лікуванні ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази).

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

11. Як впливає стрес на імунні реакції?

- A. Пригнічує реакції Т-ланки імунної системи.
- B. Стимулює реакції Т-ланки імунної системи.
- C. Пригнічує реакції В-ланки імунної системи.
- D. Стимулює реакції В-ланки імунної системи.

12. Вкажіть абсолютну ознаку, на підставі якої можна ставити діагноз СНІДу:

- A. Клінічні прояви опортуністичних інфекцій
- B. Лімфопенія при хелперно-супресорному коефіцієнті менше 1
- C. Підвищена концентрація імуноглобулінів класів G і A
- D. Ослаблені реакції на загальнопоширені антигени
- E. Саркома Капоші у осіб молодше 60 років

13. Які препарати відносяться до противірусних, що застосовують при СНІДі?

- A. Азидотимідін, рибавірін, ацикловір.
- B. Сурамін, аденинарабіозид, анкаміцин.
- C. Гетерополіаніон-23, фосфоноформат.
- D. Жоден з перерахованих
- E. Всі перераховані препарати

14. Які імуномодулюючі препарати застосовуються для лікування СНІДу?

- A. Левамизол.
- B. Ізопринозін.
- C. Тимозин, тимопептін.
- D. Імрег, інтерлейкін-2.
- E. Всі перераховані препарати недоцільно застосовувати при СНІДі.

15. Інженер, який 3 роки робив по контракту в Африці, що останні 2 роки почував себе задовільно, госпіталізований в пульмонологічне відділення зі скаргами на загальну слабкість, нічну пітливість, сухий непродуктивний кашель. В аналізі крові виявлена лімфопенія. Вкажіть найбільш доцільну діагностичну тактику?

- A. Тест на відновлення нітросинього тетразолію.
- B. Визначення активності комплементу.
- C. Визначення фагоцитарного індексу.
- D. Пошук антитіл до ВІЛ в тесті ELISA та методом імуноблотінгу.
- E. Пошук активності лейкоцитів.

16. Імунна відповідь у хворих вірусною інфекцією характеризується:

- A. Збільшенням вироблення інтерферону
- B. Активацією цитотоксичних Т-лімфоцитів
- C. Прискоренням вироблення імуноглобулінів А, М, G
- D. Формуванням клітин пам'яті
- E. Ні одним з перерахованих

17. Які захворювання, спричинені грибками, характерні для хворих, інфікованих ВІЛ?

- A. Кандидоз з ураженням шкіри ступнів, кистей і завушних складок
- B. Кандидоз з ураженням стравоходу
- C. Кріптококоз з ураженням легенів, центральної нервової системи або дисемінована інфекція
- D. Всі вказані захворювання і прояви

18. Вкажіть клінічні стадії розвитку СНІДу:

- A. Інкубаційний період
- B. Синдром генералізованої лімфаденопатії
- C. СНІД-асоційований комплекс
- D. СНІД
- E. Жоден з перерахованих періодів не є стадією СНІДу

19. Які симптоми характерні для СНІД-асоційованого комплексу?

- A. Генералізована лімфаденопатія
- B. Втрата маси тіла
- C. Пітливість, лихоманка, кашель
- D. Діспепсія
- E. Лейко-, лімфо-, тромбоцитопенія, порушення клітинного імунітету
- F. Жодна з перерахованих ознак

20. Пацієнт, який пройшов 5 років тому курс лікування з приводу вогнищового туберкульозу легень, звернувся в ПТД для зняття з обліку. При контрольному обстеженні встановлено, що раніше позитивна реакція Манту стала негативною. Вважати...

- A. Хворий одужав від туберкульозу.
- B. Зберігається активний туберкульозний процес.
- C. Хворому показана вакцинація БЦЖ.
- D. Має місце імунодефіцитний стан (можливо, СНІД).

Вірні відповіді на питання:

11 AC, 12 E, 13 ABC, 14 ABCD, 15 D, 16 BC, 17 BC, 18 ABCD, 19 ABCDE, 20 D.

ТЕМА 6.
ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ.
ІМУНОПРОФІЛАКТИКА. ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ.
ПОЛІХРОМАТИЧНА СВІТЛОТЕРАПІЯ

Актуальність теми. Імунотропні впливи чинників зовнішнього середовища, бактерій, вірусів приводять до тимчасових імуномодуляцій у здорових людей і викликають стійкі імуномодуляції у хворих, що реалізуються як імунодефіцити, алергія, автоімунні захворювання. У хворих з первинними і вторинними імунодефіцитами подібні впливи приводять до важких клінічних проявів і, навіть, смертельних результатів. Тому розробка методів корекції функцій імунної системи за допомогою імунотропних лікарських препаратів є основним напрямом клінічної імунології. Імунізація населення з метою створення імунітету проти інфекцій дозволила попередити їх розвиток у багатьох людей. У зв'язку з цим вивчення методів вакцинації і застосування антисироваток є важливим завданням клінічного імунолога. Разом з тим, широке застосування імунотропних препаратів привело до появи побічних реакцій і ускладнень, при проведенні імунотерапії, що збільшило необхідність імунологічного обстеження і моніторингу контингенту, що піддається вакцинації. У зв'язку з цим значно зросла роль лікаря-імунолога у визначенні видів вакцин і індивідуальних термінів проведення щеплень при відхиленнях у функціонуванні імунної системи. Погіршення екологічної обстановки у місцях мешкання міського і сільського населення потребує розробки методів імунореабілітації населення. Враховуючи наявність негативних результатів, викликану неадекватною вакцинацією та алегізуючим екологічним впливом, стає важливим застосування фізичних чинників, які б сприяли нормалізації імунного статусу без інвазійних втручань. До таких належить поліхроматичне поляризоване світло і можливість імунотропні корекції, профілактики та реабілітації з його допомогою.

Загальна мета: Ознайомлення студентів з основними видами імунотропних препаратів, механізмами їх дії, принципами клінічного застосування, побічними ефектами. Основні напрями імунопрофілактики інфекційних хвороб та імунореабілітації.

Конкретні цілі:

1. Поняття про імунотерапію, її завдання, види, клінічні критерії призначення.
2. Види специфічної і неспецифічної імунотерапії.

3. Знайомство з класифікацією імунотропних препаратів, механізмом дії, побічними ефектами.
4. Характеристика основних груп імуномодуючих препаратів, їх дії і показань до призначення.
5. Механізм дії, показання і схеми застосування нормального імуноглобуліну людини.
6. Основні види вакцин, протипоказання і показання до вакцинації, класифікація вакцин.
7. Уміти складати календар профілактичних щеплень.
8. Поняття про іmunні антисироватки та імуноглобуліни.
9. Методики екстреної комбінованої профілактики правця, сказу, дози вакцин і сироваток, введення по Безредко.
10. Навчитися своєчасно діагностувати побічні реакції і ускладнення при проведенні імунотерапії.
11. Знайомство з поняттям і видами імунореабілітації.
12. Знайомство з методами імунокрекції за допомогою терапії поліхроматичним поліхроматичним світлом

Початковий рівень знань – умінь:

1. Розподіл дітей на групи здоров'я.
2. Методи оцінки стану іmunної відповіді.
3. Знання основних видів імуномодуляторів.
4. Знання основних видів вакцин.
5. Знання основних видів іmunних антисироваток і імуноглобулінів.
6. Побічні ефекти застосування вакцин і антисироваток, невідкладна допомога.
7. Календар профілактичних щеплень.
8. Вакцини і антисироватки від правця, сказу, дифтерії.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Які з нижче перерахованих вакцин застосовуються для вакцинації проти грипу.
 - A. АКДС;
 - B. інфлювак;
 - C. хаврікс;
 - D. БЦЖ;
 - E. ОПВ.

2. Назвіть терміни, в які рекомендується проводити вакцинацію проти грипу.
- A. квітень;
 - B. у період епідемії;
 - C. жовтень-листопад;
 - D. січень-лютий;
 - E. травень-червень.
3. З якого віку рекомендовано проводити вакцинацію проти грипу?
- A. діти старші за 1 місяць
 - B. підлітки від 14 років;
 - C. тільки доросле населення;
 - D. діти старше 6 місяців;
 - E. діти старше 7 років.
4. Яке обстеження на маркери HBV-інфекції необхідно провести перед рекомендованою вакцинацією проти гепатиту В раніше не щепленому дорослому
- A. HBsAg, anti HBs, anti HBcor IgG;
 - B. Anti HBcor IgM;
 - C. HBV ДНК;
 - D. HBeAg, anti HBe;
 - E. HBsAg, anti HBcor IgM.
5. У якому віці дітям починають імунізацію проти дифтерії, кашлюку і правця?
- A. 12 міс.
 - B. 3 міс.
 - C. 6 міс.
 - D. 15 міс.
 - E. 18 міс.

6. Які з вакцин, що нижче перераховані, можна використовувати для оцінки гуморального імунітету по титрах антитіл, що утворюються у відповідь на імунізацію ?

- A. Вакцину проти дифтерії.
- B. Вакцину проти правця.
- C. Вакцину проти коклюшу.
- D. Вакцину проти сказу.

7. Які антигени можна використовувати для орієнтовного виявлення Т-клітинної недостатності при шкірному тестуванні?

- A. Туберкулін.
- B. Трихофетин.
- C. Антигени грибків роду кандіда.
- D. Стрептокіназа (стрептодорназа).
- E. Паротитний антиген.
- F. Жоден з перерахованих антигенів.

8. Які з перерахованих методів дозволяють судити про стан клітинного імунітету?

- A. Реакції лейкоцитів периферичної крові на фітогемаглютинін.
- B. Однонаправлена змішана культура лейкоцитів.
- C. Жоден з перерахованих.

9. Які методи найбільш частіше використовуються для визначення кількості Т-клітин?

- A. Реакція розеткоутворення з еритроцитами барана.
- B. Методи, засновані на використанні моноклональних антитіл.
- C. Жоден з перерахованих методів не використовується.

10. Імунотерапія захворювань може бути:

- A. Активною.
- B. Пасивною.
- C. Системною.
- D. Регіональною.
- E. Стимулюючою.
- F. Супресорною.
- G. Медикаментозною.
- H. Немедикаментозною.
- I. Тільки системною та супресорною.

Вірні відповіді на питання:

1 B, 2 C, 3 D, 4 A, 5 B, 6 ABC, 7 ABCDE, 8 AB, 9 AB, 10 ABCDEFGH.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Терапия. Руководство для врачей-интернов и студентов / под ред. Л.Т. Малой, В.Н. Хворостинки 2-е издание, в 2-х т.- Х.: «Фолио», 2005. – 1 т. – 1113с.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
4. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
5. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
6. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
7. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
8. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

Принципи імунотерапії, імунокорекції та імуномодуляції

Порушення імунних механізмів грають вирішальну роль у патогенезі первинних і вторинних імунодефіцитів, atopічних захворювань, хвороб, пов'язаних з утворенням імунних комплексів, автоімунних захворювань, лімфопроліферативних процесів. Існують способи виборчої дії на клітини імунної системи, пригнічення і стимуляції імунних реакцій, які можна використовувати для імунотерапії, імунокорекції та імуномодуляції.

- **Імунотерапія** — лікувальна дія на імунну систему з метою припинення патологічного процесу.
- **Імунокорекція** — способи терапії, які припиняють або виправляють дефекти в імунній системі, тобто корекція дефектних ланок імунітету.
- **Імуномодуляція** — це тимчасове підвищення або зниження тих або інших показників імунітету. Імунотерапія може бути місцевою і загальною, комбінованою і монотерапією.

Завдання імунотерапії: стимулювання зниженої імунореактивності; ослаблення підвищеної імунореактивності (при алергії, автоімунних захворюваннях); заміщення чинників імунореактивності, яких бракує.

У зв'язку з особливостями імунотерапії різних захворювань необхідно виділити наступні її групи:

- Імунотерапія захворювань з підвищеною імунореактивністю.
- Імунокорекція первинних і вторинних імунодефіцитів.
- Імунотерапія пухлин і лімфопроліферативних захворювань.
- Імунотерапія посттрансплантаційних реакцій.
- Імунокорекція порушень репродукції.

По характеру дії на імунітет розрізняють наступні види імунотерапії:

- **стимулююча** – використовується для активації реакцій імунітету в здоровому організмі для попередження інфекційних захворювань і при імунодефіцитах.
- **пригнічуюча** – застосовується для пригнічення імунних реакцій при алергії та автоалергічних (автоімунних) захворюваннях.
- **специфічна** - використовуються препарати антигенів або анти-тіл, специфічні по відношенню до збудника або антигена.
- **неспецифічна** включає дії на систему імунітету хімічних речовин, фізичних чинників і антигенів, неспецифічних по відношенню до виниклого патологічного процесу.
- При **загальній терапії** препарат, що вводиться в організм, рівномірно діє на всю лімфоїдну тканину.

- **Місцева терапія** (регіонарна) — електрофорез, інгаляції, промивання — впливає саме на осередок ураження. Це дозволяє понизити загальні побічні ефекти і досягти найбільшого впливу на місцеві чинники імунітету, які нерідко грають провідну роль в патологічному процесі.

- **Комбінована терапія** — застосування декількох препаратів, що діють на різні ланки імунітету і поєднання різних способів загальної і місцевої дії.

Успішна імунотерапія неможлива без застосування імунодіагностики. Той або інший терапевтичний засіб призначають тільки після вивчення характеру порушень імунореактивності. Для імуностимуляції або імуносупресії необхідно заздалегідь випробувати засоби, що призначаються, шляхом шкірних проб або у тестах *in vitro* на ефективність для даного хворого. Це дозволяє прогнозувати ефективність препарату і уникнути ускладнень. Імунодіагностика також дозволяє коригувати лікування, якщо воно недостатньо ефективно.

Клінічні критерії призначення імуностимулюючої терапії: хронічна гнійна інфекція, низька ефективність лікування основного захворювання (запального процесу) загальноприйнятими засобами; лікування високими дозами імунодепресантів, тривала глюкокортикостероїдна, антибактеріальна, променева терапія.

Імунологічні критерії призначення імуностимулюючої терапії (за наявності клінічних ознак імунодефіциту): зниження кількості і порушення функціональної активності лімфоцитів, зниження рівня сироваткових імуноглобулінів, комплементу, активності фагоцитозу (незавершений фагоцитоз) не менше чим на 30 – 50% .

Клінічними критеріями призначення імуносупресуючої терапії: важкі форми алергії з ураженням нирок, трансплантація органів і тканин, системні захворювання сполучної тканини.

Імунологічні критерії призначення імуносупресуючої терапії: поява високих титрів автоантитіл у крові.

При призначенні імунотерапії слід її обґрунтувати і скласти план лікування.

Специфічна імунотерапія

Специфічна активна стимулююча імунотерапія - пов'язана з імунопрофілактикою інфекційних захворювань. Для неї застосовують вакцини, анатоксини, антигени. Прикладом може служити застосування стафілококового анатоксина і вакцини для лікування і профілактики стафілококових інфекцій. Стафілококову вакцину (анатоксин) застосовують для збільшення рівня антистафілококових антитіл. Вона активує фагоцитоз, стимулює антитілоутворення. *Показання до застосування*

— хронічна рецидивуюча стафілококова інфекція. *Протипоказання* — важкі алергічні захворювання, первинні імунодефіцити. Ефективність застосування стафілококового анатоксину і вакцини контролюється початковим і подальшим визначенням титру антитіл.

Специфічна активна пригнічуюча імуноterapia заснована на індукції толерантності до антигену, десенсибілізації або гіпосенсибілізації. Цей варіант найчастіше використовується при полінозах. Суть його полягає у введенні в організм хворого в період ремісії зростаючих доз алергену, починаючи з мінімальної кількості, що не викликає алергічної реакції. Алерген вводиться внутрішньошкірно, інтраназально або перорально. Відбувається утворення IgG4, що запобігає при повторному введенні (попаданні) алергену пов'язанню його з IgE і дегрануляції опасистих клітин (анафілаксію). При інфекційно-алергічних процесах гіпосенсибілізацію проводять алергенами мікроорганізмів, роль яких в запаленні доведена. Для цього використовують автовакцини, гомовакцини або різні препарати мікроорганізмів. Основним механізмом дії специфічної гіпосенсибілізуючої терапії є вироблення у хворих «блокуючих» антитіл класу IgG, стимуляція Т-супресорів, активність яких при алергії понижена. Показання — алергоанамнез. Протипоказання — супутні важкі захворювання (туберкульоз, ревматизм, онкологія, психічні, вагітність і ін.).

Специфічна адаптивна імуноterapia. При ній імунокомпетентні клітини отримують готову антигенспецифічну інформацію — чинник перенесення (ЧП) та імунну I-РНК. ЧП — екстракт лейкоцитів сенсibilізованого донора, який здатний переносити гіперчутливість сповільненого типу несенсибілізованим реципієнтам. Стимулює імунореактивність, підсилює антитілозалежну цитотоксичність, збільшує число Т-лімфоцитів. I-РНК — виділена з лімфоїдних тканин імунізованих тварин, здатна індукувати імунну відповідь у інтактних тварин; функціонує як Т-хелперний чинник, що стимулює клітинний, трансплантаційний і протипухлинний імунітет.

Специфічна пасивна замісна імуноterapia. Такою терапією вважають введення готових специфічних захисних чинників системи імунітету. Це специфічні антитіла у вигляді імунних сироваток або очищені препарати імуноглобулінів. Особливо ефективна при інфекційних захворюваннях (правець, газова гангрена, дифтерія, ботулізм та ін.), при укусах змій, гнійно-септичних інфекціях.

Специфічна пасивна пригнічуюча імуноterapia. Відрізняється від замісної тим, що імунні чинники (антитіла) вводяться в організм з метою пригнічення імунологічних реакцій. Приклад — профілактика резус-конфлікту при вагітності, яка полягає у введенні Rh(—) жінкам, які

народили вперше, у перші 48 - 72 годин після народження Rh(+) дитини антирезусних антитіл, що пригнічують синтез антитіл у матері у результаті зв'язування Rh-антигену. Іншим прикладом може служити введення рітуксимаба (антитіл до CD19+), хворим ревматоїдним артритом для зменшення клону В-лімфоцитів, що продукують антитіла до хряща.

Неспецифічна імунотерапія

Неспецифічна активна стимулююча імунотерапія активує імунну відповідь. Використовуються впливи 3-х видів: біологічні, хімічні, фізичні.

1. Біологічні впливи:

Ад'юванти — неспецифічні підсилювачі імунологічних реакцій. Вони підсилюють імунну відповідь на відповідний антиген, створюють депо антигену, сприяють його повільному надходженню у кров і формуванню найбільш ефективної стимуляції імунної відповіді. Це ліпополісахариди деяких бактерій. Вони стимулюють В-лімфоцити, фагоцитоз, утворення інтерлейкіну-1 і лімфокінів. До них відносяться – ад'ювант Фрейнда, вакцина БЦЖ для стимуляції антитілоутворення у людини, бактерійні продукти — протидіозан, пірогенал. Застосування їх показано при браку імуноглобулінів і функціональної активності В-лімфоцитів. Доцільним є їх призначення сумісно з макролідами при запальних процесах. Протипоказане сумісне застосування їх з цефалоспоринами і бета-лактамами, з якими вони є антагоністами.

Нуклеїнові кислоти або їх солі, полінуклеотиди — активують різні ланки імунної відповіді. Краще за них вводити спільно з антигеном в ранні стадії імуногенезу. У низьких дозах — стимулюючи імуногенез, у високих — пригнічуючи. Нуклеїнат натрію — натрієва сіль дріжджової РНК. Стимулює міграцію ствольних клітин, кооперацію Т-, В-лімфоцитів, функціональну активність їх популяцій, антитілогенез. Ефективний при вторинних імунодефіцитах.

Вітаміни — регулятори біохімічних процесів у клітинах і тканинах, зокрема в імунній системі. Вітамін С має антиоксидантну активність, стимулює фагоцитоз, міграцію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Має протиалергічну і протизапальну дію у великих дозах (1 - 3 г на добу). Вітамін Е підсилює активність Т-хелперів і синтез антитіл. Вітамін А має ад'ювантні властивості, стимулює активність комплементу, пропердину, підсилює антитілогенез і протипухлинний імунітет, зменшує імунодепресивну дію глюкокортикостероїдів і антибіотиків.

2. Хімічні впливи — штучні поліелектроліти: пентоксил, метилурацил, дібазол, тафцин, діуцифон. Активують В-лімфоцити і антитілогенез на присутній в організмі антиген.

3. Фізичні впливи — залежно від виду енергії та її дози можуть стимулювати імунологічні реакції або пригнічувати імунореактивність. *Ультразвук* — стимулює фагоцитоз, хемотаксис, збільшує концентрацію і афінність рецепторів на активованих лімфоцитах. На цій властивості засновано його застосування у медицині. *Озвучування селезінки* через шкіру призводить до зниження алергічних проявів при бронхіальній астмі, збільшує кількість Т-супресорів. *Озвучування тимуса* у дітей при низькому рівні Т-лімфоцитів (до 25%) дає добрий результат, збільшує їх кількість, відновлює співвідношення популяцій Th/Ts.

Неспецифічна активна пригнічуюча імуноterapia. Заснована на індукції неспецифічного активного пригнічення імунореактивності. Це використання гістаміну, гістаглобуліну за схемою внутрішньошкірно, починаючи з мінімальних доз для вироблення блокуючих антитіл класу IgG. Частіше застосовується препарат гістаглобулін — комплекс гістаміну на гамма-глобуліні. Він стимулює утворення антигістамінних антитіл, які зв'язують гістамін при патохімічній фазі анафілаксії. Протипоказання — вагітність, гострі алергічні реакції.

Адаптивна стимулююча імуноterapia. Заснована на застосуванні і сприйнятті імунокомпетентними клітинами неспецифічних стимулів від гормонів тимусу та інших чинників імунітету, введених із зовні. Ці ефекти властиві гормонам тимусу, кісткового мозку, селезінки, лімфовузлів. Тимозин, тималін, Т-активін — використовують для лікування первинних і вторинних імунодефіцитів, пухлин. Вони відновлюють порушенні ланки імунітету, кількість Т-лімфоцитів, стимулюють клітинний імунітет, фагоцитоз, процеси регенерації тканин і кровотворення, покращують метаболізм.

Неспецифічна пасивна замісна імуноterapia характеризується тим, що хворому вводять готові неспецифічні чинники імунітету і імунокомпетентних клітин при їх недостатності: пересадка кісткового мозку, лімфоїдної тканини при важких імунодефіцитах; переливання крові та її препаратів (ефективні, якщо вони не відрізняються від донора за антигенами гістосумісності, інакше ефекту не буде, оскільки відбувається швидка елімінація клітин); введення імуноглобулінів для пасивної терапії; введення очищених гамма-глобулінів різних класів для відшкодування їх недостатності; введення комплементу, лізоциму для підвищення протиінфекційного захисту.

Неспецифічна пасивна пригнічуюча імуноterapia. Направлена на різні ланки імунітету. Вимагає особливих показань і контролю за імунологічним статусом хворого і клініко-лабораторними даними. Абсолютним показанням до її призначення є аллотрансплантація органів і тканин.

Глюкокортикостероїди (преднізолон, метилпреднізолон, дексамета-

зон, гідрокортизон, кенакорт, тріамцинолон) викликають пригнічення реакцій при алергічних захворюваннях, відторгненні трансплантату, системних захворюваннях сполучної тканини. Вони пригнічують запальні реакції, стабілізують мембрани лейкоцитів і викид нейтрофілів з кісткового мозку, подовжують час їх циркуляції у крові, блокують міграцію, налипання і накопичення у вогнищах запалення. Гальмують всі фази імунної відповіді, викликають лімфоцитоліз, пригнічують фагоцитоз, проліферацію лімфоцитів та їх взаємодію з іншими клітинами, гальмують ефекторну функцію лімфоцитів.

Цитостатичні препарати:

- **антиметаболіти**
 - *антагоністи пурину* (меркаптопурин, азатіоприн, Імуран) — гальмують синтез ДНК і РНК, блокують розмноження клітин;
 - *антагоністи фолієвої кислоти* — (Метотрексат) гальмує синтез і подвоєння ДНК.
 - *алкилюючі сполуки* (циклофосфан, циклофосфамід, мелфалан, мілеран) руйнують молекулу ДНК, гальмують синтез білка, лейкокеран — вибірково діє на лімфоїдну тканину;
- **антибіотики** (актиноміцин D і Z, пуроміцин) — гальмують синтез РНК і білків;
- **алкалоїди** (вінкрістин) — блокує митоз у метафазі, гальмує синтез білка;
- **метаболіти** (циклоспорин А) — вибірково пригнічує Т-хелпери, пригнічує Т-клітинну чутливість сповільненого типу і утворення антитіл. Ефективний при трансплантації органів. Побічно виражена сильна нефротоксична дія. Пригнічуючий ефект на імунну систему оборотній.
- **Нестероїдні протизапальні засоби** (аспірин, диклофенак) пригнічують синтез простагландинів, мають антигістамінну дію, пригнічують міграцію лейкоцитів, знижують хемотаксис, фагоцитоз, відмінюють кооперацію Т- і В-лімфоцитів.
- **Хинолінові препарати** (делагіл, плаквеніл) — пригнічують активність ферментів, медіаторів запалення і алергії, пригнічують обмін ДНК. Застосовують найчастіше при системних захворюваннях сполучної тканини (системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті та ін.).
- **Антилімфоцитарна сироватка** — руйнує лімфоцити і викликає лімфопенію.
- **Моноклональні антитіла** антитіла проти CD20+ Т-лімфоцитів (рітуксимаб), TNF- α (адалімумаб), активованих лімфоцитів (лефлунолід), рецепторів до інтерлейкіну-1 (анакінра), IgE (ксолар).

- **Інгібітори алергічних реакцій** (інтал, кромолін, задидет) — діють на патохімічну фазу алергії. Антимедіаторні засоби: *антигістамінні* (димедрол, супрастин, тавегіл, діазолін, фенкарол, цетирізін, левоцетирізін, лоратадин, дислоратадин, фексофенадин), *антисеротонінові* препарати (циннарізин, стугерон, перстол) діють на патохімічну фазу, тому не усувають причини алергії, при тривалому їх застосуванні їх ефективність знижується.

- **Фізичні чинники** (рентгенівське, ультрафіолетове випромінювання) — діють як супресори;

- **Плазмафорез, гемосорбція** - видалення з крові імунологічних чинників (лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси, антигени, антитіла, медіатори) — викликають тимчасовий супресивний ефект і нормалізують імунний статус, особливо при алергії.

Якщо зобразити періоди загострення і ремісії автоімунних захворювань у вигляді схематичної кривої, то препарати, що пригнічують розмноження клітин (імуран, меркаптопурін), слід призначати при перших ознаках-передвісниках погіршення стану і у перебігу розвитку патологічного процесу, припиняючи їх застосування на піке рецидиву. Після цього при перших ознаках ремісії необхідно призначати препарати, що гальмують синтез білка (актиноміцин D і З, рітуксимаб). Речовини, що порушують кооперативні міжклітинні процеси (глюкокортикостероїди, гепарін, аспірин, гормони), можна призначати завжди, оскільки взаємодія клітин при імунній відповіді відбувається у всіх фазах, перш за все при загостренні (рецидиви захворювання) (схема 1.).

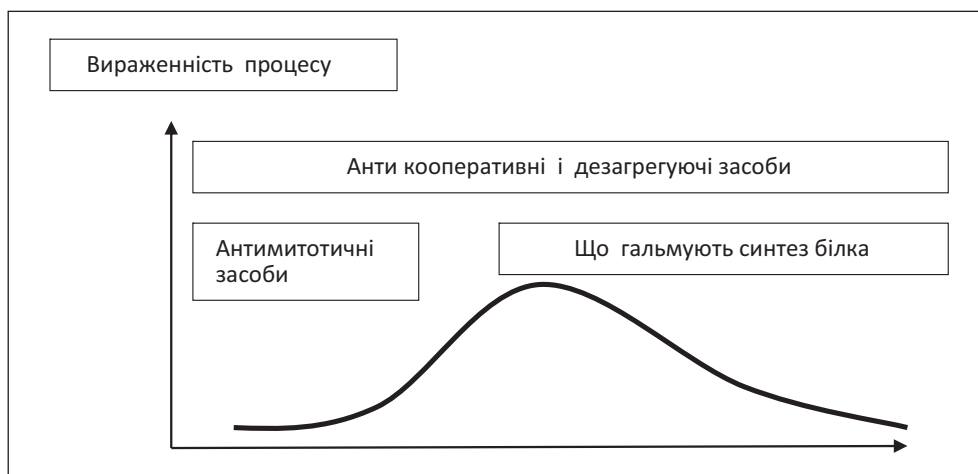


Схема 1. Призначення препаратів при автоімунних захворюваннях

Будь-яка імунодепресивна терапія повинна призначатися під прикриттям антибіотиків широкого спектру дії, введенням препаратів гамма-глобулінів і утриманням хворого в асептичних умовах.

Трансфузійні методи імунотерапії при інтоксикації. У токсичному періоді захворювань можливість імунокорекції обмежена імунодепресивною дією інтоксикації, якій належить певна роль в імуносупресії організму, пригніченні функціональних показників Т-лімфоцитів і фагоцитозу. Компенсація токсигенної імуносупресії можлива шляхом інфузії препаратів низькомолекулярного полівінілпіролідону: поліглюкін, реосорбілакт, поліоксидоній та ін.

Механізм дезінтоксикаційної дії поліглюкіну, реосорбілакту заснований на здатності зв'язувати в кров'яному руслі токсини і виводити їх з організму. Вони оберігають імунокомпетентні клітини від імунодепресивної дії інтоксикації. Їх слід застосовувати у поєднанні з лікарськими препаратами, що використовуються у токсичному періоді: антибактеріальними, серцево-судинними. При цьому поліглюкін, реосорбілакт підсилюють ефективність антибактеріальної терапії.

Плазма крові має значну антитоксичну дію. Дія нативної концентрованої плазми на імунну систему виявляється у заповненні недостатності імуноглобулінів, медіаторів, цитокінів і компонентів комплементу. Використання її дозволило досягти відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів, особливо при високій активності запального процесу. Позитивний імунний вплив плазми виявляється тільки в токсичному періоді. Імунокоригуюча дія плазми полягає в контрдії імунодепресивним чинникам, що присутні у гострій фазі запалення. Це мікроорганізми, вторинні продукти запалення, лікарські препарати. Імунокоригуючий вплив плазми нетривалий. Лабораторними критеріями показання до трансфузії нативної концентрованої плазми є недостатність клітинного імунітету та імуноглобулінів.

Імунотропні лікарські засоби

Перш за все слід визначити, що розуміють під терміном «імунотропні лікарські препарати». М.Д. Машковський ділить препарати, що коригують процеси імунітету (імунокоректори), на імуностимулюючі та імунодепресивні (імуносупресори). Можна виділити і третю групу— імуномодулятори, тобто речовини, що надають свою дію на імунну систему залежно від її початкового стану. Такі препарати підвищують знижені і знижують підвищені показники імунного статусу. *Таким чином, за дією на імунну систему імунотропні препарати можна розділити на імуносупресори, імуностимулятори та імуномодулятори.*

ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ

Препарати бактерійного і грибкового походження

Вакцини – імуномодулятори. Вакцини з умовно-патогенних бактерій не тільки підвищують резистентність до конкретного мікроба, але і мають могутній неспецифічний імуномодулюючий і стимулюючий ефект. Це пояснюється наявністю у їх складі ліпополісахаридів, білків А, М та інших речовин - сильних активаторів імунітету, що діють як ад'юванти. Неодмінною умовою при призначенні імуномодулюючої терапії ліпополісахаридами являється достатній рівень клітин-мішеней (тобто абсолютного числа нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів).

Ресніброн містить лізат бактерій: *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis*, *Diplococcus pneumoniae*. Препарат індукує дозрівання дендритних кліток, збільшує вироблення медіаторів імунної відповіді, запускає відповідь специфічних чинників імунного захисту. збільшує вироблення специфічних секреторних імуноглобулінів – sIgA і sIgM. Показаний при гострих, підгострих, рецидивуючих і хронічних інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів (риніт, синусит, ларингіт, фарингіт, трахеїт, бронхіт, бронхоектази). Випускають в пігулках для сублінгвального застосування. Призначають по 1 піг. у день під язик, курс – 10 днів. З метою профілактики по 1 піг. в день, курс – по 10 днів протягом 3 місяців.

Бронхомунал (Broncho-Munal) - ліофілізований лізат бактерій (*Str. pneumoniae*, *H.influenzae*, *Str.viridans*, *Str.pyogenes*, *moraxella catarrhalis*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* і *Kozaenae*). Підвищує кількість Т-лімфоцитів і IgG, IgM, cIgA антитіл, ІЛ-2, фактору некрозу пухлин; застосовують при лікуванні інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів (бронхіти, риніти, тонзиліти). Капсула містить 0,007 г ліофілізованих бактерій, 10 в упаковці. Призначають по 1 капсулі в день протягом 10 днів у місяць протягом 3-х місяців. Дітям призначають бронхомунал II, який містить 0,0035 г бактерій у капсулі. Застосовують вранці натщесерце. Можливі диспепсичні явища, пронос, болі в епігастрії.

Рібомуніл (Ribomunyl) – містить імуномодулюючі речовини, що представлені поєднанням бактерійних рибосом (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilia influenzae*) і протеогліканів мембрани *Kpneumoniae*. Призначається по 1 пігулці 3 рази на день або 3 пігулки на прийом вранці, натщесерце, в перший місяць – 4 дні на тиждень протягом 3 тижнів, а у подальші 5 міс. – 4 дні на початку кожного місяця. Формує імунітет до інфекційних агентів, забезпечує тривалу ремісію при хронічних бронхітах, ринітах, ангінах, отитах.

Імудон (Imudon) - пігулка містить ліофільну суміш бактерій (лактобак-терії, стрептококи, ентерококи, стафілококи, клебсієли, корінебактерії псевдодифтерійні, фузиформні бактерії, кандиди альбиканс); застосовують у стоматології при пародонтитах, стоматитах, гингвітах та інших запальних процесах слизової оболонки порожнини рота. Призначають по 8 таб./добу (по 1 - 2 через 2 - 3 години); пігулку тримають у роті до повного розчинення.

IPC-19 (IRS-19) - дозований аерозоль для інтраназального застосування (60 доз, 20 мл) містить лізат бактерій (диплококи пневмонії, стрептококи, стафілококи, нейссерії, клебсієли, морახели, паличку інфлюєнці та ін.). Стимулює фагоцитоз, підвищує рівень лізоциму, сІgА. Застосовують при ринітах, фарингітах, тонзилітах, бронхітах, бронхіальній астмі з ринітом, отитах. Роблять 2 - 5 уприскувань на добу в кожен ніздрю до зникнення інфекції.

Бактерійні і дріжджові субстанції

Нуклеїнат натрію. Препарат у вигляді натрієвої солі нуклеїнової кислоти отримують методом гідролізу дріжджових клітин з подальшим очищенням. Є нестабільною сумішшю 5 - 25 видів нуклеотидів. Має поліпотентну стимулюючу активність відносно клітин імунітету: збільшує фагоцитарну активність мікро- і макрофагів, утворення цими клітинами активних кислотних радикалів, що приводить до посилення бактерицидної дії фагоцитів, підвищує титри антитоксичних антитіл. Призначається всередину в пігулках у наступних дозах на 1 прийом: дітям 1-го року життя - по 0,005-0,01 г, від 2 до 5 років - по 0,015 - 0,02 г, від 6 до 12 років - по 0,05 - 0,1 г. Щоденна доза складається з двох-трьох разових доз, розрахованих на вік хворого. Дорослі отримують не більше 0,1 г на 1 прийом 4 рази на добу.

Пірогенал. Препарат отриманий з культури *Pseudomonas aeruginosa*. Малотоксичний, але викликає лихоманку, короткочасну лейкопенію, яка потім змінюється лейкоцитозом. Особливо ефективна дія на систему клітин фагоцитарної системи, тому часто використовується у комплексній терапії затяжних і хронічних запальних захворювань респіраторного тракту та іншої локалізації. Вводиться внутрішньом'язово. Дітям до 3 років ін'єкції не рекомендуються. Дітям старше за 3 роки вводиться доза від 3 до 25 мкг (5 - 15 МПД - мінімальних пірогенних доз) на ін'єкцію залежно від віку, але не більше 250-500 МПД. Для дорослих звичайна доза складає 30 - 150 мг (25 - 50 МПД) на одну ін'єкцію, максимальна — 1000 МПД. Курс терапії включає від 10 до 20 ін'єкцій, при цьому необхідний контроль показників периферичної крові та імунного статусу.

Пірогеналова проба - тест при лейкопенічних станах для стимуляції екстреного викиду з клітинних депо незрілих форм гранулоцитів. Вводять препарат у дозі 15 МПД на 1 м² площі тіла. Інша формула розрахунку - 0,03 мкг на 1 кг маси тіла. Тест протипоказаний при вагітності, гострих лихоманках, лейкопеніях автоімунного генезу.

Препарати дріжджів містять нуклеїнові кислоти, комплекс природних вітамінів і ферментів. Їх звичайно використовують при бронхітах, фурункульозах, виразках і ранах, які тривало не загоюються, анеміях, у період одужання після важких захворювань. До 5 – 10 г дріжджів додають 30 - 50 мл теплої води, розтирають і витримують 15 - 20 хвилин у теплому місці до утворення піни. Суміш збовтують і випивають за 15-20 хв. до їди 2 - 3 рази на день протягом 3 - 4 тижнів. Клінічний ефект з'являється через тиждень, імунологічний - пізніше. Для зменшення диспепсії препарат розбавляють молоком або чаєм.

Синтетичні імуномодулятори

Лікопід. Напівсинтетичний препарат, відноситься до мурамідіпептидів, близьких бактерійним. Є фрагментом клітинної стінки бактерій. Отриманий з клітинної стінки *M. lysodeicticus*.

Препарат підвищує загальну опірність організму до патогенного чинника, перш за все за рахунок активації клітин фагоцитарної системи імунітету (нейтрофілів і макрофагів). При пригніченному кровотворенні, наприклад, що викликане хіміотерапією або опромінюванням, застосування лікопиду приводить до відновлення числа нейтрофілів. Лікопід активує Т- і В-лімфоцити.

Показання: гострі і хронічні гнійно-запальні захворювання; гострі і хронічні захворювання дихальних шляхів; ураження шийки матки вірусом папіломи людини; вагініт; гострі і хронічні вірусні інфекції: офтальмогерпес, герпетичні інфекції, оперізуєчий лишай; туберкульоз легенів; трофічні виразки; псоріаз; імунопрофілактика простудних захворювань.

Призначають курси залежно від захворювання. При хронічних інфекціях дихальних шляхів (бронхіти) у стадії загострення по 1 - 2 табл. (1 - 2 мг) під язик - 10 днів. При затяжних рецидивуючих інфекціях по 1 табл. (10 мг) 1 раз на добу 10 днів. Туберкульоз легенів: по 1 табл (10 мг) – 1 раз під язик 3 цикли по 7 днів з інтервалами 2 тижні (2 упак. по 10 мг на курс). Герпес (легкі форми) - по 2 таб (по 1 мг х 2) 3 рази на добу під язик 6 днів (4 упак по 1 мг на курс); при важкому - по 1 таб. (10 мг) 1 - 2 рази на добу всередину - 6 днів (1-2 упак. по 10 мг на курс). Дітям призначають пігулки по 1 мг.

Протипоказаний при вагітності. Підвищення температури тіла до 38°C, що виникає іноді після прийому препарату, не є протипоказанням.

Реосорбілакт - використовується для дезинтоксикації. Можливо, надає імуномодулюючу дію при лікуванні хронічних обструктивних захворювань легенів, ревматизму, кишкових інфекцій. Вводять дорослим 100 - 200 мл, дітям 2,5 - 5 мл/кг, внутрішньовенно краплинно (40 - 80 крапель у 1 хв.) через день.

Дібазол (Dibazolium) - судинорозширювальний, гіпотензивний засіб. Препарат має адаптогенний та інтерферогенний ефект, підсилює синтез білків і нуклеїнових кислот, експресію ІЛ-2, рецепторів на N-хелперах. Використовується при гострих інфекціях (бактерійних і вірусних). Оптимальним слід рахувати поєднання дібазолу з лікопідом. Призначається у пігулках по 0,02 г (разова доза - 0,15 г), ампули 1; 2; 5 мл 0,5%, або 1% розчин протягом 7 - 10 днів. Дітям раннього віку - 0,001 г/добу, до 1 року - 0,003 г/добу, дошкільного віку 0,0042 г/добу.

Слід контролювати артеріальний тиск, особливо у дітей підліткового віку, у яких дібазол може викликати порушення регуляції тону судин.

Діметилсульфоксид (димексид) випускається у флаконах по 100 мл, рідина із специфічним запахом, має унікальну проникаючу здатність у тканини, рН 11. Має протизапальний, протинабряковий, бактеріцидний та імуномодулюючий ефекти. Стимулює фагоцити і лімфоцити. У ревматології застосовують 15% розчин у вигляді аплікацій на суглоби при ревматоїдному артриті. Використовують при гнійно-септичних і бронхолегеневих захворюваннях. Курс 5 - 10 аплікацій.

Ізопріназін (грозпріназін) - суміш 1 частини інозину і 3-х частин р-ацето-амідобензоевої кислоти. Стимулює клітини фагоцитарного ряду і лімфоцити. Стимулює вироблення цитокінів, ІЛ-2, що істотно змінює функціональну активність лімфоцитів периферичної крові і їх специфічні імунологічні функції: індукується диференціювання 0-клітин у Т-лімфоцити, посилюється активність цитотоксичних лімфоцитів. Майже не токсичний і добре переноситься хворими. Має виражений інтерферогенний ефект, використовується при лікуванні гострих і затяжних вірусних інфекцій (герпетичній інфекції, кору, гепатиту А і В та ін.). Стимулює зрілі В-клітини. Приймається всередину у пігулках (1 піг. 500 мг) у дозі 50 - 100 мг на 1 кг маси тіла на день. Добова доза ділиться на 4 - 6 прийомів. Тривалість курсу 5 - 7 днів. Показання: вторинні імунодефіцитні захворювання, особливо при герпетичних інфекціях.

Імунофан (Imunofan) - гексапептид (аргініл-альфа-аспартил-лізил-валін-тирозил-аргінін) має імунорегулюючу, детоксикаційну,

гепатопротективну дію і викликає інактивацію вільнорадикальних і перекисних сполук.

Дія препарату розвивається протягом 2 - 3 годин і продовжується до 4 місяців; нормалізує перекисне окислення ліпідів, пригнічує синтез арахідонової кислоти з подальшим зниженням рівня холестерину в крові і продукції медіаторів запалення. Через 2 - 3 дні підсилює фагоцитоз. Імуно-корегуюча дія препарату виявляється через 7 - 10 днів, підсилює проліферацію Т-лімфоцитів, збільшує продукцію ІЛ-2, синтез антитіл, інтерферону. Ампули містять 1 мл 0,005% розчину препарату (упаковка 5 ампул). Призначають підшкірно, в/м щодня або через 1 - 4 дні; 1 курс 5 - 15 ін'єкцій. При герпетичній інфекції, цитомегаловірусній, токсоплазмозі, хламідіозі, пневмоцистозі: 1 ін'єкція через дві доби, курс лікування 10 - 15 ін'єкцій.

Галавіт (Galavit) - похідне амінофталгідрозида з протизапальною і імуномодулюючою активністю. Рекомендується при вторинній імунній недостатності і хронічних рецидивуючих, уповільнених інфекціях різних органів і локалізацій. Призначають внутрішньом'язово по 200 мг - 1 доза, потім по 100 мг 2 - 3 рази на день до зменшення інтоксикації або припинення запалення. Підтримуючий курс через 2 - 3 дні. Апробований при фурункульозі, кишкових інфекціях, аднекситах, герпесі, хіміотерапії раку; в інгаляціях при хронічних бронхітах.

Поліоксидоній - синтетичний імуномодулятор нового покоління, N- оксидоване похідне поліетиленпіперазину, що має широкий спектр фармакологічної дії і високу імуностимулюючу активність. Встановлений його переважний вплив на фагоцитарну ланку імунітету.

Активує фагоцити і перетравлюючу здатність макрофагів відносно патогенних мікроорганізмів; стимулює клітини ретикулоендотеліальної системи (захоплювати, фагоцитувати і видаляти з циркулюючої крові чужорідні мікрочастки); підвищує адгезію лейкоцитів крові та їх здатність виробляти активні форми кисню при контакті з опсонізованими фрагментами мікроорганізмів; стимулює кооперативну Т- і В- клітинну взаємодію; підвищує природну резистентність організму до інфекцій, нормалізує імунну систему при вторинних імунодефіцитах; має протипухлинну дію. Поліоксидоній призначають хворим 1 раз на добу в/м, використовуючи дози від 6 до 12 мг. Курс введення поліоксидонію - від 5 до 7 ін'єкцій, через день або по схемі: 1-2-5-8-11-14 днів введення препарату.

Метилурацил стимулює лейкопоез, підсилює проліферацію і диференціювання клітин, вироблення антитіл. Призначають всередину на 1 прийом: дітям від 1 до 3 років - по 0,08 г, від 3 до 8 років - по 0,1 - 0,2 г; від 8 до 12 років і дорослим - по 0,3 - 0,5 г. На добу хворим вводиться 2 - 3 разових

доза. Курс триває 2 - 3 тижні. При вторинній імунологічній недостатності використовується у хворих з помірними цитопенічними станами.

Теофілін стимулює супресорні Т-клітини у дозі 0,15 мг 3 рази на день протягом 3 тижнів. При цьому відмічається не тільки зниження числа В-клітин, але і пригнічення їх функціональної активності. Може бути використаний у терапії автоімунних захворювань і автоімунного синдрому при імунодефіциті. Проте основне призначення препарату - лікування бронхіальної астми, оскільки він має бронхолітичний ефект.

Фамотидін - блокатор H_2 -гістамінних рецепторів, пригнічує Т-супресори, стимулює Т-хелпери, експресію ІЛ-2-рецепторів і синтез імуноглобулінів.

Індуктори інтерферону стимулюють вироблення ендogenous інтерферону.

Аміксин - стимулює утворення альфа-, бета-, і гамма-інтерферонів, підсилює антитілоутворення, має антибактеріальний і противірусний ефект. Застосовують для лікування гепатиту А і ентеровірусних інфекцій (по 1 табл. - 0,125 г для дорослих і 0,06 г - для дітей протягом 2 днів, потім роблять перерву 4 - 5 днів, курс лікування 2 - 3 тижні), для профілактики вірусних інфекцій (грип, ОРЗ, ОРВІ) - по 1 табл. 1 раз на тиждень, 3 - 4 тижні. Протипоказаний при вагітності, хворобах печінки, нирок.

Арбідол - противірусний препарат. Надає пригнічуючу дію на віруси грипу А і В, має інтерферон-індукуючу активність і стимулює гуморальні і клітинні реакції імунітету. Форма випуску: пігулки по 0,1 г. Для лікування вірусних інфекцій призначають по 0,1 г 3 рази на день до їди протягом 3 - 5 днів, потім по 0,1 г 1 раз на тиждень, протягом 3 - 4 тижнів. Дітям 6 - 12 років по 0,1 г кожні 3 - 4 дні 3 тижні профілактично у період епідемії грипу. При лікуванні: дітям - 0,1 г 3 - 4 рази на добу 3 - 5 днів. Протипоказаний хворим з серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями печінки і нирок.

Неовір - індукує синтез альфа-інтерферону, активує ствольні клітини, НК-клітини, Т-лімфоцити, макрофаги, знижує рівень ФНО-. У гострому періоді герпес-інфекції призначають 3 ін'єкції по 250 мг з інтервалом 16 - 24 години і ще 3 ін'єкції з інтервалом 48 годин. У міжрецидивному періоді 1 ін'єкція на тиждень у дозі 250 мг протягом місяця. При уrogenітальному хламідіозі 5 - 7 ін'єкцій по 250 мг з інтервалом 48 годин. Антибіотики призначають у день другої ін'єкції. Випускається у вигляді стерильного розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл, що містять 250 мг активної речовини в 2 мл фізіологічно сумісного буферу. Упаковка з 5 ампул.

Циклоферон - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, пігулки по 0,15 г, мазь 5% по 5 мл. Стимулює утворення α , β і γ -інтерферонів (до 80 Од/мл),

збільшує рівень CD4+ і CD4+-Т-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції. Рекомендуються при герпесі, цитомегаловірусній інфекції, гепатитах, ВІЛ-інфекції, розсіяному склерозі, виразковій хворобі шлунку, ревматоїдному артриті. Разова доза 0,25 - 0,5 г внутрішньом'язово або в/в на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 день. Дітям по 6 - 10 мг/кг/добу - в/в або внутрішньом'язово. Пігулки по 0,3 - 0,6 г 1 раз на добу. Призначають при грипі та респіраторних інфекціях; мазь – при герпесі, вагінітах, уретритах.

Кагоцел - синтетичний препарат на основі карбоксиметилцелюлози і поліфенолу - госсиполу. Індукує синтез α і β -інтерферонів. Вже після одноразового прийому вони продукуються протягом тижня. Пігулки по 12 мг. Для лікування грипу і ОРВІ дорослим призначають у перші два дні - по 2 пігулки 3 рази на день, у подальші два дні – по одній пігулці 3 рази на день. Всього на курс - 18 пігулок, тривалість курсу - 4 дні. Профілактика респіраторно-вірусних інфекцій у дорослих проводиться 7-денними циклами: два дні - по 2 пігулки 1 раз на день, 5 днів перерва, потім цикл повторити. Тривалість профілактичного курсу – від одного тижня до декількох місяців. Для лікування герпесу у дорослих призначають по 2 пігулки 3 рази на день протягом 5 днів. Всього на курс – 30 пігулок, тривалість курсу – 5 днів. Для лікування грипу і ОРВІ дітям у віці від 6 років призначають в перші два дні – по 1 пігулці 3 рази на день, у подальші два дні – по одній пігулці 2 рази на день. Всього на курс – 10 пігулок, тривалість курсу – 4 дні.

Імунофан і дибазол – (див. вище) теж є інтерференогенами.

Дипіридамол (курантил) – судинорозширювальний препарат, застосовується по 0,05 г 2 рази на день з інтервалом 2 години один раз на тиждень збільшує рівень гамма-інтерферону, лікує вірусні інфекції.

Анаферон - містить низькі дози антитіл до гамма-інтерферону, тому має імуномодулюючі властивості. Застосовують при вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів (грип, ОРВІ) по 5 - 8 пігулок на перший день і по 3 на 2-й - 5-й день. Для профілактики – по 0,3 г, 1 пігулка протягом 1 - 3 міс.

Препарати, що одержують з клітин і органів системи імунітету

Тимусні пептиди і гормони Найважливішою особливістю тимічних пептидів (що походять з епітеліоїдних, стромальних клітин, телець Гассалія, тимоцитів та ін.) як гормонів є короткочасність і короткодистантність їх дії на клітини-мішені, чим і визначається терапевтична тактика. Лікувальні препарати отримують різними способами з екстрактів тимусу тварин. Тимусні пептиди мають загальну для всієї групи властивість підсилювати диференціювання клітин лімфоїдної системи, змінюючи не тільки функціональну активність лімфоцитів, але і викликаючи секрецію цитокінів, наприклад ІЛ-2.

Показаннями для призначення препаратів цієї групи є клінічні і лабораторні ознаки недостатності Т-клітинного імунітету: інфекційні або інші синдроми, що асоціюються з імунологічною недостатністю; лімфопенія, зниження абсолютного числа Т-лімфоцитів, індексу співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів, проліферативної відповіді на мітогени, депресія реакцій підвищеної чутливості сповільненого типу в шкірних тестах та ін.

Тимічна недостатність може бути *гострою* і *хронічною*. Гостра тимічна недостатність формується при інтоксикаціях, фізичному або психоемоційному стресі, на фоні важко перебігаючих гострих інфекційних процесів. Хронічна характеризує Т-клітинні і комбіновані форми імунодефіцитів. Тимусну недостатність не слід коригувати імуностимулюючими засобами, вона повинна замінюватися препаратами тимусних пептидів-гормонів.

Замісна терапія гострої тимусної недостатності зазвичай вимагає короткого курсу в режимі насичення тимусних пептидів на фоні симптоматичної терапії. Хронічна тимусна недостатність замінюється регулярними курсами тимусних пептидів. Зазвичай перші 3 - 7 днів препарати вводять у режимі насичення, а потім продовжують як підтримуючу терапію.

Природжені форми імунологічної недостатності Т-клітинного типу майже не піддаються корекції тимусними чинниками, як правило, із-за генетично детермінованих дефектів клітин-мішеней або продукції медіаторів (наприклад, ІЛ-2 і ІЛ-3). Придбані імунодефіцити добре коригуються тимічними чинниками, якщо генез імунодефіциту обумовлений тимусною недостатністю і, як наслідком, незрілістю Т-клітин. Проте тимусні пептиди не коригують інші дефекти Т-лімфоцитів (ферментні та ін.).

Тималін – комплекс пептидів тимусу телят. Ліофілізований порошок у флаконах по 10 мг розчиняють в 1 - 2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Вводять в/м дорослим по 5 - 20 мг (30 - 100 мг на курс), дітям до 1 г по 1 мг; 4 - 6 років по 2-3 мг; 4 - 14 років - 3,5 мг протягом 3 - 10 днів. Рекомендується при гострих і хронічних вірусних і бактерійних інфекціях, опіках, виразках, інфекційній бронхіальній астмі; хворобах, що асоціюються з імунодефіцитом.

Тактивін - комплекс поліпептидів тимусу телят. Випускається у флаконах по 1 мл - 0,01% розчину. При хронічних неспецифічних захворюваннях легенів оптимальна доза тактивіну 1 - 2 мкг/кг. Препарат вводиться по 1 мл (100 мкг) підшкірно протягом 5 днів, потім 1 раз на тиждень протягом 1 міс. Надалі проводяться 5-денні щомісячні повторні курси. Рекомендується при гнійно-септичних процесах, лім-

фолейкозі, офтальмогерпесі, пухлинах, псоріазі, розсіяному склерозі і захворюваннях, що асоціюються з імунодефіцитом.

Тимостимулін – комплекс поліпептидів тимусу великої рогатої худоби, вводиться в/м в дозі 1 мг на 1 кг маси протягом 7 днів, потім 2 - 3 рази на тиждень. Такий режим введення був використаний у терапії комбінованих форм первинної імунологічної недостатності. Якнайкращий клінічний ефект спостерігається у хворих при дефектах функціональної активності ефекторів клітинного імунітету. Можливі алергічні реакції на препарат.

Задаксін (тимозин альфа-1) індукує маркери диференціації зрілих Т-клітин на лімфоцитах, виділених з кісткового мозку дорослих тимектомованих мишей, та постдиференційну активність до індукції лімфокінів і рецепторів лімфокінів на лімфоцитах периферичної крові, посилює функцію Т-клітин, збільшуючи ефективність дозрівання Т-клітин та їх здатність продукувати цитокіни, інтерферон-гамма (ІФН- γ), інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та інтерлейкін-3 (ІЛ-3) після активації мітогенами або антигенами та регулює і збільшує експресію високоафінного рецептора ІЛ-2. Крім того, тимозин альфа 1 збільшує активність природних кілерів і посилює відповідь антитіл на Т-клітинозалежні антигени. Тимозин альфа 1 призначають для лікування хронічного гепатиту В та С, в тому числі в складі комбінованої терапії разом з інтерфероном.

Препарат вводять п/ш по 1,6 мл (терапевтична доза - 900 мкг/м²) двічі на тиждень, з 3-4-денними проміжками між ін'єкціями, курс 6 - 12 міс. Для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг доза становить 40 мкг/кг. Задаксін можна застосовувати як монотерапію так і в поєднанні з інтерфероном (згідно з вказаною дозою та графіком для інтерферону).

Тимулін — поліпептид, циркулюючий с кров'ю, выделяється епителием вилочковой железы. Препарат повышает функциональную активность Т-лимфоцитов. В больших дозах он стимулирует Т-супрессоры, в малых — Т-хелперы и Т-эффекторы. Наибольший эффект достигается при подкожном введении 5 мкг ежедневно в течение 5—10 дней.

Препарати крові та імуноглобулінів Пасивна, замісна імунотерапія включає групу методів, заснованих на введенні хворому ззовні готових імунологічних чинників. У клінічній практиці використовуються три види препаратів людського імуноглобуліну: *нативна плазма, імуноглобулін для внутрішньом'язового введення та імуноглобулін для внутрішньовенного введення.*

Автогемотрансфузія служить альтернативою алогенної гемотрансфузії. При планових операціях рекомендується (Шандер, 1999) завчасна заготовка автокрові з введенням еритропоетину 1 раз на тиждень у дозі

400 Од/кг 3 тижні, а також рекомбінантних стимуляторів лейкопоезу (ГМ-КСЧ), ІЛ-11, стимулюючого тромбоцитопоезу.

Лейкоцитарна маса використовується як засіб замісної терапії при імунодефіцитних станах по фагоцитарній системі. Доза лейкомаси складає 3-5 мл на 1 кг маси тіла.

Стволові клітини – аутологічні і алогенні, кістковомозкові та виділені з крові, вони здатні відновлювати функції органів і тканин за рахунок диференціювання у зрілі клітини.

Плазма крові нативна (рідка, заморожена) містить не менше 6 г загального білку в 100 мл, в т.ч. альбуміну 50% (40 - 45 г/л), альфа1-глобуліну – 45%; альфа2-глобуліну – 8,5% (9 - 10 г/л), бета-глобуліну 12% (11 - 12 г/л), гамма-глобуліну – 18% (12 - 15 г/л). У ній можуть міститися цитокіни, АВО-антигени, розчинні рецептори. Випускається у флаконах або пластикатних мішках по 50 - 250 мл. Плазму нативну слід застосовувати у день її виготовлення (не пізніше 2 - 3 годин після відділення від крові). Заморожену плазму можна зберігати при температурі -25°C і нижче протягом 90 днів. При температурі -10°C термін зберігання до 30 днів.

Переливання плазми здійснюють з урахуванням сумісності за групами крові (АВО). На початку переливання необхідно проводити біологічну пробу і при виявленні ознак реакції припинити трансфузію.

Сушу (ліофілізовану) плазму зважаючи на зниження лікувальної повноцінності внаслідок денатурації частини нестабільних білкових компонентів, значного вмісту полімерних і агрегованих IgG, високої пірогенності, недоцільно застосовувати для імунотерапії синдромів недостатності антитіл.

Імуноглобулін людський нормальний внутрішньом'язовий. Препарати виготовляються з суміші більше 1000 сироваток крові донорів, завдяки чому містять широкий спектр антитіл різної специфічності, що відображає стан колективного імунітету контингенту донорів. Призначаються для профілактики інфекційних захворювань: гепатиту, кору, кашлюку, менінгококової інфекції, поліомієліту. Проте вони мало придатні для замісної терапії синдромів недостатності антитіл при первинних і вторинних імунодефіцитах. Велика частина імуноглобуліну руйнується у місці введення, що, в кращому разі, може викликати корисну імуностимуляцію.

Налагоджений випуск гіперімунних внутрішньом'язових імуноглобулінів, таких як протистафілококовий, протигрипозний, протиправцевий, протиботулічний, що вживаються для специфічної імунотерапії.

Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВІГ) безпечні у плані перенесення вірусних інфекцій, містять достатню кількість IgG3, відповідаль-

ного за нейтралізацію вірусів, з активністю Fc-фрагмента. Показання до застосування:

1. Захворювання, при яких ефект ВІГ переконливо доведений:

- **первинні імунodefіцити** (Х-зв'язана агаммаглобулінемія; загальний варіабельний імунodefіцит; транзиторна гіпо-гаммаглобулінемія дітей; імунodefіцит з гіперглобулінемією М; дефіцит підкласів імуноглобуліну G; дефіцит антитіл з нормальним рівнем імуноглобулінів; важкі комбіновані імунodefіцити всіх типів; синдром Віськотта-Олдріча; атаксія-телеангіоектазія; карликовість з вибірково короткими кінцівками; Х-зв'язаний лімфопроліферативний синдром.
- **вторинні імунodefіцити:** гіпогаммаглобулінемія; профілактика інфекцій при хронічному лімфолейкозі; профілактика цитомегаловірусної інфекції при алогенній пересадці кісткового мозку та інших органів; синдром відторгнення при алогенній пересадці кісткового мозку; хвороба Кавасаки; СНІД у педіатричній практиці; хвороба Жільєна Пані; хронічні демієлінізуючі запальні полінейропатії; гостра і хронічна імунна тромбоцитопенічна пурпура, зокрема у дітей і пов'язана з ВІЛ-інфекцією; автоімунна нейропенія.

2. Захворювання, при яких ВІГ ймовірно ефективний: злоякісні новоутворення з дефіцитом антитіл; профілактика інфекцій при мієломній хворобі; ентеропатії, що супроводжуються втратою білка і гіпогаммаглобулінемією; нефротичний синдром з гіпогаммаглобулінемією; неонатальний сепсис; важка міастенія; бульозний пемфігоїд; коагулопатія з наявністю інгібітору до чинника VIII; автоімунна гемолітична анемія; неонатальна авто- або ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура; постінфекційна тромбоцитопенічна пурпура; синдром антикардіоліпінових антитіл; мультифокальні нейропатії; гемолітикоуремічний синдром; системний ювенільний артрит, спонтанний аборт (антифосфоліпіновий синдром); хвороба Шенлейна-Геноха; важка IgA-нейропатія; стероїдзалежна бронхіальна астма; хронічний синусит; вірусні інфекції (Епштейна-Барра, респіраторно-синцитиальна, парво-, адено-, цитомегаловірусна та ін.); бактерійні інфекції; розсіяний склероз; гемолітичні анемії; вірусний гастрит; синдром Еванса.

3. Захворювання, при яких застосування ВІГ, можливо, буде ефективним судомні напади, що не піддаються лікуванню; системний червоний вовчак; дерматоміозит, екзема; ревматоїдний артрит, опікова хвороба; м'язова атрофія Дюшена; цукровий діабет; тромбоцитопенічна пурпура, пов'язана з введенням гепаріну; некротичний ентероколіт;

ретинопатія; хвороба Крону; множинна травма, рецидивуючий середній отит; псоріаз; перитоніт; менінгіт; менінгоенцефаліт.

Особливості клінічного застосування ВіГ

Існує декілька варіантів лікувально-профілактичного застосування імуноглобулінів: замісна терапія при імунодефіцитах, ускладнених інфекцією; імунотерапія хворих з важкою інфекцією (сепсис); пригнічуюча імунотерапія при автоалергічних і алергічних захворюваннях.

Гіпогаммаглобулінемії зазвичай зустрічаються у дітей з активними бактерійними інфекціями. У таких випадках імунотерапію слід проводити у режимі насичення, одночасно з активною протимікробною хіміотерапією. Проводять переливання нативної (свіжої або кріоконсервованої) плазми у разовій дозі 15 - 20 мл/кг маси тіла.

ВіГ вводять у добовій дозі 400 мг/кг внутрішньовенно краплинно або інфузійно по 1 мл/кг/год недоношеним і 4 - 5 мл/кг/год доношеним дітям. Недоношеним дітям з масою тіла менше 1500 г і рівнем IgG 3 г/л і нижче ВіГ вводять для профілактики інфекцій. При імунодефіцитах з низьким рівнем IgG у крові ВіГ вводять до досягнення концентрації IgG у крові не нижче за 4 - 6 г/л. При важких гнійно-запальних захворюваннях їх вводять щодня 3 - 5 ін'єкцій або через день до 1 - 2,5 г/кг. У початковий період інтервали між вливаннями можуть бути 1 - 2 дні, у кінці до 7 днів. Достатніми виявляється 4 - 5 введень, так що за 2 - 3 тижні хворий у середньому отримує 60 - 80 мл плазми або 0,8 - 1,0 г ВіГ на 1 кг маси тіла. За місяць переливається не більше 100 мл плазми або 1,2 г ВіГ на 1 кг маси тіла хворого.

Після припинення загострень інфекційних проявів у дитини з гіпогаммаглобулінемією, а також по досягненню рівнів не нижче 400 - 600 мг/дл слід переходити на режим підтримуючої замісної імунотерапії. Клінічно ефективно припинення у дитини загострень осередків інфекції корелює з претрансфузійними рівнями вище 200 мг/дл (відповідно постратрансфузійний рівень наступного дня після переливання плазми — вище 400 мг/дл). Це вимагає щомісячного введення 15 - 20 мл/кг маси тіла нативної плазми або 0,3 - 0,4 г/кг ВіГ. Для отримання якнайкращого клінічного ефекту необхідна тривала і регулярна замісна терапія. Впродовж 3 - 6 місяців після завершення курсу імунотерапії спостерігається поступове наростання повноти санації осередків хронічної інфекції. Максимально цей ефект виявляється на 6 - 12 місяців безперервної замісної імунотерапії.

Інтраглобін - ВіГ містить у 1 мл 50 мг IgG і близько 2,5 мг IgA, застосовують при імунодефіцитах, інфекціях, автоімунних захворюваннях.

Пентаглобін - ВІГ збагачений IgM і містить: IgM – 6 мг, IgG – 38 мг, IgA – 6 мг в 1 мл. Застосовують при сепсисі, інших інфекціях, імунодефіциті: новонародженим 1 мл/кг/годину, по 5 мл/кг щодня - 3 дні; дорослим 0,4 мл/кг/год, потім 0,4 мл/кг/год, далі безперервно 0,2 мл/кг до 15 мл/кг/год протягом 72 годин - 5 мл/кг 3 дні, при необхідності – повторний курс.

Октагам - ВІГ містить в 1 мл 50 мг білків плазми, з них - 95% IgG; менше 100 мкг IgA, і менше 100 мкг IgM. Близький до нативного IgG плазми крові, присутні всі субкласи IgG. Показання – природжена агаммаглобулінемія, варіабельні та комбіновані імунодефіцити, тромбоцитопенічна пурпура, хвороба Кавасаки, пересадка кісткового мозку.

При імунодефіциті його вводять до рівня IgG у плазмі крові 4 - 6 г/л. Початкова доза 400 - 800 мг/кг, з подальшим введенням 200 мг/кг кожні 3 тижні. Для досягнення рівня IgG 6 г/л необхідно ввести 200 - 800 мг/кг на місяць. Для контролю визначають рівень IgG у крові.

Для лікування і профілактики інфекцій дози ВІГ залежать від виду інфекційного процесу. Як правило, його вводять якомога раніше. При цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ) доза повинна складати 500 мг/кг щотижня протягом 12 тижнів, тому що період напіввиведення підкласу IgG3, відповідального за нейтралізацію вірусу складає 7 днів, а клінічна інфекція проявляється між 4 - 12-м тижнями після інфікування. Одночасно призначають протівірусні препарати, що синергічно діють.

Для профілактики неонатального сепсису у недоношених дітей вагою від 500 до 1750 г рекомендується вводити від 500 до 900 мг/кг/добу IgG для підтримки його концентрації не менше 800 мг/кг під контролем рівня IgG у крові. Підвищення рівня IgG зберігається в середньому 8 - 11 днів після введення. Введення IgG вагітним після 32 тижня знижувало ризик інфекції у новонароджених.

Препарати ВІГ застосовують і для лікування сепсису особливо у поєднанні з антибіотиками. Рівень, що рекомендується, у крові більше 800 мг/кг.

Після алогенної трансплантації кісткового мозку для профілактики ЦМВ і інших інфекцій ВІГ вводять щотижня протягом 3 місяців, а потім 500 мг/кг кожні 3 тижні протягом 9 місяців.

При лікуванні автоімунних захворювань дози складають 250-1000 мг/кг протягом 2 - 5 днів кожні 3 тижні. Дітям з автоімунною тромбоцитопенічною пурпурою вводять по 400 мг/кг 2 дні, дорослим - 1 г/кг протягом 2-х або 5 днів.

Механізм дії імуноглобулінів, залежить від стану Fc-рецепторів лейкоцитів: зв'язуючись з ними, імуноглобуліни підсилюють функції при інфекції, і, навпаки, пригнічують при алергії.

Антирезусний імуноглобулін пригнічує у резус-негативної жінки синтез антитіл проти резус-позитивного плоду за типом зворотного зв'язку.

Механізм дії IgG полягає в специфічному і неспецифічному ефекті. Специфічний пов'язаний з дією невеликої кількості завжди присутніх антитіл, неспецифічний - з імуномодуючим ефектом. Обидва ефекти зазвичай опосередковані через Fc-рецептори лейкоцитів. Зв'язуючись з Fc-рецепторами лейкоцитів, імуноглобуліни активують їх функції, зокрема фагоцитоз. Якщо серед молекул імуноглобуліну є антитіла, то вони можуть опсонувати бактерії або нейтралізувати віруси.

Новіков Д.К. і Новікова В.І. (2004) розробили спосіб прогнозування ефективності імуноглобулінових препаратів. Було виявлено, що лікувальний ефект імуноглобулінових препаратів залежить від наявності Fc-рецепторів на лейкоцитах хворих. Спосіб полягає в тому, що у крові хворих перед лікуванням визначають кількість лейкоцитів, що несуть рецептори для Fc-фрагментів імуноглобулінів, і здатність лейкоцитів до сенсibilізації антистафілококовими імунопрепаратами. За наявності 8% і більш лімфоцитів і 10% і більш гранулоцитів у кількості більше 100 в 1 мкл крові, що мають Fc-рецептори, і позитивної реакції на перенесення сенсibilізації прогнозують ефективність імунотерапії.

Результати по вплив імунопрепарату на сенсibilізацію лімфоцитів оцінюють у реакції пригнічення міграції лейкоцитів, використовуючи антигени, що відповідають антитілам в антисироватці, наприклад, антигени стафілокока. Якщо антигени стафілокока пригнічують міграцію лейкоцитів, оброблених антистафілококовою плазмою, але не пригнічують міграцію лейкоцитів, оброблених нормальною плазмою, реакція вважається позитивною.

Запропонований спосіб дозволяє прогнозувати ефективність як специфічної (при використанні імунних препаратів), так і неспецифічної (за Fc-рецепторами) імунотерапії імуноглобулінами.

Моноклональні антитіла мишей проти лімфоцитів і цитокінів людини застосовують для пригнічення автоімунних реакцій, трансплантаційного імунітету (див. нижче).

Препарати кісткового мозку, лейкоцитів і селезінки

Мієлопід отримують з культури кістковомозкових клітин свиней. Він містить імуномодулятори кістковомозкового походження — мієлопептиди. Мієлопід стимулює протипухлинний імунітет, фагоцитоз, клітини-антитілопродуценти, проліферацію гранулоцитів і макрофагів у кістковому мозку. Мієлопід використовується при лікуванні септичних, затяжних і хронічних інфекційних захворювань бактерійної при-

роди, вторинних імунодефіцитів, оскільки має здатність підсилювати синтез антитіл у присутності антигенів. Мієлопід (флакон 5 мг) вводять в/м щодня або через день. Разова доза 0,04 - 0,06 мг/кг. Курс терапії складається з 3 - 10 ін'єкцій, що виконуються через день.

Лейкоцитарний чинник перенесення («трансфер-чинник») група біологічно активних речовин, що екстрагуються з лейкоцитів здорових або імунізованих донорів за допомогою багатократних послідовних заморожувань і розморожувань. Трансфер-фактори підсилюють гіперчутливість сповільненого типу до конкретних антигенів. Препарат перешкоджає розвитку імунологічної толерантності, підсилює диференціювання Т-клітин, хемотаксис нейтрофілів, утворення інтерферонів, синтез імуноглобулінів (в основному класу М). Разова доза складає для дорослих 1 - 3 одиниці сухої речовини. Використовується у лікуванні первинних імунодефіцитів, особливо макрофагального типу і терапії вторинних імунодефіцитів лімфоїдного типу (при дефектах диференціювання і проліферації Т-клітин, порушенні хемотаксису і презентації антигенів).

Цитокіни – група біологічно активних глікопептидів-медіаторів, що виділяються імунокомпетентними клітинами, а також фібробластами, клітинами ендотелію, епітелію. Основні напрями цитокінотерапії:

- пригнічення продукції цитокінів запалення (ІЛ-1, ФНП- α) за допомогою протизапальних засобів і моноклональних антитіл;
- корекція цитокінами недостатності імунореактивності (препарати ІЛ-2, ІЛ-1, інтерферони);
- посилення цитокінами імуностимулюючого ефекту вакцин;
- стимуляція цитокінами протипухлинного імунітету.

Беталейкін – рекомбінантний ІЛ-1 β , випускається в ампулах по 0,001; 0,005 або 0,0005 мг (5 ампул). Стимулює лейкопоез при лейкопеніях, викликаних цитостатиками і опромінюванням, диференціювання імунокомпетентних клітин. Застосовують в онкології, при післяопераційних ускладненнях, затяжних гнійно-септичних інфекціях. Вводять в/в краплинно у дозі 5 нг/кг для імуностимуляції; 15 - 20 нг/кг для стимуляції лейкопоезу щодня на 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 1 – 2 годин. Курс - 5 інфузій.

Рокколейкін - рекомбінантний ІЛ-2. Стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, активує їх, внаслідок чого вони стають цитотоксичними, кілерними клітками, при цьому їх літичні можливості розширюється, і вони стають здатними знищувати патогенні мікроорганізми і малігнізовані клітки. Підсилює утворення імуноглобулінів В-лімфоцитами, активує функцію моноцитів і тканинних макрофагів.

Показання: ознаки імунодефіциту, гнійно-запальні захворювання, сепсис, перитоніт, абсцеси і флегмони, піодермії, туберкульоз, гепатит, СНІД, онкологічні захворювання. При сепсисі вводять по 0,25 – 1 мг (25000 - 1000000 МО) у 200 - 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно із швидкістю 1 - 2 мл/хв протягом 4 - 6 год., при онкологічних захворюваннях – 1 - 2 млн ОД 2 - 5 разів з інтервалами 1 - 3 дні, по 25000 МО у 5 мл фізіологічного розчину вводять при синуситах у верхньощелепну або лобову пазухи; інсталяції в уретру при хламідіозі щодня по 50000 МО (14 - 20 діб); перорально при іерсинеозах і діареях по 500000 - 2500000 МО у 15 - 30 мл дистильованої води натщесерце щоденно 2 - 3 дні. Ампули по 0,25 мг (250000 МО), 0,5 мг (500000 МО), 1 мг (1000000 МО).

Нейпоген (філграстим) – рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник (Г-КСЧ) стимулює утворення функціонально активних нейтрофілів і частково моноцитів вже у перші 24 години після введення, активує гемопоєз (для набору автокрові та кісткового мозку з метою пересадки). Застосовують при нейтропеніях, в тому числі при хіміотерапії в дозі 60 млн. ОД (2 мл, 10 мкг/кг/доб.) п/ш 1 раз на добу. Якщо число нейтрофілів стає вище 1×10^9 /л 3 дня поспіль, то дозу препарату знижують до 30 млн ОД (1 мл, 5 мкг/кг/доб.) п/ш. Відміну препарату проводять після того, як число нейтрофілів перевищує 1×10^9 /л ще на протязі 3 днів. Для профілактики інфекцій у дозі 30 млн ОД (1 мл, 5 мкг/кг/доб.) підшкірно або в/в через 24 години після циклу лікування протягом 10 - 14 днів. При природженій нейтропенії 12 мкг/кг на добу підшкірно щодня.

Лейкомакс (молграмостим) – рекомбінантний гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий чинник (ГМ-КСЧ). Застосовують при лейкопеніях у дозі 1 - 10 мкг/кг/добу, підшкірно за показаннями.

Граноцит (ленограстим) – гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник, стимулює проліферацію попередників гранулоцитів, нейтрофілів. Застосовують при нейтропеніях по 2 - 10 мкг/кг/добу протягом 6 днів.

Лейкінферон – комплекс цитокінів першої фази імунної відповіді, включає ІФН- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α , МІФ. При бактерійних інфекціях курс лікування повинен бути інтенсивним (через день по одній амп., в/м) і лише при відновленні імунітету – підтримуючим (2 рази на тиждень по 1 амп., в/м).

Інтерферони. Класифікація інтерферонів за їх походженням представлена у таблиці 1.

Таблиця 1.

Класифікація інтерферонів

Джерело інтерферону	Препарат	Клітина-мішень	Ефект
Лейкоцити	α -інтерферон (егіферон, велферон)	Інфікована вірусом клітина, макрофаги, НК, епітелій	Антивірусний, антипроліферативний
Фібробласти	β -інтерферон (фіблорон, бетаферон)	Інфікована вірусом клітина, макрофаги, НК, епітелій	Антивірусний, антипроліферативний
Т-, В-клітини чи НК-клітини	γ -інтерферон (гаммаферон, імуноферон)	Т-клітини і НК	Посилення цитотоксичності, антивірусний
Біотехнологія	рекомбінантний $\alpha 2$ -інтерферон (реоферон, інтрон А)	Теж	Теж
Біотехнологія	Ω -інтерферон	Теж	Противірусний, протипухлинний

Механізм імуномодуючої дії інтерферонів реалізується через посилення експресії рецепторів на мембранах клітин і через залучення у диференціювання. Вони активують НК, макрофаги, гранулоцити, пригнічують пухлинні клітини. Ефекти різних інтерферонів відрізняються. Інтерферони I типу - α і β - стимулюють експресію на клітинах МНС I класу, а також активують макрофаги, фібробласти. Інтерферон-гамма II типу підсилює функції макрофагів, експресію МНС II класу, цитотоксичність НК і Т-кілерів. Біологічне значення інтерферонів не обмежується тільки вираженим противірусним ефектом, вони проявляють антибактеріальну і імуномодуючу активність.

Інтерфероновий статус імунокомпетентної людини у нормі визначається кількостями слідів цих глікопротеїнів у крові (< 4 МОд/мл) і на слизових оболонках, але лейкоцити здорових людей при антигенному подразненні мають виражену здатність синтезувати інтерферони. При хронічних вірусних захворюваннях (герпес, гепатит та ін.) здатність до вироблення інтерферонів у хворих знижена. Спостерігається синдром дефіциту інтерферону. В той же час у дітей у випадках первинних імунодефіцитів лімфоїдного типу інтерферонна функція лейкоцитів збережена. При антигенному стимулі у нормі виробляються всі типи інтерферонів, проте найбільше значення для місцевого противірусного імунного статусу має титр α -інтерферону.

Інтерферони у дозах до 2 млн МОд надають імуностимулюючий ефект, а їх високі дози (10 млн МОд) викликають імуносупресію.

Необхідно пам'ятати, що всі препарати інтерферонів можуть викликати лихоманку, грипоподібний синдром, нейтропенії і тромбоцитопенії, алопецію, дерматити, порушення функції печінки і нирок і ряд інших ускладнень.

Лейкоцитарний α -інтерферон (егіферон, валферон) використовується як профілактичний препарат у формі місцевих аплікацій на слизову оболонку в епідемічні періоди і при лікуванні ранніх стадій гострих респіраторних та інших вірусних захворювань. При вірусних ринітах необхідне введення інтраназально достатньо великої дози (3×10^6 МОд) 3 рази на день у ранній період захворювання. Препарат швидко виводиться із слизом та інактивується його ферментами. Застосування його більше тижня може викликати посилення запалення. Очні інтерферонові краплі використовують при вірусних ураженнях ока.

Інтерферон- β (бетаферон) застосовують для лікування розсіяного склерозу, гальмує реплікацію вірусів у мозковій тканині, активує супресори імуної відповіді.

Людський імунний γ -інтерферон (гаммаферон, інгарон) має цитотоксичні ефекти, модулює активність Т-лімфоцитів і активує В-клітини. При цьому препарат може викликати пригнічення антитілоутворювання, фагоцитозу і модифікувати відповідь лімфоцитів. Ефект γ -інтерферону на Т-клітини зберігається 4 тижні. Застосовують при псоріазі, ВІЛ-інфекції, атопічному дерматиті, пухлинах.

Дози препаратів інтерферону для парентерального введення підбираються індивідуально: від декількох тисяч одиниць на 1 кг маси тіла до декількох мільйонів одиниць на 1 ін'єкцію. Курс 3 - 10 ін'єкцій. Побічні реакції: грипоподібний синдром. Випускають інтерферон гамма у флаконах по 100 000 МО, 500 000 МО, 1000000 МО, 2000000 МО.

Рекомбінантний інтерферон альфа- 2β (інтрон А) призначають при наступних захворюваннях:

множинна мієлома – підшкірно 3 рази на тиждень, починаючи з дози 2×10^5 МОд/м².

саркома Капоши — по 50×10^5 МОд/м² підшкірно щодня протягом 5 днів, потім слідує перерва у 9 днів, після чого курс повторюють;

злоякісна меланома - по 10×10^6 МОд/м² підшкірно 3 рази на тиждень через день не менше 2 місяців;

волохато-клітинний лейкоз - підшкірно по 2×10^6 МОд/м² 3 рази на тиждень 1 - 2 міс.;

папіломатоз, вірусний гепатит – початкова доза 3×10^6 МОд/м² 3 рази на тиждень впродовж 6 місяців після хірургічного видалення папілом і 3 - 4 місяці – при гепатиті.

Лаферон (лаферобіот) рекомбінантний α -2 β інтерферон застосовують у терапії дорослих і дітей при: гострому і хронічному вірусному гепатиті; гострих вірусних і вірусно-бактерійних захворюваннях, рино- і коронавірусній, парагрипозній інфекціях, ОРВІ; при менінгоенцефаліті; при герпетичних захворюваннях: оперезуючому лишай, ураженні шкіри, геніталій, кератиті; гострих і хронічних септичних захворюваннях (сепсис, септицемія, остеомієліти, деструктивна пневмонія, гнійний медіастенит); розсіяному склерозі (ін'єкції не менше чим один рік); раку нирок, молочної залози, яєчника, сечового міхура, меланомі (зокрема у дисемінованій формі); гемобластозах: волохатоклітинному лейкозі; хронічному мієлолейкозі, гострому лімфобластному лейкозі, лімфобластній лімфосаркомі, Т-клітинній лімфомі, множинній мієломі, саркомі Капоши; як засіб, який знімає інтоксикацію при опромінюванні і хіміотерапії онкологічних хворих.

Випускається лаферон по: 100 тис. МОд, 1 млн. МОд, 3 млн. МОд, 5 млн. МОд, 6 млн. МОд 9 млн. МОд і 18 млн. МОд.

Призначають при: **герпес-зостер** обколюють по ходу нерва поблизу висипання 2 - 3 млн. МОд у 5 мл фіз. розчину і наносять на папули лаферон, змішаного з косметичною емульсією ЛА-КОС (або дитячим кремом) в співвідношенні 1 млн. МОд лаферону на 1 - 2 см³ крему; **гострому вірусному гепатиті В** в/м по 1 - 2 млн. МОд 2 рази на добу 10 днів; хронічному **вірусному гепатиті В** в/м по 5 млн. МОд 3 рази в тиждень 4 - 6 тижнів (при гіпертермічній реакції за 20 - 30 хв. до введення лаферона прийняти 0,5 г парацетамолу, за потребою прийом антипіретиків повторити через 2 - 3 години після ін'єкції лаферону); при хронічному **вірусному гепатиті С** в/м у дозі 3 млн. МОд 3 рази на тиждень 6 місяців; при ОРВІ і грипі: в/м по 1-2 млн. МОд 1 - 2 рази на день разом з інтраназальним введенням (1 млн. МОд розвести у 5 мл фіз. розчину, заливати у кожен носовий хід по 0,4 - 0,5 мл 3 - 6 раз на день, розчин підігріти до 30 - 35°C); при постгрипозному менінгоенцефаліті вводити в/в 2 - 3 млн. МОд 2 рази на добу (під захистом антипіретиків); при сепсисі в/м (краплинно на фізіологічному розчині) введення у дозі 5 млн. МОд 5 днів і більш; при дисплазії **епітелію шийки матки, папіломі вірусного і герпетичного генезису, при хламідіозі** в/м 3 млн. МОд 10 днів і локально: 1 млн. МОд лаферону змішати з 3 - 5 см³ косметичної емульсії ЛА-КОС (або дитячого крему), наносити за допомогою аплікатору на шийку матки щодня (бажано перед сном); при кератиті, **кератокон'юнктивиті, кератоевєїті** парабульбарно по 0,25 - 0,5 млн. МОд 3 - 10 днів і лаферон в інстиляціях: 250-500 тис. МОд на 1 мл фіз. розчину 8 - 10 разів на день; **при бородавках** в/м по 1 млн. МОд 30 днів; при розсіяному склерозі в/м 1 млн. МОд 2 - 3 рази на день 10 днів, потім

1 млн. МОд 2 - 3 рази на тиждень 6 місяців; *при раку різних локалізацій* в/м 3 млн. МОд 5 днів до хірургічного втручання, потім курсами по 3 млн. МОд 10 днів через 1,5 - 2 місяця; *при первинно обмеженій меланобластомі* ендолімфатичне введення 6 млн. МОд/м² у комбінації з цитостатиками, підтримуюча терапія тижневими курсами: 2 млн. МОд/м² лаферону через день, 4 рази (курс - 8 млн. МОд/м²) щомісячно; множинна мієлома – в/м щодня у дозі 7 млн. МОд/м² впродовж 10 днів (курс - 70 млн. МОд/м²) після курсу хіміо- і гамма-терапії, підтримуюча терапія тижневими курсами у дозі 2 млн. МОд/м² в/м, 4 введення через день, протягом 6 місяців, інтервал між курсами 4 тижні; *саркома Капоши* в/м 3 млн. МОд/м² 10 днів після цитостатичної терапії, підтримуюча терапія тижневими курсами, підшкірно 2 млн. МОд/м² 4 рази через день, 6 курсів з інтервалом 4 тижні; *базально-клітинний рак* підшкірне введення у зону пухлини 3 млн. МОд у 1 - 2 мл води для ін'єкцій, 10 днів, повторний курс через 5 - 6 тижнів.

Роферон-А – рекомбінантний інтерферон - альфа 2α вводять в/м (до 36 млн МОд) або підшкірно (до 18 млн МОд). При волохато-клітинному лейкозі - 3 млн МОд/добу в/м 16 - 24 тижні; при мієломній хворобі - 3 млн МОд 3 рази на тиждень в/м; саркомі Капоші і нирковоклітинній карциномі – 18 - 36 млн МОд на добу; вірусному гепатиті В - 4,5 млн МОд в/м 3 рази на тиждень 6 міс.

Віферон - рекомбінантний інтерферон α-2β застосовують у вигляді свічок (по 150 тис МОд, 500 тис МОд, 1 млн МОд), мазь (40 тис МОд у 1 г). Призначають при інфекційно-запальних захворюваннях (ОРВІ, пневмонія, менінгіт, сепсис та ін.), при гепатитах, при герпесі шкіри і слизових оболонок - 1 раз на день або через день у свічках; при герпесі – додатково змащують уражені ділянки шкіри маззю 2 - 3 рази на добу. Дітям свічки по 150 тис МОд 1 x 3 рази через 8 годин 5 днів. При гепатитах – по 500 тис. МОд.

Реаферон (інтераль) рекомбінантний інтерферон α2 призначають при гепатиті В, вірусному менінгоенцефаліті внутрішньом'язово по 1 - 2x10⁶ МОд 2 рази на день 5 - 10 днів, потім дозу знижують. При грипі, кору може застосовуватися інтраназаль-Ко; при генітальному герпесі - мазь (0,5x10⁶ МОд/г), оперізувальному - внутрішньом'язово по 1x10⁶ МОд на день 3 - 10 днів. Використовують також для лікування пухлин.

Біостимулятори різного походження. Багато сигналів, зв'язуючі ЦНС і імунну систему передаються біологічно активними речовинами, що виконують у ЦНС функції нейтромедіаторів і нейромодуляторів, а у периферичних тканинах – функції гормонів. До них відносять: *гормони, біогенні аміни і пептиди*. Нейро-регуляторні біологічні медіатори і

гормони впливають на диференціювання лімфоцитів і їх функціональну активність. Наприклад, аденогіпофіз секретує такі імунотропні медіатори як соматотропін, адрено-кортикотропний гормон, гонадотропні гормони, групу тиреотропних гормонів, а також спеціальний гормон - *чинник зростання тимоцитів*.

Гепарін – мукополісахарид, стимулює гемопоез, підсилює вихід лейкоцитів з кістковомозкового депо і підвищує функціональну активність клітин, підсилює проліферацію лімфоцитів у лімфовузлах, підвищує резистентність еритроцитів периферичної крові до гемолізу. У дозах 5 - 10 тис. Од має фібринолітичний, дезагрегуючий тромбоцити і слабкий імуносупресивний ефект, підсилює дію стероїдів і цитостатиків. При внутрішньошкірному застосуванні у декілька точок у малих дозах від 200 до 500 Од надає імунорегулюючий ефект – нормалізує понижений рівень лімфоцитів, їх спектр субпопуляції; надає при цьому стимулюючий ефект на нейтрофіли.

Вітаміни. Під впливом вітамінів змінюється активність біохімічних процесів у клітинах, у тому числі і імунологічних. Деякі форми імунологічної недостатності асоціюються з дефіцитом тих або інших вітамінів. Прикладом може бути первинна форма дефекту фагоцитозу — синдром Чедіак-Хігасі. При цьому захворюванні прийом вітаміну С у дозі 1 г на добу протягом декількох тижнів активує ферментні окислювально-відновні системи фагоцитів (нейтрофілів і макрофагів) до стадії компенсації їх бактеріцидної функції.

Аскорбінова кислота нормалізує активність Т-лімфоцитів і нейтрофілів у хворих з початково пониженими показниками. Проте високі дози (10 г) викликають імунодепресію.

Вітамін Е (Токоферолу ацетат, α -токоферол) міститься у соняшниковій, кукурудзяній, соевій, обліпиховій олії, в яйцях, молоці, м'ясі. Має антиоксидантні та імуностимулюючі властивості, застосовують при м'язовій дистрофії, порушенні статевої функції, при хіміотерапії. Призначають всередину і внутрішньом'язово по 0,05 - 0,1 г на добу 1 - 2 міс. Призначення вітаміну Е у добовій дозі 300 МОд 6 - 7 днів перорально збільшує кількість лейкоцитів, Т- і В-лімфоцитів. У комбінації з селеном вітамін Е збільшує кількість антитілоутворюючих клітин. Вважають, що вітамін Е змінює активність ліпо- і циклооксигенази, підсилює продукцію ІЛ-2 та імунітет, пригнічує зростання пухлин. Токоферол у дозі 500 мг щодня нормалізує показники імунного статусу.

Цинк ацетат (10 мг 2 рази на день, 5 мг до 1 місяця) є стимулятором антитілогенеза і гіперчутливості сповільненого типу. Цинк-тимулін вважається одним з основних гормонів тимуса. Препарати цинку підвищують резистентність до респіраторних інфекцій. При дефіциті цього

мікроелементу визначається кількісний дефіцит антитіло-продукуючих клітин, дефекти синтезу субкласу IgG2 і IgA. Описана окрема форма первинної імунологічної недостатності - «ентеропатичний акродерматит з комбінованою імунологічною недостатністю», яка майже цілком корегується прийомом препаратів цинку, наприклад, сульфату цинку. Прийом препарату здійснюється постійно. Окисел цинку призначають у порошку після їди з молоком, соками. При акродерматиті – 200 - 400 мг на добу, потім - 50 мг/добу. Для грудних дітей 10 - 15 мг/добу, підліткам і дорослим – 15 - 20 мг/добу. Профілактично - 0,15 мг/кг/добу.

Літій має імунотропний ефект. Хлорид літію у дозі 100 мг/кг або карбонат літію у віковій дозі на прийом, викликають імуномодулюючий ефект при імунологічній недостатності, обумовленій дефіцитом цього мікроелемента. Літій підсилює гранулоцитопоез, продукцію колоніє-стимулюючого чинника кістково-мозковими клітинами, що використовується у терапії гіпопластичних станів кровотворення, нейтропеніях і лімфопеніях. Активує фагоцитоз. Схема застосування препарату: дозу поступово підвищують з 100 мг до 800 мг/добу, а потім знижують до початкової.

Фітоімуномодулятори. Настояї, відвари трав мають імуномодулюючу (імуностимулюючу) активність.

Елеутерокок при нормальному імунному статусі не змінює показники імунітету. Має інтерференогенну активність. При дефіциті числа Т-клітин нормалізує показники, підсилює функціональну активність Т-клітин, активує фагоцитоз, неспецифічні реакції імунітету. Застосовують по 2 мл спиртного екстракту за 30 хвилин до їди 3 рази на день 3 - 4 тижня. У дітей для профілактики рецидивів ОРЗ по 1 краплі/1 рік життя 1 - 3 рази на добу 3 - 4 тижні.

Женьшень підвищує працездатність і загальну опірність організму до захворювань і несприятливих дій, не викликає шкідливих побічних явищ і може застосовуватися тривалий час. Корінь женьшеню — сильний збудник ЦНС, не має негативних ефектів, не порушує сон. Препарати женьшеню стимулюють тканинне дихання, збільшують газообмін, покращують склад крові, нормалізують ритм серця, підвищують світлочутливість очей, прискорюють процеси загоєння, пригнічують життєдіяльність деяких бактерій, підвищують стійкість до радіації. Препарати з нього рекомендується застосовувати в осінньо-зимовий період. Найбільш стимулюючий ефект спостерігається при використанні порошку женьшеню і настоянки на спирті 40 градусів. Разове дозування складає 15 - 25 крапель спиртної настоянки (1:10) або 0,15 - 0,3 г порошку женьшеню. Приймати 2 - 3 рази на день до їди курсами по 30 - 40 днів, після чого зробити перерву.

Наполяжи суцвітть ромашки аптечної. Містить ефірні олії, азулен, антиминову кислоту, гетерополісахариди, що мають імуностимулюючу здатність. Використовують настій ромашки для підвищення активності імунної системи після переохолодження, при тривалих стресових ситуаціях, в осінньо-весняний період для профілактики простудних захворювань. Настій приймають всередину по 30 - 50 мл 3 рази на день протягом 5 - 15 днів.

Ехінацея (*Echinacea purpurea*) надає імуностимулюючу, проти-запальну дію, активує макрофаги, секрецію цитокінів, інтерферонів, стимулює Т-клітини. Застосовують для профілактики простудних захворювань в осінньо-весняний період, а також для лікування вірусних і бактерійних інфекцій верхніх дихальних шляхів, сечостатевого тракту та ін. Рекомендується 40 крапель 3 рази на день, розбавлені водою. Підтримуючі дози – 20 крапель 3 рази на день перорально протягом 8 тижнів.

Імунал – настій 80% соку ехінацеї пурпурної, 20% етанолу. Призначають по 20 крапель всередину кожні 2 - 3 години при ОРЗ, грипі, потім 3 рази на день. Курс 1 - 8 тижнів.

Біостимулятори - адаптогени: настоянка лімонніку, відвари і настої низки, чистотілу, календули, фіалки трибарвної, солодкового кореня і кульбаби мають імунокоригуючий ефект. Існують препарати: глицерам, ліквіритон, елексір грудний, калефлон, настоянка календули.

Бактеріоімуноterapia. Дисбіози слизових оболонок грають важливу роль у патології. Антибіотикотерапія, цитостатична і променева терапія викликають порушення біоценозу слизових оболонок, у першу чергу кишечника, і тоді виникають дисбактеріози. Пробиотичні лактобактерії і біфідобактерії, колибактерії, виділяючи коліцини, пригнічують зростання патогенних бактерій. Проте важливе не тільки пригнічення патогенних бактерій і грибів, але і те, що при дисбіозі виникає недостатність, необхідних біологічно активних речовин, що продукуються нормальною флорою: вітамінів (В12, фолієвої кислоти), ліпополісахаридів кишкової палички, які стимулюють активність системи імунітету та ін. У результаті дисбактеріози супроводжуються імунодефіцитом. Тому препарати природної флори використовуються для відновлення нормального біоценозу кишечника, що грає важливу роль у стимуляції функцій імунної системи.

Грампозитивні лактобактерії і біфідобактерії стимулюють проти-інфекційний і протипухлинний імунітет, індукують толерантність при алергічних реакціях. Вони безпосередньо викликають помірне виділення цитокінів імунокомпетентними клітинами. У результаті посилюється синтез секреторного ІgА. З іншого боку, лактобактерії, проникаючи через слизову оболонку, можуть бути причиною інфекції та індукувати

системну імунну відповідь, тому пробіотичні бактерії служать сильними імуномодуляторами, особливо в імунодефіцитному організмі. Препарати живих бактерій не застосовують одночасно з антибіотиками і хіміопрепаратами, пригнічуючими їх зростання.

Лактобактерії – антагоністи патогенних мікробів, виділяють ферменти і вітаміни. Рекомендується призначати спільно із специфічними бактеріофагами, що пригнічують патогенну флору. Недоцільно застосовувати їх при кандидозах, оскільки їх кислоти підсилюють зростання грибів.

Біфідумбактерін сухий – висушені живі біфідобактерії. Дорослим по 5 пігулок 2 - 3 рази на день за 20 хв до їди. Курс до 1 міс. Дітям – у флаконах, розводять теплою кип'яченою водою (1 пігулка: 1 чайну ложку) по 1 - 2 дози 2 рази на день. Застосовують при дисбактеріозах, ентеропатіях, штучному вигодовуванні дітей, лікуванні недоношених, гострих кишкових інфекціях (дизентерія, сальмонельоз та ін.), хронічних захворюваннях кишечника (гастрит, дуоденіт, коліт), променевої і хіміотерапії пухлин, кандидозних вагінітах, непереносимості їжі і харчової алергії, дерматитах, екземі, нормалізації мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини при стоматитах, парадонтитах, цукровому діабеті, хронічних захворюваннях печінки і підшлункової залози, роботі у шкідливих і екстремальних умовах.

Біфікол сухий – живі висушені біфідобактерії та кишкова паличка *vt7*. Дорослим і дітям старше за 3 роки – за 20 - 30 хв. до їди по 3 - 5 табл. 2 рази на день, запивати водою. Курс 2 - 6 тижнів.

Біфіформ містить не менше 10^7 *Bifidobacterium lobgum*, а також 10^7 *En-fgrococcus faecium* у капсулах. При дисбактеріозі I - II ступеня по 1 капсулі 3 рази на день, курс 10 днів, при дисбактеріозі II - III ступеня збільшення курсу до 2 - 2,5 тижнів.

Лінекс – комбінований препарат, містить три компоненти природної мікрофлори з різних відділів кишечника: у одній капсулі - $1,2 \times 10^7$ живих ліофілізованих бактерій *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus*, *Cl. dophilus* і *Str. faecium* стійких до антибіотиків і хіміопрепаратів. Підтримують мікробіоценоз у всіх відділах кишечника - від тонкої кишки до прямої. Призначають: дорослим по 2 капсули 3 рази на день запиваючи кип'яченою водою, молоком; дітям до 2-х років – по 1 капсулі 3 рази на день, запиваючи рідиною або змішуючи з нею вміст капсули.

Колібактерін сухий – висушена жива кишкова паличка, штам М - 17, що є антагоністом для патогенних мікробів, стимулює імунітет, а також ферменти і вітаміни. Дорослим 3 - 5 табл. 2 рази на день за 30 - 40 хв до їди, запивають лужною мінеральною водою. Курс 3 тижнів – 1,5 міс.

Біфікол – комбінований препарат.

Бактісубтіл – споробактерії культури ГР-5832 (АТСС 14893) 35 мг -10⁹ спор, застосовують при діареях, дисбіозах по 1 капс. 3 - 10 разів на добу за 1 годину до їди.

Ентерол-250, на відміну від бактеріовміщуючих препаратів, має у складі дріжджі-сахароміцети (*Saccharomyces boulardii*), які служать антагоністами патогенних бактерій і грибів. Рекомендується при діареях, дисбактеріозах, може застосовуватися у поєднанні з антибактеріальною терапією. Призначають дітям до 3-х років по 1 капсулі 1 - 2 рази на добу 5 днів, дітям старше за 3-и роки і дорослим по 1 капсулі 2 рази на добу 7 - 10 днів.

Хілак форте містить продукти метаболічної активності пробіотичних штамів лактобацил і нормальних мікроорганізмів кишечника - кишкової палички і фекального стрептокока: молочна кислота, амінокислоти, коротколанцюгові жирні кислоти, лактоза. Сумістимо з прийомом антибіотиків. Не рекомендується одночасне застосування антацидних препаратів із-за можливої нейтралізації молочної кислоти, що входить у склад Хілак-форте. Призначають у дозі 20 - 40 крапель 3 рази на день протягом 2 - 3 тижнів (дітям грудного віку 15 - 30 крапель 3 рази на добу), приймають у невеликій кількості рідини до або під час їди, виключаючи молоко і молочні продукти.

Гастрофарм – живі ліофілізовані клітини *Lactobacillus bulgaricus* 51 і метаболіти їх життєдіяльності (молочна і яблучна кислоти, нуклеїнові кислоти, ряд амінокислот, поліпептиди, полісахариди). Всередину, 3 рази на добу, розжовувавши з невеликою кількістю води. Разова доза для дітей складає 1/2 пігулки, для дорослих – 1 - 2 пігулки.

Імуномодулюючі ефекти антибіотиків умовно-патогенні мікроби (стафілококи, стрептококи, кишкова паличка та ін.) є етіологічними чинниками а також збудниками більшості захворювань, що мають інфекційно-запальний характер. Тому основним лікувальним заходом служить антибактеріальна терапія, зокрема, використання антибіотиків. Спроби «стерилізувати» хворого антибактеріальними засобами ведуть до дисбактеріозів, мікозів, що створюють нові проблеми.

Умовно-патогенні мікроби не викликають хвороби у більшості людей і є нормальними мешканцями шкіри і слизових оболонок. Причина їх активації - недостатня резистентність організму - *імунодефіцит*. Тому основою інфекційно-запальних хвороб служать природжені або придбані, гострі і хронічні імунодефіцити, які створюють сприятливі умови для розмноження мікробів, що у нормі постійно елімінуються чинниками імунітету. Прикладом поширеного гострого імунодефіциту є синдром простуди, коли на фоні гіпотермії організму пригнічується природна резистентність до умовно-патогенних мікробів.

Із сказаного виходить, що без відновлення реактивності організму, пригнічення тільки мікрофлори часто є недостатнім для повного одужання. Більш того, багато антибактеріальних засобів пригнічують імунітет, створюють умови для контамінації організму резистентними до антибіотиків штамми. Ще більш посилює проблему поширене «профілактичне» застосування антибактеріальних засобів при вірусних інфекціях. Основні шляхи вирішення проблеми: одночасне застосування антибіотиків і засобів, що нормалізують пригніченні ланки системи імунітету; додаткове застосування засобів імунореабілітації; максимальне збереження і відновлення ендоекології організму. Можливі два види впливу антибіотиків на імунну відповідь: пов'язані з лізисом або пошкодженням бактерій і обумовлені прямим впливом на клітини імунної системи.

1. Ефекти, опосередковані пошкодженими бактеріями:

- пригнічення синтезу клітинної стінки (пеніциліни, кліндацимін, цефалоспоріни, карбапенеми та ін.) – знижує стійкість бактерійних клітин до дії бактерицидних чинників лейкоцитів і макрофагів;
- пригнічення синтезу білка (макроліди, рифампіцин, тетрациклін, фторхінолони та ін.) викликає зміни клітинної мембрани мікроорганізмів і можуть підсилювати фагоцитоз за рахунок зниження експресії на поверхні бактерійних клітин білків з антифагоцитарними функціями, в той же час ці антибіотики пригнічують імунну відповідь у зв'язку з порушенням синтезу білка у клітинах системи імунітету;
- дезінтеграція мембрани грамнегативних бактерій і підвищення її проникності (аміноглікозиди, поліміксин В) збільшує чутливість мікроорганізмів до дії бактерицидних чинників.

2. Ефекти антибіотиків, що обумовлені звільненням з мікроорганізмів при їх руйнуванні біологічно активних речовин: ендотоксинів, екзотоксинів, глікопептидів та ін. Невеликі дози ендотоксинів необхідні для нормального розвитку імунітету, сприятливо впливають, стимулюють неспецифічну резистентність до бактерійних і вірусних інфекцій, а також до раку. Це видно на прикладі кишкової палички, яка є нормальним мешканцем кишечника. При її руйнуванні виділяється невелика кількість ендотоксину, що стимулює місцевий і загальний імунітет. Тому при таких затяжних інфекціях часто ефективні препарати бактерійних ліпополісахаридів – продигіозан, пирогенал і лікопид. Проте при важкій інфекції і виділенні великої кількості ендотоксину в потік крові, індуковані ним цитокіни (ІЛ-1, ФНП- α) можуть викликати пригнічення фагоцитозу, виражений токсикоз аж до токсико-септичного

шоку з падінням серцево-судинної діяльності. З іншого боку, інтенсивний лізис великої кількості бактерій і виділення ендотоксинів, може привести до побічних реакцій, типу Джаріша-Герксгеймера.

Ефекти, обумовлені прямим впливом антибіотиків на систему імунітету:

- бета-лактамі антибіотики підсилюють фагоцитоз і хемотаксис лейкоцитів, але у великих дозах можуть пригнічувати антитілоутворення і бактерицидність крові;
- цефалоспорини, зв'язуючись з нейтрофілами, підвищують їх бактерицидність, хемотаксис і окислювальний метаболізм у хворих з імунодефіцитами.
- гентаміцин знижує фагоцитоз і хемотаксис гранулоцитів і реакцію бласттрансформації лімфоцитів..
- макроліди (еритроміцин, рокситроміцин і азитроміцин) стимулюють функції фагоцитів, бактерицидність, хемотаксис, синтез цитокинов (ІЛ-1 та ін.).
- фторхінолони підсилюють проліферацію клітин імунної системи, підвищують синтез ІЛ-2, фагоцитоз і бактерицидність.
- Тетрациклін, доксициклін пригнічують фагоцити і синтез анти-тіл.

Імуномодулюючі ефекти антибіотиків на систему імунітету приводять до розвитку алергічних реакцій. Основою служить взаємодія антибіотику як гаптену з клітинами системи імунітету і активація специфічної імунної відповіді.

Основні критерії призначення імуномодулюючих препаратів

Лікарські засоби, дозволені як імунотерапевтичні лікарські засоби (ІТЛС) до медичного застосування за кордоном і основні захворювання, при яких вони призначаються, представлені в таблиці 2. Основні лікарські препарати, дозволені до медичного застосування як ІТЛС в Україні і Росії, приведені в таблиці 3.

Підстава для проведення імунотерапії є результатом клініко-імунологічного дослідження. На підставі даних цього обстеження можна виділити 3 групи людей:

1. Особи, що мають клінічні ознаки порушення імунітету і зміни імунологічних показників.
2. Особи, що мають клінічні ознаки порушення імунної системи за відсутності змін імунологічних показників, що виявляються за допомогою звичайних лабораторних тестів.
3. Особи, що мають тільки зміни імунологічних показників, без клінічних ознак недостатності імунної системи.

Таблиця 2.

Імунотропні лікарські засоби, дозволені до медичного застосування у західних країнах і Японії

Препарат	Походження	Клінічне застосування
Препарати мікробного походження		
БЦЖ (США, Європа)	Живі мікобактерії	Рак сечового міхура
Піцибаніл (Японія)	Екстракт <i>Sir. Pyrogenes</i>	Рак шлунку
Крестин (Японія)	Грибковий полісахарид	Теж
Лентинан (Японія)	Грибковий полісахарид	Теж
Біостин (Європа)	Екстракт <i>KL Pneumoniae</i>	Запальні захворювання легень
Бронхо-Ваксон (Європа)	Екстракт з 8 видів бактерій	Запальні захворювання легень
Препарати тимусу		
Тимостимулін (Європа)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Тактивін (Росія)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Тимол-увокал (Німеччина)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Тимодулін (Італія)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Хімічно чисті препарати		
Ромуртид (Японія)	Мурамідпептид	Стимуляція лейкопоеза
Тимопептин TP-5	Пентапептид	Ревматоїдний артрит, інфекції і рак
Левамізол (США)	Фенідиміотіазол	Рак
Інозин пранобекс (Європа)	Інозин солевий комплекс	Інфекції
Політан (Франція)	Полінуклеотид	Рак молочних залоз

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Таблиця 3.

Імунотропні лікарські засоби, дозволені до медичного застосування в Україні і Росії

Препарат	Походження	Клінічне застосування
Препарати мікробного походження		
Пірогенал	Ліпополісахарид <i>Ps. Aeruginosa</i>	Хронічні інфекції, псоріаз, дерматоз
Продігіозан	Ліпополісахарид <i>B. ProdIgiostum</i>	Хронічні інфекції, рани, що довготривало не загоюються
Рібомуніл	Рібосоми <i>K1. pneumoniae,</i> <i>Str. pneumoniae,</i> <i>Str. Pyogenes,</i> <i>H. Influenzae,</i> <i>S. pneumoniae</i>	Хронічні захворювання легень
Нуклеїнат натрію	Натрієва соль нуклеїнової кислоти	Хронічні вірусні і бактеріальні інфекції
Препарати тимусу		
Тактивін	Поліпептиди з тимусу крупної рогатої худоби	Захворювання з ураженням Т-системи імунітету, аутоімунні процеси, лімфопроліферативні захворювання
Тималін	Теж	Захворювання з ураженням Т-системи
Тимоптін	Теж	Захворювання з ураженням Т-системи
Тимактід	Теж	Захворювання з ураженням Т-системи
Тимостимулін	Екстракт тимусу	Захворювання з ураженням Т-системи
Вилозен	Екстракт вілочкової залози (тимусу)	Алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів
Пептиди, синтезовані з клітин кісткового мозку		
Міелопід	Пептиди кісткового мозку	Захворювання з ураженням гуморального імунітету
Молграмостін (лейкомакс)	Цитокін, колоніє-стимулюючий фактор	Лейкопенії
Реоферон	Рекомбінантний α -інтерферон	Вірусні інфекції, пухлини

Продовження табл. 3

Синтетичні і (або) хімічно чисті препарати		
Левамізол		Первинні, вторинні імунодефіцити, пухлини, автоімунні процеси
Діуцифон		Захворювання з ураженням Т-системи імунітету
Тимоген	Глутаміл-триптофан	Захворювання з ураженням Т-системи імунітету
Лікопід	Глюкозамініл мураміл дипептид	Гострі і хронічні гнійно-запальні процеси, хронічні захворювання легенів, псоріаз
Полудан	Полиаденіл-уридILOва кислота	Вірусні захворювання очей
Леакадин	2-карбомолазирідин	Лейкопенія, тромбоцитопенія
Кемантан	Адамантанова сполука	Вторинні імунодефіцити, синдром хронічної втоми

Хворі 1 гр. повинні отримувати імунотерапію. Аналіз імунної системи осіб 2 гр. дозволяє виявити дефект фагоцитарної, Т- В-систем імунітету, систем комплементу і причину імунологічної недостатності. Хворі, що мають ознаки імунологічної недостатності, також повинні отримувати ІТЛС.

По клінічних проявах можна поставити попередній діагноз і зробити припущення про рівень пошкодження імунної системи. Наприклад, часті бактерійні інфекції, такі, як отити і пневмонії, найчастіше є результатом дефекту в гуморальній ланці імунітету, тоді як грибкові та вірусні інфекції зазвичай свідчать про переважний дефект у Т-системі імунітету.

На підставі клінічної картини можна зробити припущення про недостатність у системі секреторного IgA, по різній чутливості організму до патогенних мікробів можна судити про дефект у біосинтезі субкласів IgG, про дефекти у системі комплементу і фагоцитозу. Не зважаючи на відсутність видимих змін показників імунної системи у хворих 2 гр., проведення ним курсу імунотерапії повинно здійснюватися під контролем оцінки імунного статусу. Відносно осіб 3 гр. виникає питання, чи приведуть виявлені зміни до розвитку патологічного процесу або компенсаторні можливості організму в цілому і імунної системи, зокрема, не дадуть їм розвинутися. Цей контингент потребує проведення імунологічного моніторингу.

Головною мішенню дії препаратів мікробного походження служать клітини моноцитарно-макрофагальної системи, природним завданням яких є елімінація мікробу з організму. Вони підсилюють функціональну активність цих клітин, стимулюючи фагоцитоз і мікробіцидність. Паралельно з цим відбувається і активація цитотоксичної функції макрофагів, що виявляється їх здатністю руйнувати *in vivo* пухлинні клітини. Активовані моноцити і макрофаги починають синтезувати цитокіни: ІЛ-1, ІЛ-3, ФНП, колонієстимулюючий чинник та ін. Наслідком цього є активація як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету.

Мішенню для дії препаратів тимічного походження служать Т-лімфоцити, що виявляється індукцією синтезу Т-клітинами цитокинів і посиленням проліферації, диференціювання і цитотоксичних властивостей.

Мішенню для дії препаратів кістково-мозкового походження служать В-лімфоцити, що виявляється посиленням синтезу антитіл.

Вибір імуномодулюючого препарату і схеми його застосування визначаються лікарем-імунологом залежно від тяжкості основного захворювання, супутньої патології, типу виявленого імунологічного дефекту.

Показання до імуномодулюючої (імунокоригуючої) терапії виникають за наявності імунопатології:

- рецидивів змішаної інфекції у зв'язку з імунодефіцитом;
- затяжних і хронічних інфекційно-запальних захворювань, при яких передбачається наявність імунодефіциту;
- алергічних захворювань з недостатністю імунітету.

Імуномодулятори зазвичай не дають ефекту у хворих з первинними генетично детермінованими формами імунодефіциту. Проте при вторинних імунодефіцитах імуномодулююча терапія може виявитися найбільш оптимальним методом відновлення функції системи імунітету і імунореабілітації.

Показання до імуномодулюючої терапії формуються не тільки на підставі клінічних даних про хворого, але і на змінених лабораторних імунологічних показниках.

Для багатьох імуномодулюючих препаратів встановлена залежність спрямованості їх ефекту від дози. Один і той же препарат залежно від дози, способу застосування і клінічного стану хворого має протилежні ефекти: підсилює або пригнічує функції імунної системи.

Правила призначення імунотропних препаратів

При ураженні клітин моноцитарно-макрофагальної системи застосовуються — поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг; лікопід у дозі 1 мг,

10 мг. При найбільш важких формах ураження використовуються препарати гранулоцитарно-макрофагальних колоніестимулюючих чинників: молграмостим (лейкомакс) 150 мкг, 300 мкг, 400 мкг; филграстим (нейпоген) 300 мкг, 480 мкг. Для замісної терапії використовується лейкомаза.

При дефектах клітинної ланки імунітету застосовується один з наступних препаратів: поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг; Тактивін у дозі 0,01% розчин — 1 мл підшкірно; тимоптин у дозі 100 мкг; тимоген 0,01% розчин — 1 мл в/м; тималін 10 мг в/м 1 раз на день або через день.

При порушенні синтезу антитіл В-лімфоцитами показані — мієлопид 0,003 г; поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг.

При порушенні гуморального імунітету (а- або гіпогаммаглобулінемії) проводиться замісна терапія препаратами імуноглобулінів: сандоглобулін 1,0; 3,0; 6,0 і 12 г у флаконі; октагам 50, 100, 200 мл у флаконі; інтраглобін 2,5 г; 5,0 г; імуноглобулін нормальний людський для в/в введення 25 мл; біавен 1,0; 2,5. Препарати, що містять IgM, пентаглобін 5% — 10,0 мл; 20,0 мл; 50,0 мл. Замісна терапія проводиться у режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг/мл), підтримуюча терапія — під контролем лікаря-імунолога.

Основи імунотерапії вірусних інфекцій:

1. Активація внутріклітинного протівірусного захисту (інтерферон).
2. Активація фагоцитозу і кілерів (поліоксидоній).
3. Зв'язування вірусів після руйнування уражених клітин і виходу вірусних частинок у периферичну кров (специфічні гаммаглобуліни, плазма крові спільно з антибіотиками і протівірусними препаратами – таміфлю).
4. Збільшення синтезу протівірусних антитіл (гропрінозин).

Тривалість лікування у стаціонарі від 20 до 30 днів.

Додаткова терапія – екстракорпоральні методи імунокорекції — плазмаферез, імуносорбція, екстракорпоральна імунофармакотерапія.

Вимоги до результатів лікування — припинення клінічних проявів імуноної недостатності, зменшення частоти рецидивів захворювання, нормалізація або тенденція до нормалізації початково змінених показників імунітету.

Тривалість усунення імунологічних порушень складає від 30 днів до 6 – 9 міс. і залежить від властивостей препарату, маркерного показника і характеру захворювання.

**Хвороби і ускладнення, обумовлені імунотерапією
і імунопрофілактикою**

В процесі імунотерапії (ІТ) і імунопрофілактики (ІП) можливе виникнення індукованих ними захворювань. Вони зазвичай обумовлені підвищенням реактивності організму і розвитком алергічних і псевдоалергічних реакцій, зниженням реактивності і розвитком імунодефіцитів, порушенням метаболізму і індукцією ферментопатій. Відповідно видам ІТ розрізняють наступні захворювання:

- хвороби, викликані активною імунотерапією і ІП (поствакцинальні ускладнення, див. далі);
- хвороби, що виникли у зв'язку з пасивною ІТ (анафілактичний шок, сироваткова хвороба);
- патологія імуномодуляції: а) імунодепресивний синдром, б) синдроми імуностимуляції (алергічні, автоімунні і лімфопроліферативні захворювання), в) непередбачувані патологічні імуномодуляції (у зв'язку з порушенням експресії рецепторів або секреції імунотропних чинників);
- інші неспецифічні ускладнення (метаболічні, токсичні та ін.).

Патологія імуномодуляції, в якій слід розрізняти синдроми імунодепресії і імуностимуляції, достатньо часто зустрічається у випадках неадекватного і неправильного застосування імунотерапевтичних засобів. Використання імуномодуляторів завжди припускає пригнічення одних ланок системи імунітету, при стимуляції інших. Для профілактики ускладнень важливо контролювати як супресорні, так і стимулюючі ефекти з тим, щоб вони не набували патологічного характеру.

Імунодепресія небезпечна можливістю ускладнень у вигляді бактерійної, грибкової і вірусної інфекцій. Причому чим сильніше пригнічення імунітету, тим вірогідніше їх виникнення. При місцевому застосуванні імунодепресантів ускладнення, перш за все, наступають у вогнищі їх дії із-за пригнічення місцевих захисних реакцій і у зв'язку з модифікацією метаболізму тканин. Наприклад, застосування аерозолів глюкокортикостероїдів індукує кандидози слизових оболонок дихальних шляхів.

Синдром імуностимуляції клінічно виявляється у вигляді алергічних і автоімунних захворювань. Окремі його прояви — це різні клінічні форми лікарської алергії (анафілактичний шок, кропив'янка і набряк Квінке, токсикодермія, вісцеральні ураження). Реакції перебігають за негайним і сповільненим типом і можуть бути як дійсно алергічними, так і псевдоалергічними. Лікарські реакції нерідко індукують і автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, автоімунні гемолітичні ане-

мії, лейкопенії та ін.). Імуностимуляція може бути причиною розвитку лімфопроліферативних синдромів (лімфоми, лімфолейкози та ін.).

Застосування імунотерапевтичних препаратів, може привести до появи ускладнень, таких як гіперстимуляції відповідної ланки системи імунітету, або, навпаки, до пригнічення синтезу окремих чинників системи імунітету і до виникнення алергічних реакцій на домішки при недостатньому ступені очищення препарату. Ці ефекти виявляються різними видами порушень: метаболічними, токсичними і алергічними, що викликані зміною не тільки функцій системи імунітету, але і нервової і ендокринної систем.

Токсичні і метаболічні ускладнення зазвичай обумовлені прямою дією імунотерапевтичного засобу на відповідну тканину. Більшість препаратів викликають характерні для них ускладнення.

Цитостатики пригнічують проліферацію клітин, пригнічують кровотворення; глюкокортикостероїди модифікують всі види обміну речовин, у зв'язку з чим виникає цілий ряд ускладнень; імуномодулятор левамизол (декаріс) пригнічує лейкопоез, викликає агранулоцитози і шкірні висипи, тощо. Багато негативних ефектів імуномодуляторів пов'язано з їх недостатньо виборчою тропністю до системи імунітету, впливом на інші органи і системи. Рекомбінантні, генно-інженерні препарати - інтерферони, інтерлейкіни, як правило, викликають лихоманку, загальне нездужання, лейкопенії або лейкоцитоз та інші негативні ефекти.

Для попередження розвитку ускладнень імунотерапії і імунопрофілактики необхідне обґрунтування заходів, що проводяться, наявність показань і оцінка можливих протипоказань. Це відноситься як до профілактичної протиінфекційної імунізації, так і протирецидивної імунопрофілактиці при алергії, імуномодуляції і імунодепресивної терапії. Активна імуноterapia зазвичай протипоказана при більшості гострих важких захворювань.

Імунопрофілактика

Імунізація населення з метою створення імунітету проти інфекцій дозволила попередити або різко понизити захворюваність віспою, поліомієлітом, кором, дифтерією, вірусним гепатитом.

Основна мета імунізації – індукція або підвищення специфічного імунітету, що перевищує рівень вірулентності відповідного інфекту, тобто ліквідація існуючого відносного імунодефіциту чутливих індивідів.

Імунопрофілактика (ІП) інфекційних хвороб – спосіб попередження їх розвитку шляхом створення активного або пасивного імунітету. Імуноterapia (ІТ) – спосіб придушення виниклої інфекції за допомогою підвищення імунітету.

Для активної ІП і ІТ використовують *вакцини*, а для пасивної - *протиінфекційні антисироватки*.

Вакцини (лат. *vassa* - корова) - препарати із збудників захворювання або їх протективні антигени, які призначені для створення активного специфічного імунітету з метою профілактики і лікування інфекцій. За способом отримання вакцини класифікуються на живі, вбиті, хімічні, штучні, генно-інженерні та анатоксини.

Живі, атенуйовані (ослаблені) вакцини отримують шляхом зниження вірулентності мікроорганізмів при культивуванні їх у несприятливих умовах або при пасивуванні на малосприйнятливих тваринах. До живих вакцин відносяться вакцини проти сказу, туберкульозу, чуми, туляремії, сибірської виразки, грипу, поліомієліту, кору та ін. Живі вакцини створюють напружений імунітет, схожий з природним постінфекційним. Як правило, живі вакцини вводять одноразово, оскільки вакцинний штам персистує в організмі.

Убиті вакцини готують з штамів мікроорганізмів з високою імуногенністю, які інактивують нагріванням, ультрафіолетовим опромінюванням або хімічними речовинами. До таких вакцин відносяться вакцини проти кашлюку, лептоспірозу, кліщового енцефаліту та ін. Нерідко використовують не цілі клітини, а їх екстракти або фракції.

Виділення з мікроорганізмів протективних антигенів дозволило отримати **хімічні вакцини**. Прикладом такої вакцини є хімічна холерна вакцина, яка складається з анатоксину-холерогену і ліпополісахариду, що витягується з клітинної стінки холерного вібриону.

Аналогами бактерійних хімічних вакцин є вірусні **субодиничні вакцини**, що складаються з гемаглютиніну і нейрамінідази, виділених з вірусу грипу (інфлувак, ваксигрип, грипол). Хімічні субодиничні вакцини менш реактогенні. Для підвищення імуногенності до них додають ад'юванти (гідроксид алюмінію, алюмінієво-калієвий галун та ін.), а також імуномодулятори (поліоксидоній у вакцині – грипол).

Анатоксини отримують шляхом обробки екзотоксинів розчином формаліну. При цьому токсин втрачає свої токсичні властивості, але зберігає антигенну структуру і імуногенність, тобто здатність викликати утворення антитоксичних антитіл, використовуються для створення антитоксичного імунітету при дифтерії, правці та інших інфекціях, збудники яких продукують екзотоксини.

При створенні **генно-інженерних вакцин** застосовують перенесення генів, які контролюють потрібні антигенні детермінанти, у геном інших мікроорганізмів, які починають синтезувати відповідні антигени. Прикладом таких вакцин може служити вакцина проти вірусного гепатиту В, що містить HBs-антиген. Її отримують при вбудуванні гена, який

контролює утворення HBs-антигена, у геном клітин еукаріот (наприклад, дріжджів).

ДНК-вакцина є нуклеїновою кислотою патогену, яка при введенні в організм викликає синтез білків та імунну відповідь на них.

По складу вакцини можуть бути у вигляді моновакцин (1 мікроорганізм), дівакцин (2 мікроби) або полівакцин (декілька мікробів). Приклад полівакцини - АҚДП - асоційована кашлюк-дифтерійно-правцева вакцина, містить убиті бактерії кашлюку, дифтерійний і правцевий анатоксини. Рібомуніл – полікомпонентна вакцина з рибосом і пептидоглікану мікробів, персистуючих у верхніх дихальних шляхах.

Показання для вакцинації. Деякі вакцини (див. календар) використовують для *обов'язкової* планової вакцинації дітей: протитуберкульозна вакцина БЦЖ, АҚДП, вакцини проти поліомієліту, паротиту, кору, краснухи, гепатиту В (HBs). Інші вакцини застосовують при небезпеці професійних захворювань (наприклад, проти зоонозних інфекцій), або для введення людям у певних районах (наприклад, проти кліщового енцефаліту). Для попередження розповсюдження епідемій (наприклад, при грипі) показана вакцинація за епідеміологічними показаннями. Ефективність вакцинації залежить від створення достатнього імунного прошарку населення (*колективного імунітету*), для чого необхідна вакцинація 95% людей. Вакцинація передбачає створення у здорових придбаного (адаптивного) активного специфічного протиінфекційного імунітету до відповідного інфекту (вірусу, бактерії).

Імунна відповідь на введення вакцини залежить від її вигляду (жива, вбита, анатоксин), віку вакцинованої особи (новонароджений, дорослий) і первинного або повторного введення.

У імунній відповіді на введення вакцини беруть участь макрофаги, Т-лімфоцити (ефекторні – цитотоксичні, регуляторні - хелпери, супресори, Т-клітини пам'яті), В-лімфоцити (і В-клітини пам'яті), антитіла, що продукуються плазматичними клітинами (Ig M, G, A), а також цитокіни (монокіни, лімфокіни).

Після введення вакцини макрофаги захоплюють антигенний матеріал, розщеплюють його внутріклітинно і представляють фрагменти антигену на своїй поверхні в імуногенній формі (епітопи). Т-лімфоцити розпізнають представлені макрофагом антигени і активізують В-лімфоцити, які перетворюються на клітини, що продукують антитіла (плазматичні клітини).

При надлишку продукції антитіл у процес включаються Т-супресори, крім того, на IgG можуть вироблятися антиідіопатичні антитіла, що переривають процес вироблення антитіл.

Періоди первинної імунної відповіді за рівнем антитіл:

Перший – латентний, інтервал часу між введенням антигену (вакцини) в організм і появою антитіл в крові. Його тривалість складає 1 – 2 тижні. У цей період антитіла у крові не визначаються.

Другий – період підйому рівня антитіл, для нього характерне швидке наростання рівня антитіл у крові. Тривалість цього періоду складає 3 - 4 тижні. Першими з'являються антитіла IgM-класу, через 7 днів і пізніше наростає рівень IgG-антитіл (окрім новонароджених і дітей раннього віку). Значно пізніше (14 - 21 день) спостерігається підйом рівня IgA-антитіл.

Вторинне введення вакцин індукує швидке збільшення кількості IgG-антитіл, подальші ревакцинації ще більш стимулюють їх утворення. Відбувається це за рахунок швидкого вступу до реакції В- і Т-клітин пам'яті. Якщо інфект (вірус, бактерія, токсин) нейтралізується IgG-антитілами, що спостерігається при деяких вірусних і позаклітинних бактерійних інфекціях (кір, дифтерія, грип), то їх наявність забезпечує створення імунітету. Оптимальний проміжок часу між першим і другим введенням вакцини – 1 - 2 місяці.

Третій – період зниження рівня антитіл у крові - настає після досягнення максимального рівня антитіл у крові, причому їх кількість знижується спочатку швидко, а потім поволі протягом декількох років.

Механізми специфічного клітинного імунітету (Т-кілери, В-лімфоцити) в сукупності з клітинами природженого імунітету (макрофаги, гранулоцити) визначають виникнення імунітету практично до всіх інфекцій, зокрема до «антитілозалежних», проте їх участь при стандартному дослідженні вакцинованих зазвичай не враховується, хоча саме вона є визначальною. Дане твердження відноситься, перш за все, до живих вакцин, що мають строгі обмеження для застосування за наявності відхилень у системі імунітету, а також у період реконвалесценції після перенесених інфекційних захворювань, включаючи ОРЗ.

Основою збереження імунітету є *імунологічна пам'ять*, яка виникає після синтезу IgG-антитіл. Тому у дітей раннього віку, у яких переважає IgM-відповідь і немає або слабкий синтез IgG-антитіл, імунологічна пам'ять на вакцину не формується. Цю проблему долають ревакцинацією у пізнішому віці, хоча це і небайдуже для організму. Носії «пам'яті» - довгоживучі імунні Т- і В-лімфоцити індукують швидко, вторинну імунну відповідь на інфект при його попаданні в організм, що і забезпечує імунітет.

До одних інфектів імунітет зберігається довічно (кір, поліомієліт, кашлюк, паротит), до інших – довго (дифтерія, правець, сибірська виразка та ін.), до третіх - короткочасно (грип, черевний тиф, дизентерія

та ін.), що залежить від антигенної мінливості збудників і механізмів імунітету до нього.

Вимоги до вакцин: а) бути високоімуногенними і створювати достатньо стійкий імунітет; б) бути нешкідливими і не викликати побічних реакцій; в) не містити інших мікроорганізмів.

Слід зазначити, що всі вакцини - *імуномодулятори*, тобто змінюють реактивність організму. Підвищуючи її проти данного мікроорганізму, вони можуть знижувати її по відношенню до іншого. Багато вакцин, стимулюючи реактивність, ініціюють алергічні і аутоімунні реакції. Особливо часто такі побічні ефекти вакцин спостерігають у хворих з алергічними захворюваннями (Табл. 4.).

Шляхи введення вакцин: наскрізно (проти віспи і туляремії), внутрішньошкірно (БЦЖ), підшкірно (АКДП), перорально (поліомієлітна), інтраназально (протигрипозна), внутрішньом'язово (проти гепатиту В).

Вакцини, особливо живі, для збереження властивостей вимагають особливих умов зберігання і транспортування (постійно на холоді – «холодний ланцюг» при температурі +5 - +8°С).

Таблиця 4.

Перелік медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень

Вакцина	Протипоказання
Усі вакцини і анатоксини	Важкі ускладнення від попередньої дози у вигляді анафілактичного шоку. Алергія на будь-який компонент вакцини. Прогресуючі захворювання нервової системи, гідроцефалія і гідроцефальний синдром у ступені декомпенсації, епілепсія, епілептичний синдром з судомами 2 рази на місяць і частіше. Гостре захворювання або загострення хронічного. ¹
Усі живі вакцини	Природжені комбіновані імунодефіцити, первинна гіпогам-маглобулінемія (введення вакцин не протипоказане при селективному імунодефіциті IgA і IgM), транзиторна гіпогаммаглобулінемія і злоякісні новоутворення, вагітність, СНІД, перебування на імуносупресивній терапії
БЦЖ	Маса дитини менше 2000 г: при масі 1500-1999 г - щеплення не проводять до 1 міс. життя, при масі 1000-1499 г - до 2 міс. Ускладнені реакції на попереднє введення вакцини (лімфаденіт, келоїдний рубець, холодний абсцес, виразка шкіри більше 10 мм у діаметрі, остеомієліт, генералізована БЦЖ-інфекція). Тубінфікування. Дефекти фагоцитозу

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл.4

Оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ)	Дітям, яким протипоказане введення живих вакцин, а також членам їх сімей рекомендовано проведення щеплень інактивованою поліомієлітною вакциною (ІПВ)
АКДП	Судоми в анамнезі (замість АКДП вводять АДП або вакцину з ацеллюлярним коклюшевим компонентом)
ЖКВ (жива корева вакцина), ЖПВ (жива паротитна вакцина), Вакцина проти краснухи чи тривакцина (кір, паротит, краснуха)	Алергічні реакції на аміноглікозиди. Анафілактичні реакції на яєчний білок. Введення препаратів крові

Примітки: ¹Планова вакцинація відкладається до закінчення гострих проявів захворювання і загострення хронічних захворювань і проводиться відразу після одужання або під час ремісії. Гостре респіраторне захворювання, що має легкий перебіг і без підвищення температури тіла, не є протипоказанням до проведення планової вакцинації. Контакт з інфекційним хворим, карантин не є протипоказаннями до проведення планової вакцинації. Особливості вакцинації проти туберкульозу - див. пункт 3 даних приміток. З метою імунотерапії *вакцини* використовують при хронічних затяжних інфекціях (убиті стафілококова, гонококова, бруцельозна вакцини).

Календар щеплень декларує терміни щеплень для кожної вакцини, правила застосування і протипоказання (Табл. 5.). Багато вакцин, згідно календарю щеплень, через певні проміжки часу вводять повторно – роблять ревакцинацію. Із-за вторинної імунної відповіді, у зв'язку з наявністю анамнестичної реакції відповідь посилюється, титр антитіл збільшується.

Таблиця 5.

Календар профілактичних щеплень в Україні

Строки початку проведення вакцинації	Найменування вакцини
3 - 5 день життя дитини	БЦЖ або БЦЖ-М
1 місяць	Вакцина проти гепатиту В
2 місяць	Вакцина проти гепатиту В
3 місяця	АКДП, оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ)
4 місяця	АКДП, оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ)
5 місяців	АКДП, оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ)
7 місяців	Вакцина проти гепатиту В
12 місяців	Вакцина проти кіру, епідемічного паротиту та краснухи*
18 місяців	АКДП, оральна поліомієлітна вакцина (одноразово)
24 місяця	Оральна поліомієлітна вакцина (одноразово)
6 років	АДП, оральна поліомієлітна вакцина, вакцина проти кіру

Продовження табл.5

7 років	БЦЖ**
11 років	АДП-М
14 років	АДП-М, БЦЖ**
15-16 років (дівчата)	Вакцина проти краснухи
18 років	АДП-М
Дорослі	АДП-М (АД-М) (одноразово кожні 10 років до 50 років)

Примітка. * Вакцинація проти кору, епідемічного паротиту і краснухи проводиться тривакциною (кір, краснуха і епідемічний паротит) за умови здійснення виробництва вітчизняних препаратів або закупівель зарубіжних вакцин, зареєстрованих в установленому порядку. За відсутності комбінованої вакцини щеплення проводяться проти кору і паротиту одночасно різними шприцами у різні частини тіла.

** Ревакцинація проводиться дітям, неінфікованим туберкульозом після попередньої постановки проби Манту з 2 ТІ.

Протигрипозні вакцини календаря профілактичних щеплень

Вакцина кашлюк-дифтерійно-правцева адсорбована (АКДП) для профілактики кашлюку, дифтерії, правця. Містить в 1 мл убиті бактерії кашлюку (20 млрд.), а також дифтерійний (30 Од) і правцевий (10 Од) анатоксини. Сорбент – алюмінію гідроксид, консервант - мертіолят. Вводять з 3-х місячного віку внутрішньом'язово по 0,5 мл триразово з інтервалом 45 діб, ревакцинацію у 18 міс. проводять одноразово. Імунітет проти кашлюку у 70 - 80% вакцинованих, проти дифтерії і правця - у 95%. Дітям, що перенесли кашлюк, вводять АДП-анатоксини.

Дітям, прищепленим АКДП-вакциною одноразово, роблять одну ін'єкцію, ревакцинація через 9 - 12 місяців, прищепленим АКДП-вакциною двократно ревакцинація через 9 - 12 місяців.

«Тетракок» - адсорбована комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку і поліомієліту. На відміну від попередньої - консерванти – 2 феноксиетанол, формальдегід. Містить 30 МОд дифтерійного анатоксину, 60 МОд - правцевого. 4 МОд убитої вакцини кашлюку, по 1 дозі інактивованих вірусів поліомієліту типів 1, 2, 3. Дітям у віці 3 міс. -4 роки роблять 3 ін'єкції внутрішньом'язово з інтервалом 1 - 2 міс. і ревакцинацією через рік. Імунітет до 4-х інфекцій зберігається до 5 років. Реактогенність – лихоманка, неврологічні ускладнення, обумовлені бактеріями кашлюку.

Ацеллюлярна АКДП вакцина інфанрікс включає кашлюк-анатоксин, гемаглютинін і мембранний протеїн, а також дифтерійний і правцевий анатоксини. Менш реактогенна, ніж АКДП. Вводять по 0,5 мл у 3, 4, 5 і 6 місяців в/м; ревакцинація у 18 міс. одноразово. Існують комбіновані варіанти цієї вакцини з гепатитною, поліомієлітною та ін.

Анатоксин дифтерійно-правцевий очищений адсорбований, рідкий (АДП-анатоксин). У 1 мл міститься 60 (LF) дифтерійного та 20 ЄС правцевого анатоксинів, адсорбент - алюмінію гідроксид, консервант - мертіюлят. Профілактика дифтерії і правця у дітей у віці від 3 місяців до 6 років, що перехворіли кашлюком або що мають протипоказання до введення АКДП-вакцини. У перші дві доби після щеплення можливі лихоманка, незначна гіперемія і набряк у місці ін'єкції, алергічні реакції. Вводять 0,5 мл в/м 2 ін'єкції з інтервалом 1 місяць, ревакцинація через 9 - 12 місяців.

Анатоксин дифтерійно-правцевий очищений адсорбований із зменшеним вмістом антигенів, рідкий. У 1 мл міститься 10 (LF) дифтерійного і 10 ЄС правцевого анатоксинів, адсорбент - алюмінію гідроксид, консервант - мертіюлят. Профілактика дифтерії і правця у дітей у віці 6 років і старше, підлітків і дорослих. По 0,5 мл в/м або підшкірно при первинній вакцинації двократно з інтервалом 1 - 1,5 місяців, при ревакцинації - одноразово.

Анатоксин дифтерійний очищений адсорбований із зменшеним вмістом антигена, рідкий. У 1 мл міститься 10 (LF) дифтерійного анатоксина, адсорбент - алюмінію гідроксид, консервант - мертіюлят; 0,5 мл в/м або підшкірно одноразово. Профілактика дифтерії у дітей у віці 6 років і старше, для того, щоб отримати повний курс імунізації, необхідно 2 введення АД-М-анатоксину з інтервалом 30 днів, ревакцинацію проводять через 6 - 9 місяців, потім чергові ревакцинації через 10 років АДП-м-анатоксином. АД-М-анатоксин один з найменш реактогенних препаратів.

Анатоксин правцевий очищений адсорбований, рідкий. Активну імунізацію дітей проти правця як і дифтерії проводять у плановому порядку адсорбованою кашлюк-дифтерійно-правцевою вакциною (АКДП) або адсорбованим дифтерійно-правцевим анатоксином (АДП-анатоксином) або АДП-м-анатоксином. У 1 мл АП-анатоксину входить 20 ЄС правцевого анатоксину, адсорбент - алюмінію гідроксид, консервант - мертіюлят. Екстрену специфічну профілактику правця проводять при травмах з порушенням цілісності шкірних покривів і слизових оболонок, обмороженні, укусах тварин. 0,5 мл підшкірно у підлопаткову ділянку по схемі згідно інструкції по застосуванню АП-анатоксину.

Вакцина туберкульозна (БЦЖ) суха для внутрішньошкірного введення забезпечує формування імунітету проти туберкульозу у 70 - 80% людей. Проте останніми роками ефективність її знизилася. Протипоказання: для новонароджених з масою тіла менше 2500 г; генералізована БЦЖ-інфекція у інших дітей в сім'ї, імунодефіцит (первинний).

Для решти груп: позитивна і сумнівна реакція Манту з 2 ТІ ППД-л, туберкульоз або інфікування мікобактеріями в анамнезі.

Застосовують для профілактики туберкульозу у дітей і у дорослих до 30 років. Є живими мікобактеріями (500 тис. - 1,5 млн.) вакцинного штаму БЦЖ-1, ліофілізованими в 1,5% розчині глютаміна натрію. У ампулі 1,0 мг (розводять у 2 мл фізіологічного розчину хлориду натрію) БЦЖ - 20 доз, вводять внутрішньошкірно по 0,05 мг в об'ємі 0,1 мл на межі верхньої і середньої третини плеча на 3 - 4 день після народження. Ревакцинацію роблять при негативній внутрішньошкірній пробі Манту, для якої вводять внутрішньошкірно 0,1 мл (2ТОд) очищеного туберкуліну (ПДЦ) і враховують результат через 72 години. Проба вважається позитивною, якщо діаметр інфільтрату більше 5 мм. Вакцина протипоказана при недоношеності, важких захворюваннях і Т-клітинних імунодефіцитах (можлива БЦЖ-інфекція), туберкульозі або інфікуванні мікобактеріями.

Вакцина туберкульозна БЦЖ-м для профілактики туберкульозу у недоношених і ослаблених дітей вводиться внутрішньошкірно, доза містить удвічі менше (0,025 мг) мікобактерії, ніж БЦЖ. Ампули по 20 доз (0,5 мг).

Вакцина проти кору культуральна жива суха приготована з вакцинного штаму Л-16 вірусу, вирощеного у культурі клітин ембріонів японських перепелів, містить 20 мкг гентаміцину, желатин і білки сироватки крові великої рогатої худоби. Для профілактики кору у дітей і підлітків, вакцинація – у віці 12 місяців по 0,5 мл підшкірно. Ревакцинація у 6 років. За епідеміологічними показаннями вводять дітям старше 12 міс. Протипоказана при алергії на аміноглікозиди і перепелині яйця, а також при імунодефіцитах.

Рувакс, жива гіператенуйована вірусна вакцина для профілактики кору. Отримана при культивуванні вакцинного штаму Шварц на первинній культурі клітин курячих ембріонів; містить людський альбумін, сліди неоміцину. Дози: з 3 місяців по 0,5 мл підшкірно або в/м, триразово з інтервалом не менше 1 місяць, ревакцинація через 1 рік після останньої ін'єкції, потім кожні 10 років. У 5 - 15% випадків у прищеплених розвиваються специфічні реакції у період з 5 - 6 по 15-й день у вигляді підвищення температури тіла до 39°C, кашлю, кон'юнктивіту, риніту, короподібного висипу.

Вакцина паротитна жива суха з ослабленого штаму вірусу, вирощеного на клітинах ембріонів японських перепелів для профілактики паротиту у дітей і підлітків, вакцинація проводиться у віці 12 - 25 місяців, підшкірно по 0,5 мл (не раніше, чим через 6 місяців після кору). Містить гентаміцин, желатин, стабілізатори. Можливі катаральні явища, гіперемія зіву, рідко – серозний менінгіт.

Тримовакс містить живі, атенуйовані віруси кору — 1000 тканинних цитопатогенних доз - 50 (ТЦПД-50), паротиту (5000 ТЦПД-50) краснухи (1000 ТЦПД-50), вводять дітям у 12 міс., підшкірно або внутрішньом'язово, а в 6 років ревакцинація тільки проти кору.

Оральна поліомієлітна вакцина типів 1, 2 і 3 (ОПВ). Тривалентний препарат з живих атенуйованих штамів Себіна вірусу поліомієліту типів 1, 2 і 3. У 1 прищепній дозі не менше ТЦД 50 1000000 типу 1, не менше 100000 типу 2 і не менше 300000 типу 3. Стабілізатор - магнію хлорид (18 мг у 1 дозі), консервант - канаміцину сульфат (30 мкг у 1 дозі). Показання: планова профілактика поліомієліту у дітей, старших за 3 місяці; екстрена профілактика поліомієліту за епідемічними показаннями, проведення національних днів імунізації проти поліомієліту. **Побічні ефекти.** Можлива кропив'янка, набряк Квінке, украй рідко у прищеплених або у осіб, що контактували з прищепленими, виникають вакцино-асоційовані захворювання (у 1 з 2 - 3 млн. прищеплених). **Дози:** по 2 або 4 краплі (залежно від форми випуску) всередину трьох-кратно у 3, 4, 5 і 6 місяців, ревакцинація триразова у 18, 20 місяців і 14 років. Щеплення за епідемічними показаннями проводять при захворюванні поліомієлітом.

Інактивована поліомієлітна вакцина для профілактики Імовакс Поліо (ІПВ) Забезпечує формування імунітету до поліовірусів типів 1, 2 і 3. **Дози:** з 3 місяців по 0,5 мл підшкірно або в/м, триразово з інтервалом не менше 1 місяць, ревакцинація через 1 рік після останньої ін'єкції, потім кожні 10 років. Можлива поява еритеми у місці ін'єкції, в окремих випадках незначне підвищення температури тіла.

Вакцина проти краснухи жива атенуйована Ервевакс. Атенуйований штам вірусу краснухи Вістар RA-27/3, що культивується на диплоїдних клітинах людини MRC-5. Прищепна доза не менше 1000 ТЦД 50 вірусу краснухи і не більше 25 мкг неоміцину В-сульфату, стабілізатори - лактоза, сорбіт, маніла, альбумін людський. Показання: профілактика краснухи у дітей і дорослих. Жінкам дітородного віку слід оберегатися від вагітності протягом 3 місяців після вакцинації. **Дози:** 0,5 мл підшкірно. Первинна вакцинація дітей 12 - 15 місяців, друге щеплення у 6 років. Якщо раніше вакцинація проводилася тільки один раз, то препарат дорослим вводять одноразово, так само як і не прищепленим дівчатам у віці 13 років.

Жива гіператенуйована вакцина для профілактики краснухи Рудівакс. Ліофілізована вірус-вмісна рідина, отримана методом культивування вакцинного штаму Шварц на первинній культурі курячих ембріонів, містить людський альбумін, сліди неоміцину.

Вакцина проти кору, паротиту і краснухи жива MMR II. Attenuvax - жива вакцина проти кору, приготована у первинній культурі клітин курячого ембріону з додаванням атенуйованого штаму Ендерс вірусу; Mumps-vax - жива вакцина паротиту з штаму Джерілл Лінн, приготована у первинній культурі клітин курячого ембріона; Meruvax II - жива вакцина проти краснухи штаму RA27/3 з атенуйованого вірусу краснухи, вирощеного у культурі диплоїдних клітин людини WI-38. У одній прищепній дозі не менше 1000 ТЦД 50 вірусу кору, 20000 ТЦД 50 вірусу паротиту, 1000 ТЦД 50 вірусу краснухи і не більше 25 мкг неоміцину. *Дози:* 0,5 мл підшкірно (переважно у зовнішню верхню частину плеча). Перша вакцинація у 12 - 15 міс, друге щеплення у 6 років. На практиці дана вакцина може застосовуватися для підлітків і дорослих.

Рекомбінантна вакцина для профілактики гепатиту В є очищеним білком поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg), виділеним з дріжджів продуцентів, переважно *Saccharomyces cerevisiae*, адсорбованим на гелі алюмінію гідроксиду, консервант – мертіолят. *Дози:* в/м дорослим у дельтовидний м'яз, дітям у передне-бокову частину стегна. Згідно календарю щеплень вакцинація проти гепатиту В проводиться новонародженим у перші 12 годин життя, потім через 1 міс і через 5 - 6 місяців одночасно з третьою дозою АКДП-препарату; для вакцинації новонароджених, матери яких є носіями HBsAg, при цьому першу дозу вводять у перші 24 години після народження, бажано одночасно з імуноглобуліном проти гепатиту В (у передне-бокову частину різних стегон).

Вакцина гепатиту В рекомбінантна дріжджова рідка Комбіотех Вакцинацію дітей до року проводять згідно календарю щеплень проти вірусного гепатиту В. Разова доза для дорослих і дітей старше 11 років складає 1 мл (20 мкг HBsAg), для дітей до 10 років – 0,5 мл (10 мкг HBsAg). Пацієнтам відділення гемодіалізу вводять подвійну дозу для дорослих (2 мл).

Вакцина проти гепатиту В ДНК рекомбінантна Ебербіовак. Для дорослих і дітей старше 10 років – 20 мкг (1 мл), для новонароджених і дітей молодше 10 років – 10 мкг (0,5 мл).

Вакцини, які вживаються за епідеміологічними показаннями

Полісахаридна полівалентна пневмококова вакцина Пневмо 23. Кожна доза вакцини (0,5 мл) містить: очищені капсульні полісахариди *Streptococcus pneumoniae* 23 серотипів: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, ПА, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F по 0,025 мкг кожного, консервант – фенол, максимум 1,25 мг. Вакцина викликає формування імунітету до капсульних полісахаридів 23 поширених

серотипів пневмококів. Збільшення рівня антитіл у крові відбувається протягом 10 - 15 днів і досягає максимальних величин до 8-го тижня після вакцинації. Після вакцинації антитіла у крові зберігаються 5 - 8 років. Показання: профілактика інфекцій пневмококової етіології (зокрема, пневмонії) у осіб старше за 2 роки, що входять у групи ризику: старше 65 років, особам з ослабленою імунною системою (що перенесли спленектомію, страждаючим серповидно-клітинною анемією, таким, що мають нефротичний синдром). Використання вакцини не рекомендується в осіб, що проходили протипневмококову вакцинацію протягом попередніх 3 років. Дози: при первинній імунізації вакцина вводиться підшкірно або в/м одноразово у дозі 0,5 мл, ревакцинацію проводять не частіше чим з інтервалом у 3 роки одноразовою ін'єкцією в дозі 0,5 мл.

Вакцина менінгококова групи А, полісахаридна, суха для профілактики менінгіту у дітей і підлітків у вогнищах захворювання. Дітям від 1 року до 8 років включно по 0,25 мл (25 мкг), старше 9 років і дорослим по 0,5 мл (50 мкг) одноразово підшкірно у підлопаткову ділянку або верхню частину плеча.

Полісахаридная менінгококова вакцина А+с. У 1 дозі 0,5 мл міститься по 50 мкг очищених полісахаридів *Neisseria meningitidis* груп А і С. Вакцинація забезпечує не менше чим у 90% прищеплених формування імунітету до менінгококів серогруп А і С тривалістю не менше 3 років. **Показання:** профілактика інфекцій за епідеміологічними показаннями, що викликаються менінгококами, А і С, у дітей з 18 місяців і дорослих. У разі контакту з особами, інфікованими менінгококами серогрупи А, можливе використання вакцини у дітей з 3 місяців. Дози: 0,5 мл підшкірно або в/м одноразово.

Вакцина лептоспірозна концентрована інактивована рідка для профілактики лептоспірозів у дітей 7 років і старше, а також дорослих (скотарів), підшкірно 0,5 мл, ревакцинація через 1 рік. Містить інактивовані лептоспіри чотирьох серогруп.

Вакцина бруцельозна жива суха для профілактики бруцельозу козяче-овечого типу; вводять за показаннями особам 18 років і старше на шкіру або підшкірно, ревакцинація через 10 - 12 місяців.

Вакцина проти Ку-лихоманки М-44 жива суха на шкіру, вводять робітникам у неблагополучних тваринницьких господарствах і лаборантам. Містить суспензію живої культури вакцинного штаму М-44 *Coxiella burnetii*.

Вакцина черевнотифозна спиртна суха. Черевнотифозні бактерії, інактивовані етиловим спиртом. Забезпечує розвиток імунітету у 65% вакцинованих протягом 2 років. Показання: профілактика черевного тифу у дорослих (чоловіки до 60 років, жінки до 55 років). Дози: перше

щеплення 0,5 мл підшкірно, друге щеплення через 25 - 30 діб 1 мл підшкірно, ревакцинацію через 2 роки 1 мл підшкірно.

Вакцина жовтої лихоманки жива суха. Ліофілізована вірус-вмісна суспензія тканини курячих ембріонів, заражених атенуйованим вірусом жовтої лихоманки штаму 17Д, очищена від клітинного детриту. Імунітет розвивається через 10 діб після вакцинації у 90 - 95% і зберігається не менше 10 років; показання: профілактика жовтої лихоманки у дорослих і дітей з 9 місяців, що постійно проживають в ендемічних по жовтій лихоманці районах або перед поїздкою в ці райони.

Вакцина Е висипно-тифозна комбінована жива суха для профілактики по епідемічним показанням висипного тифу у дорослих, вводять підшкірно, ревакцинація через 2 роки. Містить живі рикетсії авірулентного штаму, вирошеного на курячих ембріонах.

Вакцина висипно-тифозна хімічна суха для профілактики в осіб у віці 16 - 60 років за епідемічними показаннями, вводять підшкірно. Містить антигени рикетсії.

Вакцини проти особливо небезпечних інфекцій

Вакцина проти сибірської виразки жива суха для профілактики сибірської виразки – щеплення планове і за епідемічними показаннями, застосовується у різних дозах нашкірно або підшкірно, скарифікаційно двократно з ревакцинацією через 1 рік. Містить живі спори вакцинного штаму СТІ-1.

Вакцина туляремійна жива суха для профілактики туляремії – щеплення планове або за епідемічними показаннями, нашкірно або внутрішньошкірно, ревакцинація – через 5 років (за відсутності реакції на тулярін – алерген з бактерії).

Вакцина чумна жива суха ЄВ для профілактики чуми за епідемічними показаннями, починаючи з 6-річного віку, вводять підшкірно, внутрішньошкірно або нашкірно, або інгаляційно. Імунітет до 1 року.

Вакцина чумна жива суха для перорального застосування. У 1 пігулці (прищепна доза) 20 - 100 млрд. живих мікробів вакцинного штаму чумного мікробу ЄВ лінії НІІЕГ. Викликає розвиток напруженого імунітету через 3 тижні строком до 1 року. 1 пігулку розсмоктують або розжовують (не проковтувати).

Вакцина холерна корпускулярна інактивована суха. Містить в 1 мл 80 млрд. інактивованих холерних вібріонів (класичних або Ель-Тор). Розвивається імунітет на строк до 6 місяців. *Дози:* вакцину ресуспендують у 0,9% розчині натрію хлориду з розрахунку 1 доза у 0,5 мл і вводять у підлопаткову ділянку (шприцом) або у ділянку дельтоподібного м'яза (ін'єктором, що без голки) двократно з інтервалом 7 - 10 діб. Ревакцинація – у через 6 місяців одноразово у тій же дозі.

Вакцина холерна (холероген-анатоксин і О-антиген) суха і рідка для профілактики холери за епідпоказаннях. У 1 мл міститься 5 мг білка, 2400 ЄС холерогену-анатоксину і 90 умовних ОД О-антигену. Викликає розвиток антибактеріального і анатоксичного імунітету на строк до 6 місяців. Вводять одноразово і ревакцинацію проводять не раніше чим через 3 місяці після вакцинації.

Вакцина жовтої лихоманки жива суха для профілактики з 9-місячного віку за епідпоказаннями.

Противірусні вакцини

Інфлювак – субодинична вакцина, вирощена на курячих ембріонах. У 1 дозі (0,5 мл) міститься 15 мкг гемаглютиніну підтипів А (H1N1 і H3N2) і типу В. Антигенний склад вакцини щорічно оновлюється. Інактивація формаліном, консервант – мертіолят. Дози: дорослим і підліткам (з 14 років) 0,5 мл глибоко підшкірно або в/м одноразово. Раніше невакцинованим, рекомендується вводити 2 дози вакцин з інтервалом у 4 тижні. Хворим з імунодефіцитами і дітям до 6 років по 0,5 мл двократно з інтервалом у 4 тижні. Можлива вакцинація дітей, починаючи з 6 місячного віку, вагітних жінок з 2-3-го триместру і у період лактації. Форма випуску: шприци 0,5 мл.

Грипол - вакцина грипозна тривалентна полімер-субодинична, містить протективні поверхневі антигени гемаглютиніну і нейрамінідази, які виділені з вірусів грипу А і В, у комплексі з імуностимулятором поліоксидонієм. Призначена для профілактичної імунізації проти грипу осіб від 6 до 60 років. Випускається в ампулах по 0,5 мл (1 доза). Дози: дітям від 6 місяців до 3 років 0,5 мл двократно в передньо-бокову частину стегна з інтервалом 3 - 4 тижні. З трьох років і дорослим 0,5 мл одноразово, в/м або глибоко підшкірно у верхню третину зовнішньої поверхні плеча.

Ваксигрип – інактивована спліт-вакцина. Містить очищені білки вірусів грипу типу А (H1N1), А (H3N2) і В. Антигенний склад вакцини змінюється щорічно відповідно до рекомендацій ВООЗ. Вакцина отримана з вірусів грипу, вирощених на курячих ембріонах, консервант – мертіолят. У 1 дозі (0,5 мл) по 15 мкг гемаглютиніну кожного підтипу (типу) вірусів грипу. Дози: дорослим 0,5 мл глибоко підшкірно або в/м у верхню третину зовнішньої поверхні плеча на декілька сантиметрів нижче за плечовий суглоб одноразово. Дітям 6 - 47 місяців по 0,25 мл двократно з інтервалом 4 - 6 тижнів (дітям, раніше імунізованим грипоною вакциною однократно).

Флюарікс - розщеплена грипозна вакцина, містить очищені білки вірусів грипу типу А, А (H3N2) і В, інактивовані формаліном. У 1 дозі

(0,5 мл) по 15 мкг гемаглютинину кожного підтипу, консервант - мертіолят. Показання: активна профілактика грипу з 6 місяців. Дози: дорослим і дітям старше 6 років 0,5 мл глибоко підшкірно або в/м у верхню третину зовнішньої поверхні плеча одноразово. Дітям 1 - 6 років по 0,25 мл двократно з інтервалом 4 - 6 тижнів (дітям, раніше імунізованим гриппозною вакциною, одноразово). Форма: шприци 0,5 мл.

Вакцина гепатиту А культуральна концентрована очищена інактивована адсорбована рідка (Геп-а-ін-вак). Інактивовані віріони гепатиту А, вирощені на культурі льоток, що переживаються, 4647, очищені, концентровані і адсорбовані на алюмінію гідроксиді. Одна доза для дорослих містить не менше 50 ІФА ОД антигену вірусу гепатиту А, для дітей і підлітків 25 ІФА ОД, консерванту не містить. *Дози:* дорослим (старше 18 років) по 0,5 мл (50 ІФА ОД), дітям і підліткам по 0,25 мл (25 ІФА ОД) двократно в/м з інтервалом 6 місяців.

Хаврікс. Доза (0,5 мл) містить 720 ОД антигену вірусу гепатиту А, інактивованого формальдегідом і адсорбованого на алюмінію гідроксиді, і сліди неоміцину. Консервант – 2-феноксіетанол.

Вакцина герпетична культуральна інактивована суха для профілактики рецидивів і лікування важкої, тривало перебігаючої герпетичної інфекції. Містить убиті формаліном віруси простого герпесу I і II типів, вирощені у культурі фібробластів курячих ембріонів (є гентаміцин). Вводяться у період ремісії внутрішньошкірно по 0,1 - 0,2 мл 5 разів з інтервалом 3 - 4 дні.

Вакцина кліщового енцефаліту культуральна очищена концентрована інактивована для профілактики у дітей і дорослих в ендемічних районах, вводять підшкірно або внутрішньом'язово. Ліофілізована суспензія антигену вірусу кліщового енцефаліту, вирощеного у культурі клітин курячого ембріона та інактивованого формаліном, у кінцевій концентрації 0,2% . Містить бичачий сироватковий альбумін. *Доза:* по 0,5 мл глибоко підшкірно або в/м (у ділянку дельтоподібного м'яза плеча) двократно з інтервалом 5 - 7 місяців (допустиме скорочення інтервалу до 2-х місяців). Ревакцинацію проводять одноразово через 1 рік після первинного курсу, далі кожні 3 роки.

Вакцина кліщового енцефаліту культуральна інактивована Енцепур. У 1 дозі (0,5 мл) – 1,5 мкг інактивованого вірусу кліщового енцефаліту, вирощеного у культурі клітин курячого ембріону, 1 мг алюмінію гідроксиду, не більше 0,005 мг формальдегіду, а також сліди неоміцину, хлортетрацикліну, гентаміцину. *Дози:* по 0,5 мл в/м (переважно у дельтоподібний м'яз). Курс вакцинації складається з основної вакцинації і ревакцинації. Основну вакцинацію можна проводити за двома схемами. Схема А: дві ін'єкції з інтервалом 1 - 3 місяці, третя –

через 9 - 12 місяців після другої. Щеплення починають в осінньо-зимній період. Схема В (швидка): дві ін'єкції з інтервалом 7 діб, третя – через 21 доби після першої, четверта – через 9 - 12 місяців.

Вакцина японського енцефаліту культуральна інактивована рідка для профілактики у дорослих в ендемічних районах, курс вакцинації - 3 ін'єкції з інтервалом 7 - 10 і 60 днів.

Вакцина антирабічна культуральна інактивована суха містить вірус сказу (штам «Внуково-32») 0,5 МОд, інактивований ультрафіолетовими променями (доданий канаміцин і бичачий сироватковий альбумін), застосовують для профілактичної вакцинації співробітників лабораторій, що працюють з вірусом сказу, і для лікування. Курс застосування – у внутрішньому'язово по 2,5 мл на 0; 7 і 30 добу після укусу. Через 3 тижнів після 3-го введення вакцини доцільно досліджувати сироватку крові прищепленого на вміст вірус-нейтралізуючих антитіл. Якщо титр антитіл виявиться менше 0,5 МОд (1:50), то слід ввести 4-у дозу вакцини (3,0 мл). Одноразова ревакцинація рекомендується через 1 рік 1 мл і далі через кожних 3 роки, якщо особа продовжує перебувати у зоні високого ризику. При важких і середньої тяжкості укусах застосовують у поєднанні з антирабічним імуноглобуліном.

Вакцина антирабічна культуральна концентрована очищена інактивована суха. Містить штам фіксованого вірусу сказу Внуково-32, вирощеного у культурі клітин нирок сірійських хом'яків, інактивованого ультрафіолетовим опроміненням і формальдегідом. У 1 мл не менше 2,5 МОд і канаміцин сульфат. Для профілактики сказу у ветеринарів, собаківників, тваринників, мисливців, лаборантів.

Профілактичний курс імунізації проводять особам, професійно пов'язаним з ризиком зараження сказом (собаколови, співробітники ветеринарних діагностичних лабораторій, мисливці, лісники, працівники боєнь, таксидермісти, особи, що працюють з «вуличним» вірусом сказу) і складається з 3 внутрішнього'язових введень вакцини у товщу дельтовидних м'язів плеча у дозі 1,0 мл на 0, 7 і 30-й день. Через 3 тижні після 3-го введення вакцини доцільно досліджувати сироватку крові прищепленого на вміст вірус-нейтралізуючих антитіл. Якщо титр антитіл опиниться менше 0,5 МОд (1:50), то слід ввести 4-у дозу вакцини (3,0 мл). Одноразова ревакцинація рекомендується через 1 рік 1 мл і далі через кожних 3 роки, якщо особа продовжує перебувати у зоні високого ризику.

Лікувальна і профілактична імунізація укушених, подряпаних, забруднених слиною скажених тварин. Курс застосування – внутрішньому'язово по 1 мл на 0; 3; 7; 14; 30; 90 добу після укусу. При важких і середньої тяжкості укусах застосовують у поєднанні з антирабічним імуноглобуліном.

Протипоказання до застосування вакцин з профілактичною метою:

- гострі інфекційні та неінфекційні захворювання;
- хронічні захворювання у стадії загострення;
- у стадії ремісії щеплення проводять не раніше, ніж через місяць після одужання;
- інтервал після останнього щеплення повинен бути не менше 1 місяця. Інакше антитіла, що збереглися після попереднього введення вакцини, здатні інактивовувати антиген, що вводиться.
- алергічні реакції на білок курячого яйця.

При температурі вище 37,5 °С вакцинацію не проводять.

Лікувальні вакцини

Після вакцинації стимулюється як специфічний, так і неспецифічний імунітет. Тому багато вакцин використовують з лікувальною метою як імуномодулятори при лікуванні не тільки захворювань з етіологічно визначеним мікроорганізмом, але і поза таким зв'язком як імуностимулятори.

Вакцина бруцельозна лікувальна. У мл 1 млрд. убитих нагріванням бруцел *Brucella abortus* і *Brucella melitensis* відносно 2:1, консервант – фенол. **Показання:** лікування гострого, підгострого і хронічного бруцельозу у стадії декомпенсації. Мінімальна доза для внутрішньовенного введення - 200 тис., максимальна - 250 млн. мікробних клітин. Внутрішньошкірно вводять у різні точки, віддалені одна від одної на 40 - 60 мм (у ділянці суглобів плеча і стегна), в об'ємі 0,1 мл; мінімальна доза - 200 тис., максимальна - 300 млн. мікробних клітин. При нормальній реактивності вводять по 1, 5, 10, 15, 20, 25 і 50 млн. мікробних тіл з інтервалами 3 - 5 діб. При гіперреактивності інтервал між введенням збільшують до 3 - 5 діб.

Вакцина гонококова. Убита гонококова вакцина є стимулятором активного імунітету проти гонококової інфекції. Застосування показано при недостатній ефективності антибіотикотерапії, при мляво перебігаючих рецидивах, торпідних і хронічних формах захворювання, у чоловіків з ускладненою і у жінок з висхідною гонореею (при стиханні гострих запальних явищ), у гінекологічній практиці при лікуванні запальних процесів. **Дози:** вакцину вводять в/м у сідничну ділянку або підшкірно. Початкова доза при ускладненій гонорее 0,2 - 0,3 мл, при торпідній і хронічній формах - 0,3 - 0,4 мл. Препарат вводять з інтервалом 1 - 2 доби залежно від реакції, дозу збільшують кожного разу на 0,15 - 0,3 мл.

Анатоксин стафілококовий очищений рідкий. У 1 мл – 12±2 ЄС стафілококового анатоксину. Викликає утворення специфічних антитіл

до екзотоксину стафілокока і має імуномодулюючі властивості. *Показання:* специфічна імуноterapia дорослих, що страждають гострою або хронічною стафілококовою інфекцією. *Дози:* вводять підшкірно під кут лопатки. Повний курс лікування включає 7 ін'єкцій з інтервалом 2 доби у наростаючих дозах: 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,2 і 1,5 мл. При швидкому клінічному ефекті курс можна скоротити до 5 ін'єкцій.

Вакцина стафілококова лікувальна рідка. Комплекс розчинних термостабільних антигенів, отриманий з суспензії мікробних клітин стафілококу, прогрітих при 100°C протягом 1 години. *Показання:* лікування гнійничкових захворювань шкіри стафілококової етіології (фурункулів, карбункулів, гідраденитів, піодермії та ін.). *Дози:* вводять підшкірно у ділянку плеча або у підлопаткову ділянку щодня. Початкова доза 0,2 мл (дорослим і дітям з 7 років) або 0,1 мл (дітям від 6 місяців до 7 років), потім щодня протягом 8 днів збільшують дозу на 0,1 мл (всього 9 ін'єкцій). Кожну подальшу ін'єкцію роблять на відстані 20 - 30 мм від місця попередньої або в іншу руку.

Вакцина стафілококова суха для імуноterapiї. Стафілококова вакцина суха для імуноterapiї складається з водорозчинних антигенів стафілококу. Має антиген-специфічну активність відносно стафілококу, індукує у прищеплених вироблення антитіл. Разом із специфічною дією є активним імуномодулятором, стимулюючи неспецифічну реактивність організму. Застосовують для лікування хворих із затяжною хронічною стафілококовою інфекцією або при її асоціації з інфекціями іншої етіології. *Дози:* вакцину вводять під шкіру нижнього кута лопатки. Місце введення обробляється розчином йоду або спиртом. Мінімальний курс складається з 5 ін'єкцій з інтервалом 3 - 4 доби. Доза вакцини на першу ін'єкцію - 0,1 мл, на подальші - 0,2 мл.

Поствакцинальні реакції і ускладнення

Поствакцинальні реакції (ПВР) – це побічні, клінічні і лабораторні ознаки нестійких, небажаних, патологічних (функціональних) змін в організмі, що виникають у зв'язку з проведенням щеплення (зберігаються 3 - 5 днів і самостійно проходять).

Поствакцинальні реакції діляться на **місцеві** і **загальні**.

Місцеві поствакцинальні реакції: ущільнення тканин; гіперемія, що не перевищує 80 мм у діаметрі; легка болісність у місці введення вакцини.

До **загальних поствакцинальних реакцій** відносять реакції, що не прив'язані до локалізації уколу і такі, що зачіпають увесь організм: генералізований висип; підвищення температури тіла; порушення сну, неспокій; головний біль; запаморочення, короткочасна втрата свідомос-

ті; у дітей - тривалий незвичайний плач; ціаноз, похолодання кінцівок; лімфоаденопатія; анорексія, нудота, біль у животі, диспепсія, діарея; катаральні явища, не пов'язані з тим, що почалися до або відразу після щеплення, ОРЗ; міалгія, артралгія.

В цілому, звичайні побічні реакції – це в більшості випадків реакція організму на введення чужорідного антигену і у більшості випадків відображають процес вироблення імунітету. Наприклад, причиною підвищення температури тіла, що виникло після щеплення, є викид у кров особливих посередників імунної реакції – прозапальних інтерлейкінів. Якщо побічні реакції мають неважкий характер, то в цілому, це навіть сприятлива ознака у плані вироблення імунітету. Наприклад, невелике ущільнення, що виникло у місці щеплення вакциною проти гепатиту В свідчить про активність процесу вироблення імунітету, а значить щеплена людина буде реально захищена від інфекції.

По тяжкості перебігу поствакцинальні реакції діляться на звичайні та важкі (сильні). До важких реакцій відносять *місцеві*: у місці введення препарату набряк м'яких тканин більше 50 мм у діаметрі, інфільтрат більше 20 мм, гіперемія більше 80 мм у діаметрі і *загальні*: підвищення температури тіла більше 39 °С.

Місцеві реакції розвиваються відразу після введення препарату і обумовлені в основному баластними речовинами вакцин.

Терміни появи загальних вакцинальних реакцій:

- для неживих вакцин 1 - 3 дні після імунізації (у 80 - 90% випадків перша доба)
- для живих вакцин – з 5 - 6-го по 12 - 14-й дні, з піком проявів з 8-го по 11-й дні після щеплення.

Поствакцинальні реакції не є протипоказанням для проведення подальших щеплень даною вакциною.

Поствакцинальні ускладнення (ПВУ) – це стійкі функціональні і морфологічні зміни в організмі, які виходять за рамки фізіологічних коливань і приводять до значних порушень стану здоров'я.

Поствакцинальні ускладнення не сприяють розвитку імунітету. До ускладнень не відносять події, що співпадають за часом з проведеною вакцинацією (наприклад, інфекційне захворювання у поствакцинальному періоді). Поствакцинальні ускладнення перешкоджають повторному введенню тієї ж вакцини.

Можливі причини поствакцинальних ускладнень: недотримання протипоказань; індивідуальні особливості особи, що вакцинується; «програмна помилка» (порушення правил і техніки вакцинації); неналежна якість вакцини, в т.ч. що виникає при порушеннях транспортування і зберігання.

Загальноприйняті критерії зв'язку події у поствакцинальному періоді з вакцинацією:

- патологічні процеси, що виникають після щеплення («несприятливій події» або «побічні ефекти» за термінологією ВООЗ), не слід вважати поствакцинальними ускладненнями до тих пір, поки не буде встановлена їх можливий причинно-наслідковий, а не тільки тимчасовий зв'язок з вакцинацією;
- епідеміологічні (велика частота у вакцинованих, чим у невакцинованих);
- клінічні (схожість поствакцинального ускладнення з ускладненням відповідної інфекції, час появи після щеплення);
- вірусологічні (наприклад, відсутність дикого поліовірусу при вакцино-асоційованому поліомієліті).

Клінічні форми поствакцинальних ускладнень:

- місцеві поствакцинальні ускладнення – абсцеси; підшкірний холодний абсцес; поверхнева виразка більше 10 мм; регіональний(і) лімфаденіт(и); келоїдний рубець.
- загальні поствакцинальні ускладнення з боку нервової системи - судоми фебрильні; судоми афебрильні; вакцино-асоційований менінгіт/енцефаліт; анестезія/парестезія; гострий млявий параліч; вакцино-асоційований паралітичний поліомієліт; синдром Гійєна-Барре (полірадикулоневрит); підгострий склерозуючий паненцефаліт.
- інші поствакцинальні ускладнення – анафілактичний шок і анафілактоїдні реакції; алергічні реакції (набряк Квінке, висип за типом кропив'янки, синдром Стивенса-Джонсона, Лайелла); гіпотензивний-гіпореспонсивний синдром (гостра серцево-судинна недостатність, гіпотонія, зниження тону м'язів, короткочасне порушення або втрата свідомості, судинні порушення в анамнезі); артрити (але не як симптом сироваткової хвороби); безперервний пронизливий крик (тривалістю від 3 годин і більш); паротит, орхіт; тромбоцитопенія; генералізована БЦЖ-інфекція, остеомієліт, остеїт, тромбоцитопенічна пурпура.

У таблиці 6 представлені основні поствакцинальні реакції і ускладнення залежно від виду застосованої вакцини.

Щеплення однозначно не є причиною симптомів (температура, шкірні висипи та ін.), навіть при їх появі у типові для поствакцинальних ускладнень терміни, якщо вони зберігаються більше 2 - 3 днів і/або якщо до них приєднуються нові симптоми (блювота, пронос, менінгальні знаки та ін.).

Клінічні критерії диференційної діагностики поствакцинальних ускладнень:

- реакції на живі вакцини (окрім алергічних реакцій негайного типу в перші декілька годин після щеплення) не можуть з'явитися раніше 4-го дня і пізніше ніж через 12 - 14 днів після проти кору і 30 днів після оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) і антипаротитної вакцини;
- алергічні реакції *негайного типу* розвиваються не пізніше, ніж через *24 години* після будь-якого виду імунізації, а *анафілактичний шок* не пізніше, ніж через *4 години*;
- кишкові, ниркові симптоми, серцева і дихальна недостатність не характерні для ускладнень вакцинації і є ознаками супутніх захворювань;
- катаральний синдром може бути специфічною реакцією на вакцинацію проти кору, якщо виникає не раніше 5 дня і не пізніше 14 дня після щеплення; він не характерний для інших вакцин;
- артралгії і артрити характерні тільки для вакцинації проти краснухи;
- захворювання вакцино-асоційованим поліомієлітом (ВАП) розвивається у строк 4 - 30 діб після імунізації у прищеплених і до 60 діб у контактних; 80% всіх випадків захворювання пов'язано з першим щепленням, при цьому ризик захворювання у імунодефіцитних осіб у 3-6 тис. разів перевищує такий у здорових. ВАП обов'язково супроводжується залишковими явищами (м'яві периферичні парези і/або паралічі і м'язова атрофія).

Особливості діагностики поствакцинальних ускладнень:

- При розвитку важких форм неврологічних захворювань (енцефаліт, мієліт, полірадикулоневрит, менінгіт і та ін.) з метою виключення інфекційних захворювань необхідне дослідження парних сироваток.
- Перша сироватка повинна бути узята в можливо раніші терміни від початку захворювання, а друга – через 14 - 21 діб.
- У сироватках належить визначити титри антитіл до вірусів грипу, парагрипу, герпесу, коксаки, ехо-вірусів, аденовірусів. При цьому титрування першої і другої сироваток слід здійснювати одночасно. Перелік серологічних досліджень, що проводяться, за показаннями може бути розширений.

Таблиця 6.

Поствакцинальні реакції (ПВР) і ускладнення (ПВУ) залежно від виду застосованої вакцини

Код	Назва ПВР / ПВУ	АКДП, АКДП, АДП, комбіновані вакцини на основі АКДП та АКДП	Проти кору, паротиту, краснухи (комбіновані та монопрепарати), ветряної віспи	ВІЖ	Оральна поліомієлітна вакцина	Інактивована поліомієлітна вакцина	Проти гепатиту В	Полісахаридні вакцини (НіВ, менингококова, пневмококова)	Інші вакцини
1	Підвищення температури до 39оС	<72 днів	4-15 днів	<48 годин	-	-	<72 години	<72 години	<48 годин
2	Підвищення температури більше 39оС (сильна загальна)	<48 годин	4-15 днів	Специф. реакція	-	<48 годин	<72 години	<72 години	<48 годин
3	Температура, яка не зареєстрована у медичній документації	<7 днів	4-30 днів	-	-	-	-	-	-
4	Біль, набряк м'яких тканин > 50 мм, гіперемія у місці введення > 80 мм, інфільтрат > 20 мм (сильна місцева)	<48 годин	4-15 днів	-	-	-	-	<72 год	<72 години
5	Лімфоденопатія	<7 днів	4-30 днів	-	-	-	-	-	-
6	Головний біль	<48 годин	-	-	<72 години	-	<72 години	<48 годин	-
7	Дратівливість, порушення сну	<48 годин	-	-	-	-	-	-	-
8	Висипання неалергічного генезу	-	4-15 днів	-	-	-	-	<72 год	<72 години
9	Анорексія, нудота, біль у животі, диспепсія, діарея	<72 години	-	-	<72 години	-	<5 днів	-	-
10	Катаральні явища	-	-	-	-	-	<72 години	<72 години	-
11	Міалгія, артралгія	-	-	-	-	-	-	<72 години	-
12	Абсцеси	-	-	-	-	-	-	-	-
13	Анафілактичний шок і анафілактоїдні реакції	< 24 години	-	-	-	-	< 24 години	< 24 години	-

14	Алергічні реакції (набряк Квінке, висип типу кропив'янки, синдром Стивенса-Джонсона, Лайєла)	-	-	<72 години	-	<72 години	<72 години	<72 години
15	Гіпотензійний-гіперспонсивний синдром (гостра серцево-судинна недостатність, гіпотонія, зниження тону м'язів, короточасне порушення або втрата свідомості, судинні порушення в анамнезі)	-	-	<72 години	-	-	-	<72 години
16	Артрита	-	4-30 днів	-	-	5-30 днів	-	-
17	Безперервний пронизливий крик у дітей (тривалістю від 3 годин і більше)	<48 годин	-	-	-	-	<48 годин	-
18	Судоми фебрильні	<72 години	4-15 днів	-	-	<72 години	<48 годин	-
19	Судоми афебрильні	7-14 днів	-	-	-	-	-	-
20	Менінгіти / енцефаліт	< 80 днів	4-42 днів	-	-	< 15 днів	< 15 днів	-
21	Анестезія / парестезія	-	-	-	-	-	-	-
22	Гострий млявий параліч	-	-	-	3-40-й день	-	-	-
23	Вакцино-асоційований паралітичний поліомієліт	-	-	-	-	-	-	-
24	Синдром Гійєна-Барє (полірадикуло-неврит)	< 31 день	-	-	-	< 31 день	< 31 день	-
25	Підгострий склерозувальний паненцефалит	-	-	-	-	-	-	-
26	Паротит, орхіт	-	4-42 днів	-	-	-	-	-
27	Тромбоцитопенія	< 31 день	4-15 днів	-	-	-	-	-
28	Підшкірний холодний абсцес	-	-	-	-	-	-	-
29	Поверхнева виразка більше 10 мм	-	-	-	через 1,5-6 міс	-	-	-
30	Регіональний лімфаденіт(и)	-	-	-	через 2-6 міс	-	-	-
31	Келоїдний рубець	-	-	-	через 5-12 міс	-	-	-
32	Генералізована БЦЖ-інфекція, остеомиєліт, остейт	-	-	-	через 2-18 міс	-	-	-

- У разі здійснення люмбальної пункції необхідно провести вірусологічне дослідження спинномозкової рідини з метою індикації як вакцинних вірусів (при щепленнях живими вакцинами), так і вірусів можливих збудників інтеркурентного захворювання.
- Матеріал у вірусологічну лабораторію слід доставляти або у замороженому стані або при температурі танучого льоду. У клітинному осаді ліквору, отриманого центрифугуванням, можлива індикація вірусних антигенів у реакції імунофлюоресценції.
- При серозному менінгіті, що розвинувся після вакцинації паротиту, і при підозрі на ВАП слід виключити їх ентеровірусну етіологію.
- При постановці клінічного діагнозу БЦЖіту, його верифікація бактеріологічними методами передбачає виділення культури збудника з подальшим доказом його приналежності до *Mycobacterium bovis* BCG.

Моніторинг поствакцинальних реакцій і ускладнень – це система постійного стеження за безпекою медичних імунобіологічних препаратів в умовах їх практичного застосування. За висновком ВООЗ: «Виявлення поствакцинальних ускладнень з подальшим їх розслідуванням і прийнятими заходами підвищує сприйняття імунізації суспільством і покращує медичне обслуговування. Це в першу чергу збільшує обхват населення імунізацією, що призводить до зниження захворюваності. Навіть якщо причина не може бути встановлена або захворювання було викликане вакциною, сам факт розслідування випадку медичними працівниками підвищує довіру суспільства до щеплень.»

Моніторинг ПВУ проводиться на всіх рівнях медичного обслуговування населення: первинному районному, міському, обласному, всеукраїнському. Його мета: вдосконалення системи заходів щодо попередження ускладнень після застосування медичних імунобіологічних препаратів.

Завдання: виявлення ПВУ, визначення характеру і частоти ПВУ для кожного препарату, визначення чинників ризику, сприяючих розвитку ПВУ, зокрема кліматогеографічних, соціально-економічних і екологічних, а також обумовлених індивідуальними особливостями прищепленого.

Виявлення поствакцинальних реакцій і ускладнень здійснюють працівники на всіх рівнях медичного обслуговування і спостереження: медичні працівники, які проводять вакцинацію; медичні працівники, які проводять лікування ПВР і ПВУ у всіх медичних установах (як

державної, так і недержавної форми власності); батьки, що заздалегідь проінформовані про можливі реакції після вакцинації.

При розвитку незвичайної ПВР або підозрі на ПВУ необхідно негайно інформувати керівника лікувально-профілактичної установи або особу, що займається приватною медичною практикою, і направити екстрене сповіщення про незвичайну ПВР або підозру на ПВУ – згідно формам медичної облікової документації, затвердженої МОЗ України, - у територіальну СЕС впродовж 24 години після їх виявлення.

Кожен випадок поствакцинального ускладнення (підозри на ускладнення), що потребує госпіталізації, а також, що завершився летальним результатом розслідується комісійними фахівцями (педіатром, терапевтом, імунологом, епідеміологом та ін.), що призначаються головним лікарем обласної (міської) СЕС. Ускладнення після БЦЖ-вакцинації розслідуються при обов'язковій участі лікаря-фтизіатра.

Імунні антисироватки та імуноглобуліни

Серотерапія і серопротекція - використання препаратів сироватки крові з метою лікування або профілактики інфекційних захворювань. Імунні сироватки та імуноглобуліни застосовують при багатьох інфекціях як з метою екстреної імунопрофілактики (при безпосередній загрозі захворювання), так і з метою імунотерапії для створення штучного пасивного імунітету.

Гетерологічні (ксеногенні) антисироватки отримують шляхом гіперімунізації коней та інших тварин, від яких можна забрати достатньо багато крові. Існують *антимікробні* і *антитоксичні* сироватки, останні застосовуються найчастіше. Силу антитоксичних сироваток вимірюють в міжнародних одиницях (МОд) за здатністю нейтралізувати певну дозу токсину. До антитоксичних відносяться протидифтерійна, протиправцева, протигангренозна, противоботулічна і протистафілококова сироватки.

Антитоксичні сироватки необхідно вводити якомога раніше від початку захворювання, оскільки антитіла здатні нейтралізувати токсин тільки до його адсорбції на клітинах-мішенях.

Сироватки вводять після обов'язкового попереднього визначення алергії до *кінського білка*, оскільки вони можуть викликати шок і сироваткову хворобу, особливо при повторному введенні. Для цього по методу Безредко кінську сироватку в розведенні 1:100 в об'ємі 0,1 мл вводять внутрішньошкірно у передпліччя (ампула маркована червоним кольором). Результат враховують через 20 - 30 хвилин. За відсутності вираже-

ної шкірної реакції (менше 1 см в діаметрі) вводять 0,1 мл нерозведеної сироватки підшкірно. За відсутності реакції вводять решту дози.

Новим напрямом отримання гетерологічних антитіл є моноклональні антитіла, що отримуються з мишачих гібридів.

Противравцева сироватка кінська (ППС) застосовується для профілактики і лікування правця. Отримують після імунізації коней правцевим анатоксином. У цілях профілактики вона застосовується при травмах з порушенням цілісності шкірних і слизових покривів. ППС вводять підшкірно у дозі 3000 міжнародних одиниць (МОд). Не підлягають профілактичній імунізації за допомогою сироватки особи, яким проведена імунізація препаратом, що містить правцевий анатоксин, менш, ніж 2 роки назад. Сироватка протипоказана особам з алергією на кінський білок або яким раніше вводили дану сироватку; таким необхідний донорський протиправцевий імуноглобулін.

З лікувальною метою антиправцева сироватка вводиться при появі перших симптомів правця у можливо раніші терміни, у дозі 100-200 тис. МОд, внутрішньовенно, краплинним методом і 5 - 10 тис. МОд внутрішньом'язово у тканини, що оточують рану.

Екстрена специфічна профілактика правця. Екстрену профілактику правця проводять активно-пасивним методом у наступних випадках:

- при травмах з порушенням цілісності шкірних покривів і слизових оболонок;
- при обмороженнях і опіках II, III і IV ступенів;
- при абортах і пологах поза медичними установами;
- при гангрені або некрозі тканин будь-якого типу, абсцесах;
- при укусах тваринами;
- при проникаючих пошкодженнях шлунково-кишкового тракту.

Для екстреної профілактики правця застосовують АП-анатоксин (можливе використання і АДП-м-анатоксина), протиправцевий людський імуноглобулін (ППЛІ) або використовують протиправцеву сироватку, кінську, очищену, концентровану, рідку (ППС).

АС-анатоксин вводять підшкірно у підлопаткову ділянку. ППЛІ вводять у дозі 250 МОд внутрішньом'язово у верхне-зовнішній квадрант сідниці. ППС вводять підшкірно у дозі 3000 МОд. Перед введенням ППС для виявлення чутливості до чужорідного білка ставлять внутрішньошкірну пробу з розведенням у співвідношенні 1:100 сироваткою, яка знаходиться в коробці з препаратом (ампула маркірована червоним кольором), відповідно до інструкції, що додається.

Схема вибирання профілактичних засобів при проведенні екстреної профілактики правця представлена у табл. 7.

Якщо дитина, згідно наявним документам, отримала повний курс планової імунізації, то незалежно від терміну останнього щеплення вказані препарати не застосовують.

У випадку, якщо ревакцинація не проводилася, незалежно від термінів вводять 0,5 мл АП-анатоксина.

При двох щепленнях, якщо пройшло не більше 5 років, вводять 0,5 мл АП-анатоксину, якщо більше 5 років — 1 мл АП-анатоксина, 250 МОд ППЛІ або 3000 МОд ППС.

При одному щепленні, якщо пройшли не більше 2 років, вводять 0,5 мл АС-анатоксина, якщо більше 2 років — 1 мл АС-анатоксина, 250 МОд ППЛІ або 3000 МОд ППС.

Неприщеплені діти у віці до 5 міс отримують 250 МОд ППЛІ або 3000 МОд ППС.

Діти старше 5 міс отримують 1 мл АП-анатоксина, 250 МОд ППЛІ або 3000 МОд ППС.

За відсутності у дитини документів, підтверджуючих проведення щеплень, а також протипоказань до щеплень в анамнезі йому вводять 0,5 мл АС-анатоксину і лише при інфікованих ранах — ППЛІ або ППС.

Таблиця 7.

Схема екстреної специфічної профілактики правця

Попередні щеплення проти правця	Вік	Строк після останньої прививки	Призначені препарати	
			АП (1)	ППЛІ або ППС (2), (8)
<i>Документи про щеплення є</i>				
Повний курс щеплень у відповідності з віком (3)	Діти і підлітки	Будь-який	- (4)	-
Курс планових щеплень без останньої вікової ревакцинації	Діти і підлітки	Будь-який	+	-
Повний курс імунізації (5)	дорослі	< 5 років	-	-
		> 5 років	+	-
Два щеплення	усі вікові групи	< 5 років	+	- (6)
		> 5 років	+	+
Одне щеплення	усі вікові групи	< 5 років	+	- (6)
		> 5 років	+	+ (7)
Не прищеплені	< 5 міс		-	+ (7)
	> 5 міс		+	+ (7)

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 7

<i>Немає документального підтвердження про передуючі щеплення</i>				
Протипоказань до щеплень не було	< 5 міс		-	+
	> 5 міс		+	- (6)
Останні	усі вікові групи		+	+

Примітки:

1. При екстреній профілактиці замість АП можна використовувати АДП-м (дифтерійно-правцевий анатоксин).
2. Застосовувати один з вказаних препаратів (ППЛІ або ППС), при цьому ППЛІ вводити переважно.
3. Це відноситься також до дітей і підлітків, що щепилися поза календарем, але що отримали ревакцинацію: чергові планові або екстрені ревакцинації з приводу травм слід робити не частіше, ніж 1 раз у 5 років.
4. При інфікованих ранах, якщо після передуючої ревакцинації пройшло більше 5 років, вводять АП.
5. Повний курс імунізації АП для дорослих складається з двох щеплень з інтервалом 30-40 днів і ревакцинації через 6-12 місяців. При скороченій схемі повний курс імунізації включає одноразову вакцинацію АП у подвоєній дозі та ревакцинацію через 6-12 місяців.
6. При інфікованих ранах вводять ППЛІ або ППС.
7. Всі особи, що отримали активно-пасивну профілактику (тобто у тому числі і вакцину), для завершення курсу імунізації і для виключення необхідності повторного введення ППС, через 6-12 місяців повинні бути ревакциновані АП.
8. Перед введенням ППС для виявлення чутливості до чужорідного білка обов'язково ставлять внутрішньошкірну пробу з розведеною сироваткою. Особам з позитивною шкірною пробою (діаметр набряку і гіперемії у місці введення 1 см і більш), введення ППС протипоказано. Особам з негативною шкірною пробою вводять підшкірно 0,1 мл нерозведеної сироватки і за відсутності реакції через 30 хвилин решту дози. Завжди наготовів слід мати шприц з адреналіном.

На введення протиправцевої сироватки (ППС) можливі алергічні реакції: негайні – такі, що наступають відразу після введення (анафілактичний шок) або через декілька годин; ранні — на 2 - 6-у добу після введення (гостра кропив'янка, набряк Квінке) і віддалені — на 2-му тижні і пізніше (сироваткова хвороба).

Ці реакції виявляються симптомокомплексом сироваткової хвороби (підвищення температури тіла, поява на шкірі різноманітного висипу, свербіння, болю в суглобах, припухлості лімфатичних вузлів, збільшення печінки і селезінки тощо), в окремих випадках — анафілактичним шоком.

Враховуючи можливість розвитку анафілактичного шоку, за кожним прищепленим передбачено спостереження протягом 1 години. У разі появи перших ознак ускладнення повинна бути надана адекватна медична допомога (див. *Шок анафілактичний. Сироваткова хвороба*).

Антирабічний імуноглобулін (АІ) з сироватки коня рідкий виділяють з сироватки крові коней, імунізованих вакциною проти сказу.

Він застосовується негайно у комбінації з антирабічною вакциною при захворюванні або укусах людини підозрілою або скаженою твариною по 40 МОд/кг навколо ран і в їх глибину і внутрішньом'язово у місця, куди не вводили вакцину.

Екстрена профілактика сказу. Екстрену профілактику сказу проводять антирабічною культуральною інактивованою сухою вакциною (КОКАВ або РАБІВАК). Разом з вакциною при середньоважких і важких пошкодженнях застосовують антирабічний імуноглобулін (кінський) — гетерогенний, отриманий з гіперімунної кінської сироватки.

Лікувально-профілактичну імунізацію проводять особам, інфікованим (можливо інфікованим) вірусом сказу при укусах, пораненнях, забрудненні слиною, що нанесені тваринами, по спеціально розробленій схемі залежно від тяжкості пошкодження і стану здоров'я тварин (або відсутності даних про це).

Вакцина антирабічна культуральна очищена концентрована інактивована суха (Кокавілі), вакцина антирабічна культуральна інактивована суха (РАБІВАК) – вакцинний вірус сказу, штам «Внуково-32». Одна доза - 1,0 мл, активність 2,5 МОд/мл. Препарат випускається у комплекті з розчинником: 1,0 мл дистильованої води в ампулі. Вакцину зберігають і транспортують при температурі від +2 до +8°C.

Імуноглобулін антирабічний з кінської сироватки випускають в ампулах по 5,0; 10,0 мл і розведенні 1:100 по 1,0 мл в ампулі (для визначення чутливості хворого до кінської сироватки). Хворому проводять пробу на переносимість кінської сироватки. Для цього по методу Безредко імуноглобулін антирабічний у розведенні 1:100 в об'ємі 0,1 мл вводять внутрішньошкірно у передпліччя. Результат враховують через 20 - 30 хвилин. За відсутності вираженої шкірної реакції (менше 1 см в діаметрі) вводять 0,1 мл нерозведеного імуноглобуліну антирабічного підшкірно. За відсутності реакції через 20 - 30 хв. дозу антирабічного імуноглобуліну вводять з розрахунку 40 МОд на 1 кг маси тіла хворого внутрішньом'язово навколо рани і у глибину рани. Якщо анатомічне розташування пошкодження (кінчики пальців та ін.) не дозволяє ввести всю рекомендовану дозу навколо рани, то залишок імуноглобуліну вводять внутрішньом'язово в інші місця (м'яза сідниці, верхньої частини стегна, плеча, лопатки). Зазвичай вводять по 2,5 мл імуноглобуліну антирабічного у 2 місця в товщу раневої поверхні і дельтоподібних м'язів плеча або у сідниці.

Лікувально-профілактична імунізація проводиться відповідно до схеми (табл. 8). Курс імунізації повинен бути початий негайно, як тільки постраждалий звернувся за медичною допомогою. Протипоказання відсутні. Якщо проводитиметься комбіноване лікування антирабічним

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

імуноглобуліном (АРІ) і антирабічною вакциною (КОКАВ), то обидва препарати вводяться одночасно (спочатку вводиться АРІ, потім КОКАВ у різні місця).

Таблиця 8.

Схема лікувально-профілактичних щеплень КОКАВ і АРІ

Характер контакту	Дані про тварину	Лікування
<i>1-я категорія пошкодження</i>		
Немає пошкоджень і забруднення слиною шкірних покривів. Немає прямого контакту	Хвора на сказ	Не призначається
<i>2-я категорія пошкодження</i>		
Забруднення слиною непошкоджених шкірних покривів, садно, одиночні поверхневі укуси або подряпини тулуба, верхніх і нижніх кінцівок (окрім голови, обличчя, шиї, кистей, пальців рук і ніг, промежини, геніталій), нанесені домашніми і сільськогосподарськими тваринами	Якщо протягом 10 діб спостереження за твариною вона залишається здоровою, то лікування припиняють (тобто після 3-ої ін'єкції). Якщо спостереження за твариною неможливе (вбита, загинула, втекла, зникла та ін.), лікування продовжити по вказаній схемі	Почати лікування негайно: КОКАВ по 1,0 мл в 0, 3, 7, 14, 30-й і 90-й дні

Продовження табл. 8.

<i>3-я категорія пошкодження</i>		
Будь-які забруднення слиною слизових оболонок, будь-які укуси голови, обличчя, шиї, кистей, пальців рук і ніг, промежини, геніталій; множинні і глибокі одиночні укуси будь-якої локалізації, нанесені домашніми і сільськогосподарськими тваринами. Будь-які забруднення слиною і пошкодження, нанесені дикими тваринами: м'ясоїдними, кажанами і гризунами	Якщо протягом 10 діб спостереження за твариною вона залишається здоровою, то лікування припиняють (тобто після 3-ої ін'єкції). Якщо спостереження за твариною неможливе (вбита, загинула, втекла, зникла і ін.), лікування продовжити по вказаній схемі	Почати комбіноване лікування негайно і одночасно: АРІ (див. Доза антирабічного імуноглобуліну) на 0 день + КОКАВ по 1,0 мл на 0, 3, 7, 14, 30-й і 90-й дні

Примітка: під контактом маються на увазі укушені рани, подряпини, садно і місця забруднення слиною

Особам, що щепляться повторно, курс вакцинації може бути скорочений з урахуванням тривалості і давності попереднього курсу, а також характеру укусу і відомостей про тварину. Якщо постраждалий раніше був імунізований з профілактичною метою або піддався курсу вакцинації протягом 7 - 12 днів і більш та з моменту вакцинації пройшли не більше 3 міс., то при забрудненні слиною і легких укусах вакцинація не потрібна. Курс вакцинації менше 7 днів не враховується. При тривалішому інтервалі між вакцинацією і контактом з твариною (але не більше 1 року) достатньо скороченого курсу вакцинації по 1,0 мл в 0, 3 і 7-й дні, якщо пройшов рік і більш або був проведений неповний курс імунізації, то поступають відповідно до приведеної схеми лікувально-профілактичних щеплень КОКАВ і АРІ.

Реакції на введення антирабічного імуноглобуліну. На введення вакцини і імуноглобуліну може виникнути місцева реакція: червоність, припухлість і загальне підвищення температури тіла. Можливий розвиток алергічних реакцій: сироваткової хвороби.

Сироватка протидифтерійна кінська очищена застосовується з лікувальною метою за медичними показаннями після внутрішньошкірної проби. Отримують після імунізації коней дифтерійним анатоксином. При важкій клінічній формі дифтерії або у запущених випадках сироватку вводять у дозі 30 - 150 тис. МОд, підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно у ділянку сідниць або стегон.

Сироватки протиботулічні типів А, В, Е очищені концентровані рідкі використовуються з лікувальною метою, а також у ряді випадків для профілактики ботулізму. Їх введення необхідне після шкірної проби (0,1 мл 1:100) у можливо ранішні терміни після постановки діагнозу ботулізму. До виявлення типу збудника, проводиться лікування полівалентною сироваткою типів А, В, Е, яка вводиться у дозі 10 тис. МОд, розведення у 200 мл підігрітого розчину хлориду натрію, внутрішньовенно, дози збільшують при важкій формі.

З профілактичною метою здоровим людям, що спожили харчовий продукт, який викликав захворювання ботулізмом, протиботулічна сироватка типів А, В, Е вводиться у дозі 5 тис. МОд внутрішньом'язово одноразово.

Сироватка антитоксична протигангренозна полівалентна очищена концентрована рідка випускається у вигляді полівалентного препарату до токсинів *Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*. З профілактичною метою сироватка застосовується при пораненнях різного характеру, що супроводжуються великим пошкодженням м'язової тканини, ускладнених відкритих переломах, при забрудненні ран землею у випадках вогнепальних поранень. Доза

сироватки для профілактики - 30 тис. МОд (по 10 тис. МОд кожного компоненту). Для лікування хворих газовою гангrenoю використовуються значно більші дози – не менше 150 тис. МОд (по 50 тис. МОд кожної моновалентної сироватки), які вводяться внутрішньовенно 1 мл за 5 хв., потім 1 мл/хв. (після перевірки шкірною пробою на чутливість до кінського білка).

Протисинегнійний імуноглобулін готується з сироватки овець, застосовують при важкій синегнійній інфекції.

Імуноглобулін проти кліщового енцефаліту з сироватки коней рідкий призначений для профілактики кліщового енцефаліту у разі присмоктування кліщів у вогнищах кліщового енцефаліту. Вводиться одноразово у віковому дозуванні. Обов'язкове проведення внутрішньошкірної проби з розведеним імуноглобуліном.

Імуноглобулін протилептоспірозний з сироватки волів, гіперімунізованих лептоспірозним антигеном – сумішшю вбитих культур штамів 6 серологічних груп лептоспир. Препарат застосовують у гострий період з першого дня захворювання, особливо при важких формах, вводиться внутрішньом'язово. Для дорослих і дітей з 14 років – 5,0 - 10,0 мл, для дітей 8 - 13 років – 3,0 мл. Загальна доза для дорослих і дітей з 14 років не повинна перевищувати 20,0 - 30,0 мл, для дітей 8 - 13 лет – 10,0 мл. Обов'язкове проведення внутрішньошкірної проби з протилептоспірозним імуноглобуліном, розведенням 1:100.

Глобулін проти сибірської виразки кінський рідкий містить антитіла до збудника сибірської виразки. З профілактичною метою препарат вводять внутрішньом'язово одноразово у можливо короткі терміни після підозрюваного зараження у дозі 20 - 25 мл дорослим, 12 мл – підліткам і 5 - 8 мл дітям до 14 років. Лікувальна доза складає 30 - 50 мл при середньоважкому і важкому перебігу хвороби і 75 - 100 мл при сепсисі. Проведення внутрішньошкірної проби з імуноглобуліном, розведенням 1:100 у дозі 0,1 мл, перед введенням глобуліну обов'язково.

Лактоглобулін протиколіпротейний коров'ячий для перорального застосування сухий є очищеною фракцією глобулінів молозива імунізованих корів. Містить антитіла до патогенних *Escherichia coli* серогруп 026, 055, 0111, 0119, *Proteus vulgaris* серогрупи 043 і *Proteus mirabilis* серогрупи 035. Лактоглобулін приймають за 20 - 30 хв. до годування. Вміст флакона розводять кип'яченою водою кімнатної температури з розрахунку 10 мл на одну дозу препарату. Препарат призначають дітям у віці до 6 місяців – по 2 дози 2 рази на добу протягом 7 - 14 діб; у важких випадках можна збільшити прийом препарату до 3 разів на добу і продовжити курс лікування до 21 дня.

Алогенні антисироватки отримують з сироватки крові донорів, заздалегідь вакцинованих специфічними антигенами. Препарати імуноглобулінів, отримані з нормальної або імунної сироватки вводять внутрішньом'язово, а спеціальні дезагрегуючі імуноглобуліни внутрішньовенно.

Нормальний донорський імуноглобулін містить багато антитіл різної специфічності, направлених проти всіх інфекції, перенесених донором, або що утворилися в результаті вакцинації. Як правило, такі імуноглобуліни використовуються для імунотерапії затяжних, уповільнених інфекцій.

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВІГ) показаний для *замісної терапії* при первинних імунодефіцитах (агаммаглобулінемія) і при вторинних імунодефіцитах при важких гнійно-септичних захворюваннях.

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньом'язового введення, випускається у ампулах по 1,5 мл. Він застосовується для профілактики кору, інфекційного гепатиту, кашлюку, менінгококової інфекції, поліомієліту, грипу тому, що містить невелику кількість антитіл проти цих інфектив.

Профілактика кору. З 3 міс. особам, що не хворіли на кір і невакцинованим, не пізніше 4 днів після контакту з хворим: дітям – 1,5 або 3 мл (залежно від стану здоров'я і часу з моменту контакту), дорослим - 3 мл одноразово. **Профілактика поліомієліту.** Неприщепленим або таким, що не пройшли повний курс вакцинації дітям, якомога раніше після контакту з хворим паралітичною формою поліомієліту – 3 - 6 мл одноразово. **Профілактика гепатиту А.** Дітям 1 - 6 років – 0.75 мл, 7 - 10 років – 1,5 мл, старше 10 років і дорослим - 3 мл одноразово; повторне введення за показаннями не раніше чим через 2 міс. **Профілактика і лікування грипу.** Дітям до 2 років – 1,5 мл, 2 - 7 років – 3 мл, старше 7 років і дорослим – 4,5-6 мл одноразово. При важких формах грипу показано повторне введення через 24 - 48 годин. **Профілактика кашлюку.** Дітям, що не хворіли кашлюком – по 3 мл двократно з інтервалом 24 годин. **Профілактика менінгококової інфекції.** Дітям від 6 міс. до 7 років, не пізніше 7 днів після контакту з хворим генералізованою формою інфекції (незалежно від серогрупи збудника) – 1 мл (до 3 років включно) або 3 мл (старше за 3 роки).

Гіперімунні імуноглобуліни цілеспрямованої дії отримують з сироватки крові спеціально імунізованих донорів. Ці препарати містять високий титр антитіл до відповідних збудників і використовують для екстреної імунотерапії і імунопрофілактики правця, грипу, кліщового енцефаліту, стафілококової інфекції.

Імуноглобулін людини антистафілококовий застосовують для лікування захворювань стафілококової етіології у дітей і дорослих.

При генералізованій стафілококовій інфекції імуноглобулін вводять в/м 1 раз на добу. Мінімальна разова доза становить 5 МОд анти- α -стафілолізину на 1 кг ваги тіла (для дітей до 5 років разова доза – не менше 100 МОд). При локалізованій стафілококовій інфекції мінімальна разова доза препарату – не менше 100 МОд. Курс лікування 3 - 5 ін'єкцій, які вводять щоденно або через день залежно від важкості захворювання, стану хворого і терапевтичного ефекту. Випускається в ампулах по 3 мл (1 доза - 100 МОд), 5 мл (1 доза - 100 МОд).

Противправцевий донорський імуноглобулін. З метою його отримання заздалегідь відбирають донорів з числа осіб, імунізованих правцевим анатоксином. Донорів імунізують повторно правцевим анатоксином і через 3 тижні з їх крові виділяють гамма-глобулінову фракцію з кількістю правцевого антитоксину 12 - 14 МОд на 1 мл. **Противправцевий донорський імуноглобулін** використовують для екстреної профілактики правця у людей з підвищеною чутливістю до кінського білка.

Імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу для в/м введення. Застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 1 типу (herpes labialis). Вводять імуноглобулін по 4,5 мл (3 амп.) в/м 1 раз у 3 дні, до 5 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл у вигляді 10% -ного розчину імунологічно активної фракції білка.

Імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу для в/м введення. Застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 2 типу (herpes genitalis). Первинна і рецидивуюча генітальна герпетична інфекція – в/м 1,5 мл (1 доза) один раз на три дні. Курс лікування - 7 ін'єкцій, а також місцево - обробка пухирчастих герпетичних висипань. Герпетична генітальна інфекція у вагітних жінок – перший курс лікування проводять після 12 тижнів вагітності. Препарат вводять в/м 1,5 мл (1 доза) 1 раз на три дні, всього 6 ін'єкцій. Другий курс проводять після 36 тижнів вагітності. Препарат вводять в/м 1,5 мл (1 доза) 1 раз на три дні, 6 ін'єкцій. Препарат також застосовується у вигляді місцевих інстиляцій в уретру і піхву. Імуноглобулін вводять інтравагінально шприцем без голки протягом 5 днів після попереднього промивання піхви фізіологічним розчином. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Зостевір (імуноглобулін проти вірусу Variella zoster людини підкилий) для в/м введення. Застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 6 типу (herpes zoster), також ослабленим хворим з імунодефіцитами, після імуносупресії, пересадки кісткового мозку. Вводять імуноглобулін по 3 мл (2 амп.) в/м, 1 раз у 3 дні до 9 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Герпімун 6 (імуноглобулін проти вірусу герпесу 6 типу людини рідкий) для в/м введення. Застосовують для лікування хворих герпетичною інфекцією з ураженням нервової системи, викликану вірусом герпесу 6 типу. Вводять в/м по 3 мл (2 амп. по 1,5 мл) один раз на три дні до 9 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Імуноглобулін людини антицитомегаловірусний для в/м введення. Застосовують для лікування цитомегаловірусної інфекції у дорослих і дітей. Вводять в/м 1 раз на добу. Для лікування ЦМВ-інфекції у новонароджених вводять по 0,5 мл на 1 кг ваги тіла на добу з інтервалом 2 - 3 доби. Курс лікування до 3 ін'єкцій. Для лікування ЦМВ-інфекції у дітей молодшого віку вводять по 1,5 мл (1 амп.) з інтервалом між ін'єкціями 5 діб. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Жінкам з важким акушерським анамнезом, у тому числі вагітним, по 1,5 мл (1 ампула) 1 раз у 3 дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. При ураженні ЦНС у дорослих вводять по 4,5 мл (3 амп. по 1,5 мл) 1 раз у 3 дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Цитобіотект (імуноглобулін антицитомегаловірусний людини рідкий) для внутрішньовенного введення, застосовують: при гострій інфекції ЦМВ у недоношених новонароджених і грудних дітей; по показанням дітям з первинними і вторинними імунодефіцитами; для лікування ЦМВ інфекції у реципієнтів після трансплантації кісткового мозку або органів і тканин. Вводять внутрішньовенно краплинно (1 мл/хв). В якості одноразової дози 50 МОд/кг ваги тіла. При трансплантації введення (1 мл/кг ваги тіла) слід починати у день попередній перед трансплантацією і у день трансплантації. Терапія маніфестуючої інфекції – 2 мл/кг кожні два дні до зникнення клінічних симптомів. Випускається у флаконах 10% 10 мл, 5% 50 мл.

Імуноглобулін людини проти вірусу Епштейна-Барр. Застосовують для лікування захворювань, викликаних вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), у тому числі енцефаліту, енцефаломієліту, менінгоенцефаліту, арахноенцефаліту, арахноїдиту, енцефалополірадикуліту, інфекційного мононуклеозу. Дорослим імуноглобулін вводять внутрішньом'язово по 4,5 мл (3 ампули по 1,5 мл) 1 раз на три дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Для лікування інфекційного мононуклеозу ВЕБ-етіології дітям старшим 3 років імуноглобулін вводять внутрішньом'язово по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Гепатоіmun (імуноглобулін проти вірусу гепатиту В людини рідкий). Термінова профілактика гепатиту В: після контакту з інфікованим матеріалом (кров, плазма, сироватка), після поранення медичними інструментами. При потраплянні інфекційного матеріалу на слизові

оболонки (у рот, очі та ін.). З метою термінової профілактики гепатиту В препарат вводять в/м у дозі 6-10 МОд препарату на 1 кг ваги тіла якомога раніше після контакту (протягом 24 - 48 годин). Термінова профілактика у дорослих і дітей старших 10 років, що відносяться до груп підвищеного ризику інфікування вірусом гепатиту В (контактні у джерелах гепатиту В, перед операціями, гемотрансфузіями, гемодіалізом тощо), не щеплених проти гепатиту В препарат вводять з розрахунку 6 - 8 МОд на 1 кг ваги тіла. Дітям до 10 років препарат вводять у дозі 100 МОд. Випускається в ампулах по 1 мл в амп. (1 мл - 50 МОд).

Імуноглобулін людини антихламідійний застосовують для лікування хламідійної інфекції (ураження уrogenітальних шляхів – сальпінгіт, сальпінгоофорит, кольпіт, уретрит, простатит, цистит, уретропростатит, невиношування вагітності, безпліддя та ін.). Для лікування уrogenітальної хламідійної інфекції у дорослих, в тому числі вагітних жінок, імуноглобулін вводять по 1,5 мл (1 доза) один раз на 3 дні в/м до 6 ін'єкцій. Препарат також застосовується у вигляді місцевих інстиляцій в уретру і піхву в дозі 1,5 мл (1 амп.). Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Уреаплазма-іmun (Імуноглобулін проти *Urea plasma urealiticum* людини рідкий) застосовують для лікування уреapлазмозу. Препарат вводять в/м по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні до 7 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Мікоплазма-іmun (Імуноглобулін проти *p120 Mycoplasma hominis* людини рідкий) застосовують для лікування мікоплазмозу. Препарат вводять в/м по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні до 7 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Імуноглобулін людини проти *Toxoplasma Gondii* застосовують для лікування токсоплазмозу (ураження уrogenітальних шляхів, жінкам з важким акушерським анамнезом, у тому числі вагітним). Перший курс лікування вагітних жінок з симптомами токсоплазмозової інфекції або хронічного токсоплазмозу і пов'язаної з ним акушерської патології проводиться після 12 - 15 тижнів вагітності. Імуноглобулін вводять в/м по 1,5 мл 1 раз у 3 дні курсом 7 - 10 ін'єкцій. Другий курс лікування проводиться після 30 тижнів вагітності за такою ж схемою. Перший курс лікування хворих з симптомами ураження уrogenітальних шляхів на фоні токсоплазмозу проводиться за такою ж схемою. Жінкам призначають другий курс лікування імуноглобуліном через 4 тижні після першого, під наглядом лікаря. Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Імуноглобулін людини антирезус $Rh_0(D)$ застосовують $Rh_0(D)$ -негативним жінкам, не сенсифілізованим $Rh_0(D)$ -антигеном – таким,

що не виробили резус-антитіл, народивши Rh₀(D)-позитивну дитину, а також при штучному перериванні вагітності жінкам, не сенсифікованим Rh₀(D)-антигеном у випадку резус-позитивної належності Rh₀(D) крові чоловіка. Імуноглобулін вводять по 7 мл (1 доза) в/м одноразово. Породіллі – протягом перших 48 годин після пологів. При штучному перериванні вагітності – безпосередньо після закінчення операції, під спостереженням лікаря. Випускається у флаконах по 7 мл (1 доза).

Імуноглобулін для профілактики і лікування кліщового енцефаліту готують з сироваток крові імунізованих донорів з підвищеним рівнем антитіл до вірусу кліщового енцефаліту. У випадках присмокування кліщів вводять в/м одноразово – 1 мл 10% розчину дітям до 12 років, від 16 років і старше - по 3 мл. Для лікування вводять по 3 мл в/м через 10 - 12 годин перші 3 дні.

Препарати на основі моноклональних антитіл, які отримують з антитілоутворюючих гібридних клітин тварин і людини. Основним напрямом їх застосування є пригнічення збудника або модифікація імунної відповіді шляхом зв'язування деяких ключових його чинників моноклональними антитілами. Наприклад, отримані такі антитіла проти респіраторно-синцитального вірусу; ФНП-α для пригнічення запалення при сепсисі, CD20+ -лімфоцитів для лікування ревматоїдного артриту і системного червоного вовчаку. Нижче перераховані деякі варіанти використання моноклональних антитіл:

- антитіла до TNF-α - **адалімумаб (хуміра)** вводять п/ш у живіт або передню поверхню стегна у дозі 40 мг/0,8 мл 1 раз на 2 тижні.
- антитіла проти CD20 В-лімфоцитів для імуносупресії - **рітуксимаб (мабтера)** призначають по 500 мг 1 раз на тиждень в/в краплинно.
- антитіла проти активованих лімфоцитів - **лефлуномід (лефно, арава)** блокує синтез піримідину в призначають 100 мг 1 раз на добу впродовж 3 днів, потім по 20 мг 1 раз на добу.
- антитіла проти рецепторів до інтерлейкіну-1 - **анакінра (кенерет)** призначають всередину по 100 мг 1 раз на день; **тоцилизумаб (актемра)** – антитіло до рецептору ІЛ-6, вводять в/в в дозі 8 мг/кг 1 раз на тиждень (завершена ІІІ фаза випробувань та подана заявка в FDA на отримання ліцензії на застосування) при лікуванні ревматоїдного артриту;
- антитіла проти IgE – при важких алергічних реакціях (**ксолар**).

Імунореабілітація

Імунореабілітація (ІР) - комплекс імунологічних, імунокорегуючих, соціальних, екологічних, біомедичних заходів імунопрофілактики,

що направлені на відновлення (нормалізацію, досягнення клініко-імунологічної ремісії, зникнення або мінімалізацію рецидивів при хронічній формі) зміненої імунологічної реактивності хворого, популяції або певного контингенту населення.

Спеціалізована імунореабілітація проводиться для захворювань, у патогенезі яких превалюють симптоми імунопатології (автоімунні і імунодефіцитні захворювання) і для неї методи імунокорекції є провідними.

Прикладна імунореабілітація використовується при решті захворювань, де необхідна базисна терапія.

Комплексна програма імунореабілітації включає заходи:

- клінічний (14 - 45 днів) – базисна імунореабілітація з використанням методів імунокорекції, направлених на відновлення функцій імунної системи;
- амбулаторний (до 3-х років) - відновна імунореабілітація, що запобігає рецидивам;
- санаторно-курортний – підтримуюча імунореабілітація, що застосовується після зникнення ознак хвороби.

Індивідуальна імунореабілітація направлена на хворого з імунодефіцитом з метою відновлення реактивності, або на хворого з алергією для зниження підвищеної реактивності.

Популяція імунореабілітація направлена на відновлення системи імунітету групи населення. Імунореабілітації можуть піддаватися колективи підприємств з виробництвом, що має шкідливі умови праці і приводить до зміни реактивності – імуномодуляції. Ця ІР колективу тісно пов'язана з соціальною ІР, що передбачає комплекс заходів з поліпшення умов праці і соціального захисту. Імунореабілітація особливо необхідна населенню, що проживає в екологічно несприятливих регіонах, таких як зони Чорнобиля, Семіпалатинська та інші забруднені радіонуклідами райони.

Екологічна імунореабілітація – це усунення імунотропної дії чинників зовнішнього середовища, що приводять до тимчасових імуномодуляцій у здорових людей і викликають стійкі імуномодуляції у хворих, що реалізуються як імунодефіцити, алергія, автоімунні захворювання, лімфопроліферативні синдроми. Тому заходи по ліквідації забруднення навколишнього середовища – повітря, води, рослин, отримання екологічно чистої їжі складають основу екологічної ІР. Переселення, зміна місцевості, особливо для чутливих людей на більш менш тривалий період – один із заходів екологічної імунореабілітації організму. Якщо такі заходи супроводжуються поліпшенням соціально-економічних умов життя і системою оздоровчих заходів, то вони служать основою

комплексної імунореабілітації. Іноді ці заходи достатні для усунення транзиторних, тимчасових несприятливих імуномодуляцій.

Проте при стійких імуномодуляціях, ускладнених клінічними проявами інфекційно-запальних або алергічних захворювань, потрібний додатковий комплекс заходів як безлікарської, так і лікарської дії на організм у вигляді обґрунтованих схем імунореабілітації.

Застосування імунокоргуючих, імуномодулюючих засобів повинно обґрунтовуватися як клінічними, так і лабораторними даними обстеження хворого. Переважно на першому етапі слід використовувати засоби рослинного походження типу препаратів ехінацеї і адаптогенів, які у необхідних випадках можна комбінувати з тимічними імуномодуляторами, які зазвичай не дають ускладнень.

Кожен віковий період вимагає особливих підходів до імунотерапії та імунореабілітації, що пов'язане з особливостями вікової імунопатології: у дітей це природжена імунопатологія та імунодефіцити, що виявляються як вірусно-бактерійні процеси; у юнацький період – це особливості подальшого становлення і модуляції системи імунітету, в середньому віці – професійні і екологічні види патології; у літньому віці – системно-соматичні, комбіновані порушення.

Методика проведення глюкокортикостероїдної терапії

Основними механізмами дії глюкокортикостероїдів є геномні і негеномні. Геномний механізм дії глюкокортикостероїдів полягає у регулюванні транскрипції генів, контролюючих синтез протеїнів і ДНК. Дія глюкокортикостероїдів на ГК-рецептори веде до ланцюга подій за участю месенджерної і нуклеарної РНК, результатом чого є стимуляція або пригнічення транскрипції генів. Глюкокортикостероїди роблять вплив на гени, контролюючі утворення прозапальних цитокинов таких, як IL-1a, IL-4, IL-6, IL-9 і гамма-інтерферон.

Глюкокортикостероїди надають дію на клітинні і гуморальні імунні функції. Під їх впливом виникає лімфоцитопенія внаслідок гальмування продукції і виходу з кісткового мозку лімфоїдних кліток, пригнічення їх міграції і перерозподілу лімфоцитів в інші лімфоїдні відділи. Глюкокортикостероїди впливають на кооперативну взаємодію Т- і В-клітин в імунній відповіді. Вони диференційовано впливають на різні субпопуляції Т-лімфоцитів - знижують рівень Т-кліток, що несуть рецептори до Fc-фрагмента IgM, і не змінюють рівень Т-лімфоцитів, що несуть рецептори для Fc-фрагмента IgG.

На відміну від геномних негеномні ефекти глюкокортикостероїдів є результатом прямої фізико-хімічної взаємодії з біологічними мембранами і/або стероїдселективними мембранними рецепторами.

Протизапальний негеномний ефект глюкокортикостероїдів пов'язують із стабілізацією мембран лізосом, зменшенням проникності клітинних мембран, зниженням капілярної проникності і локального кровотоку в ділянках запалення, зменшенням набухання ендотеліальних кліток, зниженням здатності імунних комплексів проникати через базальну мембрану, гальмуванням зростання фібробластів, придушенням синтезу колагену і мукополисахаридів, звуженням судин у вогнищі запалення і зменшенням їх проникності (частково за рахунок пригнічення синтезу простагландинів), зменшенням у вогнищі запалення кількості моноцитів і моноклеарних кліток, а також дією на поліморфноядерні лейкоцити. Таким чином, провідна роль в протизапальному ефекті глюкокортикостероїдів належить зменшенню міграції і накопичення лейкоцитів у вогнищах запалення. Під впливом глюкокортикостероїдів погіршується бактерицидна активність, порушується Fc-рецепторне скріплення моноцитів і макрофагів, знижуються рівні еозинофілів, моноцитів і лімфоцитів в крові.

Причому, якщо при використанні глюкокортикостероїдів в дозі до 30 мг у преднізолоновому еквіваленті терапевтичний результат практично повністю визначається геномними механізмами, то в дозі понад 30 мг преднізолонового еквіваленту значущими стають негеномні ефекти, роль яких стрімко наростає у міру підвищення дози.

Добові дози глюкокортикостероїдів можна поділити на наступні: низькі – 7,5 мг і нижче, середні – 7,5 - 30 мг, високі – 30 – 100 мг, дуже високі – більше 100 мг, пульс-терапія – 250 мг в/в у перерахунку на преднізолон.

Залежно від характеру захворювання, його гостроти і тяжкості, а також залучення до патологічного процесу життєво важливих органів і систем відрізняються шляхи введення і дозування глюкокортикостероїдів. При проведенні пероральної терапії середніми і високими дозами глюкокортикостероїдів використовуються безперервний і переривисті (альтернативний і інтермітуючий) варіанти методик їх прийому. Безперервний варіант передбачає щоденний прийом добової дози (одноразово в ранковий час або в декілька прийомів). Останній метод прийому глюкокортикостероїдів показаний в гострих клінічних ситуаціях, що протікають з високою лихоманкою і важкою поразкою внутрішніх органів. Одноразовий прийом при безперервному (щоденному) варіанті знижує їх побічні ефекти на шлунково-кишковий тракт і функцію надниркових, зберігаючи при цьому достатню клінічну ефективність. При альтернативному варіанті встановлену 48-год. дозу глюкокортикостероїдів призначають одноразово вранці через день, що зменшує частоту і тяжкість таких побічних ефектів, як зниження функції над-

нирників, появу інтеркурентних інфекцій і посилення катаболізму. При інтермітуючому варіанті терапії глюкокортикостероїдами прийом встановленої сумарної тижневої дози препарату здійснюється протягом 3–4 днів, а в дні тижня, що залишилися, робиться перерва, що також знижує побічні ефекти препаратів.

Після досягнення ремісії або адекватного контролю захворювання під впливом глюкокортикостероїдної терапії необхідно в понизити дозу препарату або відмінити його. Швидкість зниження дози глюкокортикостероїдів визначається величиною їх первинного дозування і тривалістю їх прийому. У хворих, одержуючих спочатку високі і дуже високі дози глюкокортикостероїдів протягом декількох тижнів, ця доза може зменшуватися на 10 % з інтервалом в 4 дні. Якщо ж хворий отримував цю дозу протягом декількох місяців, то 10% зменшення первинної дози слід проводити з інтервалом в декілька тижнів. У хворих, одержуючих середні дози ГК, знижувати їх на 10 % можна кожні два тижні. У хворих, тривало одержуючих середні, високі і дуже високі дози глюкокортикостероїдів, при зниженні дозувань, коли вони досягають 7,5 мг преднізолону або 6 мг медролу на добу, в подальшому зменшувати дозу слід на 1 мг в місяць для адекватнішого відновлення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової функції. Тест з АКТГ дозволяє судити про відновлення гіпофізарно-надниркової функції. При проведенні цього тесту її відновлення констатується, якщо через 30 хв. після введення 250 мкг АКТГ в/м рівень плазмового кортизолу підвищується на 6–20 мкг/мл.

Вираженість імунодепресивного ефекту глюкокортикостероїдів не завжди корелює з протизапальним ефектом. Найбільш суттєвий імунодепресивний ефект *in vitro* демонструють метилпреднізолон і бетаметазон, проміжний дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон і найменший преднізон. Преднізолонові еквіваленти глюкокортикостероїдів представлені в таблиці 9 (один еквівалент рівний 5 мг преднізолону).

Таблиця 9.

Глюкокортикостероїди для в/м і в/в введень і їх преднізолонові еквіваленти

Препарат, мг/мл	Предніз олонові еквіваленти
Дексаметазона натрія фосфат 4	8
Гідрокортизона ацетат 25	1
Метилпреднізолону ацетат 20, 40, 60	5, 10, 20
Преднізолон 30	6
Триамцінолона ацетонид 10 и 40	2,5 та 10

Примітка: один еквівалент дорівнює 5 мг преднізолону.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Застосування глюкокортикостероїдів зв'язане з можливістю ускладнень, ризик яких асоціюються з рівнями їх дозувань і тривалістю використання. Найбільш часті ускладнення глюкокортикостероїдної терапії представлені в таблиці 10.

Таблиця 10.

Ускладнення терапії глюкокортикостероїдами

Метаболічні	Диспротеїнемія Ожиріння Посилення глюконеогенезу Гіперосмолярна некетонемічна кома
Ендокринні	Депресія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі Уповільнення зростання у дітей Порушення менструального циклу Розвиток синдрому Кушинга
М'язово-скелетні	Остеопороз Асептичний (аваскулярний) некроз кісток Міопатія
Шкіряні	Стоншування шкіри Петехіальний шкірний висип Стрії Акне Гірсутизм Погане загоєння ран
Кардіоваскулярні та ниркові	Затримка солі і води Підвищення продуктів азотистого обміну Гіпокаліємія Гіпокаліємічний алкалоз Артеріальна гіпертензія Збільшення чи виникнення протеїнурії
Шлунково-кишкові	Гастрит і пептична виразка Перфорації тонкого і товстого кишечника Панкреатит
Церебральні	Психічні порушення
Очні	Катаракта Глаукома
Порушення імунних функцій	Загострення або розвиток бактерійних вірусних, грибкових і паразитарних інфекцій

Глюкокортикостероїди добре переносяться вагітними. Плацента володіє здатністю конвертувати преднізолон і метилпреднізолон в неактивний преднізолон. В той же час, дексаметазон вільно проходить через плаценту, у зв'язку з чим його концентрація у матері і плода од-

накова. Виходячи з цього, якщо глюкокортикостероїди показані для лікування вагітною, то повинні використовуватися преднізолон або метилперднізолон.

Основними показаннями для призначення глюкокортикостероїдів при патології імунної системи є аутоімунні захворювання, системні і геморагічні васкуліти, гломерулонефрит, хвороба Крону, неспецифічний виразковий коліт, аутоімунний гепатит, міокардит, бронхіальна астма, саркоїдоз легенів, гемобластози, алергічні захворювання, включаючи анафілактичний шок, синдром відторгнення трансплантату.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ

11. Завданнями імунотерапії є

- A. стимулювання пониженої імунореактивності;
- B. ослаблення підвищеної імунореактивності;
- C. заміщення бракуючих чинників імунореактивності;
- D. Жодне з вище перерахованих.

12. Клінічними критеріями призначення імуностимулюючої терапії є

- A. хронічна гнійна інфекція;
- B. низька ефективність лікування основного захворювання (запального процесу) загальноприйнятими засобами;
- C. лікування високими дозами імунодепресантів
- D. тривала глюкокортикостероїдна, антибактеріальна, променева терапія.
- E. Жоден з вище перерахованих.

13. Імунотропні препарати можна розділити по дії на імунну систему на

- A. імуносупресори;
- B. імуностимулятори;
- C. імуномодулятори;
- D. тимічні;
- E. синтетичні;
- F. рослинні.

14. Які імуномодулятори відносяться до препаратів бактеріального походження?

- A. імунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеїнат натрію
- E. тималін
- F. ронколейкін
- G. віферон
- H. імунал

15. Які імуномодулятори відносяться до синтетичних препаратів?

- A. імунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеїнат натрію
- E. тималін
- F. ронколейкін
- G. віферон
- H. імунал

16. Які імуномодулятори відносяться до препаратів інтерферону?

- A. імунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеїнат натрію
- E. тималін
- F. ронколейкін
- G. віферон
- H. імунал

17. Які імуномодулятори відносяться до препаратів-інтерфероногенів?

- A. імунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеїнат натрію
- E. тималін
- F. ронколейкін
- G. віферон
- H. імунал

18. Які імуномодулятори отримують з органів імунної системи?

- A. імунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеїнат натрію
- E. тималін
- F. ронколейкін
- G. віферон
- H. імунал

19. Які імуномодулятори є аналогами цитокинов?

- A. имунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеинат натрію
- E. тималин
- F. ронколейкин
- G. виферон
- H. иммунал

20. Які імуномодулятори відносяться до препаратів рослинного походження?

- A. імунофан
- B. циклоферон
- C. бронхомунал
- D. нуклеїнат натрію
- E. тималін
- F. ронколейкін
- G. віферон
- H. іммунал

- 21. Проведення імунотерапії обґрунтоване у ситуаціях:**
- A.** Особам, що мають клінічні ознаки порушення імунітету і зміни імунологічних показників.
 - B.** Особам, що мають клінічні ознаки порушення імунної системи за відсутності змін імунологічних показників, що виявляються за допомогою звичайних лабораторних тестів.
 - C.** Особам, що мають тільки зміни імунологічних показників без клінічних ознак недостатності імунної системи.
 - D.** Особам, що не мають змін імунологічних показників і без клінічних ознак недостатності імунної системи.
- 22. Які імуномодулятори слід переважно призначати при ураженні клітин моноцитарно-макрофагальної системи**
- A.** поліоксидоній
 - B.** тималін
 - C.** мієлопід
 - D.** імуноглобулін людський нормальний
- 23. Які імуномодулятори слід переважно призначати при дефектах клітинної ланки імунітету**
- A.** поліоксидоній
 - B.** тималін
 - C.** мієлопід
 - D.** імуноглобулін людський нормальний
- 24. Які імуномодулятори слід переважно призначати при порушенні синтезу антитіл В-лімфоцитами**
- A.** поліоксидоній
 - B.** тималін
 - C.** мієлопід
 - D.** імуноглобулін людський нормальний
- 25. Які імуномодулятори переважно призначати при порушенні гуморального імунітету (агаммаглобулінемії)**
- A.** поліоксидоній
 - B.** тималін
 - C.** мієлопід
 - D.** імуноглобулін людський нормальний

26. Імунізацію проти кору, краснухи, паротиту починають у віці:

- A. 12 міс.
- B. 6 міс.
- C. 3-х років.
- D. 18 міс.
- E. Вірної відповіді немає.

27. Кому з перерахованих дітей у віці 7 і/або 14 років необхідна вакцинація вакциною БЦЖ?

- A. Реконвалесцентам інфекційних захворювань.
- B. Реконвалесцентам неінфекційних захворювань.
- C. Дітям з сумнівною реакцією Манту з 2 ТІ.
- D. Дітям з негативною реакцією Манту з 2 ТІ.
- E. Дітям з імунодефіцитними станами.

28. Вкажіть, в якому віці дітям починають вакцинацію проти краснухи?

- A. 12 місяців.
- B. 5 місяців.
- C. 6 місяців.
- D. Перша доба життя дитини.
- E. Не проводиться.

29. Які можуть бути прояви ураження нервової системи після щеплень?

- A. Енцефаліт.
- B. Менінгіт.
- C. Полінейрорадікулопатія.
- D. Вакцино-асоційований паралітичний поліомієліт.
- E. Всі відповіді вірні.

30. Проти яких захворювань проводять щеплення дітям у віці 6 років?

- A. Дифтерії, правця.
- B. Поліомієліту, НІВ-інфекції.
- C. Кори, вітряної віспи.
- D. Краснухи, пневмококової інфекції.
- E. Паротиту, грипу.

31. З яким інтервалом і якими препаратами необхідно періодично проводити ревакцинацію для підтримки імунітету проти правця на достатньому рівні?
- A. з інтервалом 10 років, введенням АП-анатоксину або АДП-м анатоксина;
 - B. з інтервалом 5 років, введенням АП-анатоксину або АДП-м анатоксина;
 - C. з інтервалом 10 років, введенням АП-анатоксину і АДП-м анатоксина;
 - D. з інтервалом 10 років, введенням АП-анатоксину або АКДП-вакцини;
 - E. з інтервалом 5 років, введенням АП-анатоксину.
32. Через декілька хвилин після введення АДП-м у чоловіка з'явилося відчуття страху, наростаюча слабкість, відчуття стискання за грудиною. Шкірні покриви бліді, покриті холодним липким потім. Хворий знепритомнів, з'явилися судоми. Зіниці розширені, на світло не реагують. Пульс частий, ниткоподібний. Артеріальний тиск не визначається. Дихання утруднене. Який стан розвинувся у хворого?
- A. септичний шок;
 - B. анафілактичний шок;
 - C. колапс;
 - D. непритомність;
 - E. набряк Квінке.
33. Під час проведення вакцинації у пацієнта З., 34 років, почалися явища анафілактичного шоку за асфіктичним типом: запаморочення, спастичний кашель, прискорене дихання. Які препарати необхідно ввести у першу чергу при наданні невідкладної допомоги?
- A. тавегіл 1% 2 мл;
 - B. преднізолон 60 мг;
 - C. еуфілін 2,4% 5 мл;
 - D. кордіамін 1% 2 мл;
 - E. адреналін 0,1% 1 мл.

34. Після проведення вакцинації у пацієнта швидко розвинувся набряк тканин обличчя, шкіра щільна, злегка гиперемована, безболісна, обличчя нагадує маску. Яке ускладнення розвинулося?
- A. абсцес;
 - B. флегмона;
 - C. анафілактичний шок;
 - D. набряк Квінке;
 - E. кропив'янка.
35. У хворій, після внутрішньом'язового введення вакцини на лівій половині обличчя навколо рота, на губах, слизовій оболонці ротової порожнини з'явився набряк (твердий, без ямок при натиску). Через 2 години з'явилася осипла голосу, кашель, утруднений вдих. Яка причина погіршення стану?
- A. кропив'янка;
 - B. токсикодермія;
 - C. набряк Квінке у ділянки обличчя і голосових зв'язок;
 - D. медикаментозна хвороба;
 - E. анафілактичний шок.
36. Дитині 7 років, здорова. В пологовому будинку зроблено щеплення БЦЖ. Рубчик 5 мм. Проведена реакція Манту 3 дні тому, результат - папула 3 мм. Вирішить питання про ревакцинацію проти туберкульозу.
- A. Ревакцинацію БЦЖ провести через 1 місяць
 - B. Ревакцинацію БЦЖ не проводити
 - C. Назначити повторне проведення реакції Манту через 1 місяць, після чого ввести БЦЖ
 - D. Ревакцинацію БЦЖ провести не пізніше за 2 тижні
 - E. Ревакцинацію БЦЖ провести у 11 років
37. У дитини у віці 4 місяців на друге введення АКДП-вакцини у першу добу мала місце патологічна реакція (судоми). Як бути у майбутньому відносно щеплень для цієї дитини?
- A. Щеплення проти дифтерії, правця, кашлюку припинити
 - B. У подальшому для імунізації дитини використовувати препарат АаКДП
 - C. У подальшому для імунізації дитини використовувати препарат АДП
 - D. У подальшому для імунізації дитини використовувати препарат АДП-М
 - E. Провести лікування дитини і продовжити щеплення препаратом АКДП

38. В 11 класі середньої школи захворіла дитина на кір. Кому потрібно провести щеплення проти кору?
- А. Хлопець, 15 років, проти кору не щеплений. У віці 4 роки перехворів на кір
 - В. Дівчина, 15 років, проти кору щеплена у віці 1 рік, ревакцинації не має. На кір не хворіла
 - С. Дівчина, 15 років, двічі щеплена проти кору - у віці 1 рік, та у віці 6 років
 - Д. Хлопець, 16 років, у віці 1 рік щеплений вакциною КПК, у віці 6 років щеплений ЖКВ, на кір не хворів
 - Е. Хлопець 15 років, у віці 2 роки щеплений вакциною КПК, у 7 років перехворів на кір
39. Для складання місячного плану щеплень проти туберкульозу необхідно вирішити, кого не потрібно включати до плану щеплень проти туберкульозу?
- А. Дитина 7 років, реакція Манту негативна, два місяці тому перенесла менінгококовий назофарингіт.
 - В. Підліток 14 років, реакція Манту негативна, 3 місяці тому ревакцинований АДП-М
 - С. Дитина 7 років, реакція Манту негативна, 2 місяці тому перехворіла на грип
 - Д. Дитина 7 років, реакція Манту позитивна
 - Е. Дитина 7 років, реакція Манту негативна, рік тому щеплена проти кору, епідемічного паротиту, краснухи
40. Дитині 3 роки 6 місяців. В 3 і 4 місяці отримала щеплення проти дифтерії вакциною АКДП. Як проводити щеплення проти дифтерії у подальшому?
- А. Продовжувати імунізацію АКДП-вакциною
 - В. Почати імунізацію знову
 - С. Продовжувати імунізацію АДП-вакциною
 - Д. Продовжити імунізацію АДП-М вакциною
 - Е. Провести щеплення АДП-вакциною у 6 років

Вірні відповіді на питання:

11 ABCD, 12 ABCD, 13 ABC, 14 CD, 15 A, 16 G, 17 B, 18 E, 19 F, 20 H, 21 ABC, 22 A, 23 B, 24 C, 25 D, 26 A, 27 D, 28 A, 29 E, 30 A. 31 A. 32 B. 33 BE, 34 D, 35 C, 36 B, 37 B, 38 B, 39 D, 40 C.

ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ НОВИМИ ФІЗИЧНИМИ ЧИННИКАМИ

Важливість БІОПТРОН-світлотерапії

Сучасна медицина все більше використовує і методи терапії, спрямовані на лікування хворого органа чи системи, і методи, що забезпечують лікування організму в цілому. Все більше уваги приділяється підвищенню ефективності використання природних чинників. Саме до таких біологічно незамінних відноситься сонячне світло, а технологія застосування його найбільш ефективного компонента – поліхроматичного поляризованого світла, одержала назву БІОПТРОН-світлотерапії.

Несприятливі екологічні умови України багато в чому визначають зниження імунітету й опірності до інфекцій, а зменшення обсягу сонячного впливу в зимовий час додатково обмежує компенсаторні можливості організму. Негативно впливають на здоров'я радіаційне чи ультрафіолетове опромінення, аерозольні промислові відходи, тютюновий дим, деякі агрохімічні препарати, ендогенні проміжні продукти, що виникають при фізичних навантаженнях, гіпоксії, гострих і хронічних патологічних процесах. Більшість розладів спричинюється дією хімічно агресивних сполук (вільних радикалів), котрі викликають безкисневе (перекисне) окиснення, що руйнує клітинні мембрани, цілісність яких визначає життєздатність клітини. Хоча організм і має антиокисну систему для нейтралізації вільних радикалів, але компенсаторні можливості такого захисту невеликі та швидко вичерпуються. Тому необхідні додаткові профілактичні та лікувальні заходи, що підтримують захист клітин від енергетичного виснаження, повноцінний імунітет і оптимальний функціональний стан організму в цілому. Багато в чому ці завдання може вирішити БІОПТРОН-світлотерапія, виходячи з багатогранності механізмів дії поляризованого світла. Спеціальне дослідження захворюваності населення різних регіонів України показало, що кожен її житель має потребу в профілактичних чи лікувальних впливах світлом апарата БІОПТРОН. Трансформація фотомедицини на сучасному етапі розвитку фізіотерапії зумовила необхідність виділення і більш точного використання біологічно адекватних електромагнітних хвиль оптичного діапазону. Застосування ПАЙЛЕР-світла в клінічній практиці вимагає від лікаря додаткових знань, тому нижче наведено основні відомості про сучасні погляди на механізми дії і лікування полі- та монохроматичним поляризованим світлом.

Апарати для БІОПТРОН-світлотерапії

Існує три моделі світлотерапевтичних апаратів: БІОПТРОН-компакт, БІОПТРОН-ПРО-1 і БІОПТРОН-2 (рис. 1-2). Виробник: BIOPTRON AG, ZEPTEK GROUP, Швейцарія (сертифікат SQS, Швейцарія). Патентна чистота: патент США 5,001,608, патент Великобританії 1,109,656, Європатент 0,311,125. Апарати мають сертифікати IQnet (Великобританія) та DEKRA (Німеччина). Технічна характеристика наведена в табл. 1.

Таблиця 1.

Основні характеристики та світлові показники апаратів БІОПТРОН

№	Характеристики	БІОПТРОН-Компакт-1; 3	БІОПТРОН-ПРО-1	БІОПТРОН-2
1.	Номінальна потужність лампи, Вт	20	50	80
2.	Довжина світлових хвиль, нм	480-3400	480-3400	480-3400
3.	Ступінь поляризації світла, %	> 95	> 95	> 95
4.	Спеціальний розподіл світла в діапазоні довжин хвиль 480-3400 нм, %	95 % вихідної потужності	95 % вихідної потужності	95 % вихідної потужності
5.	Щільність потужності*, мВт/см ²	40	40	40
6.	Світлова енергія у хв*, дж/см ²	2,4	2,4	2,4
7.	Діаметр світлового потоку, мм	40	110	150
8.	Площа поверхні для лікування, см ²	12,3	95	177
9.	Робоча відстань від шкіри, см	1-5	5-10	5-15
10.	Нагрівальна дія*, оС	Близько 1	1-1,5	1-1,5
11.	Відповідність євростандартам СЕ	Медстандарт згідно з Директивою 93/42/ЄЕС СЕ 0124	Медстандарт згідно з Директивою 93/42/ЄЕС СЕ 0124	Медстандарт згідно з Директивою 93/42/ЄЕС СЕ 0124
12.	Свідоцтво МОЗ України про державну реєстрацію виробів медичного призначення, дозволених до застосування	№ 7360 / 2007 Наказ № 141 від 21.12.2007	№ 5668/2006 Наказ № 639 від 02.11.2006	№ 9194/2009 від 03.12.2009

* - Величини наведені з урахуванням єдиної відстані від шкіри, що дорівнює 10 см

БІОПТРОН-компакт розрахований для впливу на невеликі за площею ділянки чи для зональної терапії, орієнтованої на точки акупунктури. Оснащений вбудованим таймером, що відзначає двохвилинні інтервали. Опція – кронштейн-підставка.

БІОПТРОН-ПРО-1 забезпечує більш високу продуктивність світлолікування при збереженні компактності та рухливості. Оснащений вбудованим таймером до 99 хв експозиції з автоматичним відключенням

світла. Спеціально розроблений дизайн кронштейнів (для столу та підлоги) дає змогу забезпечити доступ світла до всіх ділянок тіла пацієнта без додаткових зусиль.

БІОПТРОН-2 через більш широке поле впливу кращий, наприклад для лікування уражень великих ділянок шкіри, в опіковій хірургії, для імунокорекції та для професійного використання. Має електронний таймер на 1-99 хв експозиції та автоматичне відключення світла.



Рис. 1. Апарати БІОПТРОН-компакт (1), БІОПТРОН-2 (2), БІОПТРОН-ПРО (3), БІОПТРОН-ПРО-1 з кронштейном для столу (4) і для підлоги (5), кисневий препарат ОКСИСПРЕЙ (6). Внизу – діаметри світлових потоків апаратів БІОПТРОН і стандартна робоча відстань до шкіри



Рис. 2. Можливості апаратів БІОПТРОН

Фізичні особливості БІОПТРОН (ПАЙЛЕР) світла

Для фізіотерапевтичної корекції окремих проявів алергічних станів застосовується значний асортимент фізичних чинників. Існують лікувальні методики, що застосовуються для впливу на біологічно активні зони акупунктурою, лазером, постійним і змінним магнітними полями, УФ-, ІЧ-, УВЧ-, СВЧ- і КВЧ- випромінюванням, електричним струмом, ультразвуком, механічною (вібрація, масаж) дією і ін. [В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001]. Проте останнім часом з'явилися відомості про ефективність нового фізичного чинника - поліхроматичного поляризованого світла (ПАЙЛЕР), що створюється апаратами БІОПТРОН [С.А. Гуляр, 1999; 2009; Ю.П. Ліманський, 2000; К.А. Самойлова, 1998, М. Fenyo, 1981]. Зокрема, показано, що використання ПАЙЛЕР-світла при терапії бронхіальної астми дозволяє отримати додатковий лікувальний ефект [А.М. Пілецький, 2003; 2011; Л.В. Кузнєцова, 1999; О.В. Кравченко Л.В. Кузнєцова, 2001; Ю.В. Вороненко і співав., 2008]. Є повідомлення про позитивний лікувальний результат при алергічному риніті, дерматиті, кропив'янці і ін. [С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006; 2011]. Тому для обґрунтування методик лікування алергічних станів впливом оптичного діапазону електромагнітних хвиль та їх адекватного застосування доцільно розглянути механізми дії ПАЙЛЕР-світла і можливості, які з них виходять.

В основі механізму лікувальної дії ПАЙЛЕР-світла (від PILER - Polarized, Incoherent, Low Energy Radiation) лежать позитивні біофізичні ефекти, зумовлені його основними фізичними властивостями:

- **поляризованість:** на відміну від різноспрямованих багаторазово відбитих рухів фотонів звичайного світла, фотони поляризованого упорядковані, односпрямовані та коливаються в рівнобіжних площинах; Ця властивість зумовлює більш високу проникну здатність світлових електромагнітних хвиль у шкіру, її судинні та нервові структури без супутніх ушкоджень;
- **поліхроматичність:** охоплюється повний діапазон видимого та частина інфрачервоного спектра. Ультрафіолетове випромінювання в електромагнітному спектрі ПАЙЛЕР-світла відсутнє, але є можливість отримання УФ в діапазоні від 300 нм;
- **некогерентність:** окремі хвильові діапазони несинхронізовані, не збігаються за фазою та коливаються з ріною частотою;
- **низькоенергетичність:** у широкому електромагнітному діапазоні (видиме світло та частина інфрачервоного випромінювання) кожна з хвиль взаємно не сумується, а підсумкова енергія такого світлового потоку не перевищує енергії окремо взятого діапазону довжин хвиль

Залежно від кольору фільтра світла, що може застосовуватися з апаратом БІОПТРОН (червоний, помаранчевий, жовтий, зелений, блакитний, індиго, фіолетовий), або без основного фільтра, існує можливість отримати поляризоване монохроматичне світло відповідної частини оптичного або ультрафіолетового спектра. Таке світло є лазероподібним, діапазон його частот значно перевищує той, що є лазерів.

Зважаючи на різні довжини хвиль глибина проникнення крізь шкіру окремих компонентів ПАЙЛЕР-світла неоднакова. Найбільшу проникну здатність мають хвилі червоної частини спектра й інфрачервоний діапазон: сумарно до 10-25 мм (при максимальній експозиції) залежно від моделі апарату БІОПТРОН. Одночасно під час дії ПАЙЛЕР-світла на біологічно активну зону (точку акупунктури) як на рецептор, що сприймає електромагнітні хвилі, створюються умови для більш глибокого транспорту їх в організмі. Врахування напівпровідникових властивостей колагену, здатного брати участь у транспорті електромагнітних хвиль, його просторового розташування (уздовж магістральних судин, міжорганних і міжклітинних сполучнотканинних утворень) дозволяє відзначити можливість досягти дистантних системних реакцій у відповідь.

Механізми дії ПАЙЛЕР-світла

Фізичні закономірності. В залежності від шляху проникнення світла (зоровий та крізьшкірний) відбуваються різноманітні процеси, що ґрунтуються на законах фізіологічної оптики та фотобіологічних реакцій. Кінцевим наслідком оптичного шляху світла є створення зорового образу і психоемоційного стану людини. При освітленні шкіри світло проходить крізь неоднорідне середовище, яке обумовлює неоднакове його пропускання, залежне від структури і властивостей тканини, довжини електромагнітної хвилі, її поляризації, а також тривалості впливу. Найбільша оптична прозорість тканин спостерігається в діапазоні електромагнітних хвиль 650-1200 нм, особливо у червоному-інфрачервоному діапазоні (630-950 нм). При цьому фізична глибина їх проникнення крізь світлу шкіру може досягати 120 мм, а для діапазону 450-590 нм – 15-55 мм [Anderson R.R., 1982]. Глибина проникнення випромінення залежить від поглинання його різноманітними тканинами: шкіра, підшкірна клітковина, м'язи поглинають 20-30 %, кістки – біля 50 %, паренхіматозні органи – до 100 % енергії.

При проникненні крізь шкіру світло зазнає процесів відбиття, переломлення, наскрізного проходження, розсіяння і поглинання. Біологічна реакція може виникнути тільки при поглинанні кванта світла (енергії). Фотобіологічний процес складається із засвоювання кванта,

внутрішньомолекулярних процесів обміну енергією (фотофізичні явища), міжмолекулярного переносу енергії, первинного фотохімічного акту, темнових реакцій з участю стабільних фотопродуктів, біохімічних реакцій з їх залученням, загальнофізіологічних відповідей на дію світла. Має значення енергетична характеристика різноманітних довжин електромагнітних хвиль. Енергія поглинутих квантів з її зростанням від інфрачервоного до ультрафіолетового діапазонів перетворюється у біологічних молекулах в енергію коливальних процесів, електронного збудження і дисоціації молекул на тлі їх нагріву.

Біохімічні механізми реагування живої клітини на слабкі поляризовані електромагнітні сигнали полягають у тому, що оптичні ізомери, наприклад молекули амінокислот, під впливом електромагнітних полів змінюють усі властивості, у тому числі і їх просторове розміщення: їх міжатомні зв'язки перекиваються в зовнішніх електромагнітних полях. Властивості оптичних ізомерів трансформуються під дією будь-яких, у тому числі і статичних, асиметричних електричних чи магнітних полів. При цьому змінюється взаємне розташування всіх атомів. Цей ефект не залежить від орієнтації молекули в просторі та визначається тільки знаком і кількістю енергії, яку вона поглинула.

Доведено, що поляризоване світло, діючи на вільні неорієнтовані біологічні молекули, викликає асиметричну електронну емісію в право- та лівообертальних енантіомерах. Ця асиметрія призводить до того, що один з енантіомерів здобуває декілька більшу внутрішню енергію. Експериментально виявлений підсилювальний механізм при дії слабоінтенсивних електромагнітних випромінювань на біологічні об'єкти. Він виявляється у високій ефективності активного транспорту іонів крізь біомембрану. З'ясувалося, що поляризоване світло в 104 рази більш ефективно діє на цей процес у порівнянні з неполяризованим світлом.

Незначні зміни у розташуванні асиметричних центрів біологічних молекул, що виникають під дією поляризованого світла, можуть значно впливати на активність таких складних макромолекул, як ферменти, що створені сотнями амінокислот. Відомо, що ферменти успішно працюють тільки тому, що мають дуже складну просторову структуру. Але найменша геометрична зміна кожної ланки, а також взаємної орієнтації усіх ланок молекули ферменту, призводить до відчутних змін у конфігурації молекули та супроводжується значною трансформацією його каталітичної активності. Цей принцип, що ґрунтується на механізмі алостерії, дає змогу узгоджено діяти численним ферментам, що знаходяться в живих клітинах, забезпечує обмін речовин, і це має вирішальний вплив на результат дії слабких електромагнітних полів на живі організми. Ймовірно, поляризоване світло, прискорюючи утворення

необхідних для організму оптичних ізомерів (хіральних молекул), дозволяє одержувати в надлишку різні фізіологічно активні молекули органічних сполук, а завдяки цьому відбувається прискорення процесів відновлення нормальних функцій організму.

Шляхи трансформації енергії поляризованого світла у фізіологічні відповіді. Світло, як стимул з навколишнього середовища, впливає на керування мозком процесами, що відбуваються у внутрішніх органах. Цікаво, що світло через очі світлорецепторами досягає не тільки центрів зорової системи, але також і гіпоталамуса. Він поєднує інформацію з довкілля і внутрішніх середовищ організму, включає відповідь організму на стрес, регулює роботу імунної системи, функції розмноження, температуру, формує почуття спраги, голоду, емоції, перехід від сну до неспання та навпаки (хронобіологічні процеси). У гіпоталамусі міститься «біологічний годинник», що керує більшістю функцій гіпофіза та вегетативною нервовою системою. Енергія світла, перетворена сітківкою ока, надсилається у вигляді електрохімічних сигналів з гіпоталамуса до органів ендокринної системи - гіпофіза й епіфіза. Епіфіз виконує функції «експонетра» організму і є єдиною ендокринною залозою, що не керується іншими, більш високими нервовими центрами. В епіфізі відбувається перетворення світлових сигналів, сприйнятих сітківкою ока, у сигнали, закодовані змінами рівня утворення гормону мелатоніну, який надходить у кров тоді, коли в сітківку ока не потрапляє світло, бо на світлі його продукція пригнічується. Таким чином, епіфіз за допомогою мелатоніну забезпечує фізіологічний і гормональний зв'язки з електромагнітною складовою навколишнього середовища.

Разом з тим відомо, що фоточутливі клітини наявні не тільки в зоровій системі. Існують види тварин, що розрізняють світло та темряву за допомогою фоточутливих клітин шкіри. Дослідження показали, що меланоцити в клітинній культурі шкіри людини чутливі до світла. Це вказує на їхню участь у регуляції добового ритму. Фоточутливі властивості шкіри як ланки біологічних ритмів також були підтверджені тим, що при змінах ритму «світло/темрява» у мутантних щурів з нерозвиненою зоровою системою спостерігається синхронізація вмісту мелатоніну. Екстраокулярні фоточутливі клітини відіграють важливу роль, інформуючи організм про наявність світла, вимірюючи його інтенсивність і відбираючи визначені довжини хвиль для таких конкретних функцій, як біологічні ритми та поведінкові реакції.

Крім фоточутливих клітин в організмі існують фоточутливі молекули. Як показали нещодавні дослідження, на рівні мембран і усередині клітин існують молекули, що є природними рецепторами – біосенсорами. Під біосенсорами прийнято розуміти датчики, котрі організм

виносить на свою периферію для одержання інформації про процеси, що відбуваються у зовнішньому середовищі. Для живих організмів природні біосенсори — це молекули протеїнів, що вибірково взаємодіють із сигнальними речовинами або зовнішньою енергією. Під впливом різноманітних стимулів відбуваються зміни рівня енергії в клітинах, що перетворюються клітинами в зміни потенціалів на їхніх мембранах, а потім стають сигналами нервової системи, що викликають поведінкові відповіді.

В усіх живих організмах знайдено протеїни, що слугують сенсорами електромагнітних хвиль. Багато з них є ферментами. Серед цих сенсорів виявлені такі екстраокулярні фоторецептори, як протеази - активатори плазмінотена (PAS-протеїни), енергочутливі протеїни теплового шоку (HSP-протеїни), фітохроми тварин. Сенсори електромагнітних хвиль наявні в епідермісі людини, де вони продукуються кератиноцитами, імунними клітинами (Т- і В- лімфоцитами) та фібробластами і підтримують гомеостаз епітелію, а також беруть участь у процесі регенерації шкіри. Вважають, що такі екстраокулярні фоторецептори, як PAS-протеїни, завдяки своїй чутливості до електромагнітних хвиль і гіпоксії, є структурами «системи раннього оповіщення» про будь-яке зниження кількості енергії в клітині, наприклад під час гіпоксії. Ферменти, такі як АТФази мембрани клітин, здатні абсорбувати енергію електромагнітних хвиль визначених частот і амплітуд і використовувати її для виконання хімічної роботи. Ферменти системи дихального ланцюга клітин можуть поглинати енергію найближчого (700-1000 нм) інфрачервоного діапазону. Молекули ферменту лізоциму селективно реагують на енергію інфрачервоного та радіочастотного діапазонів. Взаємодія протеїнів чи протеїнів і ДНК, викликана дією електромагнітних хвиль інфрачервоного й оптичного діапазонів, відбувається завдяки абсорбції енергії і делокалізації електронів.

Мозкові структури, нейроендокринна та всі екстраокулярні фоточуттєві системи є окремими ланками системи управління фізіологічними відповідями на світло. При цьому прояви екстраокулярної фоторецепції спостерігаються в інтегральних центрах мозку, де структури типу епіфіза, гіпоталамуса, гіпофіза і «нюхового» мозку обробляють фотосенсорну інформацію і перетворюють її в фізіологічні відповіді. Світло є обов'язковим компонентом процесів життя, і якщо клітини та структури, котрі мають «внутрішній годинник», втрачають здатність поєднувати інформацію, що несе світло, то органи та системи організму змушені працювати в змінених ритмах, що викликає серйозний стрес.

Звідси очевидно, що енергія електромагнітних хвиль діє на організм як опосередковано (через нервові рецептори шкіри і нервову систему),

так і прямо на всі клітини. Для цього використовується єдина система рецепції та розподілу енергії електромагнітних хвиль в організмі, утворена екстраклітинними і внутрішньоклітинними протеїнами, а також щільними контактами між клітинами.

Гемічні механізми. Внаслідок глибокого проникнення поляризованого світла здійснюється крізьшкірна неінвазивна позитивна фотомодифікація формених елементів крові [К.А. Самойлова, 1998-1999]. Білки плазми крові підвищують свій енергетичний потенціал і, відповідно, відновлюється їх біологічна активність. Зростає її антикоагуляційна активність (антитромбін III), вміст тканинного активатора плазміногену (t-PA), знижується агрегаційна активність тромбоцитів і покращуються реологічні властивості крові. Все це сприяє поліпшенню мікроциркуляції, тромболітичній дії, нормалізації трофіки тканин.

Збільшується тривалість участі еритроцитів у транспорті кисню, підвищується парціальний тиск кисню у крові, причому такий ефект зберігається протягом 24 год після одноразового впливу. Знижується перекисне окиснення ліпідів та підвищується загальна антиоксидантна активність.

У лейкоцитах завдяки описаному вище механізму антиперекисної регенерації мембранної функції та нормалізації енергетичного балансу (накопичення АТФ) підсилюється продукція антитіл, відновлюються рецепторна (стосовно чужорідних агентів) та імунно-медіаторна функції. Збільшується кількість імуноглобулінів М і А, протизапальних цитокінів (IL-10, TGF- β 1), інтерферону γ , факторів росту, антиатерогенних ліпідів, фагоцитарна активність клітинних елементів (моноцити, гранулоцити), пролонгується термін їхнього функціонування. Разом з підвищенням стимулювальної дії ПАЙЛЕР-світла на продукцію IFN- γ відбувається активація клітин імунної системи (моноцитів, макрофагів, натуральних кілерів та Т-лімфоцитів) Одночасно з підвищенням експресії HLA антигенів I і II класів на поверхні клітин різних тканин все це може сприяти підсиленню протівірусного та протипухлинного захисту організму.

Відбувається зростання функції кератиноцитів, ендотеліоцитів та фібробластів, підвищується здатність відновлювати проліферацію та структуру ДНК у пошкоджених аутологічних клітинах. Знижується кількість запальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-12) та циркулюючих імунних комплексів (IC), що сприяє елімінації антигенів, атерогенних ліпідів та глюкози. Механізмом протизапальної дії ПАЙЛЕР-світла є зниження в плазмі крові вмісту запальних цитокінів, запобігання викиду інших чинників запалення (IL-1b и TNF- α) та підвищення кількості протизапальних цитокінів (IL-10, TGF- β 1). Відсутність підвищення у

плазмі IL-4 и IL-1b сприяє використанню ПАЙЛЕР-світла при лікуванні алергічної патології. Зворотна залежність його ефектів від вихідного рівня імунологічних показників свідчить про нормалізувальну дію щодо імунної системи. Зазначені наслідки спостерігаються протягом приблизно доби після одноразової ПАЙЛЕР-аплікації, а також подібні *in vivo* та *in vitro*.

На підставі динаміки вказаних вище антиінфекційних показників, фактора некрозу пухлини (TNF- α), інтерферону (IFN- γ), зростання фагоцитарної активності лейкоцитів, моноцитів, натуральних кілерів (K-562) та відсутності проліферації деяких пухлинних клітин (епідермоїдної карциноми A-431) існує припущення про наявність підсилення профілактичного протипухлинного захисту під впливом ПАЙЛЕР-світла [К.А. Самойлова, 1998-1999].

Істотне значення має відновлення енергетичного балансу багатофункціональних зон (де поруч є кістковий мозок, виличкова залоза, шляхи транспорту електромагнітної енергії та біологічно активні точки), що в першу чергу виснажуються при патологічних процесах. До цих зон належать переважно груднина та крижі. Установлено, що світлові аплікації на ці зони більш ефективні з позиції модифікації імунітету, ніж на інші ділянки тіла [І.Є. Колпаков, 2002]. Таким чином, відбуваються відновлення і стимуляція імунної системи організму, отже, підвищуються антиінфекційні й антивірусні його можливості, місцевий імунітет, розвивається локальний протизапальний ефект.

Ефекти, пов'язані з активними формами кисню. Зареєстровані швидкі зміни біохімічних показників у крові після одноразового впливу ПАЙЛЕР-світла [К.А. Самойлова, 1998-1999]. Вони вважаються наслідком генерації опроміненими ПАЙЛЕР-світлом клітинами активних форм кисню (супероксид аніон, радикал ОН, перекис водню тощо) та оксиду азоту. Згідно з цим поглядом, виникнення таких хімічно активних форм пов'язано з активацією ферментних комплексів НАДФН-оксидази та NO-синтази, котрі локалізуються на мембранах клітин крові. Ці з'єднання сприяють активації транспорту світлових сигналів всередину клітин, а також стимулюють продукцію таких форм іншими клітинами. Каскад утворених таким чином активних форм кисню розглядається як механізм трансляції викликаних світлом змін від невеликої кількості опромінених клітин крові до всього її пулу.

Ефекти прямої дії на клітинні структури. В період проходження поляризованого світла через клітинну мембрану під електромагнітним впливом відбувається зворотна реконфігурація та упорядкування розміщення молекул ліпідів, що мають електрично заряджені полюси, тобто вони «повертаються» на свої місця. При цьому відновлюються

вихідна електрична структура клітинної мембрани й основні її функції - іонний транспорт, підвищується електричний потенціал, відбувається «видужання» ушкоджених ділянок мембрани. З боку органел клітини відзначається підвищення активності мітохондріальних окисних процесів внаслідок прямої доставки квантів енергії до мітохондрій. Таким чином, відновлюється природне тканинне дихання й інактивується переокисний шлях окиснення. Це зумовлює запуск нормального обміну речовин та енергії (зниження дефіциту АТФ), відновлення процесу передачі інформації з ДНК, що забезпечує нормалізацію регенеративного процесу та реабілітацію повноцінної участі клітини у роботі відповідної структури (органу) [Самойлова 1998, 1999].

На дермальному рівні у капілярах, по яким на мінімальній швидкості просуваються клітинні елементи крові, відбуваються процеси регенерації, подібні вищеописаним. Зокрема, для без'ядерних еритроцитів відновлення цілісності мембрани буде означати підвищення її осмотичної стійкості та більш тривалий термін існування, що призводить до поліпшення транспорту кисню в організмі [С.А. Гуляр, 1999; К.А. Самойлова, 1998]. Стимулюються тромбоцитарні функції та реологічні властивості, тобто поліпшується згортання крові при відсутності підвищення її в'язкості. Поліпшується мікроциркуляція внаслідок зниження в'язкості крові, зменшується міжклітинне набрякання, полегшується лімфовідтік. Що стосується формених елементів «білої» крові, то наслідком відновлення їхньої функції є посилення фагоцитарної активності, зростання продукції імуноглобулінів, фактора некрозу пухлини тощо. Збільшується кількість Т- і В-лімфоцитів, що свідчить про посилення місцевого та системного імунітету. Необхідно також врахувати, що «біостимульовані» в такий спосіб клітинні елементи крові розносяться її течією по організму, і це призводить до генералізації імуностимульовального ефекту (після обробки ПАЙЛЕР-світлом більше ніж 3 % циркулюючої крові) [К.А. Самойлова, 1999]. Одночасно відбувається регенерація функції багатьох структур, розташованих у дермі (нервові закінчення, потові та сальні залози, волосяні цибулини тощо).

Шкіра - екстраокулярна фоторецептивна структура. Саме в шкірі, котра надзвичайно багата нервовими волокнами та закінченнями, починається трансформація зовнішніх електромагнітних полів оптичного діапазону в сигнали, що викликають фізіологічні відповіді. У шкірі існують глибокі та поверхневі нервові сплетення, від яких відокремлюються численні нервові гілочки, що утворюють нові сплетення з гілочками до волосяних фолікулів, сальних і потових залоз, м'язів і судин. Особливо багато в шкірі чутливих нервів, що мають чи вільні нервові закінчення, чи спеціальні кінцеві нервові структури. Вважають,

що вони сприймають почуття болю. Кінцеві нервові утворення мають складну структуру, що вказує на спеціалізоване сприйняття кожним типом нервового закінчення визначеного виду подразнення. Найбільша кількість нервових закінчень усіх типів лежить у дермі та у нижніх шарах епідермісу; у підшкірній клітковині їх менше.

Епідерміс містить кубоподібні клітини, що розташовуються на базальній мембрані, яка розділяє епідерміс і дерму. Над ними знаходяться кератиноцити на різному ступені диференціювання. Крім них у епідермісі зустрічаються три види клітин. Найбільш поширені меланоцити, які здійснюють синтез і секрецію меланіну, клітини Лангерганса, що належать імунній системі, а також рецептори Меркеля, котрі відповідають за тактильну чутливість шкіри. Розміщуючись біля самої поверхні шкіри, рецептори Меркеля мають вигляд вільних нервових закінчень, розташовані вони між клітинами епідермісу. Рецептори Меркеля у відповідь на кожну стимуляцію, у тому числі і на стимуляцію шкіри світлом, викидають низку гормонів і гормоноподібних речовин (ендорфінів і енкефалінів), що впливають на настрій, активують клітини імунної системи, які регулюють тонус судин, обмін кальцію. При помірних подразненнях у зонах скупчення рецепторів Меркеля ця периферична секреція гормонів і гормоноподібних речовин здійснює значну стимуляцію всього організму. У шкірі, виділяючись з різних сенсорних закінчень, також присутні численні гормони, пептиди і нейротрансмітери та значно розповсюджені в ЦНС речовина Р, пептиди, що відносяться до гена кальцитоніну, вазоактивний інтестинальний поліпептид, нейропептид Y, нейрокінін і нейротензин А, де вони можуть відігравати роль нейромедіаторів. Усі ці сполуки можуть активувати рецептори мембран клітин шкіри, а також волокон соматичних і вегетативних нервів.

Ще один з можливих механізмів екстраокулярної фоторецепції пов'язують із хронобіологічними фоторецепторами крові. Висунуто гіпотезу про те, що фоторецепторами можуть бути половинки молекул гемму і пігменти, котрі містяться в крові та жовчі. Ця модель гуморальної фототрансдукції припускає, що такі пігменти крові ссавців, як гемоглобін і білірубін, беруть участь у циркадних ритмах, викликаних світлом [Н.М. Langevin, J.A. Yandow, 2002].

У 1998 р. було виявлено новий факт екстраокулярної фототрансдукції - процесу, що перетворює поодинокий фізичний «мікроскопічний» вплив квантів світла на екстраокулярні фотосенсорні молекули шкіри людини, і далі їхні відповіді в «макроскопічні» сигнали. Виявилось, що яскрава світлова експозиція шкіри підколінної ямки викликає зрушення фаз у ритмах температури тіла і секреції мелатоніну епіфізом в умовах, коли цілком виключався вплив світла крізь очі [Н.М.

Langevin, J.A. Yandow, 2002]. Цей ефект можна пояснити лише тим, що в підколінній ямці локалізується одна з найбільш ефективних точок акупунктури V-40 (вэй чжун), котра має загальносистемну регуляторну й анальгетичну дію.

Результати спеціальних досліджень дозволяють стверджувати, що точки акупунктури виконують функції екстраокулярних фоторецептивних структур і є рецепторною частиною функціональної системи регуляції електромагнітного балансу, яка забезпечує взаємодію організму з зовнішніми електромагнітними хвилями [С.А. Гуляр, Ю.П. Лиманский, 2003]. Отримано об'єктивні докази ефективності пригнічення болю поляризованим світлом апарата БІОПТРОН за допомогою впливу на специфічні протибольові точки акупунктури чи безпосередньо на осередок болю, при цьому анальгезія становила 50 %. Виявлено, що найбільш ефективно ослаблення тонічного та гострого болю виникало при дії саме поляризованого поліхроматичного (білого) чи монохроматичного (кольорового) світла на точки акупунктури, у той час, як таке ж саме, але неполяризоване монохроматичне світло, викликало лише слабке (недостовірне) пригнічення болю. Неполяризоване біле світло взагалі не впливало на больовий поріг, що характеризує чутливість до гострого болю.

Оскільки на прикладі описаної анальгетичної реакції доведена можливість впливу поляризованим світлом на будь-яку точку акупунктури з лікувальною метою, розглянемо більш детально це явище. Як відомо, точки акупунктури та меридіани, що їх з'єднують, мають особливі електричні властивості в порівнянні з навколишньою шкірою. Так, у точках акупунктури виявлені локальні максимуми провідності, які перевищують у 10–100 разів цей показник для шкіри, що оточує. Суха шкіра в центрі точки акупунктури має опір лише близько 10 кОм, тоді як у навколишній шкірі він сягає 3 мОм. Доведено, що низькоомні точки шкіри знаходяться у насиченій водою сполучній тканині, мають чіткі кордони та займають тривимірний простір округлої чи овальної форми з діаметром від одного до десяти міліметрів.

Меридіани мають властивості ліній електричної передачі. Шкіра над ними і самі вони мають значно нижчий електричний імпеданс у порівнянні з навколишньою шкірою. Дермальний шар шкіри заповнений широкими жмутками колагенових і ретикулінових волокон, що орієнтовані у різних напрямках і їм притаманні ультраструктурні властивості. Вважають, що меридіани утворюють струмопровідну систему з повздовжніх ланцюжків електрично заряджених колагенових волокон, що оточені водою сполучної тканини. Міграція електричних зарядів (особливо іонів натрію та хлору) уздовж інтерстиціальних просторів є субстратом «енергетичного струму» меридіанів.

Напрямок руху електромагнітного сигналу в меридіанах визначається концентраційними градієнтами вільних іонів у інтерстиціальній рідині, що рухаються від вищого електричного потенціалу до нижчого. Встановлено, що в кожній парі меридіанів, які йдуть один за одним, існує різниця потенціалів, котра підтримується міграцією іонів у сполучній тканині уздовж екстравакулярних і екстралімфатичних просторів [С. Ionescu-Tirgoviste, S. Pruna, 1990]. Сполучна тканина, морфологічно поєднуючи органи і тканини переплетенням макромолекул, створеними як рівнобіжні структури тонких гнучких ниток, нині функціонально розглядається як комунікаційна мережа, що розподіляє та вирівнює електромагнітні поля й електричні струми між різними частинами тіла й усередині кожної його частини через колагенові та інші типи сполучнотканинних волокон.

Сполучна тканина має певні ознаки кристалічності, що дає змогу розглядати її молекули як гнучкі кристали з п'єзоелектричними властивостями, тобто із здатністю генерувати електричні струми під впливом деформації і тиску. Електричні струми, що виникають, поширюються по тілу уздовж меридіанів, а, прибуваючи до клітин специфічних органів, завдяки зворотному п'єзоелектричному ефекту, перетворюються в хімічну чи механічну енергію, необхідну для відновлення нормальної функції на молекулярному та клітинному рівнях. Існує думка, що матеріальною основою меридіанів є рідкі кристали, котрі знаходяться у відносно нестабільному стані (холестеричній фазі), дуже чутливі до різних фізичних впливів і складові невідомої раніше фізіологічної системи [М.-W. Ho, D.P. Knight, 1998, H.M. Langevin, J.A. Yandow, 2002].

Величини локальних максимумів провідності точок акупунктури часто корелюють зі станами хвороби і здоров'я, при цьому провідність корелює з фізіологічними і патофізіологічними змінами в організмі. У точках акупунктури виявлені інтенсивні метаболічні процеси, які супроводжуються посиленням поглинанням кисню та підвищеним інфрачервоним випромінюванням. У межах більшості точок акупунктури знайдені високі концентрації нейротрансмітерів і гормонів, а поза межами цих точок і меридіанів їхній вміст значно менший. У точках акупунктури та меридіанах істотно вища концентрація іонів кальцію, що відіграє роль вторинного посередника та міжклітинного передавача, втягнутого в різні фізіологічні функції поза точками акупунктури і поза меридіанами. Встановлено, що зміни концентрації іонів кальцію можуть бути викликані електричним, механічним чи лазерним чинником, а також хімічними подразниками, і швидко поширюються крізь щільні з'єднання на інші клітини. При видаленні іонів кальцію з точки акупунктури виникає блокада лікувального ефекту, що припускає

важливу їхню роль в голковколюванні. Терапевтичні ефекти так само можуть бути досягнуті розмаїттям подразників точок акупунктури, включаючи лазер, механічну й електричну стимуляцію.

Поширення електромагнітної енергії по меридіанах підтверджується дослідженнями, які показали, що в шкірі людини існують світлопровідні ділянки, що збігаються з проекціями на шкірі меридіанів, у яких ефект провідності світла виникає тільки тоді, коли його джерело (промінь світла з волоконно-оптичного джгута) установлювалося на дистальні точки акупунктури, що знаходяться на меридіані [S. Pankratov, 1991]. У точках акупунктури, розташованих по ходу меридіанів були виявлені коливання електромагнітного випромінювання, близького за спектром до видимого світла, а його інтенсивність пов'язана з рівнем активності. Деякі електричні характеристики точок акупунктури, котрі розташовані на меридіанах, подібні до транзисторних діодів. Це стало підставою вважати, що вони мають напівпровідникові властивості, а тіло людини може генерувати та сприймати електромагнітні хвилі.

Згідно з даними літератури [J.M. Helms, 1995], система точок акупунктури та меридіанів, що має загальну анатомічну основу у вигляді рідкокристалічної безперервної мережі «континуума», утвореної колагеном і шарами структурованих молекул води, забезпечує односторонню провідність ними протонів. Це дає можливість усім частинам організму швидко взаємодіяти і функціонувати як когерентне ціле.

Конкретним проявом загальної реакції на аплікацію ПАЙЛЕР-світла є участь системи сполучної тканини в транспорті електромагнітної енергії. Наявність колагенових структур у кожному органі зумовлює доставку електромагнітної енергії до зон, що потерпають від її дефіциту. У цьому процесі беруть участь нервові структури, біофізичні і біохімічні реакції, є внесок зв'язаної води і стереоізометрії молекул. Це все поєднується у окрему функціональну систему регуляції електромагнітного балансу організму [С.О. Гуляр, Ю.П. Лиманський, 2003]. Біологічний ефект визначається розвитком резонансів і флуктуацій електричних потенціалів у молекулярних і клітинних структурах з наступною зміною їхнього функціонального стану. У випадку дії електромагнітними хвилями біологічно адекватного діапазону (оптичного, як у ПАЙЛЕР-світла), відбувається ліквідація їхньої нестачі, забезпечується участь у регуляції вісцеральними системами, підтримується електромагнітний баланс організму. Доведено, що при больових синдромах можна простежити весь ланцюжок реакцій, що виникають, включаючи рецептори електромагнітних хвиль (точки акупунктури), протибольові структури центральної нервової системи (опіодна) і кінцевий протибольовий ефект [С.О. Гуляр, Ю.П. Лиманський, 2003; Ю.П. Лиманський, З.А. Тамаро-

ва, С.О. Гуляр, 2000; 2003]. Аналогічні взаємини мають клінічне підтвердження при зональній терапії розладів дихальної, серцевосудинної системи, бронхіальної астми тощо [О.В. Біякова, 2006; І.Є. Колпаков, 2002; О.В. Кравченко, Л.В. Кузнєцова, 1999; А.М. Пілецький, 2003; 2011; О.А. Цодікова, 2006].

Механізм локального світлотерапевтичного ефекту можна описати на прикладі дії поляризованого світла на осередок болю. На противагу неполяризованому світлу, воно має високу здатність активувати антиноцицептивні системи мозку одночасно з корекцією процесу запалення. Відомо, що для хемогенного запалення характерне виділення безлічі медіаторів запалення, зокрема брадикініну та гістаміну, що стимулюють ноцицептивні волокна. Вони спричиняють судинорозширювальну дію, розвиток набряку, збільшення проникності базальних мембран шкіри, підвищення інтенсивності обміну речовин (приблизно на одну третину), зниження рН у вогнищі запалення до 5,3, збільшення осмотичного тиску, концентрації іонів калію, натрію, хлору (приблизно в 1,5 раза). Виявлено, що при цьому відбувається зниження електричного опору шкіри. Цей факт дозволяє припускати, що ділянка шкіри поза точкою акупунктури, яка змінена внаслідок хемогенного запалення, набуває властивостей точки акупунктури і здатність активувати ендогенні протибольові системи. У практиці акупунктури такі позаакупунктурні зони, що виникли в результаті патологічного процесу, використовуються для ефективного пригнічення болю.

Отримані дані показують, що шкіра людини та ссавців має не притаманні зоровій системі фоторецептивні молекули і клітини (екстраокулярні фоторецептори), що пов'язані з нервовими клітинами (у тому числі і мозку) і здатні вмикати складні функції організму під дією поляризованого світла поза зоровою системою. Ці факти дозволяють стверджувати, що взаємодія енергії упорядкованих (поляризованих) чи неупорядкованих (природних) електромагнітних хвиль оптичного діапазону з біологічними молекулами на тих рівнях організму, яких вона здатна досягти поза органом зору, наприклад зі шкірою, є дуже важливим фактором для оптимальної роботи його функціональних систем.

Таким чином, біологічна дія поляризованого світла проявляється на молекулярному, клітинному, системному й міжсистемному рівнях. Виходячи з перерахованих механізмів дії ПАЙЛЕР-світла, можна охарактеризувати загальну формулу методу БІОПТРОН-світлотерапія: це місцевий чи системний вплив поляризованими електромагнітними хвилями біологічно необхідного (сонячного) діапазону з використанням рецепторних або сенсорних воріт і транспортуючого сполучотка-

нинного каркасу для доставки електромагнітної енергії в регуляторні системи або зони, що потерпають від її дефіциту чи дисбалансу. Лікувальний ефект зумовлений виникненням і реабілітацією належної інтенсивності резонансного відгуку молекулярних структур, що мають спорідненість до сонячних електромагнітних коливань у діапазоні 480-3400 нм.

З накопиченого на теперішній час експериментально-клінічного досвіду випливає, що ПАЙЛЕР-світло апарата БІОПТРОН забезпечує такі лікувальні і біостимулювальні ефекти в поліхроматичному варіанті: імуностимулювальний (місцевий і системний), антиалергічний, знеболювальний (гострий, тонічний і вісцеральний біль), регенеративно-проліферувальний, протизапальний, протинабряковий, метаболічний, вазоактивний, антиспастичний, антигіпоксичний (місцевий), підсилювальний місцеву дію препаратів. При застосуванні монохроматичних світлових комбінацій додатково досягаються системні знеболювальний, антистресорний, загальностимулювальний, регулювальний баланс обміну речовин і коригувальний емоційний стан. У випадку роботи з апаратом БІОПТРОН без фільтрів довгохвильове ультрафіолетове випромінювання (320-400 нм) надає додатковий місцевий бактерицидний, меланінстворювальний, імуностимулювальний, фотосенсибілізаційний ефекти. При загальній дії на великі ділянки шкіри таке випромінювання сприяє створенню вітаміну D3, підвищенню опірності організму щодо інфекцій, стримує поширення акне та стимулює гемопоєз [М. Курик, 2003; В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001; Д.Н. Чичкан, 2005].

Клінічні докази антиалергічної ефективності ПАЙЛЕР-світла

Клініко-експериментальне вивчення впливу ПАЙЛЕР-світла на плин бронхіальної астми дозволило отримати низку доказів можливості досягнення позитивного лікувального результату [Л.В. Кузнецова і співавт., 1999; О.В. Кравченко, 2002; А.М. Пілецький, 2003; 2011; І.Є. Колпаков, 2002, С.О. Гуляр, 2009]. Авторами застосована концепція зональної терапії з урахуванням наявності функціональної системи регуляції електромагнітного балансу [С.О. Гуляр, Лиманський, 2003]. Лікування ПАЙЛЕР-світлом здійснювалося одночасно з застосуванням базисних фармакологічних препаратів – імудон, бронхомунал, хілак-форте та ін.

Дослідження показали, що у хворих на бронхіальну астму з ускладненнями в верхніх дихальних шляхах виникають значні зміни в системному, локальному імунітеті, цитокіновому статусі та інтерферогенезі. Виявлено дисбаланс показників імунної системи, що виражається в підвищенні вмісту основного та специфічного IgE, зменшенням кількості

та функціональної активності CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, зменшенні імунорегуляторного індексу, зниження виходу гістаміну з базофілів периферійної крові індукованого бактеріальними алергенами, зниженням показників поглинаючої активності нейтрофільних гранулоцитів та альвеолярних макрофагів, високим вмістом ФНП- α , IL-1 α , IL-4 в сироватці крові та зниження вмісту ІФН- γ . Виявлено, що коефіцієнт кореляції був прямо пропорційний між вмістом в сироватці крові ІФН- γ , ФНП- α , IL-1 α . Імуноотропна терапія вакциною імудон в комплексі з ПАЙЛЕР-світлом здатна підвищувати кількість Т-лімфоцитів (з $47,5 \pm 1,2\%$ до $56,7 \pm 1,9\%$ при нормі $61,4 \pm 0,8\%$) та їх функціональну активність в реакції бластної трансформації на неспецифічні мітогени: ЛМ (з $15,9 \pm 1,2$ і.с. до $25,1 \pm 1,2$ і.с. при нормі $26,7 \pm 2,1$ і.с.) та Кон-А в концентрації 20 мкг/мл (з $3,2 \pm 0,1$ і.с. до $5,1 \pm 0,2$ і.с.), що залежить від дози препарату та індивідуальної чутливості імунокомпетентних клітин хворого на нього. Одночасно знижувався вихід гістаміну з базофілів периферійної крові, індукованого бактеріальними алергенами з $50,4 \pm 5,6\%$ до $15,1 \pm 1,2\%$, значно зменшується кількість основного IgE (з $91,4 \pm 8,3$ Кє/л до $21,3 \pm 9,1$ Кє/л та специфічного IgE, а також відзначається тенденція до нормалізації IgA (з $0,9 \pm 0,2$ Кє/л до $1,4 \pm 0,9$ Кє/л).

В результаті лікування ПАЙЛЕР-світлом в комплексі з імуновакциною імудон на тлі традиційної терапії нормалізувалися показники поглинаючої активності нейтрофільних гранулоцитів та альвеолярних макрофагів, а також киснево-залежного механізму фагоцитозу (НСТ-тест).

У всіх хворих на бронхіальну астму з ускладненнями в верхніх дихальних шляхах, яким було проведено лікування імудоном та ПАЙЛЕР-світлом, порівняльно з контрольною групою, доведено підвищення ефективності цієї терапії: у $38,0\%$ – на відмінно, у $46,0\%$ – добре, у $14,0\%$ – задовільно і тільки у $3,0\%$ – без ефекту, а через 6-12 міс відповідно $74,1$; $12,1$; $6,9\%$. Це склало 85% загального позитивного результату в порівнянні з контролем і сприяло скороченню строків перебування в стаціонарі на 25% та покращенню якості життя хворого на 75% .

Застосування ПАЙЛЕР-світла у комплексній терапії з бронхомуналом хворих на бронхіальну астму також сприяє нормалізації імунологічної реактивності організму (табл. 2). Це видно з підвищення кількості Т-лімфоцитів, нормалізації співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів, наявності непрямих свідчень зниження активності Th-2-складової імунної системи, що вказує на нормалізацію рівня IL-4 у сироватці крові. Відновлення рівня сироваткового ФНП- α – одного з чинників, котрий дестабілізує опасисту клітину, може розглядатися як позитивний ефект лікування ПАЙЛЕР-світлом. Зберігається високий рівень спонтанної продукції IL-1 α , можливо, у відповідь на

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

тривале надходження алергенів. Ці дані свідчать про те, що наявність ПАЙЛЕР-світла в комплексному лікуванні захворювання приводить до скорочення строків перебування хворих у стаціонарі.

Таблиця 2.

Стан В-ланки імунітету у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування (M±m)

Групи обстежених осіб	CD20+, %	IgG, %	IgE, Кг/л
Контрольна група (n=20)	15,9±3,2	11,4±0,9	26,3±1,5
Аплікація ПАЙЛЕР-світлом (n=38)			
до лікування	18,4±1,2	15,9±0,7*	60,4±2,1*
після лікування	16,2±1,1	12,4±0,5**	28,1±1,8**
Терапія бронхомуналом (n=29)			
до лікування	18,1±0,9	15,7±0,5*	63,5±1,9*
після лікування	17,1±0,1	14,2±0,1	56,4±2,1
Терапія бронхомуналом и ПАЙЛЕР-світлом (n=35)			
до лікування	18,7±0,8	15,5±0,4*	59,3±2,3*
після лікування	16,1±0,5**	11,9±0,2**	30,1±2,9**
Базисне лікування (n=35)			
до лікування	18,5±0,4	16,1±0,3*	64,8±2,7*
після лікування	17,9±0,5	15,1±0,2**	49,4±2,5**

Примітка: * - достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в осіб контрольної групи (P<0,05).

** - достовірність у порівнянні з даними до лікування (P<0,05).

Отримані дані про позитивний вплив ПАЙЛЕР-світла в комплексі з хілак-форте щодо нормалізації ейкозотриєнової, олеїнової та лінолевої жирних кислот, що підвищує ефективність лікування на 25%. Це важливо при супутніх розладах функції шлунково-кишкового тракту, зокрема при дисбактеріозі.

Таким чином на теперішній час існують докази про те, що лікування ПАЙЛЕР-світлом в комплексі з іншими імуноотропними препаратами є позитивним, оскільки сприяє відновленню імунологічних показників та зниженню алергічних реакцій. Завдяки нормалізації функцій клітинної мембрани, активації регенеративних процесів та поліпшенню енергообміну в тканинах, поляризоване світло має переваги щодо ліквідації алергічного, імунодефіцитного та гіпоксичного станів. Тому показаннями для застосування ПАЙЛЕР-світла є такі алергічні захворювання, як бронхіальна астма, алергічний риніт, алергічний дерматит, атопічний дерматит, медикаментозна алергія, інсектна алергія, синдром хронічної втоми.

Принципи лікування ПАЙЛЕР-світлом

Для клінічного результату істотне значення мають специфічні особливості дії різних довжин електромагнітних хвиль сонячного діапазону. Наприклад, довгохвильове та середньохвильове ультрафіолетове опромінення сприяють еритемостворювальному й імуномодулювальному ефектам, утворенню вітаміну D3 та обміну інших жиророзчинних вітамінів, а короткохвильове - спричинює істотний бактерицидний і бактериостатичний впливи.

Специфічні властивості мають оптичний діапазон (видиме світло) і його компоненти: червоний – відомий як загальний стимулятор, блакитний - як седативний чинник. Особливості впливу інфрачервоного компонента полягають у його знеболювальній, трофікорегенераторній і протизапальній дії.

Однак саме наявність поляризованості визначає високу біологічну активність світла, зумовлену значною проникною здатністю, та розширену біотропну дію, хоча його специфічність пов'язана з довжиною хвилі. Цим зумовлений досить широкий спектр фізіологічних і клінічних ефектів ПАЙЛЕР-світла - протизапальний, гіпосенсибілізувальний, знеболювальний, імуномодулювальний, детоксикаційний тощо.

Фізіотерапевтичні можливості ПАЙЛЕР-світла полягають у його впливі на органонеспецифічні й органоспецифічні процеси. Застосування ПАЙЛЕР-світла для корекції органонеспецифічних процесів (алергія, біль, загоєння, запалення тощо) дозволяє підвищувати можливості фізіологічного захисту організму в цілому. Тому воно доцільне при таких синдромах: набряковому, дискінетичному (спастичному), дисекреторному, дисгормональному (зниження інкреторної функції), дисциркуляторному, алергічному (іmunні порушення), гіперсимпатикотонічному, метаболічних порушень (інтоксикаційному), гіпотрофічному, обструктивному, астеничному, невротичному, функціональної недостатності органів (у стадії компенсації) [В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001; С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006]. Останнім часом отримані дані про наявність лікувального ефекту при органоспецифічних процесах, зокрема при захворюваннях органів дихання, кровообігу, центральної та периферичної нервової системи, травного тракту, сечовидільної, статеві й ендокринної систем тощо. Клінічно ефективно профілактичне застосування ПАЙЛЕР-світла при загрозах вірусних епідемій та сезонних простудних захворювань.

Лікування поляризованим світлом може здійснюватися в трьох напрямках: як монотерапія, для потенціювання інших методів лікування (медикаментозного, дієтичного, психотерапевтичного, фізичними й електромагнітними факторами, масажу, ЛФК тощо), та для підсилення дії

самого ПАЙЛЕР-світла (тими самими методами). Наприклад, у домашніх умовах частіше застосовується монотерапія, тоді як в амбулаторних і стаціонарних - зазначені вище шляхи підсилення лікувального ефекту.

При розгляді можливості поєднання ПАЙЛЕР-світла з іншими фізіотерапевтичними методами і режимами враховується кілька варіантів.

1. Поєднання впливу ПАЙЛЕР-світла та фізіотерапевтичних методів на одну зону. У цьому випадку можливе застосування гальванізації, електрофорезу, діадинамічних і синусоїдальних струмів, короткоімпульсної електроанальгезії, електростимуляції, ультразвуку, віброакустичного впливу.

2. При впливі на різні зони в один день показане використання гальванізації, електрофорезу, електросну, діадинамічних і синусоїдально-модульованих струмів, короткоімпульсної анальгезії, електростимуляції, дарсонвалізації, індуктотермії, електричного поля УВЧ, ультрафіолетового опромінення, бальнеотерапії.

3. Режим впливу на одну зону в різні дні сумісний з більшістю фізіотерапевтичних методів.

Загальні принципи ПАЙЛЕР-світлотерапії, як одного з напрямків фізіотерапії, залишаються традиційними. Необхідно враховувати, що цей чинник є менш пошкоджувальним, тому курс лікування може бути значно розширений, а в осінньо-зимовий період показане систематичне застосування подовжених експозицій для зняття дефіциту сонячного впливу та зменшення депресивних розладів.

Важливий індивідуальний підхід, що полягає в складанні схем лікування захворювань, властивих конкретному пацієнту. Доцільний одночасний вплив на всі ланки патогенезу захворювання, спрямований на зворотну еволюцію патологічного процесу, на різні механізми фізіологічного захисту організму (вироблення лізоциму, інтерферону, Си-оксидази, на мобілізацію симпатoadреналової, антиоксидантної, протизгортальної, стреслімітуючої, детоксикаційної систем, на становлення фізіологічних реакцій адаптації), на механізми саногенезу (реституцію, репарацію, компенсацію, імунітет).

Оцінка динаміки і спрямованості реакцій у відповідь на вплив ПАЙЛЕР-світла здійснюється за конкретними функціональними показниками та тестами інтегрального призначення.

При лікуванні хронічних патологічних процесів, відновлювальному лікуванні хворих із значними алергічними ушкодженнями шкіри ефективні світлові аплікації на вушні раковини, точки акупунктури широкого призначення і стопи (по черзі на передню, середню та задню зони).

У кожному випадку необхідний глибокий аналіз патогенезу конкретного захворювання. Наприклад, при наявності локального алергічно-

запального процесу на початку його клінічних проявів (свербіж, біль, гіперемія, набряклість) спостерігаються трофічні порушення через розлади макро- та мікроциркуляції. У даному випадку показаний прямий вплив на патологічне вогнище. У цілому застосування ПАЙЛЕР-світла завжди показане як фізичний чинник, що потенціює, при реабілітації та продовженні лікування.

Оцінка ефективності проведеної терапії ПАЙЛЕР-світлом у осіб із хронічними захворюваннями чи гострою патологією може бути здійснена на підставі двох груп критеріїв – прямих клінічних і додаткових (інструментальних) даних [С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006; 2011]. Наприклад, при захворюваннях органів дихання критеріями першої групи може бути названо зниження частоти скарг на загальну слабкість, швидку стомлюваність, задишку при фізичних навантаженнях, зменшення ступеня виразності та завзятості кашльового чи спастичного синдрому, секрету зі слизових оболонок, усунення і зниження проявів інтоксикації, частоти і тривалості нападів бронхіальної астми, зміни температурної реакції (від субфебрильної, підвищеної чи високої температури до нормальної), зменшення періоду наявності ненормальних аускультативних змін у легенях, зниження частоти загострень, середньої тривалості рецидиву, збільшення тривалості періоду ремісії (при хронічних і рецидивних захворюваннях бронхів і легень). До другої групи критеріїв належать: поліпшення прохідності бронхіального дерева на різних рівнях, усунення чи зниження бронхіальної гіперреактивності (за даними спірографічного і/чи пневмотахографічного дослідження вентиляційної здатності легень); зниження інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення в сироватці крові, еритроцитах, конденсаті видихуваного повітря, поліпшення чи нормалізація результатів рентгенологічного дослідження грудної клітки, поліпшення чи нормалізація гемограми, біохімічних і імунологічних показників крові.

Додаткові фізичні чинники, що зменшують алергенне навантаження

Ефективність лікування алергічних станів ПАЙЛЕР-світлом може бути підсилена застосуванням додаткових пристроїв, що поліпшують індивідуальне екологічне середовище. До таких апаратів належать очищувачі повітря Therapy Air та Therapy Air Ion, водяний фільтр зворотного осмосу Aqueena, пароочищувач TUTTOLUXO 6S (виробництво ZEPTEK GROUP, Швейцарія) (рис. 3-5). Одночасне використання їх можливостей сприяє зменшенню надходження пилу, алергенів та мікроорганізмів до легень, та запобіганню потрапляння розчинених чи домішкових хімічно активних речовин, що є у воді, до шлунку.



Рис. 3. Анатому Therapy Air та Therapy Air Ion



Рис. 4. Апарат TUTTOLUXO



Рис. 5. Апарат Aqueena

Апарат Therapy Air призначений для очищення дихального середовища замкнених житлових приміщень та для нейтралізації запахів. Завдяки наявності чотирьох ступенів очищення досягається усунення з вдихуваного повітря механічних забруднень (1-а ступінь: пил, мікропаразити тощо), знешкодження мікроорганізмів (2-а ступінь), активне поглинання хімічно активних та органічних складових та запахів (3-я ступінь) та ароматизаційне доочищення повітря, що виходить з апарату (4-а ступінь). Апарат Therapy Air Ion має ще кращі можливості для очищення повітря завдяки наявності більш розгалуженій технології. Видалення забруднень досягається на шести ступенях, які послідовно усувають з вдихуваного повітря пилові аерозолі, дими, бактерії, в т.ч. легіонеллу, плісняву, органічні домішки, мікропаразитів, алергени тощо та додатково насичують очищене повітря негативними іонами в концентраціях, що не перевищують санітарну норму.

Це дозволяє забезпечити відсутність шкідливих домішок, зокрема алергенів, під час вдиху і потрапляння їх до трахеї та альвеол. Більш того, при тривалому перебуванні у такому очищеному повітрі виникає можливість зниження пилового навантаження на мерехтливий епітелій дихальних шляхів та евакуації забруднень, що накопичилися. Це веде до зменшення умов, які сприяють скороченню бронхіальних м'язів і звуженню просвіту бронхів. Завдяки цьому покращується надходження кисню до альвеоло-капілярного бар'єру та елімінація вуглекислого газу з крові, тобто оптимізується баланс транспорту респіраторних газів у легенях.

Очищувач поверхні від бруду, що в'ївся, особливо у важкодоступних місцях, одночасно обробляє зону очищення паром і високою температурою. Струмінь гарячого пару з апарату TUTTOLUXO забезпечує безконтактне видалення забруднень та дезінфекцію. Крім того, апарат дає можливість сухого очищення у режимі потужного звичайного або водяного пилососа. Це сприяє зменшенню у приміщенні та в одязі таких домішок, що не можуть бути повністю видаленими апаратом Therapy Air. Додаткове очищення меблів, ковдр тощо та дезодорування повітря сприяє покращенню чистоти повітряного середовища. Нарешті апарат має професійну парову праску, яка покращує загальногігієнічний стан одягу (зменшує вміст пилу, алергенів, дезодорує та дезінфікує). Додатково існує можливість ароматотерапії і зволоження кімнатного повітря. Всі ці можливості сприяють зменшенню впливу фізичних, хімічних та біологічних чинників, що формують алергічні стани.

Зменшення вмісту хімічно активних та алергізуючих домішок у питній воді досягається застосуванням багатоступінчастого фільтру

Аqueena. Він має 5 ступенів очистки питної води. На першому поліпропіленовому затримуються тверді, нерозчинні та колоїдні частинки розміром більше 20 мікрон, на другому – більше 5 мікрон, далі активоване гранульоване вугілля поглинає хлор, хлорорганічні та органічні сполуки. На четвертому застосовується зворотньо-осмотична мембрана з порами розміром біля 0,0001 мікрона, крізь яку під тиском можуть проникати лише молекули води (95-98 % інших молекул залишається перед мембраною і змиваються струменем води). На п'ятому ступені пресоване активоване вугілля додатково доочищує воду від газів та запахів. Таким чином створюються умови захисту шлунково-кишкового тракту від потрапляння в нього забруднень, що викликають алергічні стани.

Технології, підсилюючі вплив ПАЙЛЕР-світла, застосовуються одночасно, тобто паралельно з його зональним застосуванням доцільно мати чисте вдихуване повітря та вживати „зворотньо-осмотичну» воду.

Методика ПАЙЛЕР-світлотерапії

Як правило, світлові аплікації на відповідні ділянки тіла без чи в сполученні з препаратом ОКСИСПРЕЙ застосовуються один-два рази на добу. У випадках гострих алергічних проявів на шкірі та слизових оболонках можливе застосування ПАЙЛЕР-світла кожні 2-3 год. Шкіра (рана) має бути очищена від жирових нашарувань і залишків попередніх зовнішніх препаратів. Промінь світла спрямовується під кутом, приблизно 90о до освітлювальної поверхні шкіри, при цьому він має утримуватися непорушно над обраною ділянкою протягом рекомендованої експозиції. Відстань до шкіри залежно від моделі апарату БІОПТРОН і лікувальної мети складає 1-5-10-15-100 см. У разі необхідності охоплення більш великих зон дозволяється застосовувати кругові або продовжні повільні рухи з відповідним збільшенням загальної експозиції. Надвенна обробка крові виконується в ділянці ліктьового згибу.

Тривалість конкретного сеансу становить 4-6-8-10 хв, вона може бути збільшена до 15-30 хв при потребі використання переважно інфрачервоного спектру для прогріву глибоких структур, наприклад глибоко розташованих м'язів, суглобів тощо. Курс лікування триває протягом часу, який потрібен для отримання позитивного результату. Його тривалість залежить від виду розладів, їх локалізації, швидкості репаративних процесів й індивідуальної фоточутливості і становить від одного до декількох тижнів чи місяців, а також без часових обмежень (наприклад для профілактики осінньо-зимової захворюваності). Після закінчення сеансу на ділянці, що освітлювалася, можна застосовувати

лікувальні креми, косметичні та фітотерапевтичні препаратів на натуральній основі. Особливості режиму світлотерапії залежать від моделі застосовуваного апарата.

Препарат ОКСИСПРЕЙ являє собою пересичений під підвищеним тиском розчин кисню в дистильованій воді. Вміст кисню збільшений до 500 % у порівнянні зі звичайною концентрацією кисню у воді, тобто в порівнянні з 5 мг/л (водопровідна вода) містить близько 27 мг/л. Витиснення газу і води з балона здійснює стиснутий кисень.

Потрібно взяти до уваги, що нормалізувальний або лікувальний ефект світлових аплікацій, які здійснюються з використанням біологічно активних зон (точок акупунктури), є кумулятивним і підвищується із збільшенням кількості процедур і курсів лікування.

Протипоказання для лікування ПАЙЛЕР-світлом

Оскільки ПАЙЛЕР-світло являє собою біологічно активний низькоінтенсивний потік електромагнітних хвиль оптичного діапазону (наближений до сонячного), у якому вилучені ультрафіолетова та значна частина інфрачервоної складової, то протипоказання в основному пов'язані з особливостями конкретних патологічних процесів. До таких обмежень відносяться: деякі захворювання щитоподібної залози (підгострий тиреоїдит, тиреотоксичний зоб, стан після операції з приводу карциноми) і надниркових залоз, злоякісні пухлини шкіри та крові, гострі хірургічні захворювання (перитоніт, проривна виразка шлунка, гострий апендицит, гострий гнійний холецистит, заворот кишок, защемлена грижа, перекручена кіста яєчника), гостре гнійне запалення з флуктуацією, гострий тромбофлебіт, значна кровотеча. При сухотах протипоказаннями є прогресуючі форми, кровохаркання і легенева кровотеча. Варто уникати прямого світіння з короткої відстані в очі, застосовувати світлові впливи при діабетичній ретинопатії та схильності до крововиливів у око (гемофтальм). У чутливих до світла осіб небажана світлотерапія в сполученні з засобами фотосенсибілізації (креми для засмаги). У пацієнтів із судорожними станами (епілепсія) перші сеанси доцільно проводити під наглядом.

У випадку застосування ультрафіолетової частини спектра (апарати БІОПТРОН-компакт або БІОПТРОН-ПРО-1 зі знятим штатним фільтром) необхідно враховувати наявність додаткових протипоказань, які існують для УФ-опромінення. Зокрема, це захворювання, котрі супроводжуються печінковою та нирковою недостатністю, артеріальна гіпертензія III ступеня, недостатність кровообігу II-III ступенів, активна форма туберкульозу, системний червоний вовчак, малярія, підвищена чутливість до ультрафіолетових променів.

Лікувальне застосування ПАЙЛЕР-світла

Немедикаментозна терапія алергічних станів застосовується як моно-, допоміжна та замісна терапія у випадку непереносності лікувальних препаратів. З урахуванням етапів лікування та етіопатогенетичного варіанту захворювання використовують різноманітні фізичні чинники, голкорексфлекс- та психотерапію, перебування на курортах та соляних печерах, кінезотерапію та ЛФК, тренування та зміну режиму дихання, фіто- та дієтотерапію тощо. Світлотерапія належить до фізичних чинників, що впливають на біологічно активні зони, і цей вплив може бути застосований з лікувальною метою [О.В. Біякова, 2006; С.А. Гуляр, 1999; Ю.П. Лиманський, С.О. Гуляр, 2000; С.А. Гуляр, Ю.П. Лиманський, З.А. Тамарова, 2004; С.О. Гуляр, А.Л. Косаківський, 2006; О.В. Кравченко, 2002; Л.В. Кузнецова і співав., 2000; А.М. Пілецький, 2003; О.А. Цодікова, 2006].

ПАЙЛЕР-світло з метою лікування алергічних станів застосовується бронхіальній астмі, алергічному риніті, алергічному дерматиті, атопічному дерматиті, контактному дерматиті, медикаментозній алергії, кропив'янці, професійній екземі, інсектній алергії, синдромі хронічної втоми тощо.

Для лікування алергічних станів вісцеральних органів, в першу чергу респіраторних (бронхіальної астми), доцільний вплив на дихальний контур та рефлексогенні зони центрального та периферичного нервового апарата. У випадках алергічних проявів поверхневих структур переважно застосовується місцеве лікування у комбінації з впливом на зони, що дають системний ефект. Як правило, терапія ПАЙЛЕР-світлом має поєднуватися зі всебічним базовим лікуванням основного захворювання [В.Н. Сокрут, В.Н. Казаков, 2001]. Для розширення терапевтичних можливостей поляризованого світла застосовуються не тільки його поліхроматичний варіант (стандартне світло апарата БІОПТРОН), але і комбінація ПАЙЛЕР-світла з УФ компонентом. Така методика застосовується для додаткової подразнювальної дії на біологічно активні зони (точки акупунктури). Монохроматичне поляризоване світло рекомендується для отримання більш прецизійного ефекту, переважно за рахунок більш адекватного резонансного відгуку відповідних біологічних структур. Враховується, що червоний і помаранчевий кольори доцільно аплікувати у випадку атрофічних та дегенеративних процесів, а синій та блакитний – при запальних та гіперактивних станах. Нейтральні кольори бажано застосовувати у випадках нестабільних (дістонічних) станів та супутніх проявах інших захворювань. Крім того, існують окремі схеми застосування комбінованого впливу на точки акупункту-

ри, сегментарні та пропріо-вісцеральні зони в поєднанні з вживанням антиалергічних сумішей ефірних олій [С.А. Гуляр, 1999; 2009]

Синдром запальних явищ при бронхіальній астмі зі значними набряковим та гіперсекреторним компонентами лікується впливом ПАЙЛЕР-світла (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на дихальні шляхи, грудну клітку (паравертебрально Th2-Th8 білатерально між лопатками), ступні, зони ліктвових та підколінних ямок, сонного та пахового трикутників. Використання рефлексотерапевтичних зон (точок акупунктури) дозволяє приєднати їх лікувальні можливості, що шляхом курсової терапії може надати додаткові лікувальні можливості. В цьому випадку доцільне застосування апарата БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (табл. 3, рис. 6). Такі курси лікування доцільно проводити також навесні та восени з протирецидивною метою.

Таблиця 3.

Лікувальні зони (білатеральний вплив) для аплікацій ПАЙЛЕР-світла при бронхіальній астмі (запальні явища)

№ сеанса	Точки акупунктури	
1	GI 4 + RP 6	
2	P 7 + V 12 + E 36	
3	P 1 + P 5 + V 13	
4	GI 10 + P 1 + J 17 (непарна)	
5	TR 5 + IG 15 + V 14	
6	GI 11 + V 17 + V 41	
7	P 9 + R 26 + P 5	
8	E 36 + P 6 + VG 22 (непарна)	
9	R 24 + E 15 + P 2	
10	V 47 + R 3	

Рис. 6. Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом запальних явищ при бронхіальній астмі (у дужках зазначені номери сеансів)

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

При дискінетичному (бронхообструктивному) синдромі впливають ПАЙЛЕР-світлом (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на грудну клітку (паравертебрально Th3-Th12 білатерально між лопатками), проекцію наднирників (Th10-L1), ділянки шиї (симпатичні ганглії та синокаротидна зона) та гомілки (за ходом сідничного нерва). Така терапія буде більш ефективною у хворих, які не мають проявів блокади бета-рецепторів. Лікування з використанням точок акупунктури можна застосовувати як для ліквідації приступу, так і для курсового лікування у поєднанні з медикаментозною терапією або без неї. Під час гострих приступів задухи впливають на 1-2 місцеві (сегментарні) точки і на 1-2 дистантні точки (кінцівки). В цьому випадку доцільне застосування апарата БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (табл. 4, рис. 7).

Таблиця 4.

Лікувальні зони (білатеральний вплив) для аплікацій ПАЙЛЕР-світла при бронхіальній астмі (бронхообструктивний синдром)

№ сеанса	Точки акупунктури	
1	GI 4 + RP 6	
2	V 12 + V 13	
3	P 7 + E 9 + F 3	
4	GI 4 + F 2	
5	RP 6 + VG 17 (непарна) + P 5	
6	E 36 + P 9 + R 27	
7	V 11 + V 47	
8	V 12 + V 46 + VB 21	
9	GI 11 + E 17 + VG 18 (непарна)	
10	GI 11 + E 14 + R 24	
11	R 3 + E 40 + VG 21 (непарна)	
12	GI 4 + F 2	

Рис. 7. Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом бронхообструктивного синдрому при бронхіальній астмі (білатеральний вплив): у дужках зазначені номери сеансів

При синдромі (алергічному) імунних порушень при бронхіальній астмі застосовують світлові аплікації (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на дихальні шляхи, нижню третину груднини, наднирники та бітемпоральні ділянки. Стабілізація порушень у системі імунітету, зменшення вираженості аутоімунних процесів та підвищення адаптивних можливостей організму досягається впливом ПАЙЛЕР-світла на точки акупунктури за методичними підходами, вказаними вище. Використовуються апарати БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (табл. 5, рис. 8).

Таблиця 5.

Лікувальні зони (білатеральний вплив) для аплікацій ПАЙЛЕР-світла при бронхіальній астмі (синдром імунних порушень)

№ сеанса	Точки акупунктури
1	GI-4
2	P 7 + V 13
3	RP 6 + VG 14 (непарна) + V 25
4	GI 11 + F 2
5	P 5 + RP 6
6	F 3 + F 14
7	P 7 + VG 14 (непарна)
8	GI 4 + V 25
9	F 2 + R 1
10	GI 11 + RP 6

Рис. 8. Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом синдрому імунних порушень при бронхіальній астмі (білатеральний вплив): у дужках зазначені номери сеансів

Прояви астено-невротичного синдрому зменшують трансцеребральними ПАЙЛЕР-впливами (лобно-потилична, потилична, лобно-соскоподібна, трансорбітальна, бітемпоральна ділянки), аплікаціями

на задню поверхню шиї та передпліччя по ходу серединного нерву та гомілка по ходу сідничного нерву (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1). Одночасно застосовуються аплікації ПАЙЛЕР-світла на точки акупунктури за методичними підходами, вказаними вище. Використовуються апарати БІОПТРОН-компакт у поліхроматичному варіанті ПАЙЛЕР-світла з експозицією 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (табл. 6, рис. 9).

Таблиця 6.

Лікувальні зони (білатеральний вплив) для аплікацій ПАЙЛЕР-світла при бронхіальній астмі (астено-невротичний синдром)

№ сеанса	Точки акупунктури
1	C 7 + RP 6
2	VG 20 (непарна) + F 2
3	IG 5 + V 27
4	MC 7 + F 3
5	C 3 + V 15
6	MC 8 + V 14
7	VG 20 (непарна) + F 3
8	MC 9 + E 36
9	MC 7 + F 2

Рис. 9. Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом астено-невротичного синдрому при бронхіальній астмі (білатеральний вплив): у дужках зазначені номери сеансів

Синдром емфіземи легень та дихальної недостатності потребує впливу (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на дихальні шляхи, м'язи грудної клітки, діафрагму. При застосуванні впливу на точки акупунктури (апарат БІОПТРОН-компакт) доцільні збільшені експозиції або менші дистанції, що забезпечує краще їх прогрівання. Типова експозиція складає 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (табл. 7, рис. 10).

Таблиця 7.

Лікувальні зони (білатеральний вплив) для аплікацій ПАЙЛЕР-світла при бронхіальній астмі (синдром емфіземи легень)

№ сеанса	Точки акупунктури
1	P 7 + P 1 + E 36
2	R 7 + V 23
3	P 9 + V 13
4	RP 2 + V 20
5	GI 4 + VG 14 (непарна) + F 3
6	P 9 + RP 5 + V 11
7	E 40 + E 15
8	RP 4 + VG 17 (непарна)
9	R 7 + V 18
10	P 9 + E 36

Рис. 10. Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом синдрому емфіземи легень і дихальної недостатності при бронхіальній астмі (білатеральний вплив): у дужках зазначені номери сеансів

При синдромі серцевої недостатності („серцевої астми») впливають ПАЙЛЕР-світлом (апарати БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1) на передсерцеву ділянку, грудну клітку паравертебрально (Th3-Th5) та кінцівки. При застосуванні впливу на точки акупунктури (апарат БІОПТРОН-компакт) доцільні збільшені експозиції або менші дистанції, що забезпечує краще їх прогрівання. Типова експозиція складає 10 хв на одну точку. Бажана терапія одночасно на всі точки декількома апаратами (табл. 8, рис. 11).

Таблиця 8.

Лікувальні зони (білатеральний вплив) для аплікацій ПАЙЛЕР-світла при бронхіальній астмі (синдром серцевої недостатності)

№ сеанса	Точки акупунктури
1	P 7 + V 23
2	P 9 + RP 3
3	C 9 + V 15 + VG 15 (непарна)
4	F 2 + E 36
5	R 10 + R 4
6	P 7 + V 13
7	F 8 + MC 8
8	C 9 + V 15
9	R 2 + V 23 + VG 14 (непарна)
10	P 9 + V 13 + R 7

Рис. 11. Схема лікування ПАЙЛЕР-світлом синдрому серцевої недостатності при бронхіальній астмі (білатеральний вплив): У дужках зазначені номери сеансів

Оскільки бронхіальна астма проходить на тлі зниженої реактивності організму та прихованої надниркової недостатності, важливо застосування чинників, що мають протизапальну та антистресорну дію. Це досягається адаптаційною терапією малими дозами фізичних чинників, зокрема ПАЙЛЕР-світлом (табл. 9).

Алергічні захворювання шкіри (алергічний, атопічний, контактний дерматит, медикаментозна алергія, кропив'янка та професійна екзема) мають в своїй основі перекручені імунні реакції або вплив екзогенних алергенів. Лікування ПАЙЛЕР-світлом переважно місцеве двічі на день тривалістю по 10-15 хв на одну зону упродовж двох тижнів (табл. 9). Застосовуються переважно «холодні» тони монохроматичного поляризованого світла (БІОПТРОН-кольоротерапія). Важливо перебувати в атмосфері очищеного повітря та вживати воду високої очистки («зворотно-осмотичну»).

Алергічний риніт – інтермітуюче або постійне запалення слизової оболонки носа, його раковин та пазух, зумовлене дією алергенів. ПАЙЛЕР-світло впливає на такі назальні симптоми, як набряк, закладеність, свербіж та гіперсекреція. На тлі загального рекомендується місцеве і системне лікування ПАЙЛЕР-світлом (краще апарат БІОПТРОН-2 або БІОПТРОН-ПРО-1). Мова йде про щоденні світлові аплікації на груднину та проекції коренів легень для стимуляції функціональної активності ендогенних імунотропних гормонів. Апарат БІОПТРОН-компакт застосовується для місцевих аплікацій світла переважно на зони перенісся та носових порожнин (табл. 9).

Особливе місце займають імунодефіцитні стани, які є наслідком важких захворювань, впливу радіації або ретровірусної інфекції і які потребують комплексної терапії. Оскільки експериментально доведена нормалізувальна дія ПАЙЛЕР-світла на переважну більшість імунних показників [С.О. Гуляр, А.Л. Косаківський, 2006; 2011; О.В. Кравченко, 2002; Л.В. Кузнецова і співав., 2000; А.М. Пілецький, 2003; О.А. Цодікова, 2006; І.Є. Колпаков, 2002; О.І. Краснослободский, 2002; С.О. Гуляр, 2009], доцільність його застосування в цьому випадку є високою. Лікувальна дія поляризованого світла зумовлена поєднанням ефектів, що виникають внаслідок його місцевого впливу на капілярну кров, клітинні елементи тканин, тимус та кістковий мозок, а також дистантної активації точок акупунктури загально тонізуючої дії.

Таким чином, комплексні дослідження механізмів дії ПАЙЛЕР-світла та його клінічної ефективності довели антиалергічну спроможність поляризованих полі- і монохроматичних електромагнітних хвиль оптично-інфрачервоного діапазону. Отримання прямих експериментальних доказів впливу ПАЙЛЕР-світла на точки акупунктури надає можливість впливати на стан вісцеральних систем та коригувати алергічні синдроми. Це суттєво розширило межі практичного застосування цього фізичного чинника з урахуванням його неінвазивності та біологічної адекватності.

Можливість рецепторного сприйняття електромагнітних хвиль оптичного діапазону зумовлює низку біологічних ефектів і терапевтичних впливів, котрі лише останнім часом отримали патологічне обґрунтування. Це дозволяє більш свідомо планувати як лікувальну стратегію, так і пошук нових методик комплексної медичної допомоги при алергічних станах.

Розробка нових методичних підходів особливо важлива для хворих з хронічними, імунодефіцитними, гемічними, онкологічними та іншими виснажувальними захворюваннями, а також для профілактики епідемічної та поточної патології, з урахуванням потенціальної можливості ПАЙЛЕР-світла щодо інших методів фізіотерапії.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Таблиця 9. Методики загальної БІОПТРОН-ПАЙДЕР-світлотерапії алергічних та суміжних захворювань (апарат БІОПТРОН-компакт) [С.О. Гуляр, А.Л. Косаковський, 2006, 2011]

№	Захворювання, стани	Зони аплікацій світла	Тривалість сеансу, хв на кожну зону	Застосування ОКСИ-СПРЕЮ	Кількість сеансів на день	Тривалість курсу лікування (мінімальна)
1	Аденоїдні вегетатції	Перенісся, порожнина носа, ротоглотка	10+10+10	Так (ротова порожнина)	2	15-20 днів
2	Алергічний дерматит	Зона ураження	14+6 (блакитний)	Так (зона ураження)	2	2 тиж
3	Алергічний риніт	Перенісся, зони кореня легень, тимуса, поперекового трикутника	10+10+10+10	Ні	2-3	2 тиж
4	Алергія шкіри обличчя	Зона ураження, підщелепні лімфовузли, груднина	6+10+10	Так	2-3	10-12 днів
5	Атопічний дерматит (діатез)	Зона ураження, паравертебральні зони шийно-грудного відділу хребта, попереку та крижів, груднина	(8)+(8-10)+(8-10)+(8-10)+10	Так (зона ураження)	1-2	10-12 днів
6	Бронхіт	Центр груднини, перенісся, поруч і ліворуч між лопатками і хребтом	20+10+10+10	Так (ротова порожнина)	2-4	15-20 днів
7	Бронхіальна астма	Центр груднини, перенісся, поруч і ліворуч між лопатками та хребтом, плечові суглоби (у поєднанні з бронхолітичними та імуномодулювальними препаратами). Див. також табл. 3-8	20+10+10+10+10+10	Так (ротова порожнина)	1-2 (між приступами)	15-20 днів
8	Гайморит гострий (катаральний і ексудативний)	Порожнина носа, проекція гайморових пазух, проекція підщелепних лімфовузлів	6+10 (з кожного боку) +10 (з кожного боку)	Так (проекція гайморових пазух)	2	10-12 днів
9	Гайморит хронічний (ексудативний)	Порожнина носа, проекція гайморових пазух, верхній відділ груднини	6+10+10 (з кожного боку)	Так	2	10-15 днів

10	Грип, гостре респіраторне захворювання	Перенісся, ротова порожнина, носогубний трикутник, центр груднини, праворуч і ліворуч між лопатками і хребтом, проєкція 7-го шийного хребця, під нижньою щелепою праворуч і ліворуч, зовнішня поверхня променево-зап'ястного суглоба	10+10+10+20+10+10+10+10+10+10	Так (ротова порожнина)	2-4	7-10 дів
11	Дерматит, включаючи фотодерматит і екзему	Зона ураження	(8-10)	Так (зона ураження)	2	2-14 дів
12	Імунодефіцитний стан	Центр груднини, крижі, стопа праворуч і ліворуч: передня, середня та задня третина	20+20+2+2+2+2+2+2	Ні	2	2-3 міс (систематично)
13	Інсектна алергія		Зони ураження та поперекового трикутника	10+...+15	Так (зона ураження)	2
14	Кропивниця	Зона ураження, ліктьова ямка, підколінна ямка, нгтові фаланги усіх пальців кисті	(4-6)+10+10+10	Так (зона ураження)	2-3	4-6 дів
15	Ларингіт алергічний	Перенісся, передня частина підлошви стопи, нгтові фаланги 4-го пальця кисті, ліктьова ямка, паравертбрально на рівні 3-го грудного хребця	10+10+10+10+10+10	Ні	2-3	10-14 дів
16	Ларингіт гострий	Проєкція горлани, підлошви нг	10+10 (по 5 з кожної сторони)	Так (ротова порожнина)	1-2	7-10 дів
17	Медикаментозна алергія	Зони ураження та поперекового трикутника	10+...+10	Так (зона ураження)	2	3 тиж
18	Пневмонія	Центр груднини, перенісся, праворуч і ліворуч між лопатками та хребтом (паравертбрально), задньо-бокові зони грудної клітини, основа 2-ї п'ясткової кістки руки праворуч та ліворуч	(8-10)+(6-8)+(8-10)+(8-10)+10	Ні	2	15-20 дів

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

19	Подразнення шкіри внаслідок макіяжу (губи, повіки, брови)	Зона подразнення	(6-8)	Так	2	2-3 доби
20	Риніт гострий (вірусний чи алергічний)	Перенісся, порожнина носа, проекція верхньощелепних пазух	10+6+10+10	Ні	2	7-10 діб
21	Риніт хронічний (атрофічний)	Порожнина носа, проекція верхньощелепних пазух, порожнина рота (носоглотка), верхній відділ груднини	10+10+10+6+10	Так (ротова порожнина)	2	14-20 діб
22	Сезонний катаральний риніт	Перенісся, носоглотка, гайморові порожнини, центр груднини	10+10+10+20	Ні	2	7-10 діб
23	Синдром хронічної втоми	Груднина, передня, середня та задня зони стопи (праворуч і ліворуч)	10+2+2+2	Ні	2	30 діб
24	Тонзиліт гострий (ангіна)	Ротоглотка (тубус-приставка), проекція щелепних лімфовузлів, праворуч і зліва	6+6+10+10	Так (ротова порожнина)	2	7-10 діб
25	Тонзиліт хронічний	Ротоглотка (тубус-приставка), проекція щелепних лімфовузлів, верхній відділ груднини	6+6+10+10+10	Так (ротова порожнина)	1-2	10-12 діб
26	Укуси комах	Зона ураження	10	Так	2-4	3-5 діб
	Дихальна система: алергічні та запальні захворювання дихальних шляхів	Потилиця, скроні, груднина та парастернально-підключичні зони праворуч і ліворуч, передня поверхня живота, міжлопаткова паравертебрально нижче		Ні	1-2	14 діб

27	в тому числі ЛОР-органів (додаткові зони)	лопаток та попереку, передня верхня плеча та передпліччя, ліктьовий суглоб ззаду та зовні, основна 1-ї і 2-ї п'ясткової кістки руки праворуч та ліворуч, долонна поверхня зап'ястя, тильна поверхня долоні, під коліном, 4 см зовні від бутристісті великогомілкової кістки, зовнішня верхня третина гомілки, внутрішня та зовнішня нижня третина гомілки, внутрішня частина стопи	10 хв на зону (по 6 розміщених на різних рівнях зон на сеанс). Залежно від діагнозу застосовуються варіанти основної схеми або схема повністю			
28	Захворювання шкіри (додаткові зони)	Потилиця низу, скроні, верхня частина груднини, реберні дуги, пупок та нижче пупка, надлопаткові зони праворуч і ліворуч, міжлопатками, паравентрально на живота, паравентрально попереку, ліктьовий суглоб спереду і ззаду, долонна поверхня зап'ястя, тильна поверхня долоні, основа 2-ї п'ясткової кістки руки праворуч та ліворуч, колінний суглоб спереду, ззаду, зовні та зсередини, задня середня третина гомілки, внутрішня нижня третина гомілки, внутрішня частина стопи	10 хв на зону (по 6 розміщених на різних рівнях зон на сеанс). Залежно від діагнозу застосовуються варіанти основної схеми або схема повністю	Ні	1-2	14 діб

Примітки:

1. Для захворювань з торпідним перебігом, з елементами виснаження, імунодефіцитних станів тощо додатково рекомендуються двохвилинні світлові аплікації на передню, середню і задню частину правої та лівої стопи, центр долонної поверхні та вухну раковину.
2. Для апаратів з широким променем (БІОТРОН-ПРО, БІОТРОН-2) режими світлотерапії встановлюються з урахуванням збільшення площі ділянки аплікації та питомої експозиції.
3. Цифрами в дужках позначені варіанти експозиції у хв залежно від віку чи особливостей процесу
4. Послідовність цифр експозиції відповідає послідовності лікувальних зон
5. Для одночасного впливу на біологічно активні зони доцільно використання одночасно декількох апаратів БІОТРОН-компакт
6. Для зменшення алергенного навантаження доцільно застосовувати апарати для очищення повітря, приміщення, одягу та води (Thegaru Air, TUTTOLUXO, Aqueena)

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Які фізичні властивості світла апаратів БІОПТРОН?

- A. Поляризація, поліхроматичність, висока енергія
- B. Поляризація, поліхроматичність, некогерентність, низька енергія
- C. Поляризація, монохромність, некогерентність, висока енергія
- D. Жодне з вище перерахованих.

2. Спектр світла апаратів БІОПТРОН містить:

- A. УФ-випромінення і видиме світло
- B. Видиме світло і частина інфрачервоного спектру
- C. УФ-випромінення і рентгенівське випромінення

3. Який діапазон довжин хвиль містить світло апаратів БІОПТРОН?

- A. 250 – 3400 нм
- B. 480 – 3400 нм
- C. 400 – 2000 нм

4. Як треба розуміти поняття «поляризоване світло»?

- A. Електромагнітні хвилі рухаються у паралельних площинах
- B. Електромагнітні хвилі однакового кольору
- C. Електромагнітні хвилі фільтруються у однакову довжину хвиль

5. Чим відрізняється світло апаратів БІОПТРОН від сонячного світла?

- A. Світло апаратів БІОПТРОН має фізичні особливості, які сприяють біонормалізувальному ефекту
- B. Світло апаратів БІОПТРОН та сонця однакове
- C. Світло апаратів БІОПТРОН – це профільзоване сонячне світло, що має аналогічну сонцю дію

6. Світло апаратів БІОПТРОН впливає декількома механізмами:

- A. Впливає на структури кліток і плазму крові
- B. Має місцевий на гемічний ефекти
- C. Одночасно діють місцевий, гемічний механізми та активуються точки акупунктури

7. У яких галузях медицини показано застосування світла апаратів БІОПТРОН ?

- A. Загоєння ран і лікування болю
- B. Терапія захворювань крові
- C. У всіх галузях медицини
- D. Алергологія
- E. Онкологія
- F. Дерматологія

8. Покази до застосування БІОПТРОН-світлотерапії:

- A. Трофічні виразки
- B. Бородавки
- C. Опіки
- D. Ліпоми
- E. Атопічний дерматит

9. Покази до застосування БІОПТРОН-світлотерапії:

- A. Зменшення болю при артритах, забоях
- B. Герпес простий та оперізувальний
- C. Тільки акне, псоріаз та герпес
- D. Вітиліго

10. Чи можна застосовувати БІОПТРОН-світлотерапію при захворюваннях дітей та новонароджених?

- A. Так
- B. Ні

11. Яка рекомендується тривалість одного сеансу?

- A. Не обмежена
- B. 2 хв
- C. Приблизно від 4 до 10 хв

12. Яких особливостей методики необхідно притримуватись під час світлотерапії?

- А. Відстань 10 см, кут між променем світла та поверхнею шкіри 90°
- В. Відстань і кут променя світла не мають значення
- С. Відстань 25 см, кут між променем світла та поверхнею шкіри 45°

13. Чим відрізняються три апарати: БІОПТРОН-компакт, БІОПТРОН-ПРО-1 і БІОПТРОН-2?

- А. Вони випромінюють абсолютно різні види світла
- В. Вони відрізняються тільки дизайном, лікування і розмір ділянок впливу однакові
- С. Вони відрізняються дизайном і розміром ділянок впливу (діаметр фільтра апарату БІОПТРОН-компакт – 4 см; БІОПТРОН-ПРО-1 – 11 см; БІОПТРОН-2 - 15 см. Крім того, вивірюване світло ідентичне.

14. Хто може використовувати БІОПТРОН-світлотерапію? Користувачі у домашніх умовах чи медичні спеціалісти у лікувальних закладах?

- А. І ті, і інші. Світлотерапевтичні апарати БІОПТРОН є універсальними рішеннями для кожного конкретного випадку – як для медичних спеціалістів, так і для приватних користувачів у домашніх умовах
- В. Тільки медичні спеціалісти
- С. Тільки приватні користувачі у домашніх умовах

15. Що таке препарат «Оксіспрей»?

- А. Цей продукт призначений для загального вживання із санітарною метою
- В. Це медичний препарат, призначений, головним чином, для загоєння ран та поліпшення стану шкіри
- С. Це косметичний засіб, що насичує шкіру чистою вологою і киснем

16. Що таке БІОПТРОН-колортерапія?

- A. Це психоемоційна методика для відпочинку
- B. Вона не належить до асортименту продукції «BIOPTRON AG»
- C. Це використання монохроматичного поляризованого світла з лікувальною метою

17. Чим відрізняється БІОПТРОН-колортерапія від лазеротерапії?

- A. Це ідентичні методики
- B. Деякі кольорові фільтри (червоний) працюють як лазери
- C. Асортимент з семи кольорових фільтрів створює значно ширші можливості, ніж лазери

18. Які наслідки порівняння БІОПТРОН-світло-колортерапії з світловою фізіотерапією?

- A. БІОПТРОН-світло-колортерапія може замінити лазеротерапію
- B. БІОПТРОН-світло-колортерапія може замінити лазеротерапію та соллюкстерапію
- C. БІОПТРОН-світло-колортерапія може замінити лазеротерапію, соллюкстерапію, терапію ближнім УФ-світлом та діодним світлом

19. Очищувачі повітря Therapy Air і Therapy Air Ion відрізняються один від одного:

- A. Кількістю ступенів очистки
- B. Наявністю ароматотерапії
- C. Не відрізняються
- D. Розміром фільтровальних отворів

20. Мембрана очищувача питної води Aqueena затримує частинки розміром

- A. 20 мікрон
- B. 0,00001 мікрон
- C. 5 мікрон

21. Очищувач TuttoLuxe зменшує забрудненість алергенами

- A. З допомогою пари
- B. Шляхом гладіння праскою
- C. Шляхом всмоктування водяним пилососом
- D. Парою, праскою та пилососом

Вірні відповіді на питання:

1 B, 2 B, 3B, 4 A, 5 A, 6 C, 7 ADF, 8 ACE, 9 AB, 10 A, 11 C, 12 A, 13 C,
14 A, 15 B, 16 C, 17 C, 18 C, 19 AB, 20 B, 21 D

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вороненко Ю.В., Кузнецова Л.В., Пухлик Б.М., Гуляр С.О. та ін. Алергологія (підручник).- Київ.- 2008.- 366 с.
2. Біякова О.В. Квантово-медикаментозна корекція вазорегуляторних, гемодинамічних та імунних порушень у хворих на хронічний гломерулонефрит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- К., 2006.-22 с.
3. Гуляр С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов // БИОПТРОН: Теория, клиника, перспективы: Материалы юбил. конф. – К.: Цептер. – 1999. – С. 6-21.
4. Гуляр С.А. БИОПТРОН-цветотерапия. Руководство.- Киев: Цептер, 1999.- 104 с.
5. Гуляр С.А. Медико-физиологическое обоснование необходимости светотерапии в Украине (по данным регионального анкетного скрининга) // Антология светотерапии. Медицинские БИОПТРОН-технологии (теория, клиника, перспективы) / Сборн. научн. трудов (науч. ред.- проф. С.А. Гуляр).- Киев: Изд-во Ин-та физиол. им. А.А. Богомольца НАН Украины, 2009. – С. 112-121.
6. Гуляр С.А. (Гл. ред). Антология светотерапии. Медицинские БИОПТРОН-технологии (теория, клиника, перспективы) // Сборн. научн. трудов.- Киев: Изд-во Ин-та физиол. им. А.А. Богомольца НАН Украины.- Киев, 2009. - 1024 с.
7. Гуляр С.А. Акценты светотерапии / Сборн. аннотаций научн. трудов.- Минск-Киев: Изд-во ЦЕПТЕР, 2010. – 93 с.
8. Гуляр С. О., Лиманський Ю. П. Функціональна система регуляції електромагнітного балансу організму: механізми первинної рецепції електромагнітних хвиль оптичного діапазону // Фізіол. журн. - 2003. – 49, № 2. – С. 35-44.

9. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. Боль и цвет. Киев-Донецк: Биосвет, 2004.- 122 с.
10. Гуляр С. О., Косаковський А.Л. Застосування БІОПТРОН-ПАЙЛЕР-світла в медицині.- Київ: ІФБ НАН України, КМАПО МОЗ України, 2006.- 152 с.
11. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. Колортерапия боли: лечение болевых синдромов цветным поляризованным светом.- Киев: ИФБ НАНУ.- 2007.- 128 с.
12. Гуляр С. А., Косаковский А.Л. Применение БИОПТРОН-ПАЙЛЕР-света в медицине.- Киев: ИФБ НАН Украины, НМАПО МЗ Украины, 2011.- 256 с.
13. Жеваго Н.А., Самойлова К.А. Иммунологические аспекты действия полихроматического (видимого и ИК) поляризованного света // Иммунология Урала.- 2005.- 1, № 4.- С. 128-129.
14. Колпаков И.Е. Состояние функциональной системы дыхания у детей с радиационным воздействием вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- К., 2002.- 30 с.
15. Кравченко О.В. Вплив поляризованого світла на імунний і цитокіновий статус хворих на бронхіальну астму на фоні імунотерапії бронхомуналом // Фізіол. ж.- 2002.- 48, № 3.- С. 87-94.
16. Краснослободський О.І. Хірургічні гнійно-септичні ускладнення у хворих на наркоманію: Автореф... канд. медичних наук.- Тернопіль, 2002.-17 с.
17. Кузнецова Л.В., Чугунова Л.В., Брюзгіна Т.С., Володіна А.Г., Осіпова Л.С., Грішило П.В., Кірілюк О.О., Урядова А.В. Жирнокислотний спектр ліпідів поту у хворих на бронхіальну астму під впливом комплексного лікування карболозою та поляризованого поліхроматичного світла // Матер. юбил. Науч-практ. конф., посв. 5-летию деят. Цептер-Интернациональ в Украине. - Киев: Цептер. – 1999. - С. 73-77.
18. Кузнецова Л.В., Кравченко Е.В. Иммунный и цитокиновый статус больных бронхиальной астмой на фоне светотерапии и иммунотерапии бронхомуналом // Антология светотерапии. Медицинские БИОПТРОН-технологии (теория, клиника, перспективы) / Сборн. научн. трудов.- Киев: Изд-во Ин-та физиол. им. А.А. Богомольца НАН Украины, 2009.- С. 524-531.
19. Курик М. Людина й ультрафіолет.- К.: Рада, 2003.- 127 с.
20. Лиманський Ю.П., Тамарова З.А., Гуляр С.О., Бідков Е.Г. Дослідження анальгетичної дії поляризованого світла на точки акупунктури // Фізіол. журн.- 2000. – 46, № 6.- С. 105-111.
21. Лиманський Ю.П., Тамарова З.А., Гуляр С.О. Пригнічення вісцерального болю дією низькоінтенсивного поляризованого світла на протибольові точки акупунктури // Фізіол. журн.- 2003. – 49, № 5.- С. 43-51.
22. Пілецький А.М. Імунотропна терапія хворих на бронхіальну астму з ускладненнями в верхніх дихальних шляхах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- К., 2003.-17 с.

23. Пілецький А.М. Вивчення порушень імунного статусу у хворих на бронхіальну астму з синдромом хронічної втоми та розробка способів системної та локальної імуномодуляції в комплексній терапії: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Донецьк, 2011.-39 с.
24. Сокрут В.Н., Казаков В.Н. Поважная Е.С., Швиренко И.Р. и др. ПАЙЛЕР-терапия // Медицинская реабилитация в терапии: Руководство для студентов и врачей (под ред. Сокрута В.Н., Казакова В.Н.).- Донецк: ОАО УкрНТЭК.- 2001.- С.122-124.
25. Степанова Е.И., Колпаков И.Е., Вдовенко В.Ю. Функциональное состояние системы дыхания детей, испытавших радиационное воздействие в результате Чернобыльской катастрофы.- Киев: Черныбыльинтеринформ, 2003.- 160 с.
26. Чичкан Д.Н., Улащик В.С., Волотовская А.В. Ультрафиолетовое излучение и искусственный загар.- Минск: Бизнесофсет, 2005.- 25 с.
27. Цодікова О.А. Оптимізація системи діагностики, прогнозування та корекції порушень адаптаційних можливостей у дітей з урахуванням стану резистентності організму: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- К., 2006.-39 с.
28. Anderson R.R., Parrish J.A. Optical properties of human skin // The science of photomedicine.- New York: Plenum Press, 1982.- P. 147-194.
29. Fenyő M., Kertész I., Rozsa K., Szego P. EVOLITE Patent DE 3220218 C3.- Bundesrepublik Deutschland.- 1981.- 21 p.
30. Helms J.M. Acupuncture Energetics: A Clinical Approach for Physicians. Berkeley, Calif: Medical Acupuncture Publishers, 1995.
31. Ho M-W., Knight D.P. The acupuncture system and the liquid crystalline collagen fibers of the connective tissues // Amer. J. Chin. Med. – 1998. – 26, № 3-4. – P. 251-263.
32. Ionescu-Tirgoviste C., Pruna S. The acupoint potential, electroreception and bio-electrical homeostasis of the human body // Amer. J. Acupunct. – 1990.-18, № 1.- P. 15-24.
33. Langevin H.M., Yandow J.A. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes // Anat Rec.- 2002.- 269.- P. 257-265.
34. Pankratov S. Meridians conduct light // Raum und Zeit.- 1991.- 35, № 88.- P. 16-18.
35. Samoiloва K.A., Obolenskaya K.D., Vologdina A.V., Snopov S.A., Shevchenko E.V. Single skin exposure to visible polarized light induces rapid modification of entire circulating blood. 1. Improvement of rheologic and immune parameters // Proc. of Low-Power Light on Biological Systems IV. Stockholm, Sweden, Sept., 1998. – P. 90-103.
36. Zhevago N.A., Samoiloва K.A. Pro- and anti-inflammatory cytokine content in the human peripheral blood after its transcutaneous and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light // Photomedicine and Laser Surgery.- 2006.- 24, № 2.- P. 129-139.

ТЕМА 7. МІКРОЕЛЕМЕНТИ В ІМУНОЛОГІЇ

Актуальність теми. Імунна система людини є складно організованою багаторівневою структурою, що постійно реагує на численні екзогенні й ендогенні агенти, подразники, сигнали. Мікроелементи представляють собою унікальну групу біологічно активних хімічних елементів, які в значній мірі визначають збалансоване функціонування імунної системи і загальний стан організму. Одним із актуальних завдань сучасної імунології вважається оцінка стану мінерального обміну в організмі і його взаємозв'язків з роботою внутрішніх органів і систем. В останні роки значна кількість проведених досліджень зробила переворот в розумінні молекулярних механізмів мікроелементного обміну і його значення в процесах росту, проліферації і загибелі клітин. Розуміння цих механізмів дозволило розробити нові та покращити наявні терапевтичні стратегії і протоколи [1-3].

Значення мікроелементів для людського організму важко переоцінити. Вони необхідні для нормального проходження біохімічних реакцій, каталізують нормальну діяльність ферментів, гормонів, підтримують нормальний кислотно-лужний стан тканин [4-5]. Процеси взаємодії мікроелементів з синтезованими в клітинах органічними речовинами знаходяться в тісному зв'язку з діяльністю ендокринної та нервової систем, функціонуванням більшості органів і тканин. Для стабілізації захисних сил організму потрібен повний набір необхідних мікроелементів. Зміна хімічного складу елементів впливає на імунний статус, може викликати порушення процесів імуногенезу та імунопатології. Недостатність мікроелементів може бути причиною розладів або патологічних станів внутрішніх органів і систем, особливо в період реконвалесценції після хвороб й оперативних втручань. Дефіцит мікроелементів сьогодні спостерігається і у здорових осіб, наприклад, в підлітковому або старечому віці, в період вагітності, в умовах їх підвищеної потреби. Крім того, концентрації мікроелементів в організмі повинні знаходитись в оптимальному співвідношенні, дисбаланс якого призводить до розвитку різноманітних патологічних станів.

Макро- і мікроелементи

Із 92 хімічних елементів, що зустрічаються в природі, в організмі людини виявлено більше 80, більшість з них виконують важливі біологічні функції і приймають участь в обмінних процесах. Біологічно активні хімічні елементи діляться на макроелементи (вміст більше 0,001%) та мікроелементи (вміст менш 0,001%). Структурні макроелементи (С, О, Н,

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

N, Ca, Mg, Na, K, S, P, Cl) є основою живих організмів, вони становлять 99,5% елементного складу людського організму. З біогенних (органогенних) макроелементів: C, H, N, O, P, S переважно побудовані такі органічні речовини, як білки, жири, вуглеводи, ферменти, вітаміни й гормони. Макроелементи, як правило, надходять в організм людини разом з їжею. Добова рекомендована доза макроелементів становить більше 200 мг.

За сучасним даними більше 30 мікроелементів вважаються потрібними для забезпечення нормальної життєдіяльності організму людини [2]. Основними є життєво необхідні (есенціальні) мікроелементи: Fe, J, Cu, Co, Cr, Mo, Ni, V, Se, Mn, As, F, Si, Li. Мікроелементи мають широкий спектр синергетичних та антагоністичних взаємин. Так між 15 відомими життєво необхідними елементами існує 105 двосторонніх й 455 тристоронніх взаємодій. Крім есенціальних мікроелементів, які є незамінними факторами харчування, існують токсичні мікроелементи (зокрема, важкі метали), які представляють собою основні забруднювачі навколишнього середовища і є причиною різних захворювань та інтоксикацій.

Макро- і мікроелементи вибірково накопичуються в різних органах людського організму і недостатність, а тим більше відсутність цих елементів приводить до серйозних порушень у діяльності відповідних органів. Більшість хвороб і патологій пов'язані з недостатністю або надлишком вмісту в організмі певних макро- і мікроелементів. Основні симптоми хворобливих відхилень в організмі, пов'язаних з дисбалансом макро- і мікроелементів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

СИМПТОМИ Й СТАНИ	НЕДОСТАТНІСТЬ	НАДЛИШОК
1	2	3
Захворювання печінки	Селен, Цинк, Фосфор, Магній	Миш'як, Залізо, Кадмій, Свинець, Мідь
Відсутність апетиту	Цинк, Залізо	-
Харчова алергія	Цинк, Марганець, Магній, Кальцій, Кобальт, Хром	-
Погіршення пам'яті	Цинк, Марганець, Медь, Йод, Хром, Кремній, Марганець	Свинець, Ртуть, Кадмій
Хронічна втома	Магній, Марганець, Калій, Залізо, Цинк, Кобальт	Свинець, Кадмій
Подавлений настрій, депресивний стан	Марганець, Калій, Літій, Магній, Кобальт, Цинк	Мідь, Алюміній
Хронічні хвороби легенів і бронхів	Цинк, Селен, Кремній, Марганець, Магній, Кальцій	Миш'як, Кадмій, Алюміній
Розлад сну	Магній, Марганець, Калій	Мідь, Ртуть, Свинець

Продовження табл. 1

1	2	3
Емоційні переважанні	Калій, Магній, Кальцій, Залізо, Цинк, Марганець, Кобальт, Хром	-
Погіршення серцево-судинної діяльності	Калій, Магній, Селен, Хром, Мідь, Кремній	Свинець, Кадмій, Алюміній, Натрій
Шкірні алергії	Селен, Цинк, Кальцій, Кремній, Марганець	Хром, Нікель, Кобальт, Миш'як, Кадмій, Свинець
Алергії верхніх дихальних шляхів	Мідь, Марганець, Селен, Кобальт, Цинк, Магній	Кадмій, Хром, Нікель
Зниження імунітету (часті захворювання)	Цинк, Селен, Магній, Кобальт, Залізо, Мідь, Марганець	Свинець, Кадмій, Олово, Миш'як, Ртуть
Підвищені фізичні й психоемоційні навантаження	Залізо, Цинк, Хром, Калій, Марганець, Магній, Кальцій, Кобальт, Натрій	Молібден, Мідь
Схильність до новоутворень	Цинк, Селен, Марганець, Кремній, Кальцій	Миш'як, Нікель, Хром, Берилій, Мідь, Кадмій, Свинець, Ванадій

Роль основних мікроелементів в імунному статусі

В останні роки з'явилися нові дані про вплив окремих мікроелементів і вітамінів на імунний статус людини і резистентність до інфекційних захворювань [5]. Мікроелементи багатопланово впливають на всі ланки вродженого та набутого імунітету. Основним фактором у реалізації нормальної імунної відповіді є адекватне надходження в організм всіх необхідних мікроелементів у комплексі з іншими імунонутрієнтами. Основна потреба організму в мікроелементах задовольняється продуктами харчування і водою, а необхідні для корекції рівноваги лікувальні дози мікроелементів порівняно невеликі.

Залізо (Fe) - необхідний учасник окислювально-відновних процесів в організмі, важливий мікроелемент для стимуляції процесів кровотворення. Входить до складу молекули гемоглобіну, за допомогою якого з повітря зв'язується і транспортується кисень до органів і тканин. В організмі людини втримується 4-5 г заліза, з них близько 70% входить до складу гемоглобіну. В плазмі крові залізо перебуває в комплексі зі транспортним білком, що насичений залізом лише на 20-50%. Обмін заліза в організмі в значній мірі залежить від функції печінки, тому його вміст в крові може свідчити про функціональний стан печінки.

Приймає участь в окислювально-відновних реакціях, імунобіологічних взаємодіях. Недостатність заліза не тільки знижує імунітет

і опірність до хвороб, але й обумовлює прояви подавленого настрою, підвищеної стомлюваності. Наслідком недостатності заліза в крові є малокрів'я, серцева недостатність, розлад органів травлення, порушення еластичності судин, ламкість нігтів і випадання волосся. Залізо є есенціальним фактором клітинної диференціації і кофактором ферментів, необхідних для нормального функціонування імунних клітин. В ряді досліджень був установлений достовірний вплив дефіциту заліза на функцію імунокомпетентних клітин. Відзначено зниження бактерицидної активності макрофагів, зниження активності мієлопероксидази нейтрофілів. Виявлено зниження загальної кількості Т-лімфоцитів і зниження продукції МУЛ-2 активованими лімфоцитами.

В меншій мірі дефіцит заліза впливає на гуморальний імунітет. Одним з механізмів впливу дефіциту заліза на імунітет є зниження активності залізо утримуючих ферментів. Недостатність заліза знижує активність рибонуклеотид-редуктази й відповідно синтез ДНК, що є чинником зниження швидкості клітинної проліферації. Контроль диференціації клітин також забезпечується достатнім надходженням заліза за допомогою трансферинових рецепторів. В період гострого запалення ряд цитокинів (фактор некрозу пухлини, МУЛ-1, інтерферон) визначають транспорт заліза в організмі. Знижується число трансферинових рецепторів на поверхні клітини, зростає синтез феритина для депонування заліза і в такий спосіб зменшується доступність для патогенів, що є одним з елементів захисної реакції організму на інфекційний процес.

Добова потреба людини в залізі становить 10-30 мг. З харчових продуктів найбільш багаті залізом (на 100 г продукту): сушений чорнослив – 15,0 мг, квасоля – 12,4 мг, печінка яловича – 9,8 мг, горох – 9,4 мг, гречана крупа – 8,0 мг. В значній кількості залізо знаходиться в хлібопродуктах, овочах (кавунах, гарбузах, цибулі, спаржі, шпинаті, салаті), фруктах та ягодах (яблуках, чорній смородині суниці, полуниці).

Йод (I) - фактор заспокійливого (седативного) впливу на нервову систему, має бактерицидні властивості. Бактерицидна дія йоду полягає в безпосередній взаємодії з білками мікробних, грибкових або вірусних клітин. Найбільш високий вміст йоду виявляється в щитовидній залозі, для функціонування якої він є абсолютно необхідним. Недостатнє надходження йоду в організм веде до появи ендемічного зоба, надлишкове надходження - до розвитку гіпотиріозу. Йод каталізує окислювальні процеси, що може бути причиною утворення надлишкових жирових запасів в організмі. Надмірне вживання йоду призводить до збільшення кількості носового слизу, можуть з'явитися ознаки простудного захворювання, кропивниця.

Добова потреба в йоді становить 50-200 мкг. Основним джерелом в харчуванні є молоко, овочі, м'ясо, яйця, морська риба, продукти моря. В невеликих кількостях йод знаходиться у вівсі, пшениці, картоплі, капусті, моркві, часнику, кам'яній солі.

Кобальт (Co) - приймає участь в процесі кровотворення, збільшує споживання кисню при гіпоксії, має гіпотензивну і коронарно розширюючу дію. Важливу роль кобальт відіграє в ендогенному синтезі вітаміну B12. У цілому цей мікроелемент приймає участь в обмінних процесах, еритропоезі, в обміні жирних кислот і фолієвої кислоти, впливає на синтез нуклеїнових кислот, Входить до складу інсуліну, що регулює вуглеводний обмін. Стимулює синтез м'язових білків, сприяє кращій асиміляції азоту, активізує кісткову й кишкову фосфатази, каталазу, карбоксилазу, пептидази. Кобальт активізує накопичення багатьох алкалоїдних сполук, антраценових та фенольних похідних. Кобаломін у взаємодії з іншими речовинами запускає основний життєвий процес – синтез ДНК і РНК. Органічні сполуки кобальту впливають на імунітет, підвищуючи фагоцитарну активність лейкоцитів. Недостатність кобальту викликає розвиток малокрів'я, а надлишок – отруєння, може викликати кардіоміопатію.

Добова потреба в кобальті становить 40-70 мкг. Основні джерела в харчуванні – молоко, хліб і хлібопродукти, овочі, печінка, бобові. Значну кількість кобальту містять шипшина, черемшина, болотний сухоцвіт.

Марганець (Mn) – входить до складу ферментів, які каталізують окислювально-відновні реакції, бере участь у вуглеводному, білковому та фосфорному обміні. Відомий вплив марганцю на процеси формування кісток. Марганець необхідний для нормальної функції полових залоз, опорно-рухового апарату й нервової системи. Крім цього, він стимулює синтез холестерину й жирних кислот, а також бере участь у кровотворенні, сприяючи кращому засвоєнню заліза. Марганець також є синергистом міді й поліпшує її засвоєння. Засвоюваність марганцю з віком знижується, що може створити умови для розвитку злоякісних новоутворень і серцево-судинних захворювань.

Марганець являється необхідним мікроелементом для функціонування ферментів, що беруть участь у формуванні кісткової та сполучної тканин. Він є структурним компонентом близько 300 ферментів і задіяний у багатьох ферментативних реакціях в якості їхнього активатора – коферменту. Марганець необхідний для енергетичного забезпечення життєво важливих процесів: регулює нервово-м'язову провідність, впливає на роботу серця і нервової системи, регулює тонус гладких м'язів печінки, жовчного міхура, матки, сечового міхура, сприяє очищенню бронхів.

Недостатність марганцю сповільнює процес засвоєння кальцію в кістках і зубах. При надлишковому надходженні марганцю він накопичується в паренхіматозних органах, проявляє нейротропність до підкіркових структур головного мозку.

Добова потреба в марганці становить 2-10 мг, основними джерелами є хліб і хлібопродукти, овочі, печінка, нирки. До рослин, що містять значну кількість марганцю відносяться багульник, чай, чорниця, евкаліпт.

Мідь (Cu) – один з найважливіших незамінних мікроелементів для імунної системи, при будь-якому запаленні зростає потреба в міді. Достатнє надходження міді в організм людини сприяє регуляції роботи життєво важливих органів і всього організму в цілому. Основна частина міді сконцентрована в тканинах крові, печінки, нирок, серця і головного мозку. Мідь сприяє росту й розвитку, приймає участь в процесах клітинного обміну, у синтезі білка, утворенні кісткової тканини і пігменту шкірних покривів. Мідь – хороший тонізатор для печінки, селезінки й лімфатичної системи. Приймає участь у процесі кровотворення, активує синтез гемоглобіну. Мідь має виражену гемопоетичну дію: підсилює мобілізацію депонованого заліза, стимулює його перенос у кістковий мозок, активує дозрівання еритроцитів. Застосування міді доцільно при лікуванні артритів будь-якого генезу.

Біологічна роль її пов'язана з участю в побудові ряду ферментів і білків. В організмі дорослої людини міститься 100-150 мг міді в зв'язаному з білками стані (мідь-протеїди), що подібно гемоглобіну беруть участь в переносі кисню. Число атомів міді в них є різним: два – у молекулі церebroкуперіна, що бере участь у зберіганні запасу кисню в мозку, і вісім - у молекулі церулоплазмiна, що сприяє переносу кисню в плазмі. Іони міді входять до складу ферментів, що відіграють важливу роль у системі антиоксидантного захисту організму: цитохромоксидази, тіровинази, супероксиддисмутази та ін. Мідь нейтралізує вільні радикали, оскільки є структурним елементом супероксиддисмутази – потужного антиоксидантного ферменту. З цією обставиною зв'язують участь міді в підтримці активного імунітету: вона разом з вітаміном С підвищує антиінфекційний захист організму.

Від дефіциту міді в молоці можуть страждати діти грудного віку. Недостатність міді не тільки знижує опірність до хвороб, але й призводить до розумової відсталості, уповільнення росту, порушенню процесу утворення кісток. Надлишок міді відкладається в печінці, мозку, нирках, очах і викликає запальні зміни в тканинах печінки. Надлишок міді в крові відзначають при гепатocereбральній дистрофії, шизофренії, алкоголізмі та ін.

Добова потреба в міді становить 2-5 мг, або близько 0,05 мг на 1 кг маси тіла. Основними джерелами в харчуванні є хліб і хлібопродукти, картопля, фрукти, печінка, горіхи, гриби, боби сої, чай, кава.

Молибден (Mo) - поліпшує процеси зв'язування атмосферного азоту клубеньковими бактеріями, приймає участь у синтезі й обміні білкових речовин. Він впливає на ріст, розвиток і відтворення організму людини. Входить до складу ряду ферментів, відповідальних за утилізацію заліза (профілактика анемії). Збільшення вмісту молибдену в організмі підсилює активність ксантинооксидази – ферменту, що контролює пуриновий обмін і визначає структурну побудову нуклеотидів, нуклеїнових кислот та інших біологічно активних сполук. Посилення таких процесів призводить до зростання кількості сечової кислоти, з яким нирки перестають справлятися і надлишкові солі при відкладанні викликають суглобні захворювання. Молибден перешкоджає розвитку карієсу зубів, затримуючи фтор. В малих дозах стимулює утворення гемоглобіну, у більших - гальмує цей процес. Найбільші концентрації молибдену виявляються в печінці, нирках, пігментному епітелії сітківки ока.

Добова потреба в молибдені становить 0,1-0,5 мг (близько 4 мкг на 1 кг маси тіла). Основними джерелами є хліб і хлібопродукти, бобові, печінка, нирки. Велику кількість молибдену містять: барвінок малий, горець пташиний, кропива дводомна, м'ята перцева.

Селен (Se) – захищає організм від клітинних отрут, зв'язує токсичні важкі метали, має протиракову активність, сприяє венозному і артеріальному очищенню, регулює серцево-судинну діяльність. Разом з вітаміном Е стимулює утворення антитіл, підсилюючи імунний захист організму і може обмежувати інтенсивність процесів старіння, обумовлених вільними радикалами. Крім того, він контролює утворення червоних кров'яних тілець. Дефіцит селену в крові й тканинах виявляється при імунопатологічних процесах, в підвищеній схильності до інфекційних та онкологічних захворювань. В осіб, що проживають у районах з недостатністю селена частіше розвиваються захворювання печінки, органів шлунково-кишкового тракту, відзначаються порушення нормальної структури нігтів і зубів, шкірна висипка, хронічні артрити. При хронічному надлишковому надходженні селену в організм можливі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів і бронхів, органів шлунково-кишкового тракту.

Норма споживання селена за добу становить 150-200 мкг. Джерелами селену є алое деревоподібне, глід червоний, суниця лісова, пророщені зерна, квітковий пилок, морська капуста, креветки, півні дріжджі, молоко, помідори, яйця, обліпиха, чистотіл, ромашка аптеч-

на, шипшина. Значну кількість селену містять китайський лимонник, чорна смородина, пастернак, радіола рожева, кріп, евкаліпт.

Фтор (F) - у якості фторидіона входить до складу зубної емалі, кісткових тканин, підвищуючи їхню твердість, утримується в м'язах, крові й мозку. Разом з кальцієм і фосфором діє як стимулятор на всі похідні сполучної тканини. Фтор стимулює процеси кровотворення, репаративні процеси при переломах костей, попереджає розвиток старечого остеопороза. Недостатнє надходження фтору в організм є одним з екзогенних етіологічних факторів, що викликають розвиток карієсу зубів, особливо в період їхнього прорізування й мінералізації. Надлишкове надходження фтору в організм викликає флюороз і пригнічення захисних сил організму. Фтор стимулює реакції імунітету, будучи антагоністом стронцію, зменшує процес його радіонуклідне накопичення.

Добова потреба у фторі становить 2-3 мг. Фтор міститься в зернах хлібних злаків, у бобах, горіхах, яєчному білку, в зелених овочах і фруктах. Значна кількість фтору може надходити з молоком, питною водою.

Хром (Cr) - регулює рівень цукру в крові, підтримуючи його в оптимальних концентраціях, входить до складу ряду ферментів, впливає на синтез інсуліну. Крім того, він перешкоджає розвитку атеросклерозу й серцево-судинних захворювань. Приблизно половина населення відчуває дефіцит хрому, особливо особи старшого й похилого віку. Однієї із причин дефіциту хрому в організмі є надлишкове рафінування харчових продуктів. Так, рафінований цукор містить усього 0,1% хрому в порівнянні з нерафінованим.

Добова потреба у хромі становить 50-200 мкг. Основними джерелами є хліб і хлібопродукти, бобові, овочі та фрукти. Міститься в лобелії, дріжджах. Однієї столової ложки пивних дріжджів досить, щоб задовольнити добову потребу в хромі.

Цинк (Zn) - входить до складу сотень метало ферментів і являє собою важливий структурний компонент клітинних мембран. Він необхідний для росту й розподілу кліток, розвитку кісткової тканини, процесів регенерації, репродуктивної функції. Цинк приймає участь у процесах синтезу і стабілізації ДНК, що робить його необхідним елементом для проліферативних тканин, таких як кістковий мозок і тимус. Він необхідний для підтримки нормальної концентрації вітаміну А в плазмі, входить до складу гормону інсуліну. Цинк бере участь у всіх видах білкового обміну, будучи компонентом більше 300 ензимів і близько 100 цинк вміщуючих нуклеопротейдів.

Цинк відноситься до есенціальних мікроелементів. Його запаси в організмі не великі. Так у дорослої людини втримується всього 1,5-2 г

цинку, що в 2 рази нижче вмісту заліза. Цинк виявляється у всіх органах і тканинах організму, однак його найбільші концентрації визначаються в кістковій системі, що містить 62% його кількості. Основна кількість цинку, що надійшов (40-45%) всмоктується у дванадцятипалій кишці по механізму регульованої дифузії. Встановлено, що засвоєння цинку обернено пропорційно його концентрації, а склад продуктів може значно впливати на всмоктування мікроелемента. Процесу засвоєння цинку перешкоджає фітин, що знаходиться у великій кількості в продуктах рослинного походження і утворює в присутності кальцію нерозчинний комплекс із цинком. У кров'яному руслі основним лігандом цинку є альбумін, що переносить до 2/3 метаболічно активного мікроелемента. Невеликі кількості цинку переносяться в мозок гістидином та цистидином.

Цинк відіграє значну роль у функціонуванні системи імунітету. Необхідний Т-лімфоцитам тимулін-гормон тимуса є цинк залежним, внаслідок чого при дефіциті цинку знижується загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-супресорів, а також фагоцитарна активність нейтрофілів. Дефіцит цинку знижує рівень Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів у периферичній крові й викликає погіршення їхньої функції, зокрема призводить до порушень алергійних реакцій уповільненого типу. Зменшення кількості В-лімфоцитів супроводжується уповільненням процесу утворення антитіл. Спостерігається зниження активності γ -інтерферону, у димеризації якого цинк відіграє ключову роль. Супероксиддисмутаза, що бере участь у регуляції окислення ліпідів також є цинк вміщуючим ферментом, що дозволяє вважати цей мікроелемент антиоксидантним.

Недостатність цинку викликає розладполової функції, безплідність, захворювання простати, різні форми анемії, дерматити, патології нігтів і волосся, відбувається посилення росту пухлин. Як відомо, першою ланкою захисту організму людини є клітки епітелію шкіри й слизуватих оболонок. Дефіцит цинку викликає порушення цілісності цього бар'єру, що може призводити до серйозних ушкоджень шкіри, слизуватих оболонок органів травної системи і дихальних шляхів.

Щоденна потреба в цинку становить 10-15 мг, з їжі засвоюється тільки 20-30%. Найбільш багаті цинком м'ясо, яловича й свиняча печінка, сир, горох, молочні продукти, горіхи, яйця, хліб і хлібопродукти. До рослин - концентраторів цинку відносяться алое деревоподібне, лавровишня лікарська, фіалка польова, череда, чистотіл. Більшість цих рослин здавна застосовуються як прекрасні лікарські засоби при лікуванні шкірних захворювань і ранозаживляючі засоби.

Мікроелементна корекція

Напруженість життя, стреси, несприятливі фактори навколишнього середовища, неправильне харчування - все це приводить до порушення мінерального балансу і зниження імунного статусу. Багато хвороб, що стали звичайними для сучасної людини, пов'язані з дисбалансом мікроелементів в організмі. Розвитку різних мікроелементозів у сучасних умовах сприяє техногенне забруднення навколишнього середовища (особливо мікроелементами із групи важких металів), що не може не викликати серйозну заклопотаність своїми негативними наслідками. Полігіповітаміноз і полігіпомінералодефіцит є масовим і постійно діючим фактором, що негативно впливає на здоров'я, ріст, розвиток і життєздатність населення. Незбалансоване харчування або недостатня забезпеченість мікроелементами негативно відбиваються на стані імунної системи, фізичному розвитку, розумової й фізичної працездатності. Щоб провести діагностику й правильно вибрати метод лікування або профілактики, потрібно вміти точно визначати мікроелементи в біологічних рідинах людини не тільки на токсичному, але й на життєво необхідному рівні.

Мікроелементна корекція - це сучасний метод системної діагностики, лікування й профілактики захворювань, заснований на аналізі макро- і мікроелементного складу біологічних субстратів людини. Корекція балансу мікроелементів базується на результатах визначення хімічного елементного складу і дозволяє за допомогою комп'ютерної обробки порівняти отримані дані з середніми статистичними значеннями в залежності від статі та віку. Метод визначає також вплив на організм несприятливих факторів зовнішнього середовища, прогнозує і на ранній стадії виявляє можливі функціональні збої в організмі. Це дає можливість оцінити функціональний стан окремих органів, тканин, систем і всього організму в цілому, виявити причинно значимі відхилення, сформуванати найбільш оптимальну й строго індивідуальну схему корекції відхилень, профілактичних заходів.

Діагностика елементного складу в організмі людини дозволяє відповісти на ряд важливих для мікроелементної корекції питань:

- стан мікроелементного балансу в організмі;
- надходження з їжею необхідного набору мікроелементів та вітамінів;
- надходження в організм зайвої не контрольованої кількості мікроелементів;
- безпечність середовища проживання, робочого місця;
- регулювання процесів засвоєння і виведення живильних речовин;

- якість функціонування шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок;
- вплив на організм шкідливих звичок;
- наявність хронічних захворювань або схильності до них;
- правильність лікування;

На підставі виявлених відхилень хворому пропонуються конкретні заходи щодо індивідуального лікування та корекції балансу мікроелементів:

- за допомогою мікронутрієнтів та лікарських препаратів;
- зміни характеру харчування (оптимізація дієти);
- нормалізації способу життя, режиму праці й відпочинку;
- поглиблене обстеження конкретними фахівцям.

В організмі хімічні елементи не синтезуються на відміну від багатьох органічних речовин, а надходять ззовні з їжею, повітрям, через шкіру й слизувати. Основна потреба організму в мікроелементах задовольняється продуктами харчування і водою, а необхідні для корекції балансу лікувальні дози порівняно невеликі. Ряд широко представлених у природі елементів рідко зустрічається в людини і навпаки. Характер дії мікроелементів на організм не завжди аналогічний характеру дії біологічно активних речовин, в яких вони містяться. В цьому проявляються особливості нагромадження мікроелементів в організмі і вибірковості їх використання.

Скорегувати виявлені дефіцити мікроелементів можна шляхом збагачення раціонів харчування вітамінами й мінеральними речовинами в незначних порівняних з добовими дозах, здійснюючи постійний контроль над структурою і якістю харчування. Швидким і ефективним методом корекції структури харчування є застосування біологічно активних вітамінно-мінеральних комплексів, які поліпшують якість життя, сприяють профілактиці захворювань, підвищенню працездатності. Кількісний аналіз мікроелементів і необхідна корекція елементного балансу дозволяють ефективно надавати допомогу пацієнтам, що страждають імунодефіцитними захворюваннями, алергією, хворобами шкіри, порушенням обміну речовин, ендокринними захворюваннями, безплідністю, анемією, сколіозом, хронічними хворобами шлунково-кишкового тракту і т.д.

Методи мікроелементного аналізу

Головним завданням при дослідженні взаємозв'язку вмісту мікроелементів в організмі з імунним статусом є вибір найбільш відповідних біосубстратів і методів аналізу [5-7]. Хімічні елементи акумулюються практично у всіх органах і тканинах, в клітинах крові (еритроцитах,

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

лейкоцитах, лімфоцитах, тромбоцитах та ін.), в придатках шкіри (волосі, нігтях). Досить актуальними є дослідження клітинних біосубстратів, причому метаболічно активних. В цьому плані волосся і нігті прийнятні для неінвазивної діагностики і є ідеальними об'єктами для скринінгових медико-екологічних досліджень. Серед індикаторних середовищ (кров, сеча, нігті, зубний дентин, слина) волосся характеризується вищою інформативністю при інтегральній оцінці мінерального обміну в організмі в цілому.

Кров є одним з найбільш динамічних рідинних середовищ, що знаходиться під впливом різноманітних ендогенних і екзогенних (стресових, дієтичних і професійних) чинників. Хімічний склад крові першим реагує на зміну елементного складу в довкіллі, що дозволяє застосовувати кров в якості субстрату, наприклад, для ефективної діагностики при отруєнні важкими металами. В той же час хімічний склад крові не завжди відображає дійсного вмісту в організмі того чи іншого макро- чи мікроелементу. Так рівень важливих для гомеостазу елементів (Mg, Ca) при їх дефіциті тривалий час підтримується з депо, в основному з кісткових тканин. Дефіцит цих металів в крові проявляється значно пізніше, ніж в кістках, зубному дентині, волоссі, нігтях.

В табл. 2 наведені результати порівняння інформативності різних біосубстратів для визначення мікроелементів, отримані E.Sabbioni та співавторами (+ - висока репрезентативність, - - мала інформативність, 0 – дані відсутні).

Таблиця 2.

Мікро-елементи	Кров	Сеча	Слина	Спинно-мозкова рідина	Кісткова тканина	Волосся
1	2	3	4	5	6	7
Ag	+	-	0	0	+	-
Al	-	-	0	0	+	+
As	+	+	0	0	0	+
B	-	-	0	0	+	+
Ba	-	-	0	0	+	+
Bi	+	-	0	0	0	-
Ca	+	+	0	0	0	+
Cd	+	+	0	0	+	+
Co	+	-	0	0	0	-
Cr	+	+	0	0	0	-
Cu	+	+	0	+	0	+
F	-	-	+	0	+	+
Fe	-	-	0	+	0	+
Hg	+	+	0	0	0	-

Продовження табл.2

1	2	3	4	5	6	7
J	-	-	+	0	0	-
Li	-	-	+	0	0	-
Mg	-	-	0	0	+	+
Mn	-	-	0	+	+	-
Mo	-	-	0	0	+	-
P	-	-	0	0	+	+
Pb	+	-	0	0	+	+
Se	+	-	0	+	0	-
Si	-	-	0	0	+	-
Sr	-	-	0	0	+	+
Ti	+	-	0	0	0	-
V	-	-	0	0	+	-
Zn	+	-	+	+	0	+

Серед численних методів елементного аналізу біологічних об'єктів для визначення вмісту мікроелементів найбільш часто широко використовуються методи, які є придатними для важливих з практичної охорони здоров'я масових обстежень [6-7]. До таких відносяться методи кількісного спектрофотометричного елементного аналізу (атомно-емісійний, атомно-абсорбційний, атомно-флуоресцентний). Крім того, широко використовуються методи мас-спектрометрії (іскрової, лазерної, з індуктивно зв'язаною плазмою), рентгено-флуоресцентного аналізу, електрохімічного аналізу (полярографії, потенціометрії, вольтамперометрії), різні варіанти активаційного аналізу (нейтронно-активаційного, фотоядерного). При виборі методу аналізу враховують структуру аналізованих матеріалів, вимоги до точності визначення, чутливості і межі виявлення елементів, селективності та специфічності, а також вартість аналізу, кваліфікацію персоналу, швидкість проведення аналізу, рівень необхідної проби підготовки й наявність необхідного устаткування.

Методи атомної спектроскопії

Під спектральним аналізом розуміють сукупність методів, за допомогою яких у результаті виміру відповідних спектрів кількісно аналізують хімічний склад досліджуваного зразка [6]. Зазвичай досліджують спектрофотометричні залежності, що знаходяться у видимій та ультрафіолетовій областях спектра. При використанні інших областей це завжди відзначають у назві відповідного методу: рентгеноспектральний аналіз, інфрачервона спектроскопія, гама-спектроскопія.

Одними з найпоширеніших і чутливих є оптичні атомно-спектроскопічні методи визначення вмісту мікроелементів. Вони до-

силь експресні, характеризуються широким діапазоном визначення елементного складу, застосовуються для аналізу як рідких, так і твердих та газоподібних проб. Відомі три основних спектральних методи визначення елементного складу речовини, які базуються на дослідженні атомних спектрів емісії (атомно-емісійний аналіз), поглинання (атомно-абсорбційний аналіз) та флуоресценції (атомно-флуоресцентний аналіз). У всіх трьох методах енергія передається нейтральним вільним атомам, але механізми їх збудження і способи виміру відповідних сигналів різні. Характерні для спектрофотометричного аналізу механізми збудження і повернення в основний стан атомів схематично показані на рис. 1.

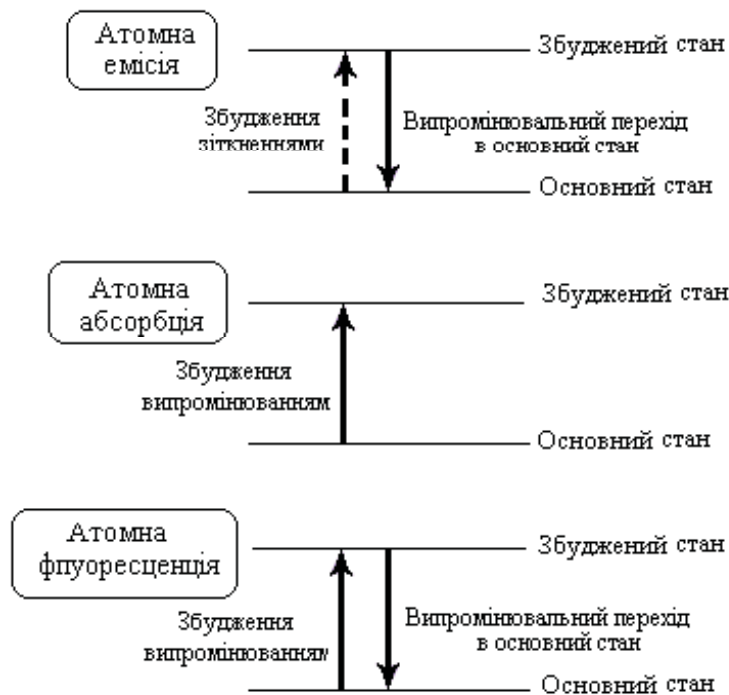


Рис. 1. Механізми збудження атомів.

В атомній емісії збудження електронів атома здійснюється за рахунок передачі енергії зіткнень, а в атомній абсорбції і атомній флуоресценції електрони збуджуються під дією зовнішнього джерела світла. Високоенергетичний збуджений стан є нестійким і електрони майже миттєво ($t \sim 1$ мкс) повертаються в основний стан. В атомній емісії і атомній флуоресценції при переході в основний стан відбувається випромінювання з енергією, характеристичною для даного елемента. В атомній абсорбції фіксується частка випромінювання світлового джерела, що поглинається атомами в процесі збудження.

Кожному збудженому стану атома відповідає своя індивідуальна енергія збудження і відповідна довжина хвилі фотона, що дозволяє відповісти на запитання - з яких атомів (елементів) складається аналізована речовина. Характеристична частота оптичного випромінювання або поглинання досліджуваного елемента визначається різницею енергії електрона в збудженому і основному стані атома і не залежить від способу збудження. Кількісна оцінка концентрації елемента здійснюється по інтенсивності відповідних спектральних максимумів на характеристичних частотах (довжинах хвиль).

При використанні методів атомної спектроскопії зразок (найчастіше розчин з аналізованими речовинами) розпорошується у вигляді аерозольного потоку дрібних крапель (рис.2). Частина цього потоку переноситься до високотемпературної комірки атомізації, де розчинник аерозолю практично миттєво випаровується. Сухі частки аналізованого зразка перетворюються в газоподібні молекули, вільні нейтральні атоми або іони. Температуру і середовище в комірці атомізації вибирають такими, щоб отримати максимальну відносну частку нейтральних атомів. В методах атомної абсорбції й атомної флуоресценції комірка атомізації служить для перетворення різних складових зразка в нейтральні атоми газової фази, що збуджуються зовнішнім джерелом світла. В методі атомної емісії джерелом випромінювання при високих температурах стають атоми елементів проби.

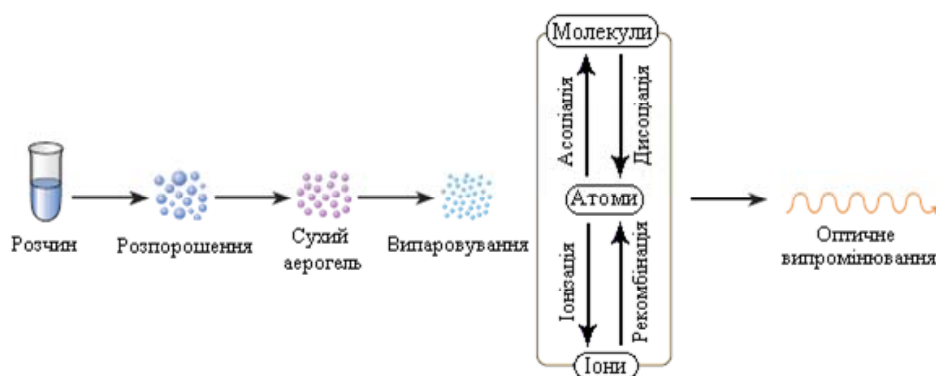


Рис. 2. Пробопідготовка та пробовідбір в методах атомної спектроскопії

Порівняльна оцінка можливостей і характеристик різних оптичних методів не може мати абсолютного характеру в зв'язку зі значною різноманітністю і специфікою завдань аналізу. Різними можуть бути вимоги до концентраційного діапазону, точності і нижніх границь кількісних визначень. Так для проби з великою масою кількість мікродомішок можна визначити методами аналізу з відносно невисокими межами

виявлення. Якщо ж використовується мала маса проби, то метод аналізу повинен мати значно менші абсолютні значення межі виявлення елементів. Вимоги до якості спектрометрів визначається параметрами: точністю визначення довжини хвилі випромінювання або поглинання, чутливістю, роздільною здатністю, часом сканування спектра та ін. Не останню роль відіграє і економічність методу: вартість апаратури, витрати енергії, трудові затрати, тривалість аналізу. В табл. 3 наведені фізичні процеси, на яких базуються основні методи аналізу мікроелементного складу біосубстратів з можливим діапазоном визначення концентрації.

Таблиця 3.

Метод визначення	Фізичний процес	Спосіб збудження	Концентрація мікроелементів
Атомно-абсорбційний	Абсорбція фотонів	Не потрібно	10^{-4} - 10^2 , мг/л
Атомно-емісійний	Емісія фотонів	Високотемпературний	10^{-3} - 1, мг/л
Атомно-флуоресцентний	Емісія фотонів	Електромагнітне випромінювання	10^{-6} - 10, мг/л
Мас-спектрометричний	Емісія іонів	Високотемпературний	10^{-6} - 10^2 , мг/л

Атомно-емісійна спектроскопія

Атомно-емісійний спектральний аналіз – метод дослідження елементного складу, що базується на вивченні лінійчатих спектрів випромінювання атомів та іонів у газовій фазі під дією теплової енергії. В методі атомної емісії комірка атомізації служить для перетворення різних складових зразка в нейтральні атоми в газовій фазі та подальшого переведення частини цих атомів у збуджений стан за рахунок передачі енергії в результаті зіткнень з оточуючими молекулами, іонами, атомами або електронами. При високих температурах електрони атома збуджуються (полуменевим атомізатором, плазмою електричної дуги або іскри, індуктивно зв'язаною плазмою) і їх наступний перехід в основний або проміжний стан супроводжується випромінюванням з енергією, характерною для даного елемента. Ідентифікація і кількісне визначення вмісту елементів здійснюється по вимірам відповідних характеристичних спектрів випромінювання. Зазвичай емісійні спектри реєструють у найбільш зручній оптичній області довжин хвиль від ~200 до ~1000 нм.

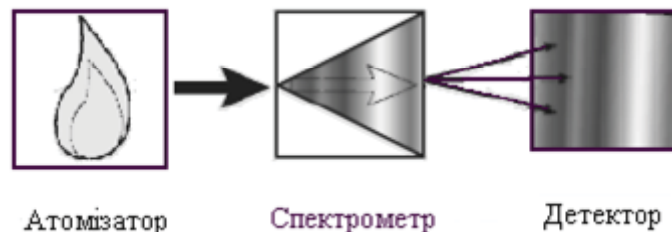


Рис. 3. Метод атомно-емісійної спектроскопії

В атомно-емісійному методі джерелом випромінювання служить сама біопроба (рис. 3). При надходженні проби в атомізатор відбувається цілий ряд процесів: випаровування крапель аерозолі; випаровування (іноді лише часткове) твердого залишку; дисоціація молекул у газовій фазі; іонізація; збудження і світіння атомів. Збудження вільних атомів зразка контролюється лише в загальному вигляді шляхом вибору температури в комірці атомізації. Емісійний спектр зразка складається з великої кількості ліній і є сумою спектрів всіх наявних в пробі елементів. Спектри багатьох речовин часто накладаються один на одного, що створює труднощі при їх ідентифікації. Тому автоматизація спектрофотометричних вимірів повинна включати відповідне програмне забезпечення, що дозволяє вирішувати завдання виділення відповідних смуг з метою проведення подальшого кількісного аналізу. В той же час можливість одночасного кількісного визначення значної кількості елементів у широкому інтервалі концентрацій при використанні малої маси проби є важливою перевагою атомно-емісійного методу в порівнянні з іншими спектральними, а також багатьма іншими хімічними й фізико-хімічними методами аналізу.

Стандартний процес атомно-емісійного спектрального аналізу включає наступні основні етапи:

- Пробопідготовка (підготовка зразка);
- Випаровування аналізованої проби (якщо вона не газоподібна);
- Дисоціація (атомізація молекул проби);
- Збудження випромінювання атомів й іонів елементів проби;
- Розклад збудженого випромінювання в спектр;
- Реєстрація спектра;
- Ідентифікація спектральних ліній (якісний аналіз елементного складу);
- Вимір інтенсивності аналітичних ліній (кількісний аналіз);
- Визначення кількісного вмісту елементів (з використанням градувальних залежностей)

Атомно-абсорбційна спектроскопія

Атомно-абсорбційний спектральний аналіз базується на явищі резонансного поглинання монохромного світла вільними атомами хімічних елементів. В не збудженому (основному) стані атом поглинає енергію від зовнішнього джерела світла з певною довжиною хвилі і переходить в збуджений стан. Кожному елементу відповідає своя характеристична частота поглинання, що співпадає з відповідними випромінювальними характеристичними частотами.

На відміну від випромінювання основні закономірності процесів переходу атомів з основного стану в збуджений визначаються без спеціальних припущень про механізми молекулярної чи атомної взаємодії. Інтенсивність пройденого пучка світла на даній довжині хвилі експоненційно зменшується при збільшенні числа атомів елемента на світловому шляху за законом Бугера-Ламберта для розбавлених розчинів:

$$I = I_0 e^{-kdC} \quad (1)$$

де I_0 – інтенсивність падаючого світла, I – інтенсивність світла після проходження поглинаючого шару, k – молярний коефіцієнт поглинання світла; d – товщина поглинаючого шару, C – концентрація атомів в поглинаючому шарі. Абсорбційний коефіцієнт k залежить від властивостей поглинаючого шару і довжини світлової хвилі, але не залежить від атомної концентрації.

Кількісний аналіз речовини по спектрах поглинання ґрунтується на існуванні певної функціональної залежності між концентрацією елемента в поглинаючому шарі й одним з параметрів, що характеризує процес поглинання. При практичних вимірах звичайно користуються значеннями оптичної густини поглинання D (адсорбційною здатністю), що є експериментальною мірою концентрації елемента:

$$D = \lg \frac{I_0}{I} = k \cdot d \cdot C \quad (2)$$

Як слідує з виразу (2) залежність між абсорбційною здатністю D і концентрацією C має лінійний характер і не залежить від температури атомізатора.

Як і у випадку атомно-емісійної спектрометрії для виконання атомно-абсорбційного аналізу необхідно випарувати аналізовану біопробу й нагріти утворений при цьому газ до температури, при якій відбувається повна або хоча б часткова дисоціація молекул. Суть аналізу полягає в тому, щоб освітити монохромним світлом атомізовану пробу, потім розкласти пройшовший через пробу світловий потік світловим диспергатором і на виході зафіксувати поглинання детектором (рис. 4).

При наявності відповідного джерела світла, тип і концентрація мікроелементу визначають по виміряному абсорбційному спектру [6]. Атомно-абсорбційні спектрометри дозволяють аналізувати до 70 елементів у пробі із чутливістю в інтервалі 10^{-4} - 10^{-9} % мас., що важливо для оцінки взаємодії між різними мікроелементами.

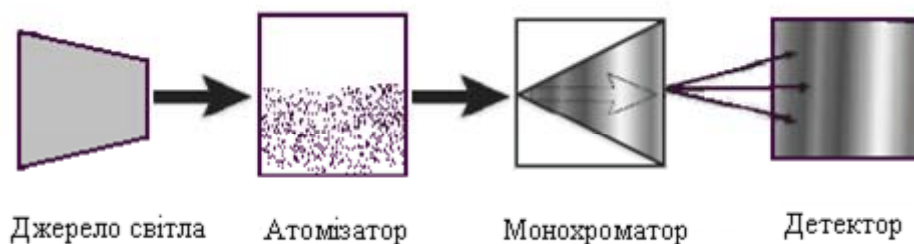


Рис. 4. Метод атомно-абсорбційної спектроскопії.

Атомно-абсорбційний спектрометр містить наступні функціональні блоки: первинне світлове джерело, атомізатор, монохроматор, детектор, блок управління (рис.4). Спектрофотометри забезпечуються набором приставок для одержання спектрів відбиття, роботи зі зразками при низьких і високих температурах, для аналізу характеристик джерел і приймачів випромінювання і т.п.

В якості зовнішнього джерела світла для збудження атомів використовуються лампа з порожнистим катодом, безелектродна лампа, лазер. Джерело світла випромінює з енергією, необхідної для збудження енергетичних рівнів відповідного типу атомів. Вимоги вузькосмуговості обмежують можливу кількість збуджуваних електронних рівнів, що обумовлює необхідність використання окремих джерел світла на кожен аналізований елемент для розширення діапазону і забезпечення високої вибірковості методу.

В сучасній техніці атомно-абсорбційної спектроскопії використовуються два основних способи атомізації: полуменева та електротермічна. В атомізаторі для перетворення речовини проби в атомну пару температура повинна досягати $2000-3000$ °С, швидкість набору температури – $4000-8000$ °С/с. При полуменевій атомізації джерелом теплової енергії є суміш горючих газів з окислювачами (ацетилен/повітря – полум'я з $T \sim 2300$ °С, ацетилен/закис азоту – полум'я з $T \sim 3200$ °С). Соплом пальника встановлюють вздовж оптичної вісі для збільшення товщини поглинаючого шару. При електротермічному способі атомізації, як правило, проба розміщується в виготовленій з електропровідного матеріалу кюветі. При пропусканні струму розігрівається кювета

і проба, що знаходиться всередині. Перевага даного методу в тому, що речовина проби залишається в замкнутому об'ємі трубчастої камери і на відміну від полуменевих атомізаторів не переноситься газовим потоком. Матеріал камери повинен витримувати високі температури, не реагувати з атомними парами й мати високу корозійну стійкість (як правило, це графіт). Для виключення дифузії газу через стінки і збільшення довговічності графіт покривають шаром газонепроникного піровуглецю. Температура графітової камери регулюється спеціальним електронним пристроєм з програмним керуванням. Межа виявлення більшості елементів при атомізації в полум'ї має значення 1-100 мкг/л, у графітової камері в 100-1000 разів нижче.

Монохроматор виділяє довжину хвилі, на якій здійснюється вимірювання оптичного сигналу. Для розкладання світла використовують диспергаторні елементи (дифракційні ґратки, призми, світлофільтри). Детектор забезпечує точний вимір рівня світлової енергії, Детектори звичайно класифікують на підставі їх селективності на універсальні, селективні для певної групи речовин, специфічні для одного або обмеженого кола компонентів з подібними хімічними характеристиками. Блок управління забезпечує автоматизоване керування спектрофотометром, відображення і обробку одержуваних експериментальних результатів. Програмне забезпечення сучасних спектроаналізаторів дозволяє автоматично розраховувати концентрацію окремих елементів по інтенсивності їхніх спектральних ліній з корекцією фону і спектральних перекриттів, здійснювати статистичну обробку вимірів.

Перевагами методу атомно-абсорбційної спектроскопії є його висока чутливість та висока селективність. Метод відзначається простотою і незначним впливом складу проби на результати аналізу. Обмеження цього виду аналізу пов'язані з неможливістю одночасного визначення кількох елементів при використанні лінійчатих джерел випромінювання й, як правило, необхідність переведення проб у розчин. Недоліками є необхідність використання горючих газів (при пломеневій атомізації).

Основні труднощі при використанні даного методу для досліджень в біології та медицині виникають у зв'язку з наявністю в об'єкті матриці, яка може суттєво впливати на процеси абсорбції. Так, стандартні методи аналізу мінеральних компонентів крові - атомно-абсорбційний та атомно-емісійний хіміко-спектральний аналіз - вимагають попередньої мінералізації зразка і нейтралізації матричних впливів, тобто видалення білків та іншої органіки. Для цього зразок спочатку висушують, а потім спалюють (білки згоряють, а метали залишаються) або руйнують органічні речовини при взаємодії з кислотою. У результаті на один аналіз витрачається від двох-трьох годин до одного дня. Крім

того, ці методи вимагають дорогого й складного устаткування, доступного тільки великим науково-дослідним центрам.

Приблизна схема аналітичного процесу при атомно-абсорбційному методі може бути наступною:

- Пробопідготовка;
- Створення поглинаючого газоподібного шару в атомізаторі;
- Пропускання зовнішнього світлового потоку через поглинаючий шар;
- Розклад в спектр поглинання (з виділенням відповідних характеристик частот);
- Кількісна оцінка величини поглинання (за допомогою градувальних характеристик);
- Обчислення концентрації досліджуваного елемента.

Методи флуоресцентної спектроскопії

Атомно-флуоресцентна спектроскопія. Для визначення кількості мікроелементів можуть бути застосовуватися не лише спектральні дослідження емісії або поглинання світла, але також дослідження флуоресценції - спектрофлуорометричні методи. Одним з варіантів емісійної спектроскопії, що поєднує принципи обох розглянутих вище методів атомно-емісійного і атомно-абсорбційного аналізу, є атомно-флуоресцентна спектроскопія. Метод базується на дослідженні характеристикних спектрів флуоресценції атомами елементів аналізованої проби.

Аналітичним сигналом, як і у випадку атомно-емісійної спектроскопії, є інтенсивність випромінювання збудженими атомами в ультрафіолетовій або видимій області спектра. Однак механізми випромінювання в атомно-емісійній й атомно-флуоресцентній спектроскопії різні. У першому випадку атоми випромінюють, будучи збудженими під дією теплової енергії. В атомно-флуоресцентній спектроскопії збудження нейтральних атомів аналізованого елемента в газовій фазі відбувається в атомізаторі під впливом зовнішнього джерела випромінювання. Кожному збудженому стану атома відповідає своя індивідуальна енергія і відповідно довжина хвилі збуджуючого фотона. У випадку неспівпадіння між енергією міжрівневого переходу і енергією зовнішнього джерела збудження атома не відбувається. Необхідною умовою для виникнення атомно-флуоресцентного випромінювання є попереднє поглинання атомами кванта світла відповідної ї енергії, тому будучи по суті емісійним, метод має багато спільного з атомно-абсорбційною спектроскопією. Як і в методі атомної абсорбції при переході збуджених атомів в основний стан вимірюється виділена частка енергії, але не по величині поглинання, а по інтенсивності флуоресцентного випромінювання.

Головна перевага методу атомно-флуоресцентної спектроскопії - його висока селективність (найвища серед методів оптичної атомної спектроскопії), обумовлена винятковою простотою спектрів атомної флуоресценції, що призводить до відсутності накладення спектральних ліній різних елементів. До недоліків методу атомно-флуоресцентної спектрометрії варто віднести проблемність одночасного визначення декількох елементів.

Приблизна схема аналітичного процесу при атомно-флуоресцентному методі може бути наступною:

- Пробопідготовка;
- Дисоціація (атомізація молекул проби);
- Збудження атомів проби від зовнішнього джерела світла;
- Реєстрація спектра флуоресцентного випромінювання;
- Визначення кількісного вмісту елементів (з використанням градувальних залежностей)

Рентгено-флуоресцентна спектроскопія. Рентгено-флуоресцентний аналіз - один із сучасних спектроскопічних методів дослідження елементного складу речовини. Метод базується на аналізі спектра, отриманого при дії на досліджуваний матеріал рентгенівським випромінюванням. Рентгенівське випромінювання - це електромагнітне випромінювання з довжиною хвилі в діапазоні від 0.01 до 100 нм. В рентгено-флуоресцентному аналізі використовується випромінювання з довжинами хвиль від 0,04 до 1,8 нм, що являє собою потік високоенергетичних фотонів. При опроміненні первинним рентгенівським випромінюванням атом переходить у збуджений стан, що супроводжується переходом електронів на більш високі квантові рівні. При цьому електрони із зовнішніх оболонок можуть заповнювати вакантні місця і випромінювати надлишок енергії у вигляді фотона або передавати надлишок енергії іншому електрону із зовнішніх оболонок (Оже-електрону).

Обов'язковими елементами рентгено-флуоресцентних спектрометрів є джерело збудження вторинного флуоресцентного характеристичного рентгенівського випромінювання і аналізатор цього випромінювання. Джерелом збуджуючого первинного випромінювання звичайно служить рентгенівська трубка, у якій в умовах вакууму спіраль катода емітує електрони, що прискорюються прикладеним електричним полем і бомбардують атоми анодного матеріалу. Для дослідження легких елементів цілком достатньо встановити напруга 10 кВ, для середніх 20-30 кВ, для важких - 40-50 кВ. Метод універсальний і дозволяє визначати більше 80 елементів в одній пробі в широкому діапазоні атомних номерів від

Mg ($Z=12$) до Pu ($Z=94$) і їхніх кількостей (від 100 до 10^{-4} мас. %, а в окремих випадках і менше).

Після попадання на детектор фотоелектрони перетворюються в імпульси напруги, інформація про які після підрахунку передається на комп'ютер. Сучасні рентгено-флуоресцентні спектрометри обов'язково забезпечуються програмним забезпеченням для визначення кількісного елементного складу проби. По піках отриманого спектра можна якісно визначити, які елементи присутні в зразку. Для одержання точного кількісного вмісту необхідно обробити отриманий спектр за допомогою програми калібрування (кількісного градування приладу). При кількісному аналізі спектр невідомої речовини порівнюється зі спектрами отриманими при опроміненні стандартних зразків і в такий спосіб отримується інформація про кількісний елементний склад і будову речовини.

Із серії методів рентгенівської спектроскопії (рентгено-емісійний, рентгено-абсорбційний і рентген-флуоресцентний) останній має найбільшу чутливість і дозволяє виготовляти на його основі порівняно дешеві портативні прилади. Перевагами рентгено-флуоресцентного аналізу є висока експресність вимірів (кілька хвилин), він є не руйнуючим методом контролю. Метод відзначається простотою пробопідготовки, не потребує атомізації біопроби, робить непотрібними операції вимірів кількості проби - зважування, визначення об'єму та ін. Аналізовані зразки можуть бути як рідкими так і твердими, причому останні можуть мати будь-яку консистенцію.

Завдяки простоті, економічності, можливості експрес-аналізу, точності, відсутності складної пробопідготовки, сфери застосування рентгено-флуоресцентного методу продовжують розширюватися. Зокрема, вказані переваги роблять його досить перспективним при визначенні мікроелементів не тільки біосубстратів організму (волосся, крові, сечі та ін.), але й при аналізі різних біологічних і медичних об'єктів (питної води, соків, алкогольних напоїв, медпрепаратів, лікувальних харчових добавок і т.д.).

Приблизна схема аналітичного процесу при рентгено-флуоресцентному методі може бути наступною:

- Пробопідготовка;
- Опромінення проби первинним рентгенівським потоком;
- Реєстрація спектра вторинного флуоресцентного рентгенівського випромінювання
- Визначення кількісного вмісту елементів (з використанням градувальних залежностей)

Мас-спектрометричний аналіз

Мас-спектрометричний аналіз - метод дослідження речовини шляхом визначення відношення маси до заряду і кількості заряджених часток, що утворюються при тому чи іншому процесі впливу на речовину (іонізації). Істотна відмінність мас-спектрометрії від інших аналітичних фізико-хімічних методів полягає в тому, що в оптичних, рентгенівських методах детектують випромінювання або поглинання енергії атомами, а в мас-спектрометрії фіксуються безпосередньо самі іонізовані частки речовини. Атоми хімічних елементів характеризуються специфічною масою і її точне визначення дозволяє встановити елементний склад проби.

Мас-спектр - залежність інтенсивності іонного струму від відношення маси до заряду. Через квантування маси й заряду типовий мас-спектр є дискретним. Першою необхідною умовою отримання мас-спектру є перетворення нейтральних молекул та атомів в заряджені частки - іони. Другою умовою є доставка іонів в газовій фазі в вакуумну частину мас-спектрометра, де забезпечується їх безперешкодний рух. В твердофазних зразках для аналізу елементного складу застосовуються жорсткі методи іонізації, що необхідно для розриву атомних зв'язків зі значними енергіями (іонізація в індуктивно-зв'язаній плазмі, термоіонізація або поверхнева іонізація, іонізація в тліючому розряді та іскровій іонізації, іонізація в процесі лазерної абляції). Природа аналізованої речовини, особливості методу іонізації й вторинних процесів (метастабільні іони, не пружне розсіювання) можуть залишати свій слід у мас-спектрі.

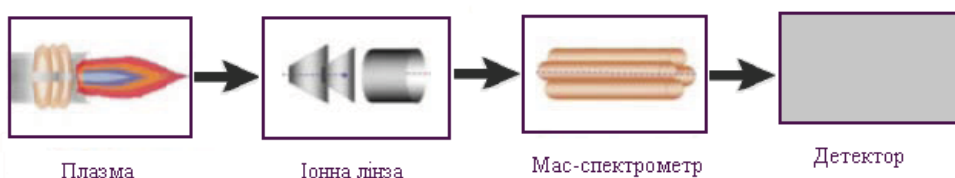


Рис. 5. Метод мас-спектрометрії з іонізацією в плазмі

Найважливішими технічними характеристиками мас-спектрометрів є чутливість, динамічний діапазон, роздільна здатність, швидкість сканування. Одним з найбільш інформативних методів аналізу мікроелементного складу біопроб є метод мас-спектрометрії в індуктивно-зв'язаній плазмі, який дозволяє одночасно здійснювати багатоелементний кількісний аналіз на рівні слідів елементів (рис.5). Індуктивно-зв'язана плазма - це розряд в плазмі, що збуджується в потоці аргону і підтримується дією високочастотного електромагнітного поля. Темпе-

ратура плазми може досягати 10 000°C, що забезпечує повну атомізацію елементів проби й мінімізує ефекти хімічної взаємодії. В індуктивно-зв'язаній плазмі отримуються однозарядні іони з матриць елементів у пробі, які потім направляються в мас-спектрометр і розділяються по співвідношенню маси до заряду. Іони з певним відношенням маси до заряду надходять до детектора, що визначає їх тип і кількість.

Програмне забезпечення сучасних аналізаторів здатне з високою точністю й продуктивністю автоматично розраховувати концентрацію досліджуваних елементів по інтенсивності їхніх спектральних ліній. Будучи об'єднаним із хроматографічними методами розділу метод мас-спектрометрії дозволяє визначати точні форми знаходження елементів у зразку, а не тільки їхні загальні концентрації. Істотним недоліком методу є дорожнеча, що обмежує його використання в умовах клініки.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
3. *Плейфайер Дж.Х.Л.* Наглядная иммунология : пер.с англ./ Дж. Х.Л. Плейфайер, Б. М. Чейн. -2-е изд., перераб. и доп.. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -120 с.:
4. *Никулин Б.А.* Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
5. *Кудрин А.В.* Микроэлементы в иммунологии и онкологии. / А. В. Кудрин, О. А. Громова. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. -544 с.
6. Спектральный анализ чистых веществ Беков Г.И., Бойцов А.А., Большов М.А. и др / Под ред. Х.И. Зильберштейна. СПб.: Химия, 1994. - 336 с.
7. Основы аналитической химии. Кн. 2. Методы химического анализа: Учеб. для вузов / [Золотов Ю.А., Дорохова Е.Н, Фадеева В.И. и др.]. - М.: Высшая школа, 2000. -450 с.

ТЕМА 8.

ПРИРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Актуальність теми: Стійкість до інфекцій обумовлена захисними механізмами організму. Перша лінія захисту представлена механічними бар'єрами шкіри і слизових оболонок. Бар'єрну функцію слизових оболонок доповнює функціонування миготливого епітелію, захисні властивості слизу, лізоциму, лактоферину та інтерферонів. У видаленні мікробів, що проникли через шкіру і слизові оболонки, беруть участь комплемент, нейтрофіли і макрофаги, які є другою лінією захисту організму від чужорідного. Проте, головну роль у стійкості до інфекції беруть участь антитіла, Т і В-лімфоцити. Тому природжені дефекти структури і функції лімфоцитів найбільш часто приводять до виникнення первинних імунодефіцитів.

Хоча первинні імунодефіцити зустрічаються рідко але виявлення їх повинно проводитися інтенсивно, тому що такі діти можуть бути осередками розповсюдження найрізноманітніших збудників на фоні пригнічення функції імунної системи.

Загальна мета: Вивчити механізми розвитку, клінічні ознаки, особливості імунодіагностики, підходи до лікування природжених Т - і В - залежних імунодефіцитних захворювань, обумовлених порушенням фагоцитарної ланки імунітету і дефіцитом білків комплементу.

Конкретні цілі:

1. Визначитися у специфіці проявів первинних імунодефіцитів.
2. Скласти програму обстеження хворого.
3. Знайомство з класифікацією первинних імунодефіцитів.
4. Визначити тяжкість клінічних проявів і навчитися диференціювати симптоматику того або іншого первинного імунодефіциту.
5. Встановити діагноз і визначити його ускладнення.
6. Характеристика основних видів первинних імунодефіцитів.
7. Визначити тактику лікування і профілактики захворювання з урахуванням клінічних проявів і особливостей перебігу.

Початковий рівень знань – умінь:

1. Збір скарг, анамнезу, проведення об'єктивного обстеження пацієнтів з природженими та набутими імуно-дефіцитними станами.
2. Інтерпретація результатів лабораторних досліджень (гемограми та імунограми).
3. Виявлення в анамнезі, об'єктивних даних та в імунограмі ознак, що вказують на можливість наявності первинного імунодефіциту.

4. Уявлення про методи лікування первинних імунодефіцитів
5. Розуміння динаміки основних показників лейкограми і імунограми при первинних імунодефіцитах.
6. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця і принципами професійної субординації.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Вкажіть основні типи недостатності природженого імунітету:
 - A. Дефекти фагоцитуючих клітин
 - B. Недостатність системи комплементу
 - C. Т-клітинний дефіцит
 - D. В-клітинний дефіцит
 - E. Недостатність стволових клітин
 - F. Жоден з перерахованих типів імунодефіцитів не може бути природженим
2. Які захворювання можуть бути обумовлені зниженням ефективності фагоцитозу?
 - A. Хвороба Чедіака-Хігасі
 - B. Гнійникові інфекції
 - C. Системні кандидози
 - D. Жодне з перерахованих захворювань
3. Недостатність системи комплементу клінічно може проявлятися:
 - A. Автоімунними реакціями
 - B. Алергічними захворюваннями або станами
 - C. Інфекційними захворюваннями
 - D. Жодним з вказаних клінічних проявів
4. Визначте найбільш частий дефект синтезу компонентів комплементу, який обумовлює розвиток ангіоневротичного набряку:
 - A. Компоненти: C1, C2, C4
 - B. Компонент C3 і фактор В
 - C. Фактор І
 - D. Інгібітор C1

5. До яких повторних інфекцій найбільш схильні хлопчики з уродженою агаммаглобулінемією Брутона?
- A. Обумовлених золотистим стафілококом
 - B. Обумовлених піогеним стрептококом
 - C. Обумовлених пневмококом
 - D. Обумовлених менінгіальною нейсерією
 - E. Жоден із перерахованих збудників не викликає інфекції у хлопчиків з уродженою агаммаглобулінемією Брутона
6. Вірусні інфекції (кір, віспа) у хворих с агаммаглобулінемією Брутона, як правило, проходять:
- A. С важкими ускладненнями
 - B. Без особливостей
7. При транзиторній гіпогаммаглобулінемії дитячого віку відмічається низький рівень:
- A. Імуноглобулінів класу А
 - B. Імуноглобулінів класу Е
 - C. Імуноглобулінів класу М
 - D. Імуноглобулінів класу G
8. Якими клінічними ознаками частіше всього проявляється транзиторна гіпогаммаглобулінемія дитячого віку?
- A. Повторюваними інфекціями дихальних шляхів
 - B. Важким перебігом дитячих інфекційних захворювань
 - C. Автоімунними захворюваннями і станами
9. При досягненні якого віку при транзиторній гіпогаммаглобулінемії дитячого віку рівень імуноглобулінів класу G досягає рівня, характерного для дорослих людей?
- A. 1-2 роки
 - B. 4-х років
 - C. 7-ми років
 - D. 11-ти років
 - E. 14-ти років
 - F. 18-ти років

10. Які зміни імунної системи при недорозвитку тимусу?

- A. Значно зменшений вміст клітин у тимус-залежних зонах лімфоїдної тканини
- B. Лімфоїдні фолікули недорозвинені
- C. Зниження ефективності реакцій клітинного імунітету
- D. Ослаблений синтез антитіл
- E. Тільки деякі зміни

Вірні відповіді на питання:

1 ABCDE, 2 ABC, 3 ABC, 4 D, 5 ABCD, 6 B, 7 ACD, 8 A, 9 B, 10 ABCD.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
7. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.
8. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни / Шувалова Е.П. - М.: Медицина, 2001.-324 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

Первинні імунодефіцити – це порушення в імунній системі, з якими людина народжується. Найчастіше вони виявляються у перші місяці життя, в деяких випадках перші прояви виникають у підлітковому віці, або, ще рідше, у дорослих людей. Хворі з важкими первинними імунодефіцитами помирають, як правило, у дитячому віці. При помірних і легких клінічних проявах первинних імунодефіцитів хворі можуть

досягати дорослого віку. Разом з тим, практично у всіх випадках первинного імунодефіциту прогноз несприятливий.

Таким чином, **первинні імунодефіцити – це порушення, пов’язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, які рано чи пізно призводять до тих або інших клінічних проявів.** Сьогодні в Міжнародній класифікації хвороб чітко виділено як нозологічні одиниці 36 первинних імунодефіцитів, для багатьох з них визначений молекулярно-генетичний дефект, що лежить в основі порушення функції імунної системи. Це дуже важливий момент з погляду верифікації діагнозу і прогнозування захворювання на етапі ембріонального розвитку.

Нижче наведена класифікація первинних імунодефіцитів, заснована на структурній локалізації дефекту в тій або іншій ланці системи імунітету.

Класифікація первинних імунодефіцитів

- I. *Дефіцит гуморального імунітету:*
 1. Зчеплена з X-хромосою агамма- (гіпогамма-) глобулінемія (синдром Брутона);
 2. Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія)
 3. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей (повільний імунологічний старт);
 4. Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія)
- II. *Дефіцит клітинної ланки імунітету:*
 1. Синдром Ді Джорджі (гіпо-, аплазія тимусу);
 2. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.
- III. *Комбіновані T- і B-імунодефіцити:*
 1. Важкий комбінований імунодефіцит:
 - а). X-зчеплений;
 - б). автосомно-рецесивний;
 2. Атаксія – телеангіектазія (синдром Луї – Бар);
 3. Синдром Віськотта – Олдріча;
 4. Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з X-хромосою);
 5. Імунодефіцит з карликовістю.
- IV. *Дефіцит системи фагоцитів:*
 1. Хронічний гранулематоз;
 2. Синдром Чедіака – Стейнбрінка – Хигасі;
 3. Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба);
 4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

- V. *Дефіцит системи комплементу.*
Вроджений ангіоневротичний набряк.

ДІАГНОСТИКА ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

Збирають анамнез і проводять фізикальне дослідження. Це дозволяє припустити, яка ланка імунітету переважно уражена, і запланувати лабораторні дослідження. Фізикальне дослідження дуже важливе для оцінки ефективності лікування імунodefіцитів. Первинні імунodefіцити зазвичай природжені і виявляються на першому році життя.

Анамнез

Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів — типовий прояв імунodefіцитів. Найбільш поширені збудники — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також деякі анаеробні бактерії. У молодшому дитячому віці часті інфекції верхніх дихальних шляхів (до 6—10 разів на рік) можуть спостерігатися і у відсутність імунodefіциту, наприклад у дітей, страждаючих алергічними захворюваннями дихальних шляхів, відвідуючих дошкільні установи або старших братів, що мають, і сестри, відвідуючих школу. Нижче приведені особливості інфекцій дихальних шляхів при імунodefіцитах.

- Хронічний перебіг, ускладнення, наприклад хронічний гнійний середній отит, мастоїдит, бронхоектази, пневмонія, менінгіт, сепсис.
- Затяжний характер загострень, неефективність лікування.
- Важкий перебіг бактерійних інфекцій. Будь-який рецидив важкої інфекції вимагає ретельного обстеження для виключення імунodefіциту. Рецидивуючі важкі інфекції, викликані *Neisseria spp.*, свідчать про недостатність компонентів комплементу, що беруть участь у формуванні мембраноатакуючого комплексу.
- Інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*), характерні для недостатності клітинного імунітету і фагоцитозу.

Атопічні захворювання в анамнезі (зокрема сімейному) нехарактерні для імунodefіцитів.

Затримка розвитку. При імунodefіцитах часто спостерігається затримка розвитку, проте її відсутність не виключає імунodefіцит. Затримка розвитку найбільш характерна для дітей з недостатністю

клітинного імунітету, що особливо супроводжується хронічною діареєю. Інші причини затримки розвитку при імунодефіцитах — хронічні інфекції.

Хронічна діарея, часта блювота і синдром порушеного всмоктування можливі при будь-якому імунодефіциті та зазвичай обумовлені інфекціями, викликаними *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, ентеропатогенними штамами *Escherichia coli* або вірусами, наприклад ротавірусами або цитомегаловірусом. Виключають інші причини шлунково-кишкових порушень — дефіцит дисахарідаз, целиацію, лімфому ШКТ.

Необхідні докладні відомості про перенесені захворювання, лікування, що проводилося раніше, статеве життя, вживання наркотиків. Особливу увагу приділяють наступному.

Хвороби матери під час вагітності.

Гестаційний вік і вага при народженні. У недоношених, гестаційний вік яких складає менше 30 - 32 тижнів, через нестачу материнських IgG, що поступили через плаценту, відмічається гіпогаммаглобулінемія. Грудні діти з малою вагою при народженні сприйнятливіші до інфекції.

Ускладнення переливання компонентів крові. Переливання компонентів крові при недостатності клітинного імунітету може викликати реакцію «трансплантат проти господаря».

Вакцинація живими вірусними вакцинами може викликати інфекційні ускладнення хворих з недостатністю клітинного імунітету.

Антимікробна терапія. Необхідно з'ясувати, як часто проводилася антимікробна терапія і яка була її ефективність, чи призначалися хворому нормальні або специфічні імуноглобуліни.

Хірургічні втручання. При рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів часто проводиться хірургічне лікування: тонзилектомія, аденомектомія, дренажування додаткових пазух носа. Ретроспективний аналіз результатів гістологічного дослідження піднебінних і глоткових мигдалин дозволяє виявити патологічні зміни, характерні для імунодефіцитів, наприклад відсутність центрів розмноження або плазматичних клітин.

Порушення сексуальної орієнтації - захворювання, що передаються статевим шляхом, згвалтування, наркоманія підвищують ризик ВІЛ-інфекції, яка може протікати подібно до первинного імунодефіциту.

Сімейний анамнез. Тип успадкування первинних імунодефіцитів приведений у табл. 2.

Таблиця 2.

Успадкування первинних імунодефіцитів

Імунодефіцит	Тип успадкування	Інформативність тестів ПДРФ	Пренатальна діагностика (дослідження клітин пуповинної крові та вод)
Комбінована недостатність гуморального і клітинного імунітету			
Важкий комбінований імунодефіцит			
Ретикулярна дистрофія	АР	(а)	
Х-зчеплений важкий комбінований імунодефіцит	ХС	+	Відсутність Т-лімфоцитів, порушення синтезу гамма-ланцюга рибонуклеопротеїну-2, можливе зниження кількості В-лімфоцитів
Автосомно-рецесивний важкий комбінований імунодефіцит	АР	-	Відсутність Т- і В-лімфоцитів
Недостатність аденозиндезамінази	АР	(а)	Недостатність аденозиндезамінази еритроцитів
Синдром "голих" лімфоцитів	АР	-	Відсутність антигенів НІА класу II на активованих Т-лімфоцитах
Недостатність пуриннуклеозидфосфорилази	АР	(а)	Недостатність пуриннуклеозидфосфорилази еритроцитів
Дефіцит CD3	АР	(а)	
Синдром Віскотта-Олдріча	ХС	+	«Гладенькі» лімфоцити при скануючій електронній мікроскопії
Атаксія-телеангіктазія	АР	(а)	
Алімфоцитоз	АР	(а)	
Синдром Ді Джорджи	Невідомий	(а)	
Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром	ХС	(а)	
Недостатність гуморального імунітету			
Х-зчеплена агаммаглобулінемія	ХС	+	Відсутність В-лімфоцитів; дефіцит тирозінкінази В-лімфоцитів
Синдром гіперпродукції IgM	АР, ХС	(а)	Дефект gp39 (поверхнього глікопротеїду Т-лімфоцитів) — ліганду CD40 В-лімфоцитів
Загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія	Різний		
Ізольований дефіцит IgA	Різний		
Ізольований дефіцит підкласів IgG	Невідомий		
Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей	Невідомий		
Недостатність фагоцитів			
Хронічна гранулематозна хвороба			Позитивний тест з нітросинім тетразолієм
Дефіцит цитохрому b558	ХС	+	
Дефіцит інших білків цитоплазми нейтрофілів	АР	(а)	
Недостатність фагоцитів, що обумовлена порушенням адгезії	АР	(а)	Відсутність CD11/CD18 на фагоцитах
Синдром гіперпродукції IgE	Невідомий	(а)	
Синдром Чедіака-Хігасі	АР	(а)	

ПДРФ - поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів; АР - автосомно-рецесивне; ХС - зчеплене з Х-хромосомою.
(а) Недостатньо вивчене.

Більшість первинних імунодефіцитів успадковуються автосомно-рецесивно або зчеплені з X-хромосомою. При зборі сімейного анамнезу бажано з'ясувати, чи не було в сім'ї близькоспоріднених шлюбів, і провести генеалогічне дослідження. Основну увагу приділяють наступним відомостям.

- Випадки смерті у грудному віці, рецидивуючі і хронічні інфекції, гемобластози, автоімунні захворювання у близьких і далеких родичів.
- Алергічні захворювання і муковісцидоз у членів сім'ї свідчать про те, що рецидивуючі інфекції у дитини швидше за все не пов'язані з первинним імунодефіцитом.

Расова приналежність. Деякі захворювання, наприклад серпоподібно-клітинна анемія, особливо поширені серед представників певної раси. Виявлення цих захворювань у членів сім'ї також дозволяє припустити, що часті інфекції у дитини не пов'язані з імунодефіцитом.

Фізикальне дослідження

Для хворих з важким імунодефіцитом характерні блідість, млявість, дратівливість, схуднення. При нормальному розвитку і рівні фізичної активності дитини діагноз імунодефіциту маловірогідний. При фізикальному дослідженні звертають увагу на наступне.

Зріст і вага дитини. У дітей з недостатністю клітинного імунітету часто відмічається затримка розвитку, оскільки у них часто спостерігається хронічна діарея. Більшість дітей з недостатністю гуморального імунітету розвиваються нормально. Динаміка фізичного розвитку дитини служить показником ефективності лікування імунодефіциту.

Лімфатична система. При недостатності гуморального і клітинного імунітету піднебінні і глоткові мигдалини і периферичні лімфовузли зменшені або відсутні. Проте при деяких імунодефіцитах, наприклад хворобі Леттерера-Сиве, синдромі гіперпродукції IgM, загальній варіабельній гіпогаммаглобулінемії, синдромі Оменна, імунодефіциті, обумовленому реакцією «трансплантат проти господаря», спостерігаються збільшення лімфовузлів і гепатоспленомегалія.

Кандидоз шкіри і слизових оболонок. У дітей з недостатністю клітинного імунітету (синдром Ді Джорджі, синдром Віськотта—Олдріча, важкий комбінований імунодефіцит), на відміну від здорових грудних дітей, кандидоз рота характеризується важким і тривалим перебігом. Для кандидозу, що перебігає на фоні імунодефіциту, характерним є наступне: 1) відсутність сприяючих чинників (лікування антибіотиками або кортикостероїдами, зараження при годуванні грудьми); 2) затяжний перебіг; 3) неефективність лікування; 4) рецидивуючий перебіг; 5) кандидоз стравоходу; 6) стійке ураження шкіри.

Захворювання вуха і носа. Часто спостерігається хронічний гнійний середній отит, що супроводжується перфорацією і рубцевими змінами барабанної перетинки, виділенням гною з вуха, хронічні синусити і риніт.

Симптом барабанних паличок, збільшення передне-заднього розміру грудної клітини і постійні хрипи спостерігаються при лімфоцитарному інтерстиціальному пневмоніті у ВІЛ-інфікованих дітей. Ці симптоми відмічаються також при хронічному бронхіті та бронхоектазах.

При недостатності фагоцитів часто спостерігається пародонтит.

Виразка шкіри і слизових оболонок. Імунодефіцити, особливо важка недостатність клітинного імунітету, часто супроводжуються виразкою язика, слизової оболонки рота і шкіри навколо заднього проходу.

Гнійні інфекції шкіри і підшкірної клітковини характерні для недостатності фагоцитів. При порушенні адгезії лейкоцитів і синдромі гіперпродукції IgE можливі хронічні абсцеси. Серед інших шкірних проявів імунодефіцитів можна відзначити наступні.

- Висип, що нагадує себорейний дерматит, – при важкому комбінованому імунодефіциті, хворобі Леттерера-Сиве, синдромі Оменна і реакції «трансплантат проти господаря».
- Дифузний нейродерміт — при важкому комбінованому імунодефіциті, синдромі Віськотта-Олдріча, синдромі гіперпродукції IgE і гіпогаммаглобулінемії..
- Ураження шкіри, що нагадує таке при червоному вовчаку, — при недостатності компонентів комплементу C1q, C1r, C4, C2, C5, C6, C7 і C8, ізольованому дефіциті IgA і загальній варіабельній гіпогаммаглобулінемії.
- Дерматоміозит — при X-зчепленій агамаглобулінемії та іноді при дефіциті C2. До розвитку дерматоміозиту при X-сцепленій агамаглобулінемії, мабуть, приводить інфекція, що викликана вірусами ЕСНО.

Вірусний енцефаліт супроводжується вираженими неврологічними порушеннями, затримкою фізичного і психічного розвитку і можуть привести до смерті. Особливо часто вони розвиваються при недостатності клітинного імунітету і важкому комбінованому імунодефіциті. При X-зчепленій агамаглобулінемії спостерігається енцефаломієліт, викликаний вірусами ЕСНО.

Артрит і артралгія часто супроводять недостатності гуморального імунітету.

При імунодефіцитах можливий хронічний кон'юнктивіт, викликаний *Haemophilus influenzae*.

Пізнє відпадання пуповини спостерігається при порушенні адгезії лейкоцитів. Воно обумовлене дефіцитом молекул клітинної адгезії CD11/CD18 на поверхні лейкоцитів і виявляється зниженням їх фагоцитарної активності.

Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові дозволяє виявити анемію, лейкопенію або тромбоцитопенію. Загальне число нейтрофілів у нормі повинне бути не менше 1800 мкл^{-1} , лімфоцитів — 1000 мкл^{-1} , у дітей молодше за 2 роки число лімфоцитів у нормі повинне бути не менше 2800 мкл^{-1} . Оскільки Т-лімфоцити складають близько 75% всіх лімфоцитів крові, лімфопенія майже завжди свідчить про зниження числа Т-лімфоцитів. Нейтропенія та лімфопенія можуть бути вторинними, наприклад при інфекціях, автоімунних захворюваннях, застосуванні деяких лікарських засобів, особливо імунодепресантів. При виявленні нейтропенії або лімфопенії загальний аналіз крові повторюють. У хворих з недостатністю клітинного імунітету часто спостерігається еозинофілія. Порушення адгезії лейкоцитів супроводжується стійким лейкоцитозом. Для синдрому Віскотта-Олдріча характерне зменшення числа і розміру тромбоцитів. При деяких імунодефіцитах, наприклад синдромі гіперпродукції IgM і важкому комбінованому імунодефіциті, спостерігається автоімунна тромбоцитопенія.

Кількісне визначення IgG, IgM і IgA. Нормальним вважається рівень імуноглобулінів, що знаходиться у межах 2 стандартних відхилень від середнього значення для даного віку (табл. 3). При зниженні рівня імуноглобулінів більш ніж на 2 стандартних відхилення від вікової норми ставлять діагноз гіпогаммаглобулінемії.

Визначення **загального рівня IgE у сироватці** дозволяє відрізнити алергічне захворювання від імунодефіциту. Проте рівень IgE може бути підвищений і при імунодефіцитах, особливо при недостатності клітинного імунітету. Значне підвищення рівня IgE характерне для гельмінтозів і алергічного бронхолегеневого аспергілезу. При оцінці отриманих результатів враховують метод визначення загального рівня IgE і вік хворого.

Визначення ізогемаглютининів дозволяє оцінити рівень IgM у сироватці. У нормі у більшості дітей старше 6 міс титр антитіл до еритроцитарного антигену А перевищує 1:8, до антигену В — 1:4 (виняток становлять особи з групою крові АВ). У дітей старше 18 міс. титр антитіл до еритроцитарного антигену А зазвичай перевищує 1:16, до антигена В — 1:8. Оцінка результатів дослідження утруднена, якщо протягом місяця до дослідження призначалися імуноглобуліни. У дітей молодше 6 міс у сироватці зазвичай присутні материнські антитіла IgG до еритроцитарних антигенів, що також утрудняє оцінку результатів.

Таблиця 3.

Нормальний рівень IgG, IgM і IgA у сироватці

Вік	IgG		IgM		IgA		Загальний рівень IgG, IgM и IgA	
	мг%	у % рівня дорослих	мг%	у % рівня дорослих	мг%	у % рівня дорослих	мг%	у % рівня дорослих
Молодше 1 міс	1031 ± 200	89 ± 17	11 ± 5	11 ± 5	2 ± 3	1 ± 2	1044 ± 201	67 ± 13
1 - 3 міс	430 ± 119	37 ± 10	30 ± 11	30 ± 11	21 ± 13	11 ± 7	481 ± 127	31 ± 9
4 - 6 міс	427 ± 186	37 ± 16	43 ± 17	43 ± 17	28 ± 18	14 ± 9	498 ± 204	32 ± 13
7 - 12 міс	661 ± 219	58 ± 19	54 ± 23	55 ± 23	37 ± 18	19 ± 9	752 ± 242	48 ± 15
13 - 24 міс	762 ± 209	66 ± 18	58 ± 23	59 ± 23	50 ± 24	25 ± 12	870 ± 258	56 ± 16
25 - 36 міс	892 ± 183	77 ± 16	61 ± 19	62 ± 19	71 ± 37	36 ± 19	1024 ± 205	65 ± 14
3 - 5 років	929 ± 228	80 ± 20	56 ± 18	57 ± 18	93 ± 27	47 ± 14	1078 ± 245	69 ± 17
6 - 8 років	923 ± 256	80 ± 22	65 ± 25	66 ± 25	124 ± 45	62 ± 23	1112 ± 293	71 ± 20
9 - 11 років	1124 ± 235	97 ± 20	79 ± 33	80 ± 33	131 ± 60	66 ± 30	1334 ± 254	85 ± 17
12 - 16 років	946 ± 124	82 ± 11	59 ± 20	60 ± 20	148 ± 63	74 ± 32	1153 ± 169	74 ± 12
Дорослі	1158 ± 305	100 ± 26	99 ± 27	100 ± 27	200 ± 61	100 ± 31	1457 ± 353	100 ± 24

Приведені середні значення ± стандартне відхилення.

Е. Р. Stiehm, Н. Н. Fudenberg. Serum levels of immune globulins in health and disease: A survey. Pediatrics 37:715, 1966.

У дітей обов'язково визначають рівень хлору в поті та оцінюють екзокринну функцію підшлункової залози. Це необхідно при рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів, синдромі порушеного всмоктування і затримці розвитку. У нормі рівень хлору в поті не перевищує 60 ммоль/л. Оскільки у дітей складно отримати вміст дванадцятипалої кишки, екзокринну функцію підшлункової залози у них орієнтовано оцінюють за рівнем каротину у сироватці: при недостатності екзокринної функції підшлункової залози він понижений. У суперечливих випадках для виявлення генетичних дефектів, які зустрічаються у 70 - 75% хворих муковісцидозом, проводять аналіз ДНК.

При хронічних інфекціях визначають ШОЕ і проводять мікроскопію і посів харкотиння, із слизових оболонок носа, мигдалин, калу, сечі для виявлення збудників. При необхідності проводять рентгенологічне дослідження. При рентгенографії черепа у боковій проекції можна виявити зменшення піднебінних і глоткових мигдалин, характерне для гіпогаммаглобулінемії. Виявлення тимусу на рентгенограмах грудної клітини у новонароджених ставить під сумнів діагноз важкої недостатності клітинного імунітету. Слід пам'ятати, що зменшення тимусу можливе при важких захворюваннях, тому не може служити патогномічною ознакою первинних імунodefіцитів.

Оцінку клітинного імунітету проводять за допомогою шкірних проб, заснованих на алергічних реакціях сповільненого типу. Антигени для проведення проб підбирають на підставі даних анамнезу. Позитивна реакція дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, негативна ж неінформативна, якщо відсутні анамнестичні відомості про контакт з антигенами, використаними для постановки проб. Приблизно у 85% здорових дорослих реакція з одним або декількома антигенами позитивна (діаметр пухиря перевищує 5 мм). У дітей позитивні реакції з тими ж антигенами спостерігаються рідше, ніж у дорослих, з віком частота позитивних реакцій зростає. У дітей молодше за 2 роки для шкірних проб використовують антигени *Candida albicans* і правцевий анатоксин. Позитивна реакція на антигени *Candida albicans* спостерігається приблизно у 30% грудних дітей, які не страждають імунodefіцитом. Як вже наголошувалося, кандидоз у грудних дітей з недостатністю клітинного імунітету спостерігається частіше, ніж у здорових дітей того ж віку, проте шкірні проби з антигенами *Candida albicans* у них зазвичай негативні. Позитивна шкірна проба з правцевим анатоксином після 2-ої імунізації АДП спостерігається у 67% здорових дітей, після 3-ої — у 97%. Позитивна реакція при проведенні шкірних проб дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, тоді як негативна реакція не має діагностичного значення.

Дослідження комплементу проводять якщо у сімейному анамнезі є вказівки на недостатність комплементу і автоімунні захворювання або клінічна картина примушує припускати недостатність комплементу.

Гемолітична активність комплементу дозволяє оцінити функціональну активність компонентів класичного шляху його активації (C1–C9). Нормальна гемолітична активність комплементу не виключає недостатність його окремих компонентів або порушення альтернативного шляху активації. При діагностиці недостатності комплементу проводять одночасне визначення гемолітичної активності комплементу і рівнів C3 і C4.

- Одночасне зниження рівнів C3 і C4 і гемолітичної активності комплементу свідчить про активацію комплементу за класичним шляхом, наприклад вірусами при гострому вірусному гепатиті або імунними комплексами.
- Нормальний рівень C3 при низькому рівні C4 і пониженій гемолітичній активності комплементу вказує на недостатність C4. Це спостерігається при спадковому набряку Квінке, малярії, у деяких хворих системним червоним вовчаком.
- Нормальний рівень C4 при низькому рівні C3 і пониженій гемолітичній активності комплементу спостерігається при природженій недостатності C3, недостатності інгібітору C3b і активації комплементу за альтернативним шляхом, наприклад ендотоксинами грамнегативних бактерій. Рівень C3 також понижений у новонароджених, при обширних опіках і виснаженні.
- Нормальний вміст C3 і C4 при пониженій гемолітичній активності комплементу указує на недостатність інших компонентів комплементу. В цьому випадку показані додаткові лабораторні дослідження.

Додаткові лабораторні дослідження

Якщо результати основних лабораторних досліджень не дозволили поставити або підтвердити діагноз, проводять більше лабораторних досліджень. Оскільки порушення різних ланок імунітету нерідко спостерігається одночасно, при виявленні патології показано повне дослідження імунної системи. Його зазвичай проводять у спеціалізованих лабораторіях. До постановки діагнозу лікування не починають.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ

Визначення числа В-лімфоцитів. Визначення В-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії засноване на виявленні імуноглобулінів, що фіксовані на поверхні клітин, CD19 і CD20. У дітей старшого віку і дорослих В-лімфоцити складають 10 - 20% усіх лімфоцитів крові, у дітей молодшого віку їх більше.

Визначення титру антитіл. При підозрі на недостатність гуморального імунітету оцінюють титр антитіл до білкових і полісахаридних антигенів. Зазвичай їх визначають після вакцинації або інфекції.

Антитіла до білкових антигенів. У більшості випадків досліджують IgG до дифтерійного і правцевого анатоксинів до і через 2 - 4 тижні після вакцинації АКДП або АДП. Оскільки майже всі дорослі вакциновані АКДП рівень антитіл після ревакцинації служить показником вторинної імунної відповіді. Можна визначити також антитіла до антигену PRP після введення вакцини проти *Haemophilus influenzae* типа В. Хоча цим антигеном є полісахарид, у кон'югованій вакцині він діє як білковий антиген. Іноді досліджують антитіла після імунізації інактивованою вакциною проти поліомієліту і рекомбінантною вакциною проти гепатиту В. При підозрі на імунодефіцит живі вірусні вакцини протипоказані.

Антитіла до полісахаридних антигенів. Для оцінки гуморальної імунної відповіді на полісахаридні антигени застосовуються пневмококова і менінгококова вакцини, що не містять білкових носіїв. Титр антитіл визначають до і через 3 - 4 тижні після вакцинації. У деяких дослідницьких лабораторіях для цих цілей використовують некон'юговану вакцину проти *Haemophilus influenzae* типа В. Результати оцінюють з урахуванням віку хворого. Так, у дітей молодше за 2 роки імунна відповідь на полісахаридні антигени слабка, у деяких дітей він залишається таким аж до 5 років. У зв'язку з цим застосування полісахаридних вакцин у дітей молодшого віку недоцільно і навіть протипоказано, оскільки може привести до імунологічної толерантності і неефективності ревакцинації у більш старшому віці.

Оцінка первинної і вторинної гуморальної імунної відповіді. Для визначення кліренсу антигену, рівня IgM (при первинній імунній відповіді) і IgG (при вторинній імунній відповіді) як білковий антиген використовують бактеріофаг фіхі 174 – бактерійний вірус, безпечний для людини. Для оцінки первинної гуморальної імунної відповіді застосовують також гемоціанін червононогих молюсків, рекомбінантну вакцину проти гепатиту В, мономірний флагелін, вакцину проти кліщового енцефаліту.

Природні антитіла (ізогемаглютиніни, антитіла до стрептолізину O, гетерофільні антитіла, наприклад антитіла до еритроцитів барана) у нормі присутні у сироватці майже всіх людей. Це пояснюється тим, що антигени, проти яких направлені ці антитіла, широко поширені і містяться у харчових продуктах, вдихуваних частинках, мікрофлорі дихальних шляхів.

Визначення підкласів IgG. Якщо при рецидивуючих бактерійних інфекціях дихальних шляхів загальний рівень IgG у нормі або трохи понижений або виявляється ізольований дефіцит IgA, показано визначення підкласів IgG. При цьому можна виявити дефіцит IgG2 (IgG2 складає близько 20% IgG), який може бути ізольованим або поєднуватися з дефіцитом IgA або IgG4. Слід пам'ятати, що функціональна оцінка гуморальної імунної відповіді — більш інформативний метод дослідження, чим кількісне визначення підкласів IgG. Так, при нормальному рівні IgG2 часто буває понижений рівень антитіл до полісахаридних антигенів *Streptococcus pneumoniae*. Разом з цим можливий природжений дефіцит IgG2, обумовлений порушенням синтезу важких ланцюгів, у відсутність яких-небудь клінічних проявів імунодефіциту.

Визначення IgA. Ізольований дефіцит секреторного IgA при нормальному рівні IgA у сироватці зустрічається рідко. Як правило, спостерігається одночасний дефіцит секреторного і сироваткового IgA. Ізольований дефіцит IgA клінічно не виявляється або супроводжується легкими інфекціями верхніх дихальних шляхів. Це обумовлено тим, що при дефіциті IgA компенсаторно підвищується рівень IgG у сироватці та IgM у секреті слизових оболонок. Рівень IgA вимірюють у сльозі, слині та інших біологічних рідинах. Існує два підкласи IgA — IgA1 і IgA2. У крові та секреті дихальних шляхів переважає IgA1, у секретах ШКТ — IgA2.

Синтез імуноглобулінів in vitro. Це дослідження дозволяє оцінити вироблення IgM, IgG і IgA стимулюючими В-лімфоцитами. Змішуючи оброблені різними стимуляторами Т- і В-лімфоцити здорових і хворих, можна оцінити функцію Т-хелперів і В-лімфоцитів. В більшості випадків дефіцит антитіл обумовлений порушенням диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини.

Біопсію лімфовузлів при підозрі на первинний імунодефіцит, як правило, не проводять. Вона показана лише в тих випадках, коли діагноз неясний і у хворого збільшені лімфовузли, що вимагає виключення гемобластозу. Біопсію зазвичай проводять через 5 - 7 діб після антигенної стимуляції. Антиген вводять у ділянку, лімфа від якої відтікала у групу лімфовузлів, один з яких підлягає біопсії. При недостатності гуморального імунітету в лімфовузлі понижено число плазматичних

клітин, кількість первинних фолікулів збільшена, вторинні фолікули відсутні, товщина кіркової речовини зменшена, спостерігається перебудова тканини лімфовузла, іноді збільшується число макрофагів і дендритних клітин.

Біопсію кишечника проводять при загальній варіабельній гіпогаммаглобулінемії та ізольованому дефіциті IgA. Біопсія тонкої кишки показана при хронічній діареї і синдромі порушеного всмоктування для виключення атрофії ворсинок слизової оболонки та інфекцій, викликаних *Cryptosporidium* spp. і *Giardia lamblia*.

Швидкість виведення антитіл вивчають за допомогою мічених імуноглобулінів. Це дослідження показане при підозрі на втрату імуноглобулінів через ШКТ.

Дослідження клітинного імунітету

Дослідження поверхневих антигенів Т-лімфоцитів. Визначення поверхневих антигенів Т-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії дозволяє вивчити їх дозрівання, диференціювання і активацію.

Стимуляція Т-лімфоцитів *in vitro*. Порушення дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів при імунодефіцитах з недостатністю клітинного імунітету відбуваються на різних рівнях. Так, при важкому комбінованому імунодефіциті порушується дозрівання Т-лімфоцитів у тимусі, що виявляється відсутністю на поверхні Т-лімфоцитів антигену CD2. При цьому захворюванні також можливі відсутність CD3, CD4 і нездатність Т-лімфоцитів синтезувати цитокіни. При синдромі голих лімфоцитів на мембрані активованих Т-лімфоцитів відсутні антигени МНС класу II. При синдромі Віскотта-Олдріча понижена експресія антигену CD43, що бере участь в активації Т-лімфоцитів. Важкі імунодефіцити з недостатністю клітинного імунітету супроводжуються вираженим порушенням функції Т-лімфоцитів, хоча абсолютне і відносне число цих клітин може бути нормальним.

Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) Під дією мітогенів, антигенів і алогенних клітин В-лімфоцити, які покояться, активуються, перетворюються на бластні клітини і починають ділитися. Спонтанна проліферація лімфоцитів (бласттрансформація) буває підвищена у хворих, що перенесли багатократні переливання крові, хворих алергічними і автоімунними захворюваннями, при бактерійних і вірусних інфекціях, а також у новонароджених.

Змішану культуру лімфоцитів застосовують для оцінки здатності Т-лімфоцитів розпізнавати антигени HLA алогенних В-лімфоцитів і моноцитів. Стимулюючі клітини (алогенні В-лімфоцити) інактивують

опромінюванням або мітоміцином. Реакція лімфоцитів хворого оцінюється за включенням у ДНК міченого тимідину.

Біохімічні дослідження. При підозрі на комбіновану недостатність гуморального і клітинного імунітету визначають активність аденозин-дезамінази і пуріннуклеозидфосфорілази (беруть участь у метаболізмі нуклеозидів). При атаксії-телеангіоектазії майже завжди підвищений рівень альфа-фетопротеїну в сироватці, що дозволяє диференціювати це захворювання з іншими нервовими хворобами. До рідкісних метаболічних порушень, що супроводжуються недостатністю клітинного імунітету, відносяться оротова ацидурія і біотин-залежна недостатність карбоксилази (виявляється алопецією і неврологічними порушеннями). При недостатності транскобаламіну II (бере участь у транспорті вітаміну B12) уражаються тканини, що швидко оновлюються, тому для цього захворювання характерні недостатність гуморального імунітету, порушення кровотворення (анемія, тромбоцитопенія), пронос і відставання у розвитку.

Генетичні дослідження. У хворих з важкою недостатністю клітинного імунітету можливий химеризм (існування клітин різних генотипів у одному організмі). Він виникає при попаданні материнських клітин крові у кров плоду, переливанні компонентів крові і трансплантації кісткового мозку. Якщо у крові хворого містяться клітини людини протилежної статі, химеризм легко виявити, виявивши клітини з жіночим і чоловічим каріотипами. У решті випадків проводять типування клітин крові хворого за HLA. Це дослідження також дозволяє виявити відсутність антигенів HLA класу II на активованих Т-лімфоцитах при синдромі голих лімфоцитів.

Скануюча електронна мікроскопія виявляє Т-лімфоцити, на поверхні яких немає мікрворсинок, що характерне для синдрому Віськотта-Олдріча.

Біопсія тимусу проводиться у ряді випадків для підтвердження діагнозу важкого комбінованого імунодефіциту. При недостатності клітинного імунітету у тимусі визначаються скупчення ретикулоепітеліальних клітин, відсутність телець Гассала і чіткої межі між кірковою і мозковою речовиною, різке зниження числа тимоцитів.

Біопсія лімфовузлів. При недостатності клітинного імунітету у біоптаті лімфовузла виявляється спустошення паракортикальної зони. Із-за ризику попадання інфекції через рану і ускладнень анестезії біопсію лімфовузлів проводять тільки у тому випадку, коли інші лабораторні дослідження не дозволяють підтвердити діагноз.

Дослідження фагоцитозу показане при хронічних і рецидивуючих бактерійних інфекціях, якщо дослідження гуморального і клітинного

імунітету не виявило відхилень від норми. Недостатність фагоцитів може бути обумовлена порушенням міграції, хемотаксису, адгезії фагоцитів, а також порушенням власне фагоцитозу. Крім того, недостатність фагоцитів може бути обумовлена дефіцитом опсонінів (антитіл і комплементу) і порушенням метаболізму фагоцитів.

Тест відновлення нітросинього тетразолія застосовується у діагностиці хронічної гранулематозної хвороби. Суть методу полягає у наступному: до фагоцитів додають жовтий фарбник нітросиній тетразолій, у нормі при його поглинанні метаболічна активність фагоцитів зростає, нітросиній тетразолій відновлюється, продукти цієї реакції забарвлені у синій колір. Про порушення метаболізму фагоцитів судять по зниженню інтенсивності синього фарбування. При виявленні порушень визначають рівень цитохрому b558 та інших білків фагоцитів.

Хемілюмінесценція також дозволяє оцінити функціональну активність фагоцитів. У нормі при фагоцитозі з'являється велика кількість вільних радикалів кисню, що окисляють субстрат, наприклад компоненти клітинної стінки бактерій. Окислення супроводжується випромінюванням видимого або ультрафіолетового світла. По інтенсивності випромінювання можна судити про функціональну активність фагоцитів.

Оцінка фагоцитарної активності — найбільш інформативний спосіб дослідження опсонінів і функціонального стану фагоцитів. У нормі протягом 2 год. фагоцитами поглинається і руйнується близько 95% бактерій. При хронічній гранулематозній хворобі число зруйнованих бактерій не перевищує 10%, а всередині лейкоцитів виявляються життєздатні бактерії. Присутність живих бактерій у лейкоцитах при інкубації з сироваткою здорового свідчить про порушення переварювання бактерій у відсутність зниження здатності до захоплення бактерій. Підвищений вміст життєздатних бактерій в надосадовій рідині при інкубації з сироваткою хворого свідчить про дефіцит опсонінів.

Хемотаксис лейкоцитів. Порушення хемотаксису може бути обумовлене дефектом фагоцитів, наявністю інгібіторів хемотаксису, дефіцитом сироваткових або тканинних чинників хемотаксису.

Для дослідження хемотаксису лейкоцитів застосовують **метод шкірного вікна**. Дослідження хемотаксису *in vitro* засноване на стимуляції виділених з крові фагоцитів чинниками хемотаксису. Здатність фагоцитів до направленої міграції можна оцінити, помістивши їх у камеру Бойдена або чашку Петрі з агарозою.

Адгезія лейкоцитів. Порушення адгезії лейкоцитів обумовлене зниженням експресії або відсутністю на їх поверхні молекул адгезії, наприклад CD11/CD18. Для визначення молекул адгезії застосовують

проточну цитофлюориметрію. Відсутність CD11/CD18 на нейтрофілах і моноцитах виявляється пізнім відпаданням пуповини, рецидивуючими бактерійними інфекціями, пародонтитом.

Діагностика аспленії. Селезінка грає важливу роль у захисті від інфекції, оскільки містить величезну кількість макрофагів і плазматичних клітин. У хворих з аспленією часто спостерігається сепсис, у мазках крові виявляються деформовані еритроцити і тельця Говерла-Жоллі. Аспленію виявляють за допомогою ультрасонографії.

Інші дослідження. Визначення активності мієлопероксидази, глутатіонпероксидази, лізоциму, глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, піруваткінази і електронну мікроскопію проводять для виявлення незначних порушень функцій фагоцитів і у наукових цілях. При нейтропенії показані повторні визначення числа лейкоцитів у крові, визначення числа лейкоцитів у крові після введення кортикостероїдів, адреналіну і ендотоксину, визначення антитіл до лейкоцитів, дослідження кісткового мозку.

Дослідження кісткового мозку проводять при стійкій лейкопенії або лейкоцитозі, зміні морфології лейкоцитів, виявленні бластних форм у крові.

Пренатальна діагностика і генетичне консультування. На сьогоднішній день встановлено, що багато імунодефіцитів є спадковими захворюваннями: відомий тип їх успадкування, виявлена локалізація дефектного гена, визначений продукт цього гена (табл. 2). В даний час стало можливим виявлення носійства дефектного гена. Так, гетерозиготне носійство дефектного гена, що кодує який-небудь фермент, можна виявити по зниженню активності цього ферменту, наприклад при автосомно-рецесивному важкому комбінованому імунодефіциті понижена активність аденозиндезамінази, при хронічній гранулематозній хворобі — ферментів дихального ланцюга, при X-зчепленій агамаглобулінемії — тирозинкінази у В-лімфоцитах. Виявлений також цілий ряд дефектів, не пов'язаних з порушенням синтезу ферментів, наприклад при X-зчепленому важкому комбінованому імунодефіциті — порушений синтез гамма-ланцюга рецептору до інтерлейкіну-2, синдромі гіперпродукції IgM — синтез глікопротеїду клітинної мембрани gp39, ліганду рецептора CD40 В-лімфоцитів. У дівчаток з X-зчепленими імунодефіцитами, що виявляються порушенням диференціювання лімфоцитів (X-зчеплена агамаглобулінемія, X-зчеплений важкий комбінований імунодефіцит, синдром Віськотта-Олдріча), у крові виявляються як диференційовані, так і недиференційовані лімфоцити. Це обумовлено тим, що X-хромосома, що несе дефектний ген, інактивована лише у частині клітин. Наявність недиференційованих лімфоцитів у відсутність

клінічних проявів цих імунодефіцитів указує на носійство дефектного гена. Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів також дозволяє виявити носіїв дефектного гена у сім'ї.

Лабораторні методи пренатальної діагностики засновані на дослідженні клітин пуповинної крові і навколоплідних вод, а також ворсин хоріону. Так, при всіх формах важкого комбінованого імунодефіциту в пуповинній крові відсутні Т-лімфоцити, при синдромі Віськотта-Олдріча виявляються тромбоцитопенія і Т-лімфоцити, що позбавлені мікроросинок. У табл. 2 вказаний тип успадкування і можливість застосування генетичних методів для діагностики деяких первинних імунодефіцитів.

Загальні принципи лікування імунодефіцитів

Хворі з імунодефіцитами вимагають особливої уваги і потребують не тільки постійної медичної допомоги, але і в психологічній і соціальній підтримці.

Дієта. У відсутність синдрому порушеного всмоктування дієта не потрібна. За наявності шлунково-кишкових порушень необхідна консультація дієтолога. Дієта повинна задовольняти потребу в білках, вітамінах і мікроелементах і бути досить калорійною для забезпечення нормального зростання і розвитку. Недостатнє харчування при імунодефіциті може привести до ще більшого пригнічення імунітету.

Профілактика інфекцій показана всім хворим з імунодефіцитами, особливо при важкому комбінованому імунодефіциті.

Повна ізоляція грудних дітей з важким комбінованим імунодефіцитом і утримання їх в стерильних боксах дозволяє усунути контакт з мікробами. Неповна ізоляція менш ефективна, оскільки важкі інфекції при імунодефіцитах викликають навіть непатогенні для здорових людей мікроорганізми. Для зниження ризику інфікування у домашніх умовах необхідно, щоб хворий спав в окремому ліжку, мав власну кімнату, уникав контакту з інфекційними хворими, особливо якщо інфекція викликана вірусами простого герпесу або varicella-zoster.

Замісна терапія імуноглобулінами дозволяє вести нормальне життя багатьом хворим з недостатністю гуморального імунітету. Батькам хворої дитини пояснюють, що вона не потребує надмірної опіки, не повинна уникати прогулянок на свіжому повітрі, може грати з іншими дітьми і відвідувати дитячі дошкільні установи і школу.

Лікування інфекцій

Хронічний середній отит лікують антимікробними засобами. При необхідності проводять хірургічне лікування. Для раннього виявлення і лікування туговухості регулярно проводять дослідження слуху.

Синусити. При загостренні призначають антимікробні і судинозвужувальні засоби. Якщо медикаментозне лікування неефективне, визначають збудника інфекції і дренують додаткові пазухи носа. Інші операції на додаткових пазухах носа проводять рідко, особливо у дітей молодшого віку.

Хронічні інфекції дихальних шляхів. Принаймні 1 раз на рік (при погіршенні – частіше) досліджують функцію зовнішнього дихання і проводять рентгенографію грудної клітини. При бронхоектазах особливу увагу приділяють постуральному дренажу та інгаляціям, які можна проводити у домашніх умовах.

Психосоціальна підтримка особливо необхідна хворим з важкими імунodefіцитами, оскільки вони зазнають серйозні психологічні і фінансові труднощі. Шкільні вчителі повинні бути обізнані про захворювання дитини і поклопотатися про додаткові заняття з нею.

Запобіжні засоби

При підозрі на недостатність клітинного імунітету уникають переливання цілісної крові, оскільки донорські лімфоцити можуть викликати реакцію «трансплантат проти господаря». Якщо переливання крові необхідне, її опромінюють у дозі 30 Гр. Крім того, всі компоненти крові ретельно перевіряють на наявність цитомегаловірусу і вірусів гепатитів В, С.

Живі вірусні вакцини, наприклад жива поліомієлітна вакцина, вакцини проти кору, епідемічного паротиту і краснухи, а також ВЦЖ при імунodefіцитах протипоказані. Інактивовані вакцини, як правило, безпечні і можуть застосовуватися навіть з діагностичною метою.

Тонзилектомію і аденотомію проводять за строгими показаннями. Спленектомію проводять в украї окремих випадках при синдромі Віськотта-Олдріча, коли не вдається зупинити кровотечу. У решті випадків вона протипоказана, оскільки збільшує ризик важкої інфекції.

Кортикостероїди та інші імунodeпресанти застосовуються украї рідко.

Профілактичне застосування антимікробних засобів ефективно при імунodefіцитах, що супроводжуються важкими інфекціями, наприклад при синдромі Віськотта-Олдріча. Існує багато схем тривалої антимікробної профілактики. Згідно однієї з них одночасно призначають декілька антимікробних засобів з перервами між курсами у 1 - 2 міс. Ця схема забезпечує придушення інфекції і запобігає появі стійких штамів мікроорганізмів. Дітям зазвичай призначають амоксицилін клавуланат, еритроміцин і бісептол або який-небудь препарат з групи цефалоспоринів, дорослим — амоксицилін клавуланат, бісептол і який-небудь препарат з групи тетрацикліну або цефалоспоринів.

КЛІНІЧНІ ФОРМИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

Дефіцит гуморального (В-ланки) імунітету

Складає 50 - 70% загальної кількості первинних імунodefіцитів.

**Спадкова гіпогаммаглобулінемія (СГГГ)
Хвороба Брутона (Шифр МКХ-10 D80.0)**

Специфічний дефект. Відсутність В-клітин, низькі рівні всіх Іg. Дефект цитоплазматичної тірозинкінази (родина Scr) – трансдуктора сигналу до ядра В-клітини для його активації і перетворення у плазматичну клітину.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 21.3 — 22(b+k). Х-зчеплена форма.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими гнійними інфекційними захворюваннями легенів (пневмонія, хронічний бронхіт), приносних пазух (синусити), середнього вуха (отити), центральної нервової системи (менінгіти), кишечника (ентерити, коліт), очей (кон'юнктивіти), шкіри (піодермія), лімфовузлів (лімфоаденіти), які викликані Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Pseudomonas та ін. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих з СГГГ є типовими гіпоплазія піднебінних мигдалин і периферичних лімфовузлів, відставання у фізичному розвитку, артрити, агранулоцитоз. Захворювання, як правило, розпочинається на 5 - 9-у місяці життя, коли материнський ІgG припиняє захищати організм дитини (табл. 7).

Захворювання зустрічається рідко (1:50000), має рецесивний тип успадкування, зчеплений з Х-хромосою. Хворіють тільки хлопчики; при зборі сімейного анамнезу дуже важливо уточнити, чи не було подібних захворювань у представників чоловічої лінії.

Перебіг захворювання важкий, з частими рецидивами. Важливі діагностичні симптоми – лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Можливий розвиток артриту млявого перебігу, алергічних реакцій на антибіотики, поволі прогресуючих неврологічних захворювань; злоякісної лімфоми.

При імунологічному дослідженні (мінімум двократно) виявляють:

1) дуже низькі рівні всіх класів Іg (G, M, A, D і E) сироваткова концентрація ІgG < 200 мг/дл, ІgA, ІgM < 20 мг/дл;

2) відсутність циркулюючих В-лімфоцитів (<1% за даними імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD19-22 або CD72);

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

4) відсутність або гіпоплазію мигдалин;

5) збережену функцію Т-лімфоцитів.

При цьому захворюванні виявляються пре-В-клітини, але вони не здатні диференціюватися у зрілі В-лімфоцити унаслідок мутації гена тирозинкінази – важливого білка, що бере участь у трансдукції сигналу при дозріванні В-лімфоциту (табл. 8).

Лікування. Хворі з СГГГ потребують довічної замісної терапії антитіловмісними препаратами.

Схема замісної імунотерапії у режимі насичення:

ВІГ: 2 рази на тиждень у дозі 0,1- 0,2 г/кг ваги хворого у місячній дозі до 1,2 г/кг ваги хворого.

Нативна плазма: 2 рази на тиждень у дозі 15 - 20 мл/кг ваги хворого у місячній дозі до 120 мл/кг ваги хворого.

Схема підтримуючої замісної імунотерапії:

ВІГ: 1 раз на місяць у дозі 0,1 - 0,2 г/кг ваги хворого.

Нативна плазма: 1 раз на місяць у дозі 15 - 20 мл/кг ваги хворого.

Контроль ефективності – рівень IgG не менше 3 г/л.

Антибактеріальна терапія. Епізоди бактерійних інфекційних ускладнень при ВГГГ вимагають антибактеріальної терапії, як правило, парентеральної.

Як приклад імунної відповіді при дефіциті гуморального (В-ланки) імунітету приводимо історію хвороби хворого С., 12 років, що страждає природженою гіпогамаглобулінемією (синдромом Брутона) та знаходиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (Приклад 3.).

Хворий С., 12 років, з раннього дитинства страждає природженою гіпогамаглобулінемією (синдромом Брутона), регулярно отримує внутрішньовенний імуноглобулін (ВІГ).

На імунограмі спостерігається різке зниження рівня В-лімфоцитів, реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), зниження Ig G і Ig M, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення показників фагоцитозу і бактеріцидних властивостей фагоцитів.

Лікування: підтримуюча замісна імунотерапія пентаглобін 200 мл в/в краплинно 1 раз на місяць або біовен 5% 50 мл в/в краплинно 1 раз на місяць.

Приклад 3. Імунограма хворого С., 12 років. Діагноз: Природжена гіпогамаглобулінемія (синдром Брутона).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Показник		Результат		Норма								
Гемоглобін		130		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л								
Еритроцити		3,8		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л								
Тромбоцити		240		150 - 320 · 10 ⁹ /л								
ШОЕ		28		2 - 15 мм /год								
Лейкоцити		11,3		4 - 9 Г/л								
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80				
73	5	68	4	1	8	14	0					
8250	560	7490	450	110	900	1582	0					
Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)		Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)		
Т- лімф. CD-3	%	69		50 - 80		Ig G			1,47	8,0-18,0 г\л		
	Абс. число	1090		1000-2200								
Т- хелп. CD-4	%	35		33-46		Ig M			0,1	0,2-2,0 г\л		
	Абс. число	553		309-1571								
Т- цитотокс. CD-8	%	30		20-33		Ig A			0,5	0,3-3,0 г\л		
	Абс. число	474		282-999								
ІРІ	CD4 /CD8	1,16		1,4-2,0		ЦІК		45		30 - 50 од. опт. щільн..		
НК-клітини CD-16	%	25		16 - 23		Поглиняльна активність	ФІ		83		60 - 80%	
	Абс. число	395		72-543			ФЧ		3,9		1,5 - 3,5	
В-лімф. CD-22	%	6		10-20		НСТ-тест	Сп		13		До 10%	
	Абс. число	95		109-532			Інд		31		-	
РБТІ	Сп.	9		До 10%		Комплемент	рез		18		≥16%	
	Інд.	60		50-70%			СН-50		45		30 - 60 гем. од/мл	

**Імунодефіцит з підвищеним вмістом імуноглобуліну М
Гіпер-IgM синдром (Шифр МКХ-10 D80.5)**

Цим шифром слід користуватися при встановленні у хворого діагнозу агамаглобулінемії з підвищеним вмістом IgM.

Агамаглобулінемія з гіпер-IgM (АГГ IgM) - первинний імунодефіцитний стан, що виявляється у осіб будь-якого полу повторними бактерійними інфекціями.

Пацієнтів з АГГ IgM характеризує висока частота хронічних і рецидивуючих гнійно-запальних бактерійних інфекцій різної локалізації. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються

випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих з АГГ IgM типові гіперплазія піднебінних мигдалин і периферичних лімфовузлів, гепатоспленомегалія, постінфекційне відставання у фізичному розвитку, артрити, агранулоцитоз (табл. 7).

Імунологічне дослідження виявлення (мінімум двократне) сироваткової концентрації IgG < 200 мг/дл, IgA < 5 мг/дл при IgM вище 300 мг/дл (табл. 8).

У частини дітей з віком може відбуватися зниження рівнів IgM нижче 300 мг/дл, а потім і падіння IgM нижче за нормальні вікові значення, діагноз при цьому слід переглядати на загальну варіабельну гіпогаммаглобулінемію (шифр D80.0). Захворювання може виникати у будь-якому віці, хоча найчастіше маніфестує у ранньому віці.

По суті, АГГ IgM є варіантом спадкової гіпогаммаглобулінемії (шифр D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів, як СГГГ.

Загальна варіабельна імунна недостатність (ЗВІН, загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія,) (Шифр МКХ-10 D83.0)

ЗВІН – первинний імунодефіцитний стан, що виявляється у осіб будь-якої статі повторними бактерійними інфекціями, лабораторна діагностика якого ґрунтується на виявленні (мінімум двократному) сумарної сироваткової концентрації IgG, IgA, IgM < 300 мг/дл. Захворювання може виникати в будь-якому віці, хоча у дітей найчастіше маніфестує у ранньому віці. По суті, ЗВІН є варіант спадкової гіпогаммаглобулінемії (D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів, як ВГГГ.

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

Локалізація дефекту в хромосомі: 6p21.3.

Клінічні особливості. За клінічною картиною дуже нагадує гіпогаммаглобулінемію Брутона (рецидивуюча піогена інфекція легенів), проте основна відмінність полягає у тому, що захворювання розпочинається, не у дитячому віці, а, як правило, на 15 - 35-у році життя. Спостерігаються хвороби шлунку і кишок. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих із ЗВІН типові артрити, агранулоцитоз (табл. 7).

Хворіють представники обох статей.

При імуно-лабораторному обстеженні виявляють: 1) нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; 2) зниження синтезу і/або секреції імуноглобулінів, що виявляється зниженням рівня сироваткових Ig; 3) Т-клітинна ланка, як правило, збережена, проте в деяких випадках спостерігається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів.

У 25 – 30% випадків відмічаються такі додаткові симптоми: 1) мальабсорбція з частим порушенням всмоктування ціанкобаламіну (вітаміну В₁₂); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок тонкої кишки (табл. 8).

У хворих із загальною варіабельною гіпоімуноглобулінемією часто розвивається автоімунна патологія.

Лікування. Хворі із ЗВІН потребують довічної замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном (ВІГ). При його недоступності у лікуванні може бути використана нативна плазма.

Замісна терапія у дитини з вперше виявленим діагнозом ЗВІН (або у тих, що не отримували раніше адекватної замісної імунотерапії), а також після всіх серйозних інфекційних епізодів, повинна проводитися у режимі насичення. Лише по досягненню у дитини рівнів IgG не нижче 400-600 мг/дл і при придушенні активності інфекційного процесу, можна переходити на режим підтримуючої профілактичної імунотерапії.

Залежно від тяжкості бактерійних ускладнень застосовується антибактеріальна терапія. Є дані про ефективність застосування мієлопіду.

Скороминуща гіпогаммаглобулінемія дітей (СГД) (повільний імунологічний старт) (Шифр МКХ-10 D 80.7)

СГД (синоніми: транзиторна дитяча гіпогаммаглобулінемія, транзиторна гіпогаммаглобулінемія раннього віку) – імунодефіцитний стан, діагноз якого виставляється дітям у віці від 1 року до 5 років при зниженні сироваткової концентрації одного або декількох ізотипів імуноглобулінів IgG < 500 мг/дл, IgA < 20 мг/дл, IgM < 40 мг/дл при виключенні інших імунодефіцитних станів.

Специфічний дефект: низькі рівні Ig.

СГД є доброякісним імунодефіцитним станом і по суті є затяжним (пролонгованим) варіантом фізіологічного стану гіпогаммаглобулінемії, яка властива дітям у віці 3 - 6 місяців, коли запаси отриманих внутрішньо утробних материнських IgG виснажуються, а власний синтез ще недостатній.

Такий «природний імунодефіцитний стан» зустрічається у 5 – 8% грудних дітей і звичайно проходить до 1,5 - 4 років. Характерна наявність

незмінених лімфатичних вузлів і мигдалин. СГД може виявлятися у практично здорових дітей як випадкова знахідка. Проте у дітей із СГД може виявлятися підвищена частота респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевої і кишкових інфекцій.

Клінічні особливості. Рецидивуючі гнійні захворювання, у сім'ях – часто імунодефіцит. Початок захворювання з 3 - 5 місяців до 2 - 4 років. Захворювання характеризується тим, що здорова (частіше всього 5 - 6-місячна) дитина раптово, без видимих причин починає хворіти на рецидивуючі піогенні інфекції нирок, дихальних шляхів (табл. 7, 8).

Лікування. СГД за визначенням закінчується одужанням і не вимагає патогенетичної імунокорекції. Лікування зводиться до усунення зрідка виникаючих клінічних проявів захворювання, головним чином, інфекцій. В деяких випадках показана симптоматична замісна терапія ВІГ.

Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).

Специфічний дефект: зниження рівня Іg.

Клінічні особливості. Захворювання обумовлено зниженням у сироватці крові рівня одного-двох, але не трьох основних класів Іg при нормальному або підвищеному вмісті інших. Частіше за все зустрічається селективний дефіцит ІgА (1:500-700 осіб) і рідко ІgG і ІgМ.

Найважчі клінічні прояви спостерігаються при зниженні рівня ІgG2. Можуть хворіти дорослі.

Селективний дефіцит імуноглобуліну А (ВД ІgА) (Шифр МКХ-10 D 80.2)

ВД ІgА (синонім – селективна недостатність імуноглобуліну А) – первинний імунодефіцитний стан, що характеризується виявленням у дітей старше за 1 рік сироваткової концентрації ІgА < 0,5 г/л при відсутності ознак інших імунодефіцитних станів (наприклад, атаксії-телеангіоектазії).

Вибірковий дефіцит імуноглобуліну А може виявлятися у практично здорових людей як випадкова знахідка. Проте цьому імунодефіциту супроводить підвищена частота респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевої і кишкових інфекцій. Крім підвищеної сприйнятливості до інфекцій, ВД ІgА приводить до алергії (атопічного дерматиту і бронхіальної астми), ВД ІgА супроводить підвищена частота автоімунних захворювань (склеродермії, ревматоїдного артриту, вітиліго та ін.) (табл. 7).

При імунологічному дослідженні виявляють: 1) сліди ІgА при нормальному або зниженому рівні ІgG; 2) нормальний або підвищений

рівень сироваткового IgM; 3) кількість В-лімфоцитів у межах норми; 4) зниження кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів у деяких хворих. Причина цього імунодефіциту може бути пов'язана з порушенням перемикавання синтезу з IgG на IgA (табл. 8).

Лікування. ВД IgA відноситься до первинних дефектів імунітету, що не коригуються. Лікувальні заходи зводяться до лікування вторинних ускладнень інфекційної, алергічної або аутоімунної природи, а також активації ланок імунітету, які підлягають зберіганню, в цілях компенсації (перекриття дефекту продукції IgA). Подібна імуностимуляція проводиться за показаннями (головним чином, у зв'язку з клінічними проявами зниженої протиінфекційної опірності).

Препарати, що рекомендуються, і курси імуномодельючої терапії:

Бронхомунал вранці натщесерце по 3,5 мг x 1 раз на день (10 - 30 днів). У подальші 3 місяці по 1 капсулі на день протягом 10 днів кожного місяця.

Рібомуніл разова доза складає 3 пігулки або гранулят з одного пакетика, заздалегідь розчинений у воді. Препарат приймають вранці натще 1 раз на день. У перших 3 тижні лікування – у перші 4 дні кожного тижня. У подальших 2 - 5 місяців – у перші 4 дні кожного місяця.

Лікопід:

- дітям від 1 до 3 років

перший курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;

другий курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;

третій курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів.

- дітям від 3 до 12 років

перший курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;

другий курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;

третій курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів.

- дітям старше 12 років

перший курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;

другий курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;

третій курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів.

Нуклеїнат натрію по 0,2 г 3 рази на день протягом 21 дня.

Як приклад імунної відповіді при дефіциті гуморального (В-ланки) імунітету приводимо історію хвороби хворої В., 14 років, що страждає на селективний дефіцит імуноглобуліну А та знаходиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (Приклад 4.).

Хвора з дитячого віку часто хворіє на пневмонію, пієлонефрит, цистит, виявлений оро-фарингеальний кандидоз. У дитинстві хворій поставлений діагноз селективний дефіцит імуноглобуліну А.

На імунограмі виявлений нейтрофільний лейкоцитоз, різке зниження рівня Ig А, збільшення рівня IgМ, зниження імуно-регуляторного індексу за рахунок зменшення Т-хелперів, деяке посилення показників фагоцитозу і зниження активності фагоцитів.

Лікування:

1) інтраконазол (інтрунгар) 100 мг через день 4 місяць, потім 2 рази на тиждень ще до 1 місяця всередину;

2) лісобакт - антисептик для місцевого застосування, призначають по 2 таб. 3-4 рази/день, розсмоктувати у порожнині рота на протязі 8 днів;

3) лікопід по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва, 3 курси;

4) поліоксидоній 12 мг (свічки) 1 раз на 3 дні № 10;

Імунореабілітація

5) респіброн по 1 піг. у день під язик, курс – 10 днів, 20 днів перерва, протягом 3 місяців;

6) тималін по 1 мл підшкірно через добу № 10;

7) рібомуніл по 3 піг. ордноразово вранці за 1 годину до їжі 4 дні кожного тижня, протягом 3 тижнів.

Приклад 4. Імунограма хворої В., 14 років. Діагноз селективний дефіцит імуноглобуліну А

Показник		Результат		Норма					
Гемоглобін		120		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л					
Еритроцити		3,6		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л					
Тромбоцити		220		150 - 320 · 10 ⁹ /л					
ШОЕ		22		2 - 15 мм /год					
Лейкоцити		12,1		4 - 9 Г/л					
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5 % 80-370	Баз. 0 - 1 % 20-80	Мон. 3 - 9 % 90-720	Лімф. 25 - 37 % 1600-3000	БГЛ 1-5 % 80-500	Плаз. 0 - 1 % 20-80	
72	6	66	2	1	10	15	0		
8710	730	7980	240	120	1200	1820	0		
Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)		Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	65	50 - 80		Ig G	5,8	8,0-18,0 г\л		
	Абс. число	1183	1000-2200						
Т- хелп. CD-4	%	31	33-46		Ig M	2,45	0,2-2,0 г\л		
	Абс. число	564	309-1571						

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Т-цитотокс. CD-8	%	30	20-33	Ig A	0,11	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	546	282-999				
ІРІ	CD4 / CD8	1,03	1,4-2,0	ЦКК	51	30 – 50 од. опт. щільн.	
НК-клітини CD-16	%	35	12 – 23	Погли-нальна активність	ФІ	84	60 – 80%
	Абс. число	637	72-543		ФЧ	3,7	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	1	10-20	НСТ -тест	Сп	4	До 10%
	Абс. число	18	109-532		Інд	9	-
РБТІ	Сп.	-	До 10%		рез	5	≥16%
	Інд.	10	50-70%	Компле-мент	СН-50	50	30 – 60 гем. од/мл

**Дефіцит клітинної (Т-ланки) імунітету
Синдром Ді Джорджі (*гіпо-, аплазія тимуса*).
(Шифр МКХ-10 D 82.1)**

Синдром Ді Джорджі (СДД) - ізольований Т-клітинний імунодефіцит. Характеризується тріадою клінічних проявів: гіпоплазія тимусу і/або парацитоподібних залоз і вродженою вадою серця. Складає 5 - 10% загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Специфічний дефект. Дісембріогенез: вада розвитку третьої-четвертої глоткових кишень, що виникає між шостим і десятим тижнями гестації, що приводить до порушення розвитку тимусу, щитоподібної і парацитоподібних залоз, до вади розвитку лицьових структур, вроджених вад серця з ураженням дуги аорти.

Локалізація дефекту в хромосомі: 22q11.

Клінічні особливості. у більшості хворих відмічаються диспластичні риси обличчя. Найбільш характерні диспластичні вушні раковини, гіпертелорізм, широке перенісся, “риб’ячий рот”, антимонголоїдний розріз очей. У частини дітей спостерігаються і грубіші аномалії, такі як мікрогнатія і незарощення твердого і м’якого піднебіння. Гіпокальціємія різного ступеня тяжкості і відсутність тіні вилочкової залози при рентгенографії грудної клітини відносяться до частих проявів. Гіпопаратиреоїдизм виявляється гіпокальціємічними судомами, які виникають з перших днів життя. У всіх хворих відмічається затримка розумового розвитку. Вроджені вади серця і магістральних судин також відносяться до найбільш характерних і важких ознак захворювання. Т-клітинний імунодефіцит приводить до рецидивуючих вірусних, паразитарних, бактеріальних інфекцій і мікозів. Проте рівень сироваткових імуноглобулінів у таких хворих не порушений. У дітей можуть виникати не-

звичайні, аж до смертельного виходу, реакції при вакцинації живими, атенуйованими вакцинами вірусу кору, поліомієліту, при вакцинації БЦЖ (табл. 7).

Імунологічні дослідження: 1) лімфоцитопенія; 2) зниження кількості і проліферативної активності Т-лімфоцитів; 3) дисоціація між пониженими рівнями Т- і НК-клітин і підвищеним вмістом В-лімфоцитів, 4) нормальні або підвищені рівні антитіл, 5) зниження шкірних реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Здатність продукувати антитіла на визначені антигени знижена через відсутність Т-хелперів (табл. 8).

Лікування. Використовуються пересадка тимусу; введення гормонів тимусу із замісною метою; симптоматична терапія. За наявності тяжких вад, що в основному визначають прогноз для життя, пересадка тимусу вважається недостатньо обгрунтованою. Якщо пацієнт переживає 6-місячний вік, спостерігається поступове спонтанне відновлення Т-клітинного імунітету.

Як приклад імунної відповіді при дефіциті клітинного (Т-ланки) імунітету приводимо історію хвороби хворого К., 8 років, що страждає на ізольований Т-клітинний імунодефіцит, синдром Ді Джорджі та находиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (Приклад 5.).

Хворий К., 8 років, з раннього дитинства часто страждає на вірусні захворювання, 3 – 4 рази на рік ОРВІ, лікування кору проводилося в ОРІТ дитячої інфекційної лікарні, переніс мононуклеоз, є хронічне рецидивуюче герпетичне ураження шкіри обличчя, виділені кандиди у калі. У 4 місяці оперований з приводу вродженої вади серця, незарощення міжшлуночкової перетинки. Встановлений діагноз: синдром Ді Джорджі.

На представленій імунограмі у хворого К., 10 років (Приклад 5), спостерігається різке пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, лімфоцитопенія, зниження кількості Т-лімфоцитів; дисоціація між пониженими рівнями Т- і НК-клітин і підвищеним вмістом В-лімфоцитів, нейтрофільний лейкоцитоз з явищами незавершеного фагоцитозу, зниженням активності фагоцитів; незначне підвищення рівня Ig M.

Лікування:

1) фамцикловір 0,25 г всередину 2 рази на день протягом 8—12 міс.; герпесвір (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день 7 діб при загостренні захворювання;

2) віферон-2 (500000 МО інтерферону) по 1 свічі 2 рази на день 10 днів, потім 3 рази на тиждень по 2 свічі в день до 2,5 міс; вірогель - змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 2 рази на добу 5 - 7 діб;

3) при загостренні герпесу призначають специфічний (протигерпетичний) імуноглобулін в перші 2 дні по 3,0 мл 2 рази на день, далі — по 1,5—3,0 мл кожний день в/м. На курс — від 15 до 45 мл.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

4) поліоксидоній 6 мг на добу в перші 5 днів кожний день, а потім через день № 10. Далі йде підтримуюча терапія — по 6 мг 2 рази на тиждень на протязі місяця;

5) інтраконазол (інтрунгар) 100 мг 2 раз на тиждень 1 місяць.

Імунореабілітація

6) ронколейкін в/в крапельно на протязі 4 — 6 годин в дозі 500000 МО з інтервалом 2—3 дні № 2—3 у міжприступний період;

тималін по 1 мл підшкірно через добу № 10;

7) циклоферон - індуктор інтерферону - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії.

Приклад 5. Імунограма хворого К., 8 років. Синдром Ді Джорджі

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		125		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,6		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		210		150 - 320 · 10 ⁹ /л				
СОЕ		25		2 - 15 мм /год				
Лейкоцити		10,5		4 - 9 Г/л				
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80
74	5	80	9	1	5	10	1	
7770	530	7240	950	110	530	1050	110	
Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	30	50 - 80	Ig G		15,0	8,0-18,0 г\л	
	Абс. число	315	1000-2200					
Т- хелп. CD-4	%	20	33-46	Ig M		3,2	0,2-2,0 г\л	
	Абс. число	210	309-1571					
Т- цитотокс. CD-8	%	10	20-33	Ig A		2,9	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	105	282-999					
ІРІ	CD4 /CD8	2,0	1,4-2,0	ЦІК		54	30 - 50 од. опт. щільн.	
NK-клітини CD-16	%	5	16 - 23	Поглиняльна активність	ФІ	89	60 - 80%	
	Абс. число	53	72-543			ФЧ	4,6	1,5 - 3,5
В-лімф. CD-22	%	65	10-20	НСТ -тест		Сп	9	До 10%
	Абс. число	683	109-532			Інд	17	-
РБТЛ	Сп.	-	До 10%	Комплемент	СН-50	рез	8	≥16%
	Інд.	1	50-70%			45	30 - 60 гем. од/мл	

**Лімфоцитарна дисгенезія (Синдром Незелофа, французький тип)
(Шифр МКХ-10 D81.4)**

Лімфоцитарна дисгенезія (синдром Незелофа) – кількісна і якісна недостатність Т-системи у результаті атрофії тимусу і лімфатичних вузлів. Порушене дозрівання попередників Т-лімфоцитів, що веде до їх функціональної неповноцінності; автосомно-рецесивний тип успадкування. Характеризується відсутністю клітинних реакцій імунологічного захисту при нормальному вмісті імуноглобулінів у плазмі крові. Виявляється у перші тижні і місяці життя. Рудиментарний тимус; мала кількість тимоцитів; відсутні тельця Хасселла.

Клінічні прояви: спостерігається затримка зростання, розвитку дитини, затяжний септичний процес з гнійно-запальними вогнищами у внутрішніх органах і шкірі; рецидивуючі пневмонія, діарея, екзема, лімфаденіти, гіперплазія лімфоїдної тканини.

Виражена схильність до інфекційних агентів: бактерій (туберкульоз, лістерії, кишкова паличка, сальмонели), вірусів: (герпес, Ебштейн-Бар, аденовіруси, ентеровіруси), найпростіших (пнеumoцисти, токсоплазми, криптоспоридіуми) і грибів (кандіда, криптококи, нокардія).

Імунологічне дослідження: У периферичній крові спостерігається лімфоцитопенія, украй низький рівень Т-лімфоцитів; норма В-лімфоцитів; різко пригнічена реакція бласттрансформації лімфоцитів; слабо виражена реакція гіпечутливості сповільненого типу. Вміст імуноглобулінів всіх класів у крові – у межах норми або підвищений. Понижено утворення специфічних імуноглобулінів.

Діти частіше гинуть у перші місяці життя від сепсису.

Лікування: трансплантація стовбурових клітин.

Хронічний слизово-шкірний кандидоз

Специфічний дефект. Селективний дефіцит відповіді Т-клітин на Candida-антиген. Гуморальна відповідь не порушена.

Клінічні особливості. Характеризується хронічним ураженням шкіри, нігтів, волосистої частини голови і слизових оболонок, які викликає Candida albicans. У основі захворювання лежить унікальний дефект реагування Т-ланки імунітету: на фоні нормальної кількості Т-лімфоцитів і їх нормальної проліферативної відповіді на фітогемаглютинін відмічається різке зниження здатності Т-лімфоцитів активуватися і продукувати лимфокіни (зокрема, чинник, що пригнічує міграцію макрофагів) у присутності антигену Candida albicans. При цьому відповідь на інші антигени може бути не порушеною. Шкірні тести гіпечутливості сповільненого типу на антиген Candida також негативні. Разом з тим,

гуморальна відповідь на антиген *Candida* не порушена. Характерні автоімунні ендокринні захворювання (табл. 7, 8).

У лікуванні використовують симптоматичну протимікозну терапію. Є вказівки на застосування трансфер-фактора і пересадки тимусу.

Комбіновані Т- і В-імунодефіцити

Частота – 10 - 25% загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Тяжкий комбінований імунодефіцит Х-зчеплений тип

Специфічний дефект. Порушення диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоцити. Дефект гамма-ланцюга рецептору до ІЛ-2 на Т-лімфоцитах. Гамма-ланцюг – трансдуктор сигналу при зв'язуванні рецептору з ІЛ-2 .

Автосомно-рецесивний тип.

Специфічний дефект. Мутація гена тирозинкінази ZAP-70 – трансдуктора сигналу в Т-лімфоцитах, необхідного для їх проліферації. Характерна відсутність CD8+ клітин у периферичній крові.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 13-21.1.

Клінічні особливості. Рецидивуючі інфекційні захворювання, схуднення, затримка розвитку. Характерні лімфопенія і гіпоплазія тимусу. Кількість і функція Т-лімфоцитів знижена. 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 імуноглобулінотерапія, пересадка клітин ембріональної печінки і тимусу.

Синдром Луї-Бар, атаксія — телеангіоектазія автосомно-рецесивний тип успадкування

Специфічний дефект. Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень Ig A, Ig E і IgG. Гіпоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин. В сироватці виявляють дуже високий рівень α -фетопротеїна.

Локалізація дефекту в хромосомі: Пq 22.3 (atm).

Клінічні особливості. Телеангіоектазія шкірних покривів і очей; прогресуюча атаксія мозочка; рецидивуюча інфекція приносних пазух і легенів вірусної і бактеріальної природи; бронхоектатична хвороба;

підвищений рівень альфа-фетопротеїну. У перспективі – ураження нервової, ендокринної, судинної систем, злоякісні пухлини. Захворювання частіше за все діагностується в 5 - 7-річному віці однаково часто у хлопчиків і дівчаток. У половини хворих відмічається відставання у розумовому розвитку, адинамія, обмеженість інтересів. Деякі хворі доживають до 20 і навіть 40 років (табл. 7, 8).

Лікування. Симптоматичні засоби. Пересадка кісткового мозку. Гормони тимусу. Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія.

Як приклад імунної відповіді при комбінованому імунодефіциті приводимо історію хвороби хворої Ж., 9 років, що страждала на синдром Луї-Бар, атаксія – телеангіоектазія, та находилася на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (Приклад 6.).

Хвора з раннього дитинства часто хворіла на бактерійні (пневмонія, хронічний бронхіт, синусит) і вірусні захворювання (часті, більше 3 разів на рік ОРВІ, хронічний рецидивуючий герпес з ураженням губ, шкіри обличчя), дисбактеріоз кишечника, кандидоз слизових оболонок стравоходу, гортані, трахеї, кишечника. З 5 років спостерігалась атаксія, періодично турбували носові кровотечі із-за телеангіоектазій у порожнині носа. У 9 років у хворої виникла саркома лівого колінного суглоба, що привела до смерті. Хворій ставився діагноз: синдром Луї-Бар, атаксія — телеангіоектазія.

На імунограмі хворої Ж., 9 років, (Приклад 6) виявлено різке пригнічення Т- і В-клітинної ланок імунітету (комбінований імунодефіцит), зокрема Т-цитотокс. CD-8, натуральних кілерів CD-16, В-лімфоцитів CD-19; зменшення утворення IgG, IgA, нейтрофільний лейкоцитоз з тенденцією до зниження активності фагоцитів.

Лікування:

1) задаксін (тимозину альфа-1) п/ш підшкірно, по 1,2 мл (1 флакон - 1,6 мг, терапевтична доза - 900 мкг/м²) двічі на тиждень, з 3-4-денними проміжками між ін'єкціями, курс 6 - 12 міс.

2) лаферон (лаферобіот) в/м по 2 млн. МОд 3 рази в тиждень 4 - 6 тижнів.

3) фамцикловір 0,25 г всередину 2 рази на день протягом 8—12 міс.; герпевір (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день 7 днів при загостренні захворювання;

Імунореабілітація:

4) імунофан 0,005% 1 мл п/ш 2 рази на тиждень, курс 15 ін'єкцій.

5) циклоферон - індуктор інтерферону - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Приклад 6. Імунограма хворої Ж., 9 років. Діагноз: синдром Луї-Бар, атаксія - телеангіоектазія

Показник		Результат		Норма							
Гемоглобін		90		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л							
Еритроцити		3,0		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л							
Тромбоцити		190		150 - 320 · 10 ⁹ /л							
ШОЕ		28		2 - 15 мм /год							
Лейкоцити		12,2		4 - 9 Г/л							
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80			
82	6	79	1	2	3	12	0				
10000	730	9270	120	240	370	1460	0				
Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)		Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	55		50 - 80		Ig G	5,8		8,0-18,0 г\л		
	Абс. число	803		1000-2200							
Т- хелп. CD-4	%	42		33-46		Ig M	2,2		0,2-2,0 г\л		
	Абс. число	613		309-1571							
Т- цито-токс. CD-8	%	10		20-33		Ig A	0,2		0,3-3,0 г\л		
	Абс. число	146		282-999							
PI	CD4 /CD8	4,2		1,4-2,0		ЦК	24		30 - 50 од. опт. щільн.		
НК-клітини CD-16	%	5		16 - 23		Поглиняльна активність	ФІ	78		60 - 80%	
	Абс. число	73		72-543			ФЧ	3,6		1,5 - 3,5	
В-лімф. CD-22	%	35		10-20		НСТ -тест	Сп	7		До 10%	
	Абс. число	380		109-532			Інд	12		-	
РБТЛ	Сп.	2		До 10%		Комплемент	рез	5		≥16%	
	Інд.	10		50-70%			СН-50	40		30 - 60 гем. од/мл	

**Синдром Віськотта-Олдріча
(СВО, імунодефіцит, зчеплений з Х-хромосою)
(Шифр МКХ-10 D 82.0)**

СВО - первинний імунодефіцитний стан Х-зчепленого типу, що виявляється тріадою симптомів, які визначаються у хлопчиків з раннього віку: 1) підвищеною сприйнятливістю до інфекційних захворювань (часті ОРЗ, бронхолегеневі інфекції, інфекції ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечовивідних шляхів і ШКТ); 2) геморагічним синдромом, обумовленим тромбоцитопенією; 3) атопічним дерматитом і екземою.

Специфічний дефект. Порушена активація CD4+ і CD8+ клітин. Порушення продукції IgM до капсульованих бактерій (пневмококи). Рівень

IgG у нормі. Рівень IgA і IgE підвищений. Ізогемаглютиніни понижені або відсутні. Кількість В-лімфоцитів, як правило, у нормі.

Локалізація дефекту в хромосомі: Хр11.23-11.3 Х-хромосоми.

Клінічні особливості. Перші прояви можливі з 2 – 5 місячного віку, спостерігається триада – екзема, тромбоцитопенія, часті піогенні інфекційні захворювання. Згодом розвиваються автоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, геморагічний синдром (мелена, пурпура, носові кровотечі). З віком можлива стабілізація стану (табл. 7).

Імунологічні дослідження: зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, підвищення рівня еозинофілів; зміни рівнів сироваткових імуноглобулінів (низький IgM, нормальний IgG, високий IgA, дуже високий IgE). Т-клітинні показники при СВО варіабельні та їх інтерпретація може бути утруднена (табл. 8).

Лікування. Пересадка кісткового мозку. У хворих, схильних до кровотеч, з метою зниження геморагічних проявів рекомендується проведення спленектомії. Симптоматична терапія, коректори Т- і В-ланки імунітету.

Корекція анемії: проведення замісної терапії еритромасою при зниженні Нв < 50 мг%. Інтенсивна кровозамісна терапія показана при масивних кровотечах. З метою уникнення розвитку можливої реакції “трансплантат проти господаря” у хворих з глибоким падінням Т-клітинного імунітету кров для переливання повинна бути піддана попередньому опромінюванню у дозі 300 радій.

Для лікування атопічного дерматиту застосовуються стероїдні мазі і креми (гідрокортизон, адвантан, елоком і ін.).

Стан дітей зі СВО відрізняється нестабільністю, тому необхідно виробити оптимальний режим стаціонарного і амбулаторного лікування. Слід по можливості ізолювати хворого в окремий бокс у період перебування у стаціонарі із-за небезпеки контакту з респіраторно-вірусною і нозокоміальною флорою. По тих же причинах хворим зі СВО протипоказане знаходження у дитячому колективі. Не слід проводити щеплення живими вірусними вакцинами і препаратами, що містять полісахаридний антиген.

Синдром Німегена

Синдром Німегена є формою комбінованого імунodefіциту, ендемічною для України. Характерний автосомно-рецесивний тип успадкування – мутація гену, який розміщений у 8 хромосомі. Порушення репарації веде до нагромадження ушкоджень ДНК. Діти з синдромом Німегена часто слов'янського походження.

Клінічна картина: мікроцефалія, яка з віком прогресує. Ушкодження головного мозку: субарахноїдальні кисти, агенезія мозолистого тіла, гідроцефалія; «птахоподібне» обличчя – низьке чоло, вилиці, що виступають, великий ніс, порівняно великі та диспластичні вуха. Затримка фізичного розвитку, затримка формування вторинних статевих ознак, олігофренія. Порушення пігментації у вигляді плям “кави з молоком”. Іноді теленгектазії, пігментні невуси, капілярні чи кавернозні гемангіоми. Передчасна сивина. Аномалії розвитку інших систем. Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів, з формуванням бронхоектазів. Причина смерті – злоякісні утворення: лімфоми, гострий лімфобластний лейкоз, лімфогранулематоз.

Імунологічне дослідження: лімфопенія, переважно за рахунок CD4+ лімфоцитів; інверсії відношення CD4+/CD8+; підвищення вмісту НК-клітин; дефіцит IgA; дефіцит субкласів IgG до гіпогамаглобулінемії; IgM норма чи навіть підвищені.

Лікування: трансплантація стовбурових клітин.

Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосою) (Шифр МКХ-10 D81.0)

Х-зчеплена форма імуноної недостатності з аномалією ліганду CD40 і гіперімуноглобулінемією М є комбінованим первинним імунодефіцитом.

Специфічний дефект. Відсутність на Т-хелперах CD40 ліганда. Взаємодія Т- і В-лімфоцитів за рахунок контакту молекул Cd40 ліганд - CD40 є критичною подією, необхідною для перемикання В-клітин з синтезу IgM на синтез імуноглобулінів інших ізотипів і формування клона плазматичних клітин відповідної специфічності. Низькі рівні IgG, А і Е.

Локалізація в хромосомі: Хq 26.27. Х-зчеплена форма.

Клінічні особливості. Хворіють хлопчики. Характерні рецидивуючі бактеріальні інфекції, підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема, обумовлених *Pneumocystis carinii* (табл. 7, 8).

Лікування. Замісна терапія. Антибактеріальні препарати. Введення розчинного CD40 ліганда.

Імунодефіцит з карликовістю характеризується наявністю синдрому кишкової мальабсорбції та рецидивуючими інфекційні захворювання.

Синдром Гуда

Синдром Гуда – тяжкий комбінований імунodefіцит з тимомою. Тип успадкування не встановлений.

Гістологічно – затримка розвитку тимусу.

Клінічна картина: рецидивуючі бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції; схильність до злоякісних пухлин.

Імунологічне дослідження: зниження Т-клітин, преВ-клітин, зниження імуноглобулінів, еозінопенія.

Мієлограма: еритробластопенія, апластична анемія.

Метафізарна хондродисплазія Мак-К'юзика (синдром коротконогих карликів, синдром хрящево-волосистої гіпоплазії)

Для імунodefіциту з синдромом коротконогих карликів характерний автосомно-рецесивний тип успадкування.

Клінічні особливості: непропорційна будова тіла з моменту народження, кінцівки короткі і товсті, низькорослість, навколо шиї, кінцівок виражені шкірні складки, зуби малих розмірів, неправильної форми, сплюснення тіл хребців, поперековий лордоз, сплюснення грудної клітини, викривлення нижніх ребер назовні, викривлення нижніх кінцівок, гіпермобільність суглобів, що супроводжується розширенням амплітуди рухів, дефекти формування волосся.

Синдром кишкової мальабсорбції, целиакія, рецидивуючі інфекційні захворювання,

Імунологічне дослідження: лімфопенія, Т-лімфоцити з низькою функціональною активністю, В-клітин, імуноглобулінів та НК-клітин – норма

Лікування: імунопрепарати та антибіотики.

Дефіцит системи фагоцитів

Частота – 10 - 12% загальної кількості первинних імунodefіцитів.

Синдром Чедіака – Стейнбрінка – Хигасі

Специфічний дефект. Втрата нейтрофілами здатності вивільняти лізосомальні ферменти при збереженні здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушення хемотаксису.

Клінічні особливості. Характеризується альбінізмом, фоточутливістю шкіри і важкими рецидивуючими піогенними інфекціями, що викликані, перш за все, стрепто- і стафілококами. У таких хворих нейтрофіли містять гігантські лізосоми, які зберігають здатність зливатися з фагосомами, але втрачають здатність вивільняти ферменти,

що містяться в них. Як наслідок цього розвивається порушення перетравлюючої здатності щодо мікроорганізмів.

При *імунологічному дослідженні* виявляється порушення хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів на фоні нормальної функції В- і Т-клітин, а також рівня комплементу. Відмічається дефіцит природних кілерів. Порушення хемотаксису пов'язано з порушенням стабільності мікротрубочок цитоскелету (табл. 7, 8).

Лікування симптоматичне, з використанням відповідних антибіотиків. Прогноз несприятливий. Як правило, смерть настає не пізніше 7 років від рано виникаючих пухлин або важких бактеріальних інфекцій. Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба)

Специфічний дефект. Знижена продукція гамма-інтерферону Т-хелперами 1-го типу. Підвищена продукція IgE >1000 МОд/мл за наявності в анамнезі дерматиту і повторних глибоких гнійних інфекцій з “холодним” перебігом; вивільняється гістамін, який порушує хемотаксис нейтрофілів.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими, так званими холодними абсцесами шкіри і підшкірної клітковини, лімфовузлів, повторними гнійними отитами з холодним перебігом, хронічною екземою. Абсцеси отримали назву холодних через відсутність нормальної запальної реакції. Особливу небезпеку представляють важкі епізоди гострих пневмоній, у т.ч. деструктивних (у 50%) з виходом у пневмоцеле (у 50%), абсцеси печінки. Характерними соматичними ознаками є атиповий “атопічний дерматит”, диспластичні риси обличчя, спонтанні переломи трубчастих кісток (табл. 7).

При *імунологічному дослідженні* виявляється порушення хемотаксису нейтрофілів при збереженні їх поглинальної і перетравлюючої активності. При цьому рівень сироваткового IgE різко підвищений (>1000 МОд/мл), що може супроводжуватися еозінофілією. За сучасними даними, один з головних дефектів при цій патології полягає у тому, що Т-хелпери 1-го типу не можуть продукувати гамма-інтерферон. Це призводить до підвищення функції Т-хелперів 2-го типу і гіперпродукції IgE. Останній викликає вивільнення гістаміну, який блокує розвиток запалення; крім того гістамін блокує розвиток хемотаксису нейтрофілів, що є ще однією характерною ознакою синдрому Джоба (табл. 8).

Лікування симптоматичне, антибактеріальне. Хворі з синдромом Джоба вимагають постійної (довічної) антибактеріальної терапії, необхідної навіть у період ремісії інфекційних проявів, у поєднанні з антимікотичними антибіотиками у віковому дозуванні.

Для лікування атопічного дерматиту застосовуються стероїдні мазі та креми (гідрокортизон, целестодерм, бетновейт, адвантан, елоком, синалар та ін.).

Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ) (Шифр МКХ-10 D 89.8)

ХГХ – первинний імунодефіцит фагоцитарної ланки, що характеризується спадковим порушенням бактерицидної функції нейтрофілів, в основі якого лежить нездатність останніх виробляти активні форми кисню, необхідні для кисень-залежного кілінга фагоцитованих мікроорганізмів.

При хронічній гранулематозній хворобі відбувається порушення функції НАДФ-оксидазної системи фагоцитів, яке приводить до незавершеного фагоцитозу з утворенням гранулем.

Переважаючий тип успадкування - Х-зчеплений (80% хворих - чоловічої статі), проте існує також автосомно-рецесивна форма захворювання.

Клінічні прояви: Хвороба зазвичай починається у ранньому дитинстві, але зрідка її прояв затримується до підліткового віку. Спостерігаються гнійні інфекції шкіри, підшкірної жирової клітковини, лімфатичних вузлів, деструктивні пневмонії, остеомієліт, абсцеси печінки. Характерні рецидивуючі інфекції, обумовлені мікроорганізмами, що виробляють каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Escherichia*, *Pseudomonas*). Спостерігаються різні види грибкової інфекції з роду *Aspergillus*, що викликають пневмонії або дисеміновані інфекції, і *Candida*, що вражає переважно слизові оболонки і м'які тканини. Клінічна картина включає затримку фізичного розвитку, VCG-ит. Спостерігається також риніт, дерматит, проноси, періанальні абсцеси, стоматит, остеомієліт, абсцеси мозку, порушення прохідності шлунково-кишкового і сечостатевого трактів (утворення гранулем).

Імунологічні дослідження: тести хемілюмінесценції та НСТ з гранулоцитами. Зміни гемограми, що вказують на хронічні інфекції (табл. 7, 8).

При *імунологічному дослідженні* у НСТ-тесті виявляються порушення кисень-залежного метаболізму нейтрофілів. Функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу залишаються у межах норми (табл. 8).

Медикаментозна терапія. Хворі з ХГХ вимагають постійної (довічної) антибактеріальної терапії, необхідної навіть у період ремісії інфекційних проявів. Хворим призначають постійно триметопрім-сульфаметоксазол (септрин, бактрим, орипрім), завдяки його властивості проникати через клітинну мембрану і підсилювати бактерицидну

активність фагоцитів, або чергування пероральних антибіотиків широкого спектру дії (цефалоспоринів, напівсинтетичних пеніцилінів, оксихінолонів та ін.) у поєднанні з антимікотиками. Протигрибкова терапія: при інфекції грибами роду *Aspergillus* – Амфотерицин В (фунгізон) 1 мг/кг/добу 6 місяців; при інфекції грибами роду *Candida* – ітраконазол (орунгал) у віковому дозуванні. При виникненні інфекційних ускладнень хворі, як правило, потребують парентеральної протимікробної терапії, інтенсивність якої може досягати багатомісячного застосування одночасно 2 - 3 препаратів (при абсцесах легенів і внутрішніх органів). Нерідким інфекційним ускладненням є грибові ураження легенів, внутрішніх органів, у цьому випадку застосовується парентеральна протигрибкова терапія. Місцеві антисептики (діамантовий зелений, хлоргексидин) – за показаннями.

Як приклад імунної відповіді первинному імунодефіциті фагоцитарної ланки приводимо історію хвороби хворої С., 19 років, що страждала на хронічну гранульоматозну хворобу, та находилася на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (Приклад 7.).

Хвора С., 19 років, з дитячого віку часто хворіє на пневмонії, пієлонефрит, цистит, спостерігався рецидивуючий хронічний фурункульоз, гнійний лімфаденіт. При огляді під шкірою тулуба і кінцівок є інфільтрати (гранулеми) розмірами 1x1,5 см. Оперована по поводу абсцесу правої сидничної ділянки, є дисбактеріоз III ступеня. Поставлений діагноз: хронічна гранулематозна хвороба.

На імунограмі хворої С., 19 років, (приклад 7). спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз, нормальна кількість і співвідношення Т- і В-лімфоцитів, концентрація імуноглобулінів у межах норми, незначне збільшення рівня IgM, різке зниження НСТ-тесту, включаючи і його резерв, що свідчить про значне порушення активності фагоцитів.

Лікування:

- 1) ронколейкін 500000 ОД п/ш 1 раз на 3 доби 5 ін'єкцій;
- 2) інтерферон гамма по 1000000 МО в/м 3 рази на тиждень, тривалий час;
- 3) ко-тримазол (Бактрим) 1 пігулка містить триметоприма 80 мг, сульфаметоксазола 400 мг (дитячий – 20/100 мг відповідно); по 1 таб. 1 - 2 рази на день кожного дня, тривалий час;
- 4) ітраконазол 100 мг через день, тривалий час;
- 5) генна терапія – в/в інфузія стовбурових клітин з нормальним геном gp91phox хворому.

Протипоказана робота з садовим вапняком (листя, вітки та кора дерев, які містять спори грибів).

Приклад 7. Пацієнтка С., 19 років. Діагноз: Хронічна гранулематозна хвороба.

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		130		Ж – 115 – 145, Ч – 132 – 164 г/л				
Еритроцити		3,8		Ж – 3,7 – 4,7, Ч – 4,0 – 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		240		150 – 320 · 10 ⁹ /л				
ШОЕ		24		2 – 15 мм /год				
Лейкоцити		15		4 – 9 Г/л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	П\я 1 – 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
69	6	58	2	1	5	23	1	
10350	900	9450	300	150	750	3450	150	
Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	62	50 – 80	Ig G		15	8,0-18,0 г\л	
	Абс. число	2139	1000-2200					
Т- хелп. CD-4	%	35	33-46	Ig M		2,2	0,2-2,0 г\л	
	Абс. число	1207	309-1571					
Т- цитотокс. CD-8	%	25	20-33	Ig A		2,8	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	862	282-999					
ІРІ	CD4 /CD8	1,4	1,4-2,0	ЦІК		55	30 – 50 од. опт. щільн.	
НК-клітини CD-16	%	21	16 – 22	Поглиняльна активність	ФІ	35	60 – 80%	
	Абс. число	724	72-543			ФЧ	0,9	1,5 – 3,5
В-лімф CD-22	%	18	10-20	НСТ -тест	Сп	2	До 10%	
	Абс. число	621	109-532			Інд	6	-
РБТЛ	Сп.	-	До 10%	Комплемент	рез	4	≥16%	
	Інд.	10	50-70%			СН-50	50	30 – 60 гем. од/мл

Дефіцит експресії молекул адгезії

Специфічний дефект. Порушення адгезії і хемотаксису фагоцитів у результаті зниження експресії бета-субодиниці (95 kD) молекул адгезії LFA-1, p150, 95.

Локалізація дефекту в хромосомі: 21q 22.3.

Порушення експресії молекул адгезії може бути як генетично обумовленим, так і придбаним, зокрема зв'язаним із застосуванням таких препаратів, як саліцилати, етанол, адреналін, кортикостероїди. Порушення експресії молекул адгезії може також спостерігатися у хворих на цукровий діабет, міотонічну дистрофію, при обширних опіках, у новонароджених.

Клініко-лабораторні дані: 1) рецидивуючі шкірні абсцеси; 2) ураження шлунку і кишківника; 3) пневмонія; 4) целюліт; 5) лейкоцитоз ($15-20 \times 10^6$ в 1 л); 6) відсутність гною; 7) широкий спектр причинних мікроорганізмів (табл. 7, 8).

Лікування: антибактеріальне, симптоматичне.

У таблиці 4 наведені основні *молекули адгезії*, порушення експресії яких може бути причиною рецидивуючих інфекційних захворювань.

Таблиця 4.

Молекули адгезії на поверхні фагоцитуючих клітин,
що беруть участь у реалізації їх функцій

Молекули адгезії	Клітини, що експресують молекули	Функція, в якій беруть участь молекули
LFA-1	нейтрофіли, моноцити, лімфоцити	Прикріплення до ендотеліальних клітин (хемотаксис, адгезія)
Mo-1	Великі гранулярні лімфоцити	Зв'язування з C3bi(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)

**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* і ін.)

Клініко-лабораторні ознаки: дефект опсонізації і кілінга мікроорганізмів; рецидивуючі інфекції легенів, центральної нервової системи, шлунку і кишківника.

2. Дефіцит секреторного IgA.

Збудник: піогенні позаклітинні бактерії (стрепто-, стафілококи), *Haemophilus influenzae*, грамнегативні бактерії, гриби, *Giardia*.

Клініко-лабораторні ознаки: рецидивуючі інфекції слизових оболонок, дихальних шляхів, шлунку і кишківника.

II. Дефіцит клітинного (Т-ланка) імунітету.

Збудник: внутрішньоклітинні бактерії (*Mycobacteria*, *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Chlamydia*); гриби (*Candida*, *Histoplasmosis*, *Mucor mycosis*), віруси, що містять ДНК (*herpes simplex*

virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, papova), найпростіші (Toxoplasmosis, Cryptosporidiosis, Pneumocystis).

Клініко-лабораторні ознаки: зниження кількості Т-лімфоцитів і порушення внутрішньоклітинного кілінга патогенів; часті важкі інфекції легенів, центральної нервової системи, шлунку й кишок, шкіри.

III. Дефіцит системи фагоцитів.

Збудники: грамнегативні кишкові й піогенні бактерії (E.coli, Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus), гриби (Candida, Aspergillus, Mucor mycosis).

Клініко-лабораторні ознаки: порушення хемотаксису, кисень-залежного метаболізму, фагоцитозу; септицемія, пневмонія, бактеріальний ендокардит, аноректальні абсцеси.

Фізіологічний імунodefіцит раннього дитинства

Встановлено, що недостатність харчування матері у період внутрішньоутробного розвитку плоду призводить до порушення розвитку імунної системи (перш за все, це відображується на розмірах і функціях тимусу), що після народження і в зрілому віці може бути причиною негативних наслідків для людини.

У період розвитку плоду понад 22 тижні гестації під впливом харчових алергенів матері у ембріона може розвинути сенсibiliзація, здатна у майбутньому виявитися атопічними реакціями на цей конкретний алерген.

У період раннього постнатального дозрівання імунна система дитини знаходиться під благотворним впливом грудного молока, яке містить, окрім необхідних живильних речовин, різні цитокіни і гормони, які контролюють правильний розвиток імунної системи новонародженого. До них відноситься, зокрема, пролактин. На багатьох імунокomпeтентних клітинах плоду є рецептор до пролактину, що відноситься до сімейства рецепторів до ІЛ-2. Дія пролактину на клітини, що мають рецептор до пролактину, посилює функцію ЕК-клітин, залежну від Т-лімфоцитів активацію макрофагів, сприяє дозріванню і посиленню функції лімфоцитів, модулює диференціювання інтраепітеліальних гамма-, дельта- Т-лімфоцитів.

Нестача у цей період вітамінів, мінеральних солей, мікроелементів і антиоксидантів у раціоні матері може призвести до розвитку недостатності імунної системи новонародженого.

У період після відлучення від грудного харчування під впливом харчових продуктів відбувається поляризація функції Т-хелперів 1-го й 2-го типу, розвивається толерантність до харчових продуктів, закладається основа для проявів атопії.

Дефіцит компонентів системи комплементу

Первинний дефіцит компонентів системи комплементу зустрічається рідше, ніж інші первинні імунодефіцити: частота їх складає всього 1% загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Генетичні дефекти описані для більшості компонентів комплементу – C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8 і C9. Всі вони успадковуються за автосомно-рецесивним типом; гетерозиготи можуть бути виявлені при лабораторному обстеженні: у них рівень дефектного білка комплементу знижений наполовину в порівнянні з нормою. Найбільш часто у людській популяції виявляється дефіцит C2: приблизно один з 100 осіб є гетерозиготним за дефектом цього білка.

Найчастішим клінічним симптомом, що асоціюється з дефектами ранніх компонентів комплементу (C1, C2, C4), є імунокомплексні захворювання. Тоді як природжені дефекти пізніх компонентів комплементу (від C5 до C8) асоціюються з рецидивуючою гонококовою інфекцією. Дефіцит C3 клінічно виявляється рецидивуючою піогенною інфекцією. Таким чином, знайдені клініко-імунологічні асоціації підтверджують важливість системи комплементу: 1) в елімінації і/або сольобілізації (руйнуванні) імунних комплексів; 2) в антибактеріальному захисті; 3) у механізмах опсонізації.

У клінічному плані важливими є також природжені дефекти інгібіторів системи комплементу: C1-інгібітора й C3b-інактиватора (фактора I).

Дефіцит C1-інгібітора клінічно проявляється спадковим ангіоневротичним набряком. Успадковується по автосомно-домінантному типу. Такі хворі схильні до рецидивуючих атак набряків шкірних покривів та слизових оболонок, які можуть локалізуватися у будь-якій частині тіла. У таблиці 5 наведені клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу.

Таблиця 5.

Клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу

Компоненти комплементу	Клінічні прояви
C1q	Висока частота імунокомплексної патології (системний червоний вовчак, гломерунефрит)
C1r	Те ж
C2	»
C4	»
C3	Рецидивуюча піогенна інфекція
C5	Рецидивуюча гонококова (нейсеріальна) інфекція, висока частота системного червоного вовчаку

Продовження табл. 5.

C6	Рецидивуюча гонококова інфекція
C7	Те ж
C8	»
C9	Перебігає асимптоматично
C1-інгібітор	Ангіоневротичний набряк
Чинник I (C3b-інактиватор)	Рецидивуюча піогенна інфекція
Фактор H	Те ж
Пропердін	Рецидивуюча гонококова інфекція

Спадковий ангіоневротичний набряк. Одним з клінічних прикладів первинного дефекту в системі комплементу є спадковий ангіоневротичний набряк, обумовлений недостатністю інгібітору першого компоненту комплементу – C1-інгібітору (C1-ІНГ). Це порівняно рідкісне захворювання, що успадковується за автосомно-домінантним типом. Уперше клінічно було описане у 1888 р. В. Ослером, який звернув увагу на те, що члени однієї американської сім'ї протягом п'яти поколінь страждали від набряків, що з'являлися епізодично і рано чи пізно призводили до смерті.

Основним клінічним симптомом захворювання є рецидивуючий набряк шкіри і слизових оболонок без ознак запалення. Найчастіша локалізація набряку: 1) кінцівки; 2) обличчя; 3) слизова оболонка: а) шлунку й кишок; б) глотки (зіву); в) гортані.

Клінічні особливості спадкової форми ангіоневротичного набряку, що відрізняють його від алергічної форми такого набряку: 1) обмеженість за площею; 2) щільна консистенція; 3) біле забарвлення; 4) відносна безболісність при локалізації у шкірі; біль, нудота і діарея при набряку слизової оболонки шлунку і кишок; 5) відсутність сверблячки; 6) рідкісна наявність макуло-папульозного і ерітематозного висипу, що не зудить; 7) відсутність асоціації з кропив'янкою.

Набряк слизової оболонки кишок може бути причиною непрохідності, а набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів – привести до асфіксії.

До чинників, що провокують розвиток набряку, відносяться: 1) травма: а) маніпуляції із зубами; б) тонзилектомія; в) ендотрахеальні маніпуляції; г) випадкова травма; 2) фізичне перенапруження; 3) менструація; 4) вагітність; 5) емоційний шок; 6) тривога, стрес. У 1/3 випадків причинні чинники розвитку набряку не встановлені. Досить часто хворі вказують на те, що за декілька годин до розвитку набряку в цьому місці вони відчувають колення або відчуття стиснення.

Тривалість ангіоневротичного набряку, як правило, 24 - 72 години. Цю ознаку також можна використовувати для диференційної діагностики з алергічним ангіоневротичним набряком, для якого характерне більш швидке зникнення.

Частота нападів набряку в різних хворих варіює. Деякі хворі не мають набряків протягом декількох років, але вслід за цим можуть переносити його неодноразово протягом короткого часу. В інших набряки розвиваються постійно. Цікаво, що в останні два триместри вагітності і під час пологів ангіоневротичний набряк не розвивається. Цьому поки немає точного пояснення.

Патофізіологічні форми захворювання В основі ангіоневротичного набряку лежить вроджена недостатність інгібітору активованого першого компоненту комплементу – С1-ІНГ. Існує дві патофізіологічні форми недостатності С1-ІНГ. При першій формі, яка спостерігається у більшості хворих (85 - 90%), відмічається істинна недостатність кількості С1-ІНГ, проте функція його збережена. Ця патофізіологічна форма захворювання отримала назву *істинного спадкового ангіоневротичного набряку*.

Інша форма характеризується тим, що у хворих (10 - 15%) кількість С1-ІНГ нормальна, а у деяких випадках навіть підвищена, але функція його різко знижена. Така патофізіологічна форма отримала назву *варіантного спадкового ангіоневротичного набряку*. Обидві форми є спадковими, а хворі по цій ознаці – гетерозиготи.

Механізм спадкового ангіоневротичного набряку. Відомо, що критичний рівень плазмового С1-ІНГ, при якому зберігається його нормальна пригнічуюча активність, дорівнює приблизно 30% вмісту в здоровій людини. Відомо також, що функціонально С1-ІНГ бере участь у процесах згортання крові і фібринолізу, в утворенні кінінів і в контролі активації системи комплементу. Таке широке споживання С1-ІНГ час від часу створює умови, коли його концентрація падає нижче за критичний рівень, внаслідок чого розвиваються клінічні ознаки ангіоневротичного набряку. Наприклад, при травмі, яка є частою причиною набряку, активується фактор Хагемана. Цей фактор у свою чергу активує плазмін, який є активатором першого компоненту комплементу – С1. За відсутності у периферичній крові достатньої кількості нормально функціонуючого С1-ІНГ розпочинається активація системи комплементу, перш за все, С4 і С2, з подальшим розвитком набряку. У теперішній час вважається, що конкретним причинним фактором розвитку набряку є брадикінін, один з представників кінінів. утворення яких індукується після активації другого компоненту комплементу – С2.

Слід враховувати, що окрім вродженого ангіоневротичного набряку, існує придбаний ангіоневротичний набряк, який характеризується

пізнім початком і зниженою кількістю С1-ІНГ при збереженні його функції. Зниження кількості С1-ІНГ обумовлено або різними захворюваннями, або розвитком аутоантитіл проти С1-ІНГ.

Лабораторні дослідження

Загальний аналіз крові (при відхиленні від нормальних величин дослідження повторювати 1 раз на 10 днів).

Дослідження вмісту С1-інгібітора і С2-, С4-компонентів комплекменту. Група крові, резус-чинник.

Біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний і прямий, АЛТ, АСТ).

Контроль згортаючої системи крові 1 раз на 10 днів (для хворих, що приймають епсилон-амінокапронову кислоту або транексамову кислоту).

Придбаний ангіоневротичний набряк

1. *Вторинний дефіцит кількості С1-ІНГ* спостерігається при: а) лімфосаркомі; б) хронічній лімфоцитарній лейкемії; в) макроглобулінемії; г) множинній мієломі; д) деяких пухлинах; е) хворобах сполучної тканини (наприклад, системному червоному вовчаку); ж) кріоглобулінемії.

Дефіцит С1-ІНГ обумовлений підвищенням його споживанням. Цей дефіцит декомпенсується в умовах підвищеного утворення імунних комплексів і активації комплекменту за класичним шляхом.

2. *Продукція аутоантитіл до С1-ІНГ з подальшим його руйнуванням і порушенням у зв'язку із цим функціональної активності.* Кількість С1-ІНГ у периферичній 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 С1 (табл. 6).

Таблиця 6.

Диференційна діагностика ангіоневротичного набряку за лабораторними показниками

Компоненти комплекменту	Рівень компонентів комплекменту при різних формах ангіоневротичного набряку		
	істинна	варіантна	придбана
С1-ІНГ	≤ 30% норми; активність нормальна	Нормальний або вище за норму; активність порушена.	≤ 30% норми; активність нормальна
С4-С2	Знижений	Знижений	Знижений
С3	Нормальний	Нормальний	Нормальний
С1	Нормальний	Нормальний	Знижений

Окрім описаних нами вродженого ангіоневротичного набряку з його двома патофізіологічними формами (істинний і варіантний) і придбаного, існує також алергічний ангіоневротичний набряк, про який йтиметься нижче.

Лікування і профілактика спадковий ангіоневротичного набряку. Рекомендації по зміні способу життя: протипоказані заняття, зокрема трудова діяльність, що пов'язані з небезпекою травматизації, фізичним зусиллям, механічним тиском.

I. Лікування при гострій атаці: Свіжа або свіжозаморожена нативна плазма вводиться в дозі не менше 250-300 мл одномоментно, або 5% р-р ϵ -амінокапронової кислоти (ϵ -АКК) в/в краплинно по 100-200 мл, потім по 100 мл краплинно кожні 4 год, або 4 г/дб. всередину до повного припинення загострення. Замість ϵ -АКК можна застосовувати транексамову кислоту 1-1,5 г всередину 2-3 рази на добу.

При набряку у ділянці обличчя і шиї внутрішньовенно вводять нативну плазму в кількості 250-300 мл, ϵ -АКК 200-300 мл 5% розчину, лазикс 40 - 80 мг, дексазон 8 - 12 мг. При розвитку набряку гортані: інгаляційно 0,1% розчин адреналіну, 5% розчин ефедрину, бета-адреностимулятори. Розвиток набряку гортані вимагає госпіталізації хворого в відділення інтенсивної терапії чи ургентне ЛОР-відділення.

Розвиток абдомінального синдрому вимагає консультації хірурга.

II. Ситуаційна профілактика – у хворих з нечастими нападами ангіоневротичного набряку, які не загрожують життю (як правило, перед різного роду хірургічними втручаннями): свіжозаморожена плазма; -амінокапронова кислота; транексамінова кислота (небезпека тромботичних ускладнень); оксиметалон – 2,5 - 5,0 мг на день, 7 днів; даназол – 200 мг 3 рази на день, 7 днів.

III. Перманентна профілактика Хворим призначають даназол (данол) в початковій дозі 600 мг на добу. Після досягнення клінічної ремісії хворий приймає 200 мг препарату на добу постійно. Замість даназола можливе застосування метилтестостерону 0,01 г на добу. Після досягнення клінічної ремісії доза зменшується до 0,005-0,0075 г на добу.

Хворим із спадковим ангіоневротичним набряком при протипоказаннях до прийому даназола і метилтестостерона рекомендований прийом ϵ -АКК 4 - 12 г на добу *per os* або транексамової кислоти 1 - 1,5 г на добу під контролем згортаючої системи крові.

Перед оперативним втручанням показано введення внутрішньовенно краплинно нативної плазми у кількості 250 - 300 мл, ϵ -АКК 200 мл 5% розчину, дексазона 8 - 12 мг (преднізолон 90 - 120 мг).

Хворі підлягають постійному диспансерному спостереженню з метою контролю медикаментозного лікування, проведення профілактичних заходів перед оперативними втручаннями, екстракціями зубів, ендоскопічними методами дослідження тощо, контролю згортаючої системи крові у хворих, які приймають ε-АКК або транексамову кислоту.

В даний час існує єдиний ефективний препарат для профілактики загострення і підтримки стійкої ремісії спадкового ангіоневротичного набряку - даназол (данол), який призначають в початковій добовій дозі 600 мг. Після досягнення клінічної ремісії доза препарату знижується до 200 мг препарату в добу постійно.

Як приклад імунної відповіді при спадковому дефіциті C1-інгібітору комплемента приводимо історію хвороби хворого Б., 20 років, що страждає на спадковий ангіоневротичний набряк, та знаходилася на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (приклад 8.).

Хворий Б., 20 років, скаржиться на появу з дитячого віку набряків в ділянці обличчя, язика, губ, що рецидивують протягом життя. При огляді локальні набряки шкіри і підшкірної клітківки верхньої та нижньої губи, язика. Подібні набряки спостерігаються у батька.

Приклад 8. Імунограма хворого Б., 20 років. Діагноз: Спадковий ангіоневротичний набряк в області губ, язика.

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		140		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,8		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		280		150 - 320 · 10 ⁹ /л				
ШОЕ		14		2 - 15 мм /год				
Лейкоцити		7,3		4 - 9 Г/л				
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80
67	1	66	4	1	3	33	0	0
4890	70	4820	290	70	220	2410		
Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)
Т- лімф. CD-3	%	65		50 - 80	Ig G		15,5	8,0-18,0 г\л
	Абс. число	1566		1100-2200				
Т- хелп. CD-4	%	39		33-46	Ig M		1,62	0,2-2,0 г\л
	Абс. число	939		309-1571				

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл.

Т-цитотокс. CD-8	%	23	20-33	Ig A	2,7	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	554	282-999				
PII	CD-4 /CD-8	1,69	1,4-2,0	ЦК	26	30 – 50 од. опт. щільн.	
NK-клітини CD-16	%	19	16 – 22	Погли- нальна актив- ність	ФІ	78	60 – 80%
	Абс. число	458	72-543		ФЧ	4,5	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	12	10-20	НСТ -тест	Сп	10	До 10%
	Абс. число	390	109-532		Інд	24	-
РБТЛ	Сп.	9	До 10%	Компле- мент	рез	14	≥16%
	Інд.	40	50-70%		СН-50	6	30 – 60 гем. од/мл
				С1- інгібітор	знижений		

Заключення імунограми: Первинний імунодефіцит з недостатністю системи комплементу (активність С1- інгібітору комплементу знижена).

Діагноз: Спадковий ангіоневротичний набряк в області губ, язика. Первинний імунодефіцит з недостатністю системи комплементу (активність С1- інгібітору комплементу знижена).

Лікування: ε-амінокапронова кислота 100 мл 5% р-р в/в краплинно кожні 6 год, потім по 1 г 4 рази на день всередину до повного припинення загострення; фуросемід 60 мг в/в через день.

Перелік клінічних ознак, які дозволяють запідозрити наявність первинного імунодефіциту, приведені у таблиці 7, а характеристика основних імунологічних проявів первинних імунодефіцитів – у таблиці 8.

Таблиця 7.

Клінічні прояви первинних імунодефіцитів

Захворювання	Специфічний дефект	Клінічні прояви
Дефіцит гуморального імунітету (В-іmunні дефіцити)		
Зчеплена з Х-хромосою а- (гіпо)-гаммаглобу-лінемія (хвороба Брутона)	Відсутність В-клітин, низькі рівні всіх Ig	Рецидивуючі гнійні інфекційні захворювання легенів, приносних пазух, середнього вуха, шкіри, центральної нервової системи. Лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Початок захворювання, як правило, реєструється на 5 - 9-му місяці життя. Хворіють тільки хлопчики.

Продовження табл. 7

Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія)	Зниження рівня IgM, IgA, IgG. Дефіцит антитілутворення, дефекти функції Т-лімфоцитів.	Рецидивуюча піогенна інфекція легенів, хвороби шлунку й кишечника. Початок захворювання, як правило, на 15 - 35-у році життя. Хворіють представники обох статей. В 25-30% випадків відмічаються такі додаткові симптоми: 1) мальабсорбція із частим порушенням всмоктування цианкобаламіну (віт. B ₁₂); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок тонкої кишки.
Транзитрна гіпогаммаглобулінемія у дітей (т.з. повільний імунологчний старт).	Низькі рівні Ig.	Характеризується тим, що здорова (частіше всього 5 - 6-місячна) дитина раптово, без видимих причин починає хворіти на рецидивуючі піогенні інфекції нирок, дихальних шляхів без збільшення лімфатичних вузлів і мигдалин. Початок захворювання з 3 - 5 місяців до 2 - 4 років. Даний стан обумовлений тим, що материнський IgG, який дитина отримала через плаценту, до 5-6-и місячного віку вже катаболізувався, а продукція власного IgG "запізнюється". Такий "природний імунодефіцитний стан" зустрічається у 5 - 8% грудних дітей і звичайно проходить до 1,5 - 4 років.
Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).	Зниження рівня одного-двох, але не трьох основних класів Ig при нормальному або підвищеному вмісті інших. Частіше – дефіцит IgA, рідко – IgG і IgM.	Дефіцит IgA в більшості випадків перебігає, безсимптомно, проте у деяких хворих при поєднанні з дефіцитом продукції IgG спостерігається розвиток алергічних захворювань, аутоімунної патології, рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів, хронічних захворювань органів травного тракту, злоякісних новоутворень.
Дефіцит клітинного імунітету (Т-імунні дефіцити)		
Синдром Ді Джоржі (гіпо-, аплазія тимусу)	Дисембріогенез: порушення розвитку тимусу, щитоподібної й парашитоподібних залоз. Зниження кількості і функції Т-лімфоцитів, здатності продукувати антитіла при нормальній кількості В-лімфоцитів. Рівень сироваткових імуноглобулінів не порушений.	Характеризується рецидивуючими вірусними, паразитарними, деякими бактеріальними інфекціями і мікозами. Характерний гіпопаратиреоїдизм. Зниження рівня іонів кальцію супроводжується розвитком судом – одного з найраніших симптомів захворювання. Виявляється дисморфія обличчя – неправильно сформовані й низько посаджені вуха, антимонголоїдний розріз очей.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 7

		Такі діти можуть давати незвичайні, аж до смертельного результату, реакції при вакцинації живими, атенуйованими вакцинами вірусу кору, поліомієліту, при вакцинації БЦЖ. Можуть бути атрезія стравоходу, недорозвинення нирок і сечоводів, порожнистих вен. Можуть спостерігатися психічні відхилення.
Хронічний слизово-шкірний кандидоз.	Селективний дефіцит відповіді Т-клітин на <i>Candida</i> -антиген. Гуморальна відповідь не порушена.	Характеризується хронічним ураженням шкіри, нігтів, волосистої частини голови і слизових оболонок, що викликані <i>Candida albicans</i> . При цьому відповідь на інші антигени може бути не порушеною. Властиві автоімунні ендокринні захворювання.
Комбіновані Т- і В-імунодефіцити		
Атаксія-телеангіктазія (синдром Луї-Бар)	Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень Ig A, Ig E і Ig G2. Гіпоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин.	Телеангіктазія шкірних покривів і очей; прогресуюча атаксія мозочка; рецидивуюча інфекція приносних пазух і легенів вірусної й бактеріальної природи; бронхоектатична хвороба; підвищений рівень альфа-фетопротеїна. У перспективі – ураження нервової, ендокринної, судинної систем, злоякісні пухлини. Захворювання частіше за все діагностується у 5-7-річному віці однаково часто у хлопчиків і дівчаток. У половини хворих відмічається відставання у розумовому розвитку. Деякі хворі доживають до 20 і навіть 40 років.
Синдром Віськотта-Олдріча (зчеплений з X-хромосою)	Порушення активації CD4+ і CD8+ клітин, продукції Ig M до пневмококів.	Характерна тріада - екзема, тромбоцитопенія, часті піогенні інфекційні захворювання. Згодом розвиваються автоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, геморагічний синдром.
Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з X-хромосою).	Відсутність на Т-хелперах CD40 ліганду, що визначає неможливість перемикання В-клітин із синтезу Ig M на синтез імуноглобулінів інших ізотипів специфічності. Низькі рівні Ig G, A і E.	Характерні рецидивуючі бактеріальні інфекції, підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема, таких, що викликані <i>Pneumocystis carinii</i> . Хворіють хлопчики.

Продовження табл. 7

Дефіцит системи фагоцитів		
Хронічний гранулематоз.	Порушення перетравлюючої активності нейтрофілів	Характеризується рецидивуючими інфекційними захворюваннями. Вірусні і паразитарні інфекції не властиві. У різних тканинах і органах (шкіра, печінка, легені) формуються гранулеми, поява яких обумовлена нездатністю нейтрофілів і тканинних макрофагів руйнувати поглинені мікроорганізми. Захворювання може виявитися вперше як у дітей у ранньому віці, так і у дорослих. Однією з ранніх клінічних ознак є гнійничкові інфільтрати у шкірі й екзематозний дерматит з типовою локалізацією навкруги рота, вух, носа. В подальшому запальні гранулеми і абсцеси можуть виникати в будь-якому органі, розвивається гепато- і спленомегалія, збільшуються лімфатичні вузли. Найчастіше уражаються легені, де розвивається затяжний гнійно-продуктивний процес, патогномонічний збудник – <i>Aspergillus fumigatus</i> .
Синдром Чедіака - Стейнбрінка - Хигасі.	Втрата нейтрофілами здатності звільнювати лізосомальні ферменти при збереженні здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушення хемотаксису	Характеризується альбінізмом, фоточутливістю шкіри і важкими рецидивуючими піогенними інфекціями, які викликані, перш за все, стрепто- і стафілококами.
Синдром гіперімунного булінемії (синдром Джоба).	Зниження продукції гамма-інтерферону Т-хелперами; збільшення продукції IgE; звільнення гістаміну.	Характеризується рецидивуючими, так званими холодними стафілококовими абсцесами, хронічною екземою, запаленням середнього вуха. Абсцеси отримали назву холодних через відсутність нормальної запальної реакції.
Дефіцит експресії молекул адгезії.	Порушення адгезії і хемотаксису фагоцитів у результаті зниження експресії бета-субодиниці (95 kD) молекул адгезії LFA-1, Mo-1, p150, 95.	Характеризується рецидивуючими шкірними абсцесами, ураженням шлунку й кишечника, пневмоніями, целюлітом, високим лейкоцитозом (15-20x10 ⁶ в 1 л) відсутністю гною. Як збудник може виступати широкий спектр мікроорганізмів.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 7

Вроджений ангіоневротичний набряк	Недостатність інгібітору першого компоненту комплементу - C1-інгібітору (C1-ІНГ).	<p>Характеризується рецидивуючим набряком шкіри і слизових оболонок без ознак запалення, який найбільш часто локалізується на кінцівках, обличчі, слизових оболонках шлунку і кишечнику, глотки (зіву), гортані. Відмінностями від алергічної форми ангіоневротичного набряку є: 1) обмеженість за площею; 2) щільна консистенція; 3) біле забарвлення; 4) відносна безболісність при локалізації у шкірі; біль, нудота і діарея при набряку слизової оболонки шлунку і кишок; 5) відсутність сверлячки; 6) не часта наявність макуло-папульозного і еритематозного висипу, що не зудить; 7) відсутність асоціації з кропив'янкою.</p> <p>Набряк слизової оболонки кишок може бути причиною непрохідності, а набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів – призвести до асфіксії.</p>
-----------------------------------	---	---

Таблиця 8.

Характеристика основних імунологічних проявів первинних імунодефіцитів

Захворювання	Імунологічні дані
Зчеплена з X-хромосою а-(гіпо)-гаммаглобулінемія (хвороба Брутона)	<p>дуже низькі рівні всіх класів Іg (G, M, A, D і E); відсутність циркулюючих В-лімфоцитів; відсутність термінальних центрів і плазматичних клітин у лімфатичних вузлах; відсутність або гіоплазія мигдалин; збережена функція Т-лімфоцитів.</p>
Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія)	<p>нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; зниження рівня сироваткових Іg; Т-клітинна ланка, як правило, збережена, проте в деяких випадках відмічається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів.</p>
Вибірчий (селективний) дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія).	<p>сліди ІgA при нормальному або зниженому рівні ІgG; нормальний або підвищений рівень сироваткового ІgM; кількість В-лімфоцитів у межах норми; зниження кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів у деяких хворих.</p>

Продовження табл. 8

Синдром Ді Джоржі (гіпо-, аплазія тимусу)	лімфоцитопенія; зниження кількості і проліферативної активності Т-лімфоцитів; зниження шкірних реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Рівень Ig у сироватці крові у межах норми, проте здатність продукувати антитіла на певні антигени знижена через відсутність Т-хелперів.
Хронічний слизово-шкірний кандидоз.	Різке зниження здатності Т-лімфоцитів активуватися і продукувати лімфокіни (зокрема, фактор, що пригнічує міграцію макрофагів) у присутності антигену <i>Candida albican</i> на фоні нормальної кількості Т-лімфоцитів та їх нормальної проліферативної відповіді на фітогемаглютинін.
Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар)	Знижений рівень Ig A, Ig E і Ig G2. Гипоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин.
Синдром Віськотта-Олдріча (зчеплений з Х-хромосою)	порушена продукція Ig M до бактерій, які мають капсулу (пневмококи). рівень IgG у нормі. Рівень Ig A і IgE підвищений. ізогемаглютиніни знижені або відсутні. кількість В-лімфоцитів у нормі.
Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосою)	відсутність на Т-хелперах CD40 ліганду. низькі рівні IgG, A і E.
Хронічний гранулематоз.	у НСТ-тесті виявляється порушення кисень-залежного метаболізму нейтрофілів. 2) функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу залишаються у межах норми.
Синдром Чедіака - Стейнбрінка - Хигасі.	порушення хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів на фоні нормальної функції В- і Т-клітин, а також рівня комплементу. дефіцит природних кілерів.
Синдром гіперімуноглобулінемії (синдром Джоба).	порушення хемотаксису нейтрофілів при збереженні їх поглинальної й перетравлюючої активності; підвищення функції Т-хелперів 2-го типу; рівень сироваткового IgE різко підвищений, що може супроводитися еозінофілією.
Дефіцит експресії молекул адгезії.	Лейкоцитоз ($15—20 \times 10^6$ в 1 л)
Вроджений ангіоневротичний набряк	Зниження рівня або функції C1-ІНГ і інактиваторів C2, C4.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

11. Які зміни імунної системи частіше всього спостерігаються при частково вираженому синдромі Ді Джорджі?
- A. Процентний вміст Т-лімфоцитів на протязі першого року життя дитини складає 6-30% усіх циркулюючих лімфоцитів
 - B. Зниження синтезу антитіл
 - C. Недостатність ферменту пурин-нуклеозид-фосфорілази
 - D. Зниження Т-клітинної відповіді
12. Чутливість хворих з частковим синдромом Ді Джорджі до вірусів вісповакцини і вітряної віспи, як правило:
- A. Підвищена
 - B. Незмінна
 - C. Знижена
 - D. Немає певної закономірності
13. Чутливість хворих с частковим синдромом Ді Джорджі до гноєрідних бактерій, як правило:
- A. Підвищена
 - B. Незмінна
 - C. Знижена
 - D. Немає певної закономірності
14. У людей з синдромом Віскотта-Олдріча спостерігається:
- A. Порушення функцій фагоцитуючих клітин
 - B. Недостатність системи комплементу
 - C. Недостатність В-лімфоцитів
 - D. Недостатність Т-лімфоцитів
 - E. Недостатність стволових клітин
15. Визначте характерні клінічні прояви синдрому Віскотта-Олдріча:
- A. Екзема
 - B. Тромбоцитопенія
 - C. Схильність до інфекцій
 - D. Жодна з вказаних ознак
16. Розвиток синдрому Луї-Бара обумовлено порушенням клітинного імунітету:
- A. Так
 - B. Ні

17. Для якого з нижчевказаних синдромів характерною є атаксія - телеангіоектазія?

- A. Синдром Віскотта-Олдріча
- B. Синдром Ді Джорджі
- C. Синдром Луї-Бара

18. Зниження продукції імуноглобулінів якого класу, як правило, відмічається при синдромі Віскотта-Олдріча?

- A. Імуноглобулінів класу А
- B. Імуноглобулінів класу М
- C. Імуноглобулінів класу G
- D. Імуноглобулінів класу E
- E. Імуноглобулінів класу D
- F. Всіх перерахованих класів

19. Для синдрому Луї-Бара характерно зниження продукції імуноглобулінів:

- A. Імуноглобулінів класу А
- B. Імуноглобулінів класу М
- C. Імуноглобулінів класу G
- D. Імуноглобулінів класу E
- E. Імуноглобулінів класу D

20. При уроджених важких комбінованих імунодефіцитах спостерігаються:

- A. Порушення клітинного імунітету
- B. Порушення гуморального імунітету
- C. Високо позитивний клінічний ефект при трансплантації гістосумісного кісткового мозку від брата або сестри
- D. Практично повна відсутність В- і Т- лімфоцитів у периферичній крові
- E. Вказані ознаки не спостерігаються

Вірні відповіді на питання:

11 ACD, 12 A, 13 B, 14 D, 15 ABC, 16 A, 17 C, 18 B, 19 AD, 20 ABCD.

ТЕМА 9.

НАБУТІ ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ. СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

Актуальність теми: Здатність імунної системи організму протистояти різним інфекційним чинникам (бактерії, віруси, грибки) є невід’ємною частиною процесу виживання людини. Здатність організму людини протидіяти різним мікроорганізмам обумовлена двома механізмами: *неспецифічною протиінфекційною резистентністю*, яка направлена на безліч інфекційних агентів, і розвитком *специфічного придбаного імунітету* до конкретних мікроорганізмів.

Придбана резистентність популяції виникає із-за адаптивного імунітету у більшій частині населення після вакцинації або перенесеної інфекції. Сприйнятливість для всіх інфекцій є індивідуальною і завжди обумовлена недостатністю імунітету до інфекту. Якщо є резистентність – імунітет, то не виникають навіть особливо небезпечні інфекції.

Умовно-патогенні бактерії і гриби індукують інфекційний процес в організмі з нормальними захисними механізмами лише тоді, коли співвідношення інфікуючої дози на одиницю захисного чинника, наприклад, на один фагоцит, перевищуватиме якийсь критичний рівень, тобто при *відносному імунодефіциті*. У такій ситуації фагоцит не в змозі поглинути і перетравити дане число мікробів. Зазвичай інфекції, що реалізуються («що викликаються») умовно-патогенними мікробами, виникають у людей з дефіцитами у системі імунітету, коли для цього достатньо невеликої дози мікроорганізмів, які не інфікують людей з нормальною системою імунітету, тобто за наявності *абсолютного імунодефіциту*.

У зв’язку з цим з’ясування причин ослаблення імунологічного захисту організму, імунологічна характеристика станів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді і розробка методів їх імунологічної корекції є важливим завданням діагностики і лікування придбаних імунодефіцитних станів.

Загальна мета: Навчитися діагностувати, розуміти причини виникнення і механізми розвитку, методи імунологічної діагностики і імунотерапії вторинних імунодефіцитних захворювань.

Конкретні цілі:

1. Визначення, причини, механізми розвитку, діагностика первинних імунодефіцитів.
2. Скласти програму обстеження хворого.
3. Знайомство з класифікацією вторинних імунодефіцитів.
4. Визначити тяжкість клінічних проявів і навчитися диференціювати симптоматику того або іншого вторинного імунодефіциту.

5. Поставити діагноз і визначити ускладнення первинних імунодефіцитів.
6. Характеристика основних видів вторинних імунодефіцитів.
7. Роль придбаних імунодефіцитних захворювань у патогенезі різних захворювань.
8. Раннє виявлення в організмі вторинної імунної недостатності.
9. Визначити тактику лікування і профілактики захворювання з урахуванням клінічних проявів і особливостей перебігу.
10. Синдром підвищеної втоми; синдром хронічної втоми.

Початковий рівень знань – умінь:

1. Збір скарг, анамнезу, проведення об'єктивного обстеження пацієнтів з придбаними імунодефіцитними станами.
2. Інтерпретація результатів лабораторних досліджень (гемограми і імунограми).
3. Виявлення в анамнезі, об'єктивних даних та імунограмі ознак, що вказують на можливість наявності первинного імунодефіциту.
4. Визначати імунопатогенетичні чинники у розвитку імунозалежних захворювань (ВІЛ, герпес-вірусні хвороби; хламідійна інфекція; інфекційний мононуклеоз та ін.).
5. Уявлення про методи лікування первинних імунодефіцитів
6. Розуміння динаміки основних показників лейкограми та імунограми при первинних імунодефіцитах.
7. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця і принципами професійної субординації.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАТЬ

1. Які фактори можуть бути причиною розвитку вторинного імунодефіциту?
 - A. Недостатність харчування
 - B. Важкі інфекційні захворювання
 - C. Тривалі хронічні рецидивуючі інфекції
 - D. Опромінення
 - E. Введення великої кількості кортикостероїдних препаратів
 - F. Введення цитотоксичних агентів
 - G. Жоден з перерахованих факторів

2. Розвиток вторинного імунодефіциту може бути обумовленим:
- A. Ферментопатіями, у тому числі, обумовленими недостатнім надходженням в організм або порушенням зв'язування в організмі іонів заліза
 - B. Імунодепресивною дією вірусів та їх токсинів
 - C. Зниженням функціональної активності макрофагів при хронічних інфекціях
 - D. Ураженням лімфатичних судин у результаті впливу мікробів та їх токсинів
 - E. Появою у плазмі крові факторів, що блокують бласттрансформацію лімфоцитів
 - F. Розвиток лімфопроліферативних захворювань
 - G. Жодна з перерахованих причин не може привести до розвитку вторинного імунодефіциту
3. Які клінічні ознаки характерні для хворих з недостатністю Т-клітинного імунітету?
- A. Підвищена чутливість до вірусних інфекцій
 - B. Схильність до новоутворень лімфоїдного або епітеліального походження
 - C. Зміна показників Т-клітинного імунітету
 - D. Зміна показників гуморального імунітету
4. З якими патологічними станами і захворюваннями, пов'язаними з імунодепресією необхідно диференціювати СНІД?
- A. З уродженим імунодефіцитом
 - B. Із злоякісною пухлиною лімфоретикулярної системи
 - C. З важкою білково-енергетичною недостатністю
 - D. З жодним із перерахованих патологічних станів
5. В чому полягає системна відповідь на інфект при сепсисі?
- A. У неконтрольованому викиді цілого комплексу медіаторів
 - B. У зменшені кількості лімфоцитів
 - C. У викиді цілого комплексу прозапальних та протизапальних цитокинів
 - D. В інактивації системи комплементу
 - E. В активації системи макрофагів, лімфоцитів та ендотелію

6. Які фактори захисту частіше всього можуть бути порушені при імунодефіциті?
- A. Механічний захист від проникнення інфекційного збудника в організм.
 - B. Гуморальні фактори, які руйнують збудник, що потрапив в організм.
 - C. Фактори фагоцитозу.
 - D. Жоден з перерахованих варіантів.
7. При обстеженні хворих для оцінки імунного статусу необхідно:
- A. Дослідження клітинного імунітету
 - B. Дослідження гуморального імунітету
 - C. Дослідження системи комплементу
 - D. Дослідження всіх параметрів.
8. Імунологічне обстеження хворих здійснюється як:
- A. Одноразове обстеження хворого під час вступу до клініки
 - B. Двократне обстеження хворого
 - C. Імунологічний моніторинг за перебігом захворювання
 - D. Імунологічне обстеження у динаміці при використанні імунотропної терапії.
9. Завдання імунологічного обстеження хворих у клініці:
- A. Імунодіагностика
 - B. Прогнозування перебігу захворювання
 - C. Контроль за якістю лікування
 - D. Призначення імунорегулюючої терапії за показаннями.
10. Які чинники зовнішнього середовища сприяють розвитку вторинних імунодефіцитних станів:
- A. Тривалі стреси
 - B. Неприятливі кліматичні чинники
 - C. Бактерії
 - D. Віруси.

Вірні відповіді на питання:

1 ABCDEF, 2 ABCDEF, 3 ABC, 4 ABC, 5 A, 6 ABC, 7 D, 8 CD, 9 ABCD, 10 ABCD.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка. - К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
7. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.
8. Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция / Бобкова М.Р. — М.: Олимпия Пресс, 2006.-240 с.
9. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни / Шувалова Е.П. - М.: Медицина, 2001.-324 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

Недостатність імунітету та інфекції

Інфекція (інфекційний процес) – патологічний процес в організмі, що виникає внаслідок взаємодії між патогенним мікроорганізмом і клітинами та тканинами **неімунного, чутливого** макроорганізму, супроводжується розмноженням мікроорганізму, зміною реактивності макроорганізму, пошкодженням тканин. Інфекція – це один з можливих результатів взаємодії мікро- і макроорганізму. Іншим, ймовірно, частішим, є природна резистентність, виникнення імунітету або його посилення (за наявності).

Для виникнення інфекційного процесу необхідно **три основні умови: патогенний збудник, проникнення його у внутрішні середовища організму, сприйнятливість макроорганізму**. Причому розвиток інфекційного процесу визначається ступенем вираженості трьох названих умов. За першої умови, воно залежить від дози і вірулентності збудника, за другої – від стану природних бар'єрів макроорганізму і

місця проникнення збудника, за третьої – від резистентності – імунітету макроорганізму.

Хоча індукція та інтенсивність інфекційного процесу і залежать від дози, вірулентності, шляху проникнення збудника, проте, головним є ступінь недостатності природного або придбаного імунітету макроорганізму. Саме недостатність імунітету – *відносний* (до даного збудника) або *абсолютний імунodefіцит*, у кожній конкретній ситуації служить визначальним чинником розвитку інфекції.

Тому інфекційна хвороба – це, перш за все, імунodefіцитна хвороба у індивіда, у якого патогенність інфекту, що проник, більше його «імунітетних можливостей» у момент зараження.

Здатність організму людини протистояти різним мікроорганізмам обумовлена двома механізмами: *неспецифічною протиінфекційною резистентністю*, яка відразу направлена на безліч інфекційних агентів, і розвитком *специфічного придбаного імунітету* до конкретних мікроорганізмів.

Придбана резистентність популяції виникає із-за адаптивного імунітету у більшій частині населення після вакцинації або перенесеної інфекції. Чутливість до всіх інфекцій є індивідуальною і завжди обумовлена недостатністю імунітету до інфекції. Якщо є резистентність – імунітет, то не виникають навіть особливо небезпечні інфекції. Через відсутність чутливих людей після тотальної вакцинації була ліквідована захворюваність віспою. Якби були високоефективні вакцини, то можна було б звести до мінімуму решту інфекцій, тоді могли б захворіти тільки люди з імунodefіцитами.

Умовно-патогенні бактерії і гриби індукують інфекційний процес в організмі з нормальними захисними механізмами лише тоді, коли співвідношення інфікуючої дози на одиницю захисного чинника, наприклад, на один фагоцит, перевищуватиме якийсь критичний рівень, тобто при *відносному імунodefіциті*. У такій ситуації фагоцит не в змозі поглинути і перетравити дане число мікробів. Зазвичай інфекції, що реалізуються («що викликаються») умовно-патогенними мікробами, виникають у людей з дефіцитами у системі імунітету, коли для цього достатньо невеликої дози мікроорганізмів, що не інфікують людей з нормальною системою імунітету, тобто за наявності *абсолютного імунodefіциту*.

Облігатно-патогенні бактерії (особливо небезпечних інфекцій – чуми, сибірської виразки та ін.) мають високу вірулентність, чинники знешкодження і подолання природних бар'єрів імунітету нормального, але не імунного до них організму (*відносний імунodefіцит*). Для захисту від них необхідна попередня активація систему імунітету, індукція

антитіл і/або імунних Т-клітин, тобто створення імунітету, тоді і ці бактерії не можуть його подолати.

Багато вірусів здатні долати бар'єри природного природженого імунітету, проте після індукції придбаного імунітету шляхом вакцинації (кір, поліомієліт, грип та ін.) інфекція не виникає.

Набуті (вторинні) імунодефіцити

Придбаний (вторинний) імунодефіцит – це порушення імунної системи, що розвиваються у постнеонатальному періоді або у дорослих і що не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном *«вторинний імунодефіцит» слід розуміти порушення імунітету, що виникають у результаті соматичних та інших хвороб, а також інших чинників и мають клінічні прояви* (Міжнародна класифікація хвороб, X перегляд).

Придбаний (вторинний) імунодефіцит – це клініко-імунологічний синдром: а) що розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи; б) що характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників імунного статусу; в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, автоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття придбаного (вторинного) імунодефіциту, виходять наступні його особливості.

1. По-перше, порушення у системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я, як в клінічному, так і в імуно-лабораторному відношенні. Це можна з'ясувати протягом бесіди з хворим.
2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухомі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати й «підстраховувати» один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.
3. Порушення в імунній системі повинні носити не тільки кількісний характер. Слід оцінювати також функцію тих або інших клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості, наприклад НК-клітин, компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції – це безумовно найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.
4. Порушення у системі імунітету можуть зачіпати показники як

специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто вродженого (природного) імунітету.

5. Порушення у системі імунітету характеризуються переважним ураженням однієї з ланок імунітету (клітинного, гуморального, комплементарного чи фагоцитарного), інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.
6. Важливо розуміти наступне: як правило, на прийом до лікаря потрапляє хворий, у якого вже є клінічні ознаки вторинного імунодефіциту, наприклад хронічна, резистентна до традиційної терапії, інфекційно-запальна патологія. У цьому випадку потрібне активне втручання клінічного імунолога. Проте, важливо націлити лікаря на те, що у деяких, так званих практично здорових осіб, можуть бути виявлені імуно-лабораторні ознаки вторинного імунодефіциту, що супроводжуються лише непрямими клінічними ознаками, наприклад підвищеною втомленістю, яка ще не набула хронічний характер. У цьому випадку краще говорити про транзиторні зміни в імунограмі, що не підкріплені клінікою і, в багатьох випадках, не вимагають призначення імунотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі потребують повторного спостереження. У такому разі слід пам'ятати, що дана людина знаходиться у зоні ризику розвитку тієї або іншої патології, пов'язаної з вторинним імунодефіцитом: інфекційної, автоімунної, алергічної, онкологічної тощо. Разом з тим, приналежність до «зони ризику» – це ще, на щастя, оборотна ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом проведення імунореабілітаційних заходів.

Нижче приведені причини, які можуть викликати розвиток вторинного імунодефіциту.

Причини розвитку вторинних імунодефіцитів

I. Інфекційні

1. Вірусні інфекції:
 - а) гострі – кір, краснуха, грип, вірусна паротитна хвороба (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатити, герпес та ін.;
 - б) персистуючі – хронічний гепатит В, підгострий склерозуючий паненцефаліт, СНІД та ін.;
 - в) вроджені – цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).
2. Бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококова, менингококова, туберкульоз та ін.

3. Протозойні інвазії і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінільоз, аскаридоз та ін.).
- II. **Аліментарні** (порушення харчування):
1. Білково-енергетична недостатність.
 2. Дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів – ретинолу (А), аскорбінової кислоти (С), альфа-токоферолу (Е), фолієвої кислоти.
 3. Виснаження, кахексія, втрата білка через кишечник, нирки.
 4. Вроджені порушення метаболізму.
 5. Зайве харчування, ожиріння.
 6. Синдром порушення всмоктування у кишечнику.
- III. **Метаболічні:**
1. Хронічна ниркова недостатність, уремія, нефротичний синдром.
 2. Хронічні захворювання печінки.
 3. Цукровий діабет.
 4. Гіперкатаболізм імуноглобулінів.
- IV. **Стани, що призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімфорей, опіки, нефрит).**
- V. **Злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.**
- VI. **Автоімунні захворювання.**
- VII. **Екзогенні й ендогенні інтоксикації** (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).
- VIII. **Імунодефіцит після різних впливів:**
1. Фізичних (іонізуюче випромінювання, ЗВЧ та ін.);
 2. Хімічних (імуносупресори, цитостатики, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди та ін.);
 3. Неприятливі екологічні чинники;
 4. Імунодепресивні заходи лікування: лікувальні препарати (імунодепресанти, глюкокортикостероїди, цитостатики, антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).
 5. Професійні шкідливості, у тому числі рентгенологічне випромінювання, радіоактивний вплив, біологічно активні та хімічно агресивні речовини.
 6. Різні види стресу (емоційний, психічні травми, фізичний, спортивні перевантаження та ін.).
- IX. **Різні важкі захворювання, хірургічне втручання, наркоз, опіки.**
- X. **Порушення нейрогормональної регуляції.**
- XI. **Вікові фактори: ранній дитячий вік, старечій вік, вагітність.**

Слід ще раз підкреслити, що за клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні імунodefіцити вельми схожі, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника. Принциповою відмінністю залишається причина, що лежить в основі імунних порушень: при первинних це вроджений дефект, при вторинних – придбаний.

Точно також, як і первинні, вторинні імунodefіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Серед вторинних імунodefіцитів виділено три форми:

- 1) придбана;
- 2) індукована;
- 3) спонтанна (Код МКХ-10 D.84.9).

Придбана форма вторинного імунodefіциту є синдромом придбаного імунodefіциту (СНІД), що розвивається у результаті ураження імунної системи вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ).

Індукована форма (Код МКХ-10 D.84.8) вторинного імунodefіциту виникає у результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а так само порушення імунітету, що розвиваються повторно по відношенню до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

Спонтанна форма (Код МКХ-10 D.84.9) вторинного імунodefіциту характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона виявляється у вигляді хронічних, часто рецидивуючих інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, додаткових пазух носа, урогенітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовно-патогенними) мікроорганізмами. *Тому хронічні, часто рецидивуючі, уповільнені, такі, що важко піддаються лікуванню традиційними засобами, запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунodefіцитного стану.*

У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунodefіциту.

Види імунodefіцитів (залежно від етіологічного чинника):

- *уточнений* (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, з вказівкою конкретного діагнозу – захворювання його викликало) (Код МКХ-10 D.84.8);

- *неуточнений* (криптогенний або есенціальний, або ідіопатичний, або спонтанний – виставляється за відсутності будь-якого етіологічного чинника) (Код МКХ-10 D.84.9).

ВИДИ УТОЧНЕНИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

- **Інфекційний імунодефіцит** формується у результаті дії інфекційного збудника, у т.ч. умовно-патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибовий, гельмінтний).
- **Токсичний імунодефіцит** розвивається за умов тривалого впливу екзо- та ендотоксинів, ксенобіотиків тощо (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендогенний, опіковий тощо).
- **Метаболічний імунодефіцит** розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, у т.ч. порушення кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування тощо).
- **Фізичний імунодефіцит** розвивається у результаті тривалої дії на організм людини іонізуючого та ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо.
- **Психогенний імунодефіцит** розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перевантаження, стресів, захворювань ЦНС тощо.
- **Посттравматичний імунодефіцит** (у т.ч. операційний) розвивається за умов важких обширних травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрат, лімфореї тощо.

ТИПИ ДЕФЕКТІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

- **Лімфоцитарний імунодефіцит** характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імуноної системи.
- **Гуморальний імунодефіцит** характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імуноної системи, у тому числі продукції імуноглобулінів.
- **Фагоцитарний імунодефіцит** характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами фагоцитуючих клітин (моноцити/макрофаги, гранулоцити) імуноної системи.
- **Комплементарний імунодефіцит** характеризується стійкими змінами рівня та активності компонентів комплементу.
- **Комбінований імунодефіцит** характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників декількох

(двох чи більше) ланок імунної системи. Доцільно виділяти провідний дефект імунної системи (наприклад, комбінований дефект з переважанням лімфоцитарного).

КЛАСИФІКАЦІЯ ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ ЗА КЛІНІЧНОЇ ФОРМОЮ

- **Автоімунна форма** характеризується відповідними клінічними та лабораторними даними (гіпергаммаглобулінемія, підвищений рівень ЦІК тощо).
- **Алергічна форма** (у т.ч. ІgЕ-залежний, реакіновий) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри та слизових оболонок, у першу чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) та лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень ІgЕ тощо).
- **Імуно-проліферативна форма** характеризується формуванням пухлин у різних органах та системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдно-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, аденоїдів, тимусу, пейєрових бляшок тощо.
- **Паранеопластична форма** характеризується порушенням функціонування імунної системи в онкологічних хворих внаслідок дії пухлини на організм та ураження імунної системи після використання протибластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення тощо).
- **Нейрогенна форма** (синдром хронічної втоми, нейроімуноендокринний синдром, імунodefіцит при психічних хворобах тощо).
- **Змішана форма** – характеризується наявністю у хворого двох чи більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням автоімунної).

ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

- **Гострий** – клініко-лабораторні ознаки імунodefіциту розвиваються та зберігаються протягом 1 місяця.
- **Підгострий** – клініко-лабораторні ознаки імунodefіциту розвиваються та зберігаються протягом 3 місяців.
- **Хронічний** – клініко-лабораторні ознаки імунodefіциту розвиваються та зберігаються протягом 6 місяців.
- **Рецидивуючий** – клініко-лабораторні ознаки імунodefіциту повторно формуються раніше, ніж через 6 місяців після успішно проведеного лікування.

СТУПЕНІ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(в залежності від абсолютної кількості лімфоцитів, норма абсолютної кількості лімфоцитів – $1,4 - 3,2 \times 10^9/\text{л}$):

1 ступінь імунної недостатності - мінімальний (ІН-1) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,4 - 1,2 \times 10^9/\text{л}$; лабораторні показники знижені на 15 - 30% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може не проявлятися (компенсована форма).

2 ступінь імунної недостатності - середній (ІН-2) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,1 - 0,9 \times 10^9/\text{л}$; лабораторні показники знижені на 35 - 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може проявлятися одним чи комбінацією кількох клінічних синдромів, підгострим чи хронічним варіантом перебігу.

3 ступінь імунної недостатності - високий (ІН-3) – абсолютна кількість лімфоцитів становить менше $0,9 \times 10^9/\text{л}$; лабораторні показники знижені більш ніж на 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами.

**Класифікація вторинних імунодефіцитів
за функціональною недостатністю:**

- **ФН I** – хворий зберігає працездатність, потребує амбулаторного лікування без видачі листка непрацездатності;
- **ФН II** – хворий тимчасово втрачає працездатність або його працездатність обмежена, потребує амбулаторного лікування з видачею листка непрацездатності;
- **ФН III** – хворий втрачає працездатність тимчасово або має стійку втрату працездатності, потребує стаціонарного лікування та/або експертизи працездатності.

Основні форми, види, типи імунодефіцитів, ступені компенсації та недостатності імунної системи, варіанти перебігу та імунопатологічні синдроми представлені у таблиці 1.

Основною клінічною ознакою вторинних імунодефіцитів є наявність і конкретні клінічні форми інфекційного синдрому – рецидивів і загострень інфекцій, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами – вірусами, бактеріями, грибами, паразитами.

Головна умова виникнення інфекційного процесу - сприйнятливість макроорганізму, тобто недостатність його імунітету (імунодефіцит), коли навіть умовно-патогенний мікроорганізм може викликати інфекцію. Зв'язок інфекцій, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами з імунодефіцитом очевидна, оскільки тільки при його наявності можлива їх експансія.

Таблиця 1.

Класифікація вторинних імунodefіцитів

Етіологія	Клінічна форма	Тип за дефектом імунної системи	Варіанти перебігу	Ступінь імунної недостатності	Ступінь функціональної недостатності
1. Імунodefіцит з встановленою етіологією (уточнений імунodefіцит) наводиться етіологічний варіант) (Код МКХ-10 D.84.8)	1. Інфекційна 2. Автоімунна 3. Алергічна	1. Клітинний. 2. Гуморальний. 3. Фагоцитарний	1. Гострий 2. Підгострий 3. Хронічний	ІН-1 ІН-2 ІН-3	ФН I ФН II ФН III
2. Імунodefіцит не-уточнений (Код МКХ-10 D.84.9)	4. Імунопроліферативна 5. Паранеопластична 6. Нейрогенна 7. Змішана	4. Гранулоцитарний 5. Комплементарний 6. Комбінований	4. Рецидивуючий		

Імунодефіцит - відносний або абсолютний – головна причина інфекцій, оскільки при підвищенні, стимуляції імунітету після вакцинації виникає резистентність до багатьох високо-вірулентних збудників. Так, шляхом вакцинації населення була ліквідована віспа, що загубила мільйони людей, зараз індукується несприйнятність до кору, поліомієліту, грипу, гепатиту В, кліщового енцефаліту, жовтої лихоманки та інших інфекцій. Це доводить, що навіть високо-вірулентні збудники не можуть подолати заздалегідь мобілізовані імунні бар'єри організму. Отже, вірулентність збудників інфекцій не абсолютна і організм з достатньо високим ступенем специфічної і неспецифічної активності імунітету – тобто імунний – в змозі протистояти їй.

Діагностика вторинних імунодефіцитів

Першим етапом діагностики є *збір анамнезу і з'ясування скарг* хворого, які залежно від виду імунопатології можуть істотно розрізнятися.

При імунодефіциті в анамнезі зазвичай виявляються рецидивуючі інфекції, характер і локалізація яких може указувати на вид імунодефіциту. Алергічний процес має свої особливості і вже тільки на підставі анамнезу можна іноді встановити правильний діагноз.

Характерні риси має анамнез при автоімунних захворюваннях, що дозволяє відрізнити їх від інших видів патології. Лімфопроліферативні і онкологічні процеси також мають властиві ним ознаками. Наступним етапом є проведення імунологічних досліджень, що дозволяють оцінити імунний статус хворого з передбачуваним імунодефіцитом.

«Імунний статус» – це стан системи імунітету здорового або хворого у певний момент часу за конкретних умов навколишнього середовища.

Імунологічний, або імунний статус (ІС) характеризується комплексом інформативних показників, що відображають стан різних ланок системи імунітету у момент дослідження при конкретному процесі або захворюванні. *Оцінка імунного статусу* – це процес отримання комплексу неспецифічних і специфічних кількісних і функціональних показників, що відображають стан системи імунітету. Відображаючи форму і варіант захворювання, показники ІС служать основою для створення імунологічного «образу» хвороби, тобто її імунологічної характеристики, виявлення дефектної ланки імунітету.

Імунодіагностика – це застосування сукупності імунологічних методів для виявлення захворювання або визначення збудника хвороби у досліджуваному матеріалі. Всі методи імунодіагностики діляться на 2 групи:

- *Загальні неспецифічні методи*, що характеризують стан різних ланок системи імунітету: лімфоцитів, гранулоцитів, макрофагів, комплементу. Зазвичай їх застосовують для виявлення дефекту в системі імунітету, тобто при імунodefіцитах.
- *Специфічні методи*, що дозволяють виявити антитіла, імунні Т-лімфоцити, антигени збудника в організмі людини або у зовнішньому середовищі. Ці методи використовують для діагностики інфекцій, алергії, автоімунних захворювань.

Стандарт діагностики при вторинних імунodefіцитних станах представлений наступними дослідженнями.

1. Обов'язкове лабораторне обстеження:

- Дослідження імунного статусу (визначення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, рівня імуноглобулінів А, М, G, фагоцитозу);
- Контроль виявлених порушень після курсу проведеної терапії.

2. Додаткові методи дослідження:

- Спеціальні імунологічні дослідження залежно від клінічних проявів і дефектів, що виявляються, при первинній оцінці імунного статусу, такі як дослідження функціональної активності класів і субкласів лімфоцитів, гемолітичної активності системи комплементу, неспецифічних гострофазових показників, інтерферонового статусу, імунного контролю умовнопатогенних інфекцій та ін.

3. Інструментальна діагностика.

4. Консультації фахівців.

Основні ознаки вторинних імунodefіцитів:

- відсутність зв'язку із спадковістю і генетичною обумовленістю;
- виникнення на фоні нормальної реактивності у зв'язку із захворюванням, дією несприятливих фізичних і біологічних чинників, способів або засобів лікування;
- збереження дефіциту при лікуванні основного захворювання і усуненні чинників, що індукують його;
- відсутність або тривала сповільнена нормалізація імунного статусу.

Характеристика порушень імунного статусу при вторинних імунodefіцитах представлена у таблиці 2.

Таблиця 2.

Характеристика вторинних імунодефіцитів

Показники	Індуктори			
	Бактеріальні інфекції	Стрес	Неспецифічні хронічні захворювання	Лікарські препарати, опромінювання
Лімфоцити	+, рідко -	-	+/-	-
T-лімфоцити	-	-	-	-
CD-4	+/-	-	+/-	-
CD-8	+	+	+	+
B-лімфоцити	+	+/-	+	+/-
Імуноглобуліни	Дисімуноглобулінемія	Дисімуноглобулінемія	Дисімуноглобулінемія	Дисімуноглобулінемія
NK-клітини	+/-	-	+/-	-
Фагоцитоз	+/-	+	+/-	-

Примітка: (+) — підвищення, (-) — зниження показника

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ**

Переважаючі T-клітинні імунодефіцити

1. T-лімфоцитопенічний синдром.

Паракортикальні зони лімфовузлів запусівають, лімфоїдна тканина атрофується. Знижена кількість T-лімфоцитів на 15% і більш. Діагноз встановлюється при повторному підтвердженні на фоні ремісії основного захворювання.

Варіанти: автоімунний (з наявністю анти-T-клітинних антитіл), стресовий, токсичний (лікарський), вірусний, дисметаболический, при саркоїдозі, лімфограгулематозі, T-лейкозі та ін.

Клінічна картина: рецидивуючі вірусні інфекції з тривалим перебігом у поєднанні з бактерійними інфекціями.

2. Синдром T-клітинного імунорегуляторного дисбалансу.

Імунний статус: Відношення Th-CD4/Ts-CD8 менше 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений вторинний імунодефіцит). Діагноз встановлюється при виявленні і підтвердженні цих порушень у період ремісії основного захворювання.

Клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

3. Синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу з підвищеною цитотоксичною реактивністю.

Імунний статус: Відносний лімфоцитоз. Імунорегуляторний індекс Th-CD4/Ts-CD8 менше 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений вторинний імунodefіцит). Різко підвищені рівні НК-клітин (CD16), IgM, IgG, збільшений НСТ-тест. Є ознаки розвитку цитотоксичної реакції на фоні внутріклітинної інфекції, наприклад герпес-вірусна, цитомегаловірусна інфекції.

Клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

4. Синдром дефіциту лімфокінів та їх рецепторів.

Встановлюється при неодноразовому підтвердженні.

Переважно В-клітинні імунodefіцити

5. Пангіпогаммаглобулінемія.

Гіпоплазія лімфоїдних фолікулів, атрофічні лімфовузли.

Імунний статус: зменшення концентрації гаммаглобулінів у сироватці крові, зниження рівня природних антитіл, зменшення у крові та інших біологічних рідинах (слина, секрети) IgA, M, G при нормальному або помірно пониженому рівні і функціональній активності Т-лімфоцитів.

Клінічна картина: переважають рецидивуючі бактерійні інфекції дихальних шляхів, легенів, сепсис.

6. Дисімуноглобулінемія.

Імунний статус: Зміна співвідношення між імуноглобулінами при обов'язковому зниженні концентрації одного з них на фоні нормального і підвищеного рівня інших.

7. Синдром дефіциту антитіл.

Імунний статус: Відсутність антитіл проти виявлених збудників інфекцій (наприклад, до стафілококу, стрептококу).

Клінічна картина: Рецидивуючі інфекції.

8. Дефіцит секреторного IgA.

Імунний статус: У слині, трахеобронхіальному, кишковому і інших секретах відсутній (понижений) рівень секреторного IgA.

Клінічна картина: хронічні бронхіти, запалення слизової оболонки ротової порожнини (парадонтози) хронічні тонзилити, отити та ін.

9. Вторинний імунodefіцит при В-клітинних пухлинах (плазмоцитома Вальденстрема, лімфоми, В-клітинний лейкоз).

10. Вторинний імунодефіцит з явищами дисімуноглобулінемії і автоімунним компонентом.

Імунний статус: Характерні нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення рівня плазмоцитів, В-лімфоцитів, збільшення Th2 (CD4+), CD8+, рівня IgM, ЦІК, комплементу, ШОЕ, СРБ і підвищення (рідше зниження) активності фагоцитів.

Дефіцити макрофагів і гранулоцитів

11. Синдром гіперактивації макрофагів-моноцитів.

Імунний статус: моноцитоз, збільшення ІЛ-1 у біологічних рідинах.

Клінічна картина: лихоманковий синдром, артрити і запалення різної локалізації.

12. Пангранулоцитопенія, дефіцит гранулоцитів.

Імунний статус: Агранулоцитоз і нейтрофілопенія.

Варіанти — автоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання, виразка слизових оболонок.

13. Синдром гіпереозинофілії.

Імунний статус: підвищення кількості еозинофілів у крові, секретах, тканинах.

Клінічна картина: автоімунні, алергічні, паразитарні захворювання.

14. Дефіцит рецепторів нейтрофілів і молекул адгезії.

Імунний статус: відсутність або зниження кількості нейтрофілів з відповідними рецепторами і молекулами. Зниження їх адгезії до поверхні клітин.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

15. Дефіцит хемотаксичної активності нейтрофілів.

Імунний статус: зниження спонтанної і індукованої рухливості нейтрофілів.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

16. Дефіцит метаболічної активності нейтрофілів.

Імунний статус: зниження показників стимулюючого НСТ-тесту, активності мієлопероксидази, інших ферментів.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

17. Дефіцит поглинальної функції нейтрофілів.

Імунний статус: зниження фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

18. Дефіцит перетравлюючої активності нейтрофілів.

Імунний статус: Відсутнє або понижено перетравлювання мікроорганізмів.

Клінічна картина: рецидивуючі запальні процеси, частіше — шкірних покривів.

19. Панлейкопенічний синдром.

Варіанти: токсичний, автоімунний, інфекційний, радіаційний. Зменшення кількості всіх лейкоцитів, спустошення кісткового мозку, пригнічення утворення колоній.

Клінічна картина: важкі форми інфекцій, сепсис.

20. Загальний лімфоцитопенічний синдром.

Варіанти: автоімунний з антилімфоцитарними антитілами; лімфоцитолітичний, як наслідок руйнування лімфоцитів екзогенними чинниками; вірусна лімфоцитопенія.

Імунний статус: лімфоцитопенія (кількість лімфоцитів на 15% і більш нижче за норму, синдром «недостатності лімфоцитів»).

Клінічна картина: стійко рецидивуючі локалізовані або генералізовані бактерійні та вірусні інфекції, іноді спленомегаля.

21. Синдром поліклональної активації лімфоцитів.

Імунний статус: у крові присутні антитіла різної специфічності до аутоантигенів, наростає їх титр до інших антигенів, гіперплазія фолікулів лімфатичних вузлів, підвищення рівня імуноглобулінів IgG, збільшення Т-хелперів CD4 і зниження рівня Т-супресорів CD8, В-лімфоцитів, при близькому до норми рівні загальних Т-лімфоцитів.

Клінічна картина: інфекційні, автоімунні і алергічні процеси.

22. Лімфаденопатія (локалізована або генералізована).

Варіанти: з нормальним рівнем лімфоцитів у крові; з Т-лімфопенією.

Клінічна картина: гіперплазія лімфатичних вузлів, тривалий субфебрилітет, вегетативна дисфункція (дистонія, кардіалгія та ін.).

23. Синдром гіпертрофії та гіперплазії мигдалин і аденоїдів. Хронічний тонзиліт, аденоїди; кількісна і функціональна дисфункція лімфоцитів і цитокінів.

24. Посттонзілектомічний синдром.

Клінічна картина: рецидивуючі захворювання верхніх дихальних шляхів після видалення мигдалин у зв'язку з хронічним тонзилітом. Рецидивуючі інфекції носоглотки і у ділянці дужок мигдалин.

Імунний статус: можливо помірне зниження Т-лімфоцитів, дисбаланс їх субпопуляцій, дисімуноглобулінемія.

25. Постспленектомічний синдром. Пригнічення продукції антитіл на тимуснезалежні антигени (стрептококи, стафілококи та

ін.), можлива Т-клітинна лімфопенія, підвищена чутливість до інфекцій.

26. Тимико-лімфатичний синдром характеризується поєднанням тимомегалії, недостатності надниркових залоз і функціональної активності лімфоцитів.

Клінічна картина: адинамія, бліда мармурова шкіра, задишка у спокої, мікролімфаденопатія, гіперсимпатикотонія.

27. Синдром патології імунних комплексів.

Імунний статус: високі рівні імунних комплексів у крові, відкладення їх в тканинах, зниження активності фагоцитів, пригнічення активності Fc-рецепторів лімфоцитів;

Клінічна картина: васкуліти при імунних, алергічних, інфекційних захворюваннях; гепатоспленомегалія, телеангіоектазії.

Метаболічні вторинні імунодефіцити

28. Дефіцити мікроелементів.

Дефіцит цинку — атрофія лімфоїдної тканини, пригнічення функції Т-хелперів і нейтрофілів, ентеропатичний акродерматит.

Дефіцит міді — нейтропенія, порушення функції фагоцитів і Т-лімфоцитів.

29. Імунодефіцит при гіповітамінозі.

Дефіцит вітаміну С — порушення функції фагоцитів, пригнічення синтезу антитіл.

30. Імунодефіцити при недостатності білка (аліментарної та ін.) і дисліпопротеїнеміях, порушеннях вуглеводного обміну.

Дефекти системи компліменту

31. Синдром гіпокомплементемії.

Імунний статус: Зниження гемолітичної активності комплементу, збільшення числа імунних комплексів в крові.

Клінічна картина: автоімунні, алергічні і інфекційні захворювання.

Дефіцит тромбоцитів.

32. Тромбоцитопенічний синдром з антитромбоцитарними анти-тілами (імунна тромбоцитопенія).

Варіанти: автоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.

Імунний статус: порушення адгезії і функції тромбоцитів.

Клінічна картина: тромбоцитопенічна пурпура.

Вторинні імунodefіцити в дитячому віці

Сприяючими чинниками вторинної імунологічної недостатності у дітей є відхилення в антенальному періоді розвитку плоду такі, як гестози I і II половини вагітності, перенесені жінкою різні захворювання, особливо у 1-му триместрі вагітності, професійні шкідливості у батьків, шкідливі звички (алкоголь, нікотин, наркотики, токсичні речовини), психоемоційні стреси. Чітким моментом індукції вторинного імунodefіциту є патологія пологів, частіше це пологи передчасні з великою кількістю причинно-значущих чинників, відшарування плаценти під час пологів, фармакологічне знеболення, післяродові кровотечі, інфікування геніталій тощо. Переважна більшість дітей з придбаними імунodefіцитами мають ознаки і симптоми наслідків перинатального пошкодження мозку з відхиленням за шкалою Апгар і розвитком неврологічної симптоматики, у періоді новонародженості часті гнійничкові захворювання, порушення функції шлунково-кишкового тракту і респіраторної системи. Частота останніх клінічних симптомів корелює з штучним і раннім змішаним вигодовуванням. Внутрішньоутробна інфекція також вносить свій внесок до формування імунodefіцитних хвороб у дітей. У періоді раннього дитинства при недостатності імунної системи посилюється схильність до харчової алергії, незвичайних реакцій на вакцинацію і лікарські сполуки. До певного часу така дитина залишається клінічно здоровою, а наявність у неї вторинного імунodefіциту маскується різними нетиповими симптомокомплексами.

Діти, що підлягають імунологічному обстеженню для виявлення вторинних імунodefіцитів, повинні виділятися у першу чергу з групи тих, що часто і тривало хворіють на різні захворювання. Так, важкий перебіг гнійно-септичних інфекцій, особливо у клінічній формі сепсису, супроводжується у дітей комбінованою імунологічною недостатністю.

Вторинні імунodefіцити у дітей можуть клінічно виявлятися будь-якою інфекцією, наприклад, пневмонією, резистентною до традиційної терапії, хронічними осередками інфекції. Типовою клінічною маскою вторинного імунodefіциту є тривалий субфебрилітет, коли його причини не вдається клінічно і лабораторно ідентифікувати. При вторинних імунodefіцитах по Т-системі лімфоцитів клінічним еквівалентом можуть бути рецидивуючі грибкові захворювання слизових оболонок респіраторної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, а також кандидоз шкірних покривів. Лімфаденопатія, що не є симптомом певної нозології, теж може служити проявом імунodefіциту і клінічним показанням для імунологічного обстеження.

Зміни у периферичній крові типу лімфопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії, гіпогаммаглобулінемії, що тривало залишаються після одужання, указують на наявність вторинного імунодефіциту і вимагають імунотерапії та імунореабілітації.

Дефіцити системи імунітету можуть виникати у будь-яких ланках імунологічного реагування, бути ізольованими по одному компоненту або по одній функції, поєднаними або багатокомпонентними, комбінованими.

Порушення імунітету при вторинних імунодефіцитах у дітей можуть значно варіювати:

- а) підвищення активності неспецифічних і специфічних клітин супресорів, яке може виявитися пригніченням функцій Т- і В-лімфоцитів (повинне бути достовірне зниження у порівнянні з нормою);
- б) гіперстимуляція однієї або декількох популяцій Т-, В-лімфоцитів, а також нейтрофілів з різними рецепторами (відносно нейтрофілів варіантом вторинного імунодефіциту може бути зниження кількості або функції одної або декількох їх субпопуляцій);
- в) дисімуноглобулінемія з переважним зниженням або підвищенням одного, декількох або всіх класів;
- г) зміни функціонального стану нейтрофілів периферичної крові, що характеризуються дисоціацією процесів поглинання і перетравлення, що приводить до незавершеного фагоцитозу на фоні підвищеної метаболічної активності у клітинах;
- д) порушення у системі цитокінів.

Клінічні прояви вторинних імунодефіцитів у дітей теж можуть бути різноманітні, але характерні інфекційні синдроми:

1. Рецидивуючі гострі респіраторні вірусні інфекції;
2. Бактерійні, грибові інфекції слизових оболонок і шкірних покривів;
3. Пневмонії та бронхіти бактерійної етіології;
4. Захворювання, резистентні до традиційної бактерійної терапії;
5. Реакції на введення лікарських препаратів і вакцин;
6. Тривалий субфебрилітет, фебрильна лихоманка неясного походження;
7. Хронічні осередки інфекції з явищами інтоксикації і порушенням психо-неврологічного і фізичного розвитку;
8. Рецидивуючі гнійничкові захворювання, стан після перенесеного сепсису;
9. Лімфоаденопатія, гепато-спленомегалія;
10. Синдром гіперплазії вилочкової залози;

11. Тиміко-лімфатичний синдром;
12. Хронічна діарея;
13. Перинатальні пошкодження нервової системи, що ускладнені інфекцією;
14. Стани після внутрішньоутробної інфекції;
15. Гіпотрофія, резистентна до традиційно прийнятої терапії, що супроводжується інфекцією;
16. Модуляція показників периферичної крові на фоні клінічного здоров'я, диспротеїнемія;
17. Гнійно-септичні захворювання;
18. Інфекційні риніти, фарингіти, тонзиліти, посттонзилоектомічний синдром.

Принципи лікування вторинних імунodefіцитів

Етапи лікування і імунореабілітації хворих з вторинними імунodefіцитами.

1. Усунення етіологічного чинника.
2. Антимікробна терапія.
3. Замісна імунотерапія.
4. Профілактика інфікування.
5. Імунокоригуюча терапія.
6. Протирецидивна імунокорекція та імунореабілітація.

Орієнтирами лікування вторинних імунodefіцитів служать відповідні протоколи.

Застосування імуномодуляторів при вторинних імунodefіцитах

Основним показанням для призначення імуномодуляторів служить наявність вторинного імунodefіциту, діагноз якого встановлюють за клінічними і лабораторними даними. Початково виділяють 3 групи людей: 1) особи (хворі), що мають клінічні ознаки порушень імунітету у поєднанні із змінами його параметрів, виявлених імунологічними методами; 2) хворі, що мають тільки клінічні ознаки порушень імунітету, без лабораторних даних; 3) особи з відхиленнями імунологічних показників, але клінічно здорові. Імуномодулятори рекомендується призначати тільки хворим. Корегувати зміни (ймовірно, компенсаторні) імунного статусу у клінічно здорових осіб не рекомендується (Манько В.М. та ін., 2002).

При складанні комплексу імунокоригуючої терапії перше призначення у комплексі, як правило, повинне бути таким, що визначає і відповідає основному дефекту імунітету, потім підбираються засоби однонаправленої дії, але опосередкований подібний ефект терапії через інший механізм. Після проведення основної схеми лікування вторин-

ного імунодефіциту проводиться фонові терапія, комплекс якої, у свою чергу, визначається характеристикою клінічної маски імунодефіцитного стану. Основна мета фонові терапії – подальша імунореабілітація. Таким чином, імунокоригуюча терапія має етапність свого проведення

I. Етап імунокоригуючої терапії (гострий період)

1. Т-клітинні вторинні імунодефіцити вірус-індуковані
 - Протівірусні препарати (ацикловир);
 - Інтерферони - α , γ , лейкоінтерферон, віферон-1 (150000 МО) дітям до 7 років і віферон-2 (500000 МО у свічці) дітям старше 7 років у свічках;
 - Т-міметики - тактивін 0,01% 1 мл, тимоптин у дозі 100 мкг, тимоген 0,01% - 1 мл в/м, тималін 10 мг) п/ш чи в/м протягом 3 днів і далі через день 10 ін'єкцій;
 - імунофан 1 мл 0,005% розчину в/м 1 раз на день № 10;
 - галавіт 200 мг 1 раз на день в/м № 10;
 - Т-цитокіни (ІЛ-2 - ронколейкін та ін.);
 - Поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг.
 - метилурацил у віковій терапевтичній дозі протягом 10 діб, контроль периферичної крові провести на 7 добу лікування;
 - Вітамін А всередину, 10 - 14 діб; вітамін Е 7 - 10 діб (вікові дози, ін'єкції);
 - УВЧ-терапія на ділянку сонячного сплетіння 3 - 5 сеансів;
 - ультразвукова дія на ділянку виличкової залози 3 сеанси дітей до 3 років, 5 - 6 сеансів у дітей старше за 3 роки.

Вищезгадана імунотерапія підходить також для дітей з рецидивуючими гострими респіраторними вірусними інфекціями, з тривалим субфебрилітетом і фебрильною лихоманкою неясного генезу, а також з хронічною небактеріальною діареєю; ефективна також при перинатальних пошкодженнях нервової системи.

Для дітей, що перенесли внутрішньоутробні інфекції у генералізованій формі, а також страждаючих повторними вірусними інфекціями респіраторного тракту у поєднанні з рецидивуючими грибковими інфекціями слизових оболонок і шкіри можна рекомендувати наступну схему:

- амексин, курс 2 тижні; для дітей раннього віку 1 раз на добу 0,03 per os, до 6 - 7 років у разовій дозі 0,06; до 12 років 0,1, старше 12 років по 0,125; або арбідол курсом у 3 тижні (у ранньому віці 0,05 кожні 3 дні per os, до 6 років - 0,08, старше 6 - 7 років - 0,1); у окремих випадках можна використовувати лікувальну дозу 3 рази на добу протягом 5 - 7 діб; при необхідності арбідол добре

використовувати у поєднанні з флуконазолом або дифлюканом (терапевтичні вікові дози);

- тактивін або тималін у терапевтичній віковій дозі, курсом 10 діб;
- імунофан підшкірно, 5 ін'єкцій 0,005% розчину через 2 діб, дітям раннього віку по 0,3 мл, останнім по 0,4 - 0,7 мл;
- мембраностабілізація може бути досягнута прийомом кетотифену (задитену) протягом 1 - 1,5 міс (терапевтична вікова доза).

Ще приклад варіанту схеми імунокоригуючої терапії при неуточненому імунodefіцитному стані з Т-лімфоцитопенічним синдромом:

- поліоксидоній дітям старше 6 міс внутрішньом'язово по 0,1 - 0,15 мг/кг через 48 - 72 години (курс 5 - 7 ін'єкцій), при хронічних процесах - 2 рази на тиждень по 0,1 - 0,5 мг/кг (7 - 10 ін'єкцій), для підтримуючого курсу можна застосовувати свічки поліоксидонію після очищення кишечника (0,1-0,2 мг/кг доба 3 доби, потім через 48 годин, курс - 10 свічок).
- ронколейкін, 4 ін'єкції з інтервалом у 3 доби в/венно на фізіологічному розчині (швидкість введення - див. анотацію до препарату), в ранньому віці від 25000 до 100000 МО, більш старшим дітям по 100000-500000 МО на ін'єкцію.
- віферон курсом 5 діб, дітям до 7 років - віферон-1 в свічках (150000 МО), дітям старше 7 років віферон-2 (500000 МО).
- УВЧ на ділянку сонячного сплетення, чергуючи з ультразвуком на надниркову ділянку, дітям раннього віку курс лікування по 3 процедури, решті – по 5 - 7 діб кожного виду.
- гепарин підшкірно або внутрішньошкірно, курсом у 4 дні (доза від 100 од. у ранньому віці до 200-350 од. більш старшим дітям). При внутрішньошкірному введенні використовується декілька точок.

Приклад комплексу імунокоригуючої терапії у дітей, що мають неуточнений вторинний імунodefіцит з лімфоцитопенією, що стабілізувалася після перенесених внутрішньоутробних інфекцій у генералізованій формі.

- лейкінферон по 3 - 10 тис. Од в/м 3 рази на тиждень, курс 3 тижні (дітям до року 3000 Од, до 3-х років 5000 Од, з 3-х років 7 - 10 тис. Од на ін'єкцію);
- Т-активін в/м №10 через добу;
- кетотифен 1/8 - 1/2 таб. 2 рази (залежно від віку) - 1 міс;
- вітамін А по 3 - 6 тис. Од. 1 раз на добу 10 діб;
- препарати цинку протягом 3 тижнів у дозі 10 - 15 - 20 мг всередину.

Після імунологічного контролю можна повторити курс один-два місяця, якщо є нормалізація кількості субпопуляцій лімфоцитів і відмічається позитивний клінічний ефект.

2. В-клітинні, вторинні імунодефіцити, що асоціюються з бактерійними інфекціями.

- Антибактеріальні (протигрибкові) препарати;
- Імуноглобуліни (антитіла) при важкому перебігу внутрішньовенно:

IgG-вмісні: сандоглобулін 1,0; 3,0; 6,0; 12 г у флаконі; октагам 50, 100, 200 мл у флаконі; інтраглобін 2,5 г; 5,0 г; імуноглобулін нормальний людський для в/в введення біавен 1,0; 2,5.

IgM-вмісні: пентаглобін 5% - 10,0 мл; 20,0 мл, 50,0 мл.

Замісна терапія проводиться у режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг/мл), підтримуюча терапія – під контролем лікаря-імунолога.

- Внутрішньом'язові імуноглобуліни.
- В-міметики (мієлопід 0,003 г, поліоксидоній у дозі від 6 мг до 12 мг)
- циклоферон у дозуванні, відповідному віку, на 10 - 14 діб;
- вітамін А всередину протягом 10 - 12 діб;
- лікопід у пігулках по 1 - 5 мг 1 раз на добу протягом 10 діб або гумізоль методом електрофорезу;

Інший варіант при стабільній В-лімфоцитопенії, що характеризується клінічними масками вторинного імунодефіциту (повторні пневмонії і бронхіти, хронічні осередки інфекції та ін.) може включати:

- циклоферон по 0,07 - 0,15 на добу 10 прийомів через 1 - 2 дні (або в ін'єкціях);
- лікопід по 1-2 мг, курс 10 діб (у періоді новонародженості 0,25 мг);
- Т-активін по 0,5 мкг/кг у ранньому віці, курс 5 ін'єкцій, більш старшим дітям 1 мкг/кг; слід проводити підтримуючі щомісячні курси по 2 - 3 ін'єкції;
- дріжджовий напій протягом 2 тижнів для дітей раннього віку, 3 - 4 тижнів для більш старших дітей (5 г дріжджів на 40 мл води з цукром) або алое курсом №7 - 10 у ін'єкціях або електрофорезом;

Окрім вищезгаданих добре зарекомендував себе комплекс імуно-терапії:

- лікопід 1 - 2,5 - 5 мг 1 раз на добу 10 діб (доза залежить від віку);
- кетотифен від 1/8 до 1/3 таб. 2 рази на добу 1,5 міс;

- рібомуніл, дітям у періоді раннього віку по 0,5 пігулок 2 рази на добу 4 доби на тиждень, курсом 5 тижнів, більш старшим дітям – по анотації. Можливе використання підтримуючої терапії під імунологічним моніторингом.
- повторно кетотифен через 1 міс;
- імунофан у 5 введень через 3 доби від 0,3 до 0,7 мл на ін'єкцію, залежно від віку;
- димексид – аплікації 30% розчину на ділянку сонячного сплетення через добу або на проекцію шокowego органу.

3. Імунодефіцит з комбінованим Т-, В-лімфоцитопенічним синдромом

Схема імунокоригуючої терапії:

- тактивін підшкірно з розрахунку 10 мкг/м² поверхні тіла 1 раз на добу протягом 10 діб і далі 5 ін'єкцій через 2 - 3 дні; курс слід повторити через 2 - 3 міс;
- метилурацил у терапевтичному дозуванні на 15 - 17 діб;
- лікопід по 1 - 2,5 - 5 мг 1 раз на добу, курсом 10 діб;
- вітамін Е у терапевтичній віковій дозі (краще в ін'єкціях).

Стабільна Т, В-лімфоцитопенія може бути коригована також наступним комплексом:

- тималін в/м у 5 - 6 ін'єкцій по 3 - 10 мг залежно від віку;
- IRS-19 (дозований аерозоль) по 1 - 2 ін'єкції на добу протягом 10 діб у поєднанні з прийомом кетотифену.

Ще одна схема імунокоригуючої терапії при комбінованій Т-, В-лімфопенії:

- один з препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну (вибір ґрунтується переважною гіпоімуноглобулінемією);
- рекомбінантний гранулоцитарно-макрофагальний чинник (лейкомакс) підшкірно по 1 - 3 мкг/кг на добу під контролем компенсації лейкопенії;
- настій родіоли рожевої (золотого кореня); разова доза – по краплі на рік життя, три рази на добу 3 - 4 тижня.

Імунодефіцит з рецидивами вірусних інфекцій

Схема імунокоригуючої терапії:

- гропрінозин (ізопріназин) всередину по 50 мг/кг у 6 прийомів, тривалість курсу 7 діб;
- імунний (гамма) інтерферон 3 тис. Од/кг на ін'єкцію курсом до 7 діб (або лейкоінтерферон).
- аплікації 15% димексиду (від 8 до 20 мл на 1 процедуру) протягом 8 - 10 діб. Місце для дії димексиду залежить від

клінічної локальної симптоматики. Це може бути грудна клітина, ділянка печінки, передня поверхня живота, проекція підщелепних та інших лімфатичних вузлів і тому подібне

- при загостренні – ацикловір у вікових дозах (або гевіран)

4. Фагоцитарні

Антибактеріальні (протигрибкові препарати)

Імуностимулятори широкого спектру:

- поліоксидоній в дозі від 6 до 12 мг;
- лікопід у дозі 1 мг - 10 мг 10 днів.

Препарати гранулоцитарно-макрофагальних колоніє-стимулюючих чинників:

- молграмостим (лейкомакс) 150 мкг; 300 мкг; 400 мкг;
- філграстим (нейпоген) 300 мкг, 480 мкг 1 - 5 мкг/кг/добу підшкірно через день 8 - 10 ін'єкцій.
- граноцит (ленограстим) 105, 265 і 365 мкг.
- мікроелементи у послідовності: цинк, мідь, селен;
- вітаміни А, Е, В;
- рибомуніл двома курсами по 4 тижні з інтервалом у місяць.

Замісна терапія:

- лейкоцитарна маса 3 мл/кг маси, курс 1 - 2 - 3 ін'єкції (з потреби).
- цитокіни – ронколейкін вводять по 0,25 – 1 мг (25000 - 1000000 МО) у 200 - 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно.

Додаткова терапія.

Екстракорпоральні методи імунотерапії:

- екстракорпоральна імунофармакотерапія (ЕІФТ);
- плазмаферез;
- імуносорбція.

II. Етап протирецидивної імунореабілітації (при ремісії)

- Адаптогени (женьшень, елеутерокок та ін.);
- Імуностимулятори рослинного походження (імунофан та ін.);
- Санаторно-курортне лікування;
- Фізіотерапія;
- Імуностимулюючі вакцини широкого спектру (рібомуніл, респіброн).

Вид імунотерапії (загальна і місцева) та її конкретний метод (фізичний, хімічний, біологічний) визначається природою дефіциту і його

належністю до того або іншого варіанту порушення імунної системи.

Поєднання місцевої і загальної імунокоригуючої терапії дозволяє досягти найбільшого клінічного ефекту. Комбінована імунокорекція може включати сукупність 3 - 4 засобів і способів різної дії, що переважно впливають на різні ланки імунітету.

Тривалість амбулаторного або стаціонарного лікування залежить від характеру і тяжкості хвороби і складає від 3 тижнів до 2-х міс.

Терапія інфекційних ускладнень. Для зменшення контактів хворого з мікроорганізмами застосовують різні способи ізоляції. До простих методів профілактичної ізоляції відносяться: виділення окремої палати з санітарним вузлом (боксу) для хворого; використання персоналом змінюваних халатів, масок, рукавичок, ретельного миття рук; хворим забороняють сирі фрукти, овочі, молочні продукти – можливі джерела грамнегативних бактерій. Складніші технології направлені на очищення повітря навколо хворого.

Усунення етіологічного чинника можливе, коли відома причина вторинного імунodefіциту – імунodeпресивна дія, професійні агенти та ін., які необхідно усунути.

Оскільки вторинні імунodefіцити виявляються інфекційними ускладненнями, то протимікробна терапія займає ключове місце у їх лікуванні. Вибір препаратів залежить від виду мікрофлори і особливостей вторинного імунodefіциту. Проте часто необхідна комплексна терапія із-за наявності асоціацій мікроорганізмів. Противірусні препарати, перешкоджаючи реплікації вірусів, звільняють їх нуклеїнові кислоти для індукції інтерферонів, а капсидні білки для активації антитілогенезу.

Антибактеріальна терапія. При вторинних імунodefіцитах бактерійні інфекції часто рецидивують. Лікування включає основний курс і підтримуючу терапію. Використовуються принципи раціональної антибактеріальної терапії. Тривалість антибіотикотерапії перевищує у 2 - 3 рази період лікування звичайних хворих. Застосовуються високі дози антибіотиків широкого спектру дії, їх комбінації, тривалі курси кожного препарату (до 10 - 14 днів при його ефективності). Лікування загострень бактерійних інфекцій досягається, як правило, послідовним проведенням 2 - 3 і більш курсів антибіотикотерапії, загальною тривалістю не менше 4 - 5 тижнів. Тривалість лікування одним препаратом складає від 10 до 21 діб.

Для активної неспецифічної і напівспецифічної терапії використовують умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді гетеровакцин, що складаються з мікробів, що колонізують дихальні шляхи (рибомуніл, ІРС-19, респіброн), або використовують імуностимулятори (лікопід, поліоксидоній).

Схожий з вакцинами ефект надають препарати нуклеїнових кислот, зокрема, нуклеїнат натрію, що отримується з дріжджів. Він зменшує дефіцит Т- і В-клітин, IgM, підвищує стійкість до зараження багатьма бактеріями, позитивно зарекомендував себе при хронічному паротиті, хронічному бронхіті, виразковій хворобі, а також у лікуванні ускладнень радіо- і хіміотерапії.

Серед засобів імуномодулюючої терапії показані препарати з органів імунітету (тактивін, тималін, мієлопід та ін.). Вибір засобів визначається варіантом імунодефіциту, порушенням певних ланок імунітету.

Противірусна терапія. Противірусні препарати у хворих з вторинними імунодефіцитами застосовують з лікувальною і профілактичною метою. Хворі з різними формами імунодефіцитів неоднаково чутливі до грибової інфекції. У хворих з гуморальними і багатьма комбінованими дефектами грибової інфекція зустрічається не часто, тому противірусні препарати (флуконазол, кетоконазол, клотримазол, інтраконазол) застосовуються у профілактичних дозах при повторних курсах антибіотиків.

Провідного значення противірусна терапія набуває при лікуванні генералізованих форм грибової інфекції. У таких хворих можуть бути ураження шкіри і слизових оболонок грибами *Candida* і *Aspergillus*, але можливі і важкі інфекції, особливо при СНІДі і раку, високопатогенними *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*; рідко зустрічаються феогіфомікози (*Currelaria spp.*, *Alternaria spp.* і ін.), зигомікози (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*), гіалогіфомікози (*Fusarium spp.* та ін.) у зв'язку з ендогенною колонізацією. У цих хворих навіть непатогенні дріжджі можуть викликати летальні інфекції.

Безпечні для життя поверхневі кандидозні інфекції, зокрема рецидивуючий шкірно-слизовий кандидоз, ефективно усуваються препаратами імідазольної групи. Для профілактики пневмоцистної пневмонії застосовують флуконазол або інтраконазол (5 - 10 мг/кг/добу). Для профілактики пневмоцистних пневмоній при ВІЛ-інфекції, а також для лікування використовують пентамідин (аерозолі і внутрішньовенно), а при його непереносимості - дапсон.

Противірусна терапія показана при Т-клітинних та інтерферонових вторинних імунодефіцитах. Профілактика деяких вірусних інфекцій досягається завдяки вакцинації при збереженні у хворого синтезу антитіл. Їх дефіцит супроводжується вірусним енцефалітом і менінгітами, ЕСНО-вірусними інфекціями.

При лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у хворих з вторинними імунодефіцитами використовуються всі загальноприйняті засоби, а також додаткові лікувальні або профілактичні заходи, що

запобігають розвитку ускладнень з урахуванням конкретного дефекту імунітету (антибіотики, позачергове переливання плазми або введення гамма-глобуліну).

Ефективним засобом терапії гострих герпетичних інфекцій (генітальних, проктитів, пневмоній) є препарат ацикловір (зовіракс) (400 мг всередину через 8 годин, протирецидивно – 200 - 400 мг через 12 годин), дія якого заснована на блокуванні специфічних ферментів вірусу, при герпесі та цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ) використовують також фоскарнет (60 мг/кг в/в кожні 8 годин), ганцикловір по 5 мг/кг в/в через 12 годин, потім фамцикловір (250 мг всередину через 8 годин). При тяжкій герпес-zoster інфекції – ацикловір по 10 мг/кг в/в через кожних 8 годин 7 - 14 діб; у легких випадках – по 800 мг всередину через 4 години, або фамцикловір по 500 мг всередину через 8 годин; або валацикловір по 1 г всередину через 8 годин

За показаннями призначають препарати інтерферонів у різних дозуваннях залежно від виду імунного дефекту. Інтерферон має проти-вірусну, імуномодулюючу, антипроліферативну і радіопротекторну дію. Сформульовано поняття «Інтерфероновий статус», в основу оцінки якого покладено визначення: сироваткового інтерферону, здатності до продукції α -інтерферону та γ -інтерферону.

При цьому більш значущим є взаємозв'язок компонентів, а не окремо взяті значення (у фізіологічних умовах рівень сироваткового інтерферону не перевищує 4 МО, і він представлений сумішшю інтерферонів різних типів). γ -інтерферон здатний викликати як стимулюючий, так і супресорний вплив на запальний процес. α -інтерферон успішно застосовують у лікуванні сепсису, активно стимулюючи Т-клітини і нейтрофіли. Людський рекомбінантний $\alpha 2$ -інтерферон у поєднанні з антиоксидантами (віферон) рекомендований для лікування вірусних і бактерійних інфекцій у новонароджених і дітей молодшого віку (група ризику імунodefіцитів), дозволяє зменшити введення препаратів крові і скоротити тривалість антибіотикотерапії при важких формах інфекції у неонатальному періоді. Індуктори інтерферону – циклоферон, аміксин, неовір призначають у добовій дозі 5 - 8 мг/кг повторними курсами протягом 5 - 10 діб при тривало перебігаючих інфекціях — гепатитах, герпесі, хламідіях, кампілобактеріозі.

Противірусну дію має ізопринозин.

Лінкоміцин пригнічує багато вірусів (герпес 1 типу, енцефаломієліту та ін.).

Протипаразитарна терапія. У лікуванні паразитарних інфекцій у хворих з недостатністю імунітету використовують загальноприйняті препарати і дозування.

Токсоплазмоз найчастіше спостерігається при ВІЛ-інфекції. Оскільки *Toxoplasma gondii* внутріклітинний паразит, то застосовують пиріметамін (100 мг всередину в 1-у добу, потім 75 мг), сульфадіазин (25 мг/кг через 6 годин) або кліндаміцин (600 мг всередину через 6 годин).

Лікування і профілактика імуноглобулінами. При дефіцитах антитіл і вторинних гіпогаммаглобулінеміях застосування препаратів плазми крові і внутрішньовенних імуноглобулінів є провідним методом лікування і профілактики інфекцій.

При недостатності імуноглобулінів (Ig) (агаммаглобулінемія) Ig вводять в/венно у режимі насичення по 400 - 800 мг/кг ваги. Октагам по 400 - 800 мг/кг болюсно, курс: одне введення (200 мг/кг) з інтервалом 3 - 4 тижні. Пентаглобін вводять дорослим від 0,4 мл/кг/год і до 15 мл/кг/год протягом 3 діб. Нативну свіжозаморожену плазму застосовують по 10 - 40 мл/кг. Курс 1000 - 2400 мл 2 рази на тиждень. Для профілактики інфекції рівні Ig при вторинних імунодефіцитах повинні підтримуватися не нижче за 4 - 6 г/л (200 - 800 мг/кг/місяць октагама). Нативну плазму з цією ж метою вводять 1 раз на місяць по 15 - 20 мл/кг.

Профілактична імунізація Згідно меморандуму ВООЗ (1995) живі вакцини не повинні вводитися у важких випадках недостатності імунітету:

- при вторинній гіпогаммаглобулінемії;
- при придбаних імунодефіцитах у зв'язку з лімфомами, лімфогранулематозом, лейкозом та іншими онкозахворюваннями системи імунітету;
- при лікуванні імунодепресантами і променевою терапією.

Ефективність вакцинації у дітей з вторинними імунодефіцитами невисока: при недостатності імуноглобулінів із-за кількісного дефіциту антитіл, але імунізація анатоксинами безпечна.

ІМУНОТЕРАПІЯ ПРИ ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТАХ В ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКАХ

Набуті імунодефіцити при гнійно-септичній інфекції

Вторинні імунодефіцити з клінікою гнійно-септичної (хірургічної) інфекції зазвичай викликаються умовно-патогенними ендогенними мікроорганізмами, що часто проникають в осередок ураження у результаті транслокації з кишечника. Імунодефіцит, що індукований оперативним втручанням, наркозом носить, як правило, комбінований характер. Розвиток інфекції залежить від маси інфекції, що поступає у чутливий організм, а співвідношення її маси і сили захисної реакції визначає терміни і характер розвитку хвороби.

Імунологічні механізми. Механізми пригнічення імунітету при гнійно-септичній інфекції можуть бути наступними: конкуренція антигенів, посилення активації Т-супресорів (при багатьох інфекціях), модуляція ланок імунної відповіді різними токсинами і антигенами бактерій. У розпал сепсису відмічається дисбаланс у складі популяцій Т- і В-лімфоцитів, порушується диференціювання лімфоцитів, що веде до недостатності їх функцій. Збільшується кількість недиференційованих «нульових» лімфоцитів, зростає співвідношення Ts/Th, виникає дисімуноглобулінемія, знижується рівень природних і специфічних анти-тіл. Отже, при гнійно-септичному процесі розвивається полівалентний ефект інфекції у вигляді порушення різних ланок імунної відповіді, виражена недостатність яких служить діагностичним і прогностичним критерієм при сепсисі. У період клінічного одужання спостерігається нормалізація показників імуноглобулінів, але не складу субпопуляцій Т-лімфоцитів. Така відсутність нормалізації рецепторного складу лімфоцитів приховує у собі можливість рецидивів інфекції і є вторинним імунodefіцитом.

Тому разом з хірургічним видаленням гнійних вогнищ і антибактеріальною терапією, імунотерапія є невід'ємною частиною лікування як в гострий період захворювання, так і при реконвалесценції, а у ряді випадків необхідна протирецидивна імунореабілітація.

Схема і види імунотерапії залежать від форми і тяжкості процесу. При сепсисі та генералізованих формах інфекції застосовують препарати *внутрішньовенних імуноглобулінів*, а також *плазмаферез, гемосорбцію*, інші види *дезінтоксикаційної терапії*, одночасно сприяючи видаленню, нейтралізації надлишку прозапальних цитокінів, що з'явилися на I етапі процесу. Імуноглобуліни, що збагачені IgM (пентаглобін), краще нейтралізують ендотоксини і мають переваги перед іншими при лікуванні сепсису і септичного шоку. Введення антитіл, що блокують ці цитокіни (*анти-ФНП, анти-ІЛ-1* та ін.) може поліпшити клінічний перебіг захворювання. У подальшому гіперпродукція прозапальних цитокінів на фоні дії ендотоксинів бактерій індукує імуносупресію і розвиток імуннологічного паралічу з поліорганною недостатністю - II етапу септичного процесу, коли видалення або пригнічення цитокінів запалення не ефективна.

Тимоміметики – *тактивін, тималін* знижують частоту інфекційних післяопераційних ускладнень і, нормалізуючи імунний статус, прискорюють одужання.

Лікопід по 10 мг у пігулках або в ін'єкціях (внутрішньом'язовий) по 0,125 мг щодоби протягом 10 діб призначають при гнійно-септичних ускладненнях.

Мієлопід у хворих після операцій на серці, при переломах щелепи та іншій патології, коли виникає комбінований загальний варіабельний імунодефіцит.

Імунофан вводять підшкірно або в/м'язово по 1 мл на добу 0,009% розчин 7 - 10 діб хворим з септичним ендокардитом, важкими гнійно-септичними післяопераційними ускладненнями, септичною пневмонією, перитонітом.

Поліоксидоній застосовують при сепсисі, перитоніті, абсцесах та інших гнійно-запальних захворюваннях на курс лікування від 15 до 45 мг препарату.

Плазмаферез при гнійно-септичних процесах видаляє прозапальні цитокіни, а замісна імунотерапія екзогенними імуностимулюючими цитокінами сприятливо впливає на спектр цитокінів.

Ронколейкін - рекомбінантний ІЛ-2 вводять по 0,25 – 1 мг (25000 - 1000000 МО) у 200 - 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно із швидкістю 1 - 2 мл/хв протягом 4 - 6 год на добу щодоби. Курс лікування 3 - 8 внутрішньовенних інфузій.

Беталейкін (рекомбінантний ІЛ-1 β) стимулює Т- і В-лімфоцити, кістково-мозкове кровотворення. Він виявився корисним при гнійно-деструктивних процесах, перитонітах, абсцесах. Вводять п/к або в/в (краплинно) для стимуляції лейкопоезу в дозі 15-20 нг/кг і імунітету - 5-8 нг/кг 1 раз на день протягом 5 днів, при необхідності курс повторюють через 2 нед.

Лейкінферон - комплексний препарат цитокінів з високим вмістом інтерферонів (ІФН- α) нормалізує рівні Т-лімфоцитів і Т-хелперів-1 (різко понижені), підвищує фагоцитоз. Лейкінферон застосовують в/м по 10000 МО (1 ампула) через добу 3 - 5 разів при важких грипі, перитоніті, сепсисі, ускладненим синдромом поліорганної недостатності. Застосування лейкінферону за 1 - 2 доби до операції прискорює терміни нормалізації температури і формули крові хворих, покращує протибактерійний і противірусний імунітет.

Комбінована імунокорекція є переважною при хронічних гнійних захворюваннях, оскільки їх основою служить придбаний комбінований імунодефіцит. Засоби імуностимуляції повинні використовуватися разом з антибактеріальною терапією вже під час передопераційної підготовки. У разі лейкопеній необхідні препарати, стимулюючі лейкопоез: метилурацил, цитокіни (**лейкінферон**), гранулоцитарно-моноцитарний колоніє-стимулюючий чинник - лейкомакс (**молграмостім**) у дозі 1 - 10 мкг/кг/добу або **граноцит (ленограстім)** по 2 - 10 мкг/кг/добу протягом 6 діб, тактивін (1,0 мл/добу), в/м, лейкінферон по 1 амп. через добу в/м, за показаннями – ронколейкін по 1 мг (1000000 Од) у 400 мл

0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно із швидкістю 1 - 2 мл/хв протягом 4 - 6 год, цитопротектор глутоксим 1% 2 мл в/м 1 раз на добу, 10 введень.

Новіков Д.К. і співавтори (2005 р.) запропонували поєднувати левамізол, дімексид і гепарин при імунodefіцитах з клінікою гнійно-запальних захворювань, оскільки дімексид нівелює негативний ефект левамізолу на нейтрофіли, а гепарин, введений внутрішньошкірно, підсилює лімфопоез. Введення 30% розчину димексиду здійснювали електрофорезом по загальній методиці до 7 діб післяопераційного періоду, а потім димексид вводили місцево в осередок запалення, до виписки хворого із стаціонару. Левамізол призначали по 25 - 50 мг через добу протягом 15 діб. Замість левамізолу можна використовувати тактивін (тималін), поліоксидоній та інші імунomodulatory. За наявності бактерійної інфекції їх слід комбінувати з антибактеріальними препаратами, що теж підсилюють імунні реакції. Такі ефекти виявлені у метронідазола, який стимулює синтез антитіл, фагоцитоз, інтерферони.

Пасивна імунотерапія людським антистафілококовим глобуліном (10 Од на 1 кг маси тіла протягом 10 діб), гомологічною імунною антистафілококовою плазмою (внутрішньовенно краплинно щодня по 30 Од на кг маси тіла), гетерогенним антистафілококовим глобуліном, який вводиться по Безредко (внутрішньом'язово 10 мл щоденне, N10), а також стафілококовим інтравенозним фагом (по 40 мл внутрішньовенно, N10). При важких процесах – в/в імуноглобуліни, що містять IgG і IgM.

Активна імунотерапія за наявності резервних можливостей організму стафілококовим анатоксином, введенням автовакцини, введенням лейко-суспензії хворому.

Підвищення активності неспецифічного імунітету методом ультрафіолетового опромінювання крові.

Як приклад імунodefіциту по гранулоцитарному і В-клітинному типу приводимо історію хвороби хворого В., 54 років, що знаходився на лікуванні у хірургічному відділенні з діагнозом: Хроніосепсис (стафілококовий). Міжпелельні абсцеси черевної порожнини. Септикопемія. У анамнезі – у хворого оперативне лікування з приводу гнійно-деструктивного апендициту, проведене 6 місяців тому, погіршення стану протягом 2-х тижнів (Приклад 9).

Заключення імунограми (Приклад 9): Лейкопенія. Нейтропенія, відносний Th-цитоз. Зниження рівня В-лімфоцитів, продукції імуноглобулінів IgG, IgM. Зниження поглинальної здатності нейтрофілів (ФІ, ФЧ). Зниження спонтанної бактерицидності (НСТ-тест сп.), функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез.), підвищення вмісту комплементу (СН-50). Ознаки інтоксикації (ТЗН).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Висновок: Ознаки формування імунодефіцитного стану по гранулоцитарній і В-клітинній ланці із зниженням фагоцитарної активності внаслідок хронічного перебігу запального процесу, можливо, септичного характеру, що супроводжується важкою інтоксикацією з низькою реактивністю імунної системи.

У аналізі крові хворого був висіяний золотистий стафілокок з високою гемолітичною активністю.

Приклад 9. Хворий В., 54 років. Діагноз: Хроніосепсис. Міжпетельні абсцеси черевної порожнини. Септикопемія. Імунодефіцит по гранулоцитарному і В-клітинному типу (D 84.9).

Показник		Результат		Норма			Выраженный анизоцитоз, анизохромия, ТЗН=68%			
Гемоглобін		110		Ж – 115 – 145, Ч – 132 - 164 г/л						
Еритроцити		2,9		Ж - 3,7 – 4,7, Ч – 4,0 – 5,1 · 1012 /л						
Тромбоцити		210		150 – 320 · 109 /л						
ШОЕ		45		2 – 15 мм /год						
Лейкоцити		3,8		4 – 9 Г/л						
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	П\я 1 – 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80		
49	6	43	2	0	2	44	0	0		
1860	220	1640	80		80	1670				
Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)			
Т- лімф. CD-3	%	72	50 – 80	Ig G		7,6	8,0-18,0 г\л			
	Абс. число	1360	1000-2200							
Т- хелп. CD-4	%	40	33-46	Ig M		0,15	0,2-2,0 г\л			
	Абс. число	795	309-1571							
Т- цитотокс. CD-8	%	30	17-30	Ig A		1,8	0,3-3,0 г\л			
	Абс. число	501	282-999							
ІРІ	CD-4 / CD-8	5,05	1,4-2,0	ЦІК		72	30 – 50 од. опт. щільн.			
NK- клітини CD-16	%	20	12 – 23	Поглиняльна активність	ФІ	45	60 – 80%			
	Абс. число	400	72-543		ФЧ	1,4	1,5 – 3,5			
В-лімф. CD-22	%	8	17-31	НСТ -тест	Сп	3	До 10%			
	Абс. число	133	109-532		Інд	6	-			
РВТЛ	Сп.	15	До 10%	Комплемент	рез	3	≥16%			
	Інд.	60	50-70%		СН-50	70	30 – 60 гем. од/мл			

Заключний діагноз: Хроніосепсис. Міжпетельні абсцеси черевної порожнини. Септикопемія. Імунодефіцит по гранулоцитарному і В-клітинному типу (D 84.9).

Хворому проведено оперативне лікування, дренована черевна порожнина. Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого В., для лікування хроніосепсису призначили наступну схему імунотропної терапії:

I етап терапії (стаціонарний)

- 1) специфічна антибактеріальна терапія (імунотерапія людським антистафілококовим глобуліном 10 мл в/м протягом 10 діб);
- 2) етіотропна антибактеріальна терапія – сульперазон по 1,0 г на 200 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно 2 рази на добу; зівокс (лінезолід) 0,6 г в/в краплинно 2 рази на добу;
- 3) дезінтоксикація – реополиглюкін 400 мл в/в краплинно; 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно, глюкоза 5% 400 мл + інсулін 4 ОД в/в краплинно.
- 4) плазмаферез 400 мл плазми 2 рази на тиждень 6 сеансів.
- 5) прямі антикоагулянти клексан 40 мг 2 рази на добу підшкірно;
- 6) рекомбінантний ІЛ-2 ронколейкін 1 мг (1000000 Од) у 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно 1 раз на добу, 5 інфузій;
- 7) гранулоцитарний колоніє-стимулюючий чинник філграстім (нейпоген) по 60 млн. Од (2 мл, 10 мкг/кг/доб.) п/ш 1 раз на добу. Якщо число нейтрофілів стає вище 1×10^9 /л 3 дня поспіль, то дозу препарату знижують до 30 млн Од (1 мл, 5 мкг/кг/доб.). Відміну препарату проводять після того, як число нейтрофілів перевищує 1×10^9 /л ще на протязі 3 днів.
- 8) цитопротектор глутоксим 1% 2 мл в/м 1 раз на добу, 10 введень.
- 9) пробіотик лінекс по 2 капс. 3 рази на добу.

II етап терапії (амбулаторний)

- 10) поліоксидоній по 6 мг в/м 2 рази на тиждень № 10;
- 11) лікопід 1 мг, по 1 табл. 1 раз на добу, 10 діб;
- 12) лінекс по 2 капс. 3 рази на добу, 20 діб.

Імунореабілітація

- 13) віферон 150 тис. Од, через добу в свічках, 10 введень;
- 14) натрію нуклеїнат по 0,1 г 3 рази на добу 20 діб.

Вторинні імунодефіцити при хронічному рецидивуючому фурункульозі

Хронічний рецидивуючий фурункульоз (ХРФ) характеризується безперервно рецидивуючим перебігом і малою ефективністю антибактеріальної і симптоматичної терапії.

Фурункул розвивається у результаті гострого гнійно-некротичного запалення волосяного фолікула і тканин, що оточують його, і є ускладненням остеофолікуліту стафілококової етіології. Фурункули можуть виникати як одиночно, так і кількісно (фурункульоз). У разі рецидивування фурункульозу діагностується хронічний рецидивуючий фурункульоз.

Імунологічні механізми. При ХРФ виявляються порушення практично всіх ланок імунної системи. У 50 - 70% хворих ХРФ є порушення фагоцитарної ланки імунітету, що виражається у зниженні внутрішньоклітинної бактерицидності нейтрофілів, дефектах утворення активних форм кисню. Дефекти, що призводять до порушення міграції гранулоцитів, можуть приводити до хронічних бактерійних інфекцій. Дефекти утилізації патогенів усередині фагоцитів, такі як дефект НАДФН-оксидази призводять до незавершеного фагоцитозу і розвитку важкої клінічної картини.

Низькі показники рівня сироваткового заліза можуть обумовлювати зниження ефективності оксидативного кілінгу патогенних мікроорганізмів нейтрофілами. При ХРФ виявлено зниження загальної кількості Т-лімфоцитів периферичної крові. У 20 - 50% хворих ХРФ понижена кількість CD4-лімфоцитів, а у 10 - 60% - підвищена кількість CD8-лімфоцитів.

У 30 - 40% хворих ХРФ понижена кількість В-лімфоцитів. При оцінці компонентів гуморального імунітету у хворих фурункульозом виявляються різні дисімуноглобулінемії. Найчастіше зустрічаються зниження рівнів IgG і IgM, відмічено зниження афінності імуноглобулінів.

З вищесказаного виходить, що зміни показників імунного статусу у хворих на ХРФ носять різноплановий характер: у 30 - 50% відмічена зміна складу субпопуляції лімфоцитів, у 50 - 70% — фагоцитарної і у 30 - 60% — гуморальної ланки імунної системи. Залежно від вираженості змін у показниках імунного статусу, хворих на ХРФ можна розділити на три групи: легкої, середньої і важкої тяжкості, що корелює з клінічним перебігом захворювання. При легкому перебігу фурункульозу у більшості хворих (70%) показники імунного статусу знаходяться у межах норми. При середньому і важкому ступені переважно виявляються зміни фагоцитарної і гуморальної ланок імунної системи.

Схема і види імунотерапії. У стадії загострення ХРФ потрібне проведення місцевої терапії у вигляді обробки фурункулів антисептичними розчинами, антибактеріальними мазями, гіпертонічним розчином; у разі локалізації фурункулів у ділянці голови і шиї або наявності множинних фурункулів — проведення антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості збудника. У будь-якій стадії захворювання необхідна корекція виявленої патології (санація осередків хронічної інфекції, лікування патології ШКТ, ендокринної патології тощо).

При виявленні у хворих на ХРФ латентної сенсibiliзації або за наявності клінічних проявів алергії необхідно додавати до лікування антигістамінні препарати, призначати гіпоалергенну дієту, проводити хірургічне втручання з премедикацією гормональними і антигістамінними препаратами.

У стадії загострення ХРФ рекомендовано застосування наступних імуномодуляторів.

- За наявності змін фагоцитарної ланки імунітету доцільне призначення **поліоксидонія** по 6 - 12 мг в/м протягом 6 - 12 діб.
- При зниженні афінності імуноглобулінів – **галавіт** 100 мг через добу в/м № 15.
- При зниженні рівня В-лімфоцитів, порушенні співвідношення CD4/CD8 у бік зменшення ІРІ показано застосування **міелопіду** по 3 мг в/м щодня або через добу протягом 5 - 7 діб.
- При зниженні рівня ІgG на фоні важкого загострення ХРФ при клінічній неефективності застосування галавіту використовуються препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (**октагам, габріглобін, інтраглобін**).

Імунореабілітація. У період ремісії можливе призначення наступних імуномодуляторів.

- **Поліоксидоній** 6 - 12 мг в/м протягом 6 - 12 діб - за наявності змін фагоцитарної ланки імунітету.
- **Лікопід** 10 мг протягом 10 діб перорально щоденно 7 діб, потім через добу протягом 2 - 3 тижнів – за наявності дефектів утворення активних форм кисню.
- **Галавіт** 100 мг № 15 внутрішньом'язово – при зниженні афінності імуноглобулінів, при уповільненому, безперервно рецидивуючому фурункульозі.
- Препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (**октагам, габріглобін, інтраглобін**) при стійкому рецидивуванні ХРФ на фоні змін гуморальної ланки імунітету.

Комбінована імуномодулююча терапія а) при загостренні фурункульозу можливе призначення поліоксидонію, надалі, при виявленні де-

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

фекту афінності імуноглобулінів, додається галавіт; б) при рецидивах фурункульозу – тактивін, міелопід (по 1 мл) 7 днів; далі тактивін через 3 дні протягом 2 - 3 тижнів.

Місцево на осередки ураження – аплікації 33% дімексиду з 0,1% йодом або 0,05% хлоргексидином. Медикаментозну імунокорекцію корисно поєднувати із застосуванням немедикаментозних методів, що надають корисної імуномодуляції: ультрафіолетовим і лазерним опромінюванням крові, плазмаферезом, УВЧ-терапією.

Як приклад імунодефіциту за фагоцитарним типом (приклад 10) приводимо історію хвороби хворої Р., 28 років, що знаходилась на лікуванні у хірургічному відділенні з діагнозом: Хронічний рецидивуючий (стрептококовий) фурункульоз.

Хвора Р., 28 років, (Приклад 10) скаржиться на наявність гнійників на туловищі та кінцівках. Указані гнійники вперше з'явилися 3 роки тому, загострення спостерігаються 3 – 4 рази на рік, останнє загострення 2 тижні, хвора приймала доксицилін 100 мг/добу протягом 10 днів, динаміка висипань слабо позитивна. Хворій виставлений діагноз: Хронічний рецидивуючий фурункульоз.

При бактеріологічному дослідженні вмісту фурункула висіяний гемолітичний стрептокок.

Заключення імунограми. На імунограмі мають місце ознаки дисрегуляції Т-клітинної ланки з відносним зниженням Т-хелперної популяції, ІРІ 0,94. Функція В-лімфоцитів і продукція імуноглобулінів не порушені. НК-клітини у нормі. Спостерігається зниження активності гранулоцитарної ланки. Значне зниження поглинальної здатності нейтрофілів (ФЕ, ФЧ), спонтанної бактерицидності (НСТ-тест сп. < 10), функціонального резерву окислювально-відновлювального потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), підвищення вмісту комплементу (СН-50). Ознаки інтоксикації (ТЗН).

Висновок: Імунодефіцитний стан по фагоцитарній ланці – дефіцит поглинальної функції і перетравлюючої активності нейтрофілів. Ознаки хронічного перебігу запального процесу, що супроводжується інтоксикацією з пониженою реактивністю імунної системи.

Приклад 10. Імунограма хворої Р., 28 років. діагноз: Хронічний рецидивуючий (стрептококовий) фурункульоз. Імунодефіцит за фагоцитарним типом (D 84.9)

Показник		Результат	Норма					
Гемоглобін		117	Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л					
Еритроцити		3,7	Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л					
Тромбоцити		230	150 - 320 · 10 ⁹ /л					
ШОЕ		14	2 - 15 мм /год					
Лейкоцити		6,1	4 - 9 Г/л					
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5 % 80-370	Баз. 0 - 1 % 20-80	Мон. 3 - 9 % 90-720	Лімф. 25 - 37 % 1600-3000	БГЛ 1-5 % 80-500	Плаз. 0 - 1 % 20-80
59	6	53	2	1	7	31	0	0
3600	370	3230	120	60	430	1890		

Імунологічні показники	Результат	Норма (ОД СІ)	Імунологічні показники	Результат	Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	37	Ig G	12,6	8,0-18,0 г\л	
	Абс. число	699				1000-2200
Т- хелп. CD-4	%	17	Ig M	3,06	0,2-2,0 г\л	
	Абс. число	321				309-1571
Т- цитотокс. CD-8	%	18	Ig A	1,8	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	340				282-999
ІРІ	CD-4 / CD-8	0,94	ЦІК	76	30 – 50 од. опт. щільн.	
NK-клітини CD-16	%	19	Поглиняльна активність	ФІ	42	60 – 80%
	Абс. число	359		ФЧ	1,2	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	23	НСТ -тест	Сп	4	До 10%
	Абс. число	435		Інд	8	-
РВТЛ	Сп.	10	Комплемент	рез	4	≥16%
	Інд.	60		СН-50	75	30 – 60 гем. од/мл

Заключний діагноз: Хронічний рецидивуючий (стрептококовий) фурункульоз. Імунодефіцит за фагоцитарним типом (D 84.9)

Імунотропна терапія:

- 1) специфічна антибактеріальна терапія (імунотерапія нормальним людським імуноглобуліном 4,5 мл в/м через день протягом 10 днів);
- 2) етіотропна антибактеріальна терапія – спіраміцин 500 мг 2 рази на день;
- 3) місцево – трідерм на ділянки ураження 2 рази на добу – 2 тижні
- 4) поліоксидоній по 6 мг в/м 2 рази на тиждень, 20 діб, або галавіт 100 мг через добу в/м, 20 діб;
- 5) пробіотик лінекс по 2 капс. 3 рази на добу, 20 діб.

Імунореабілітація

- 6) віферон 150 тис МОд, через добу в свічках, 10 введень;
- 7) натрію нуклеїнат по 0,1 г 3 рази на добу 30 діб.

Вторинні імунodefіцити при хронічних запальних процесах бронхо-легеневої системи

У хворих хронічним бронхітом і з різними змінами імунного статусу ремісія отримана при лікуванні поліоксидонієм або лікопідом. Поліоксидоній краще призначати у фазу загострення у поєднанні з антибактеріальною терапією при змінах у лімфоїдній системі та фаго-

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

цитозі. Отримані позитивні результати у лікуванні загострень інфекції у хворих з бронхіальною астмою на фоні цих імуномодуляторів.

Як приклад порушень Т-клітинної її ланки та фагоцитозу при патології бронхо-легеневої системи (Приклад 11) приводимо історію хвороби хворого С., 52 років, що знаходився на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: діагноз: Хронічний бронхіт, загострення.

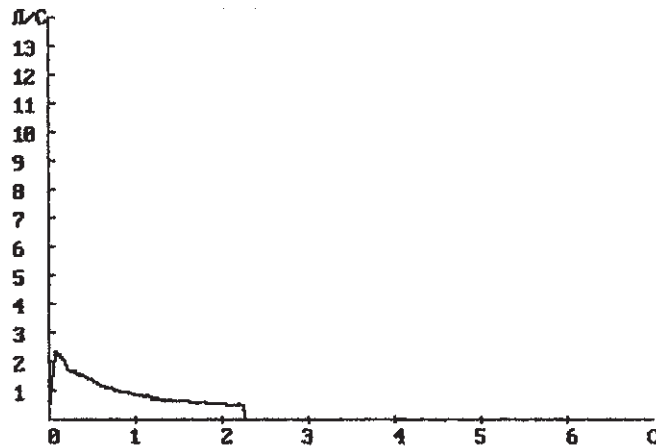
Хворий С, 52 років, (Приклад 11) скаржиться на кашель з виділенням невеликої кількості харкотиння слизово-гнійного характеру, задишку змішаного характеру при фізичному навантаженні. Хворіє 5 років, останнє загострення на протязі 1 тижня. При огляді відмічається незначний дифузний ціаноз. Перкуторно коробчатий відтінок перкуторного звуку у нижніх відділах легень, аускультативно – над всією поверхнею легень на фоні жорсткого дихання відмічаються сухі, розсіяні хрипи.

Аналіз харкотиння хворого С, 52 років:

кількість 15 мл, слизово-гнійного характеру, без сторонніх домішок, лейкоцити – 30-40 у п/з, нейтрофіли 20-30 у п/з, макрофаги – 8-10 у п/з, еритроцити – 1-2 у п/з, епітел.клітини (циліндричний) – 1-2 у п/з. змішана флора - *St. pneumoniae*, *H. Influenzae*. БК не виявлено.

Спірометрія хворого С, 52 років.

Графік потік-час



Найменування	Фактично	Повинно	%	Коментарій
ЖЄЛ(л)	2.28	5.13	42	Вкрай різке зниження
ФЖЄЛ(л)	2.13	4.97	42	Вкрай різке зниження
ОФВ1 (л)	2.11	4.15	52	Значне зниження
ОФВ1/ЖЄЛ	92,51	81,88	116	Незначне підвищення

Рентгенограма хворого С., 52 років. Рентгенографія ОГП в прямій проекції. Виявляється посилення бронхолегеневого рисунку, ущільнення коренів легень. Емфізематозні зміни обох легень.

Приклад 11. Імунограма хворого С., 52 років. Діагноз: Хронічний бронхіт, загострення з переважними порушеннями Т-клітинної її ланки та фагоцитозу.

Показник	Результат	Норма						
Гемоглобін	142	Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л						
Еритроцити	5,1	Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л						
Тромбоцити	250	150 - 320 · 10 ⁹ /л						
ШОЕ	25	2 - 15 мм / год						
Лейкоцити	10,3	4 - 9 Г/л						
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80
76	10	66	4	1	3	16	0	0
7830	100	7730	410	100	300	1648		
Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)		Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)
Т- лімф. CD-3	%	40	50 - 80		Ig G		18,5	8,0-18,0 г\л
	Абс. число	656	1100-2200					
Т- хелп. CD-4	%	20	33-46		Ig M		2,2	0,2-2,0 г\л
	Абс. число	328	309-1571					
Т- цитотокс. .CD-8	%	16	20-33		Ig A		4,0	0,3-3,0 г\л
	Абс. число	262	282-999					
IPI	CD-4 / CD-8	1,25	1,4-2,0		ЦІК		90	30 - 50 од. опт. щільн.
NK- клітини CD-16	%	20	16 - 22		Поглиналина активність	ФІ	85	60 - 80%
	Абс. число	328	72-543			ФЧ	3,82	1,5 - 3,5
В-лімф. CD-19	%	32	10-20		НСТ -тест	Сп	5	До 10%
	Абс. число	525	109-532			Інд	9	-
РБТЛ	Сп.	9	До 10%		Комплемент	рез	4	≥16%
	Інд.	45	50-70%			СН-50	45	30 - 60 гем. од/мл

Заключення аналізу харкотиння: Мокрота слизово-гнійного характеру з підвищеним вмістом нейтрофілів та наявністю бактерій.

Заключення рентгенографії ОГП: Ознаки хронічного бронхіту.

Заклучення спірометрії: Виражені порушення вентиляційної функції легень переважно по рестриктивному типу. Різке зниження життєвої ємкості легень.

Заклучення імунограми: Нейтрофільний лейкоцитоз з помірним звигом формули вліво. Відносна лімфоцитопенія за рахунок зниження Т-хелперів CD-4 та цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8, IPI 1,25. Підвищен-

ня рівня В-лімфоцитів і продукції імуноглобулінів IgM, IgG та IgA. НК-клітини у нормі. Незначне підвищення поглинальної здатності нейтрофілів (ФЕ, ФЧ), при різкому зниженні функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), що свідчить про незавершеність фагоцитозу.

Висновок: Дисфункція Т-клітинної ланки у поєднанні з неефективним фагоцитозом. Ознаки загострення хронічного запального процесу (підвищення IgG, IgM) у ділянці слизових оболонок (збільшення IgA).

Заключний діагноз: Хронічний бронхіт, загострення. Дисфункція імунної системи з переважаючими порушеннями Т-клітинної її ланки та фагоцитозу.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого С., для лікування хронічного бронхіту призначили наступну схему імуотропної терапії:

- 1) етіотропна антибактеріальна терапія – амоксиклав 500/125 мг 3 рази на день м/в 7 днів;
- 2) галавіт 0,1 г в/м через день, 10 ін'єкцій;
- 3) імунофан 0,005% по 0,4 - 0,7 мл п/ш 2 рази на тиждень, 10 ін'єкцій;
- 4) АЦЦ-лонг 600 мг по 1 таб. 1 раз на день, 10 днів.

Імунореабілітація

- 5) респіброн по 1 піг. у день під язик, курс – 10 днів. З метою профілактики по 1 піг. в день, курс – по 10 днів протягом 3 місяців.;
- 7) тималін 1 мл підшкірно через добу, 10 діб.

При імунодефіцитах, що виявляються на фоні ХОЗЛ, позитивний ефект спостерігається при призначенні: левамізолу, Т-активіну, нуклеїнату натрію, діуцифону та інших. У ряді випадків при ХОЗЛ переважним є інгаляційний шлях введення імуномодуляторів (поєднання розчинів димексиду і левамізолу).

Як приклад імунодефіциту за В-клітинним типом при патології бронхо-легеневої системи (Приклад 12) приводимо історію хвороби хворого Т., 58 років, що знаходився на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: Хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., загострення. ЛН II ст.

Хворий Т., 58 років, (Приклад 12.) страждає на ХОЗЛ протягом останніх 5 років, загострення спостерігаються 2 - 3 рази на рік. Хворий постійно знаходиться на базисній терапії спіріва (тіотропія бромід) 18 мкг 1 інгаляція 1 раз на день, теофілін 150 мг 1 раз на день.

Заключення імунограми: Відносна лімфоцитопенія. Дисрегуляція Т-клітинної ланки з відносним підвищенням Т-хелперної популяції, ІРІ 2,5. Зниження рівня В-лімфоцитів. Продукція IgM понижена, а IgA – підви-

щена. НК-клітини у нормі. Значне підвищення поглинальної здатності нейтрофілів (ФІ, ФЧ), при зниженні функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), що свідчить про незавершеність фагоцитозу.

Висновок: Імунodefіцитний стан по В-клітинній ланці, дисрегуляція продукції імунoglobulinів, що свідчить про загострення хронічного запального процесу (підвищення IgM) у ділянці слизових оболонок (збільшення IgA). Активація фагоцитозу з ознаками його неефективності.

Приклад 12. Імунограма хворого Т., 58 років. Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легенів, II ст., загострення. ЛН II ст. Імунodefіцит за В-клітинним типом (D 84.9).

Показник		Результат		Норма							
Гемоглобін		122		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л					Незначний анізоцитоз, анізохромія		
Еритроцити		3,8		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 1012 /л							
Тромбоцити		220		150 - 320 · 109 /л							
ШОЕ		11		2 - 15 мм /год							
Лейкоцити		6,6		4 - 9 Г/л							
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80			
66	3	63	6	1	3	23	0	0			
4360	200	4160	400	70	200	1518					
Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)		Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	72		50 - 80		Ig G	11,9	8,0-18,0 г\л			
	Абс. число	1092		1100-2200							
Т- хелп. CD-4	%	53		33-46		Ig M	0,18	0,2-2,0 г\л			
	Абс. число	804		309-1571							
Т- цитотокс. CD-8	%	21		20-33		Ig A	4,8	0,3-3,0 г\л			
	Абс. число	319		282-999							
ІРІ	CD-4 / CD-8	2,5		1,4-2,0		ЦІК		59		30 - 50 од. опт.цільн.	
НК-клітини CD-16	%	23		16 - 22		Погли-нальна активність	ФІ	91		60 - 80%	
	Абс. число	349		72-543			ФЧ	4,45		1,5 - 3,5	
В-лімф. CD-19	%	8		10-20		НСТ -тест	Сп	21		До 10%	
	Абс. число	121		109-532			Інд	26		-	
РВТЛ	Сп.	10		До 10%		Компле-мент	рез	5		≥16%	
	Інд.	40		50-70%			СН-50	55		30 - 60 гем. од/мл	

Заклучний діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легенів, II ст., загострення. ЛН II ст. Імунodefіцит за В-клітинним типом (D 84.9).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого Т., для лікування ХОЗЛ призначили наступну *схему імуотропної терапії*:

1) етіотропна антибактеріальна терапія – левофлоксацин 500 мг в/в краплинно 1 раз на день 7 днів, дімексид 5 мл на 200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію в/в краплинно 1 раз на день 5 днів; азитроміцин 500 мг 1 раз на день 3 днів;

2) поліоксидоній по 6 мг в/м 2 рази на тиждень, протягом 10 діб;

3) галавіт 100 мг 1 раз на добу в/м, 10 діб;

4) лактофільтрум по 2 капс. 2 рази на добу, 14 діб.

5) флуконазол 100 мг через добу, 10 діб.

Імунореабілітація

6) ІРС-19 інгаляції 1 раз на добу, 20 діб;

7) тималін 1 мл підшкірно через добу, 10 діб.

ВТОРИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ ПРИ ВНУТРИКЛІТИННИХ ІНФЕКЦІЯХ

Хламідійна інфекція

Хламідійна інфекція супроводжується наявністю антитіл у крові, але недостатністю природженого і придбаного імунітету. У хворих знижений рівень НК, HLA-DR-лімфоцитів, субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, порушений цитокіновий та інтерфероновий статус.

Схема і види імунотерапії. При персистуючій формі хламідійної інфекції позитивні ефекти відмічені після включення у схему лікування *поліоксидонію, глутоксиму, препаратів інтерферонів, лейкінферону*, що призначаються звичайним чином і у свічках. Високоєфективне послідовне застосування *ронколейкіну і беталейкіну*. У хворих з сечостатевою хламідіозом ефективні *ронколейкін і бестім* на фоні макролідів (*вільпрафен* та ін.).

Місцеве, внутрішньо-уретральне застосування препаратів (беталейкін, ронколейкін) може бути ефективнішим; курс – 15-20 щоденних інстиляцій по 5 - 6 мл (5 нг/мл беталейкіна).

Корисні індуктори інтерферонів (*циклоферон, неовір, арбідол, аміксин*). *Аміксин* призначають по 0,25 г/добу 2 діб, потім по 0,125 мг через 48 годин протягом 4-х тижнів; антибіотики призначають на 3-й день.

При ознаках Т-клітинної недостатності застосовують тимічні препарати (*тактивін, тималін*).

Активація імунітету може бути отримана при призначенні специфічних вакцин, а при їх відсутності – універсальних вакциноподібних препаратів (*ликопід* та ін.).

Туберкульоз

Туберкульоз – інфекція з внутрішньоклітинним паразитуванням мікобактерій, обумовленим недостатністю у сприйнятливих індивідів чинників природженого, зокрема фагоцитарного (кілінг, перетравлення), імунітету на фоні високої алергічної реактивності негайного і сповільненого типу на антигени мікобактерій.

При туберкульозі виявляються IgG-антитіла і сенсibilізовані Т-лімфоцити, що не забезпечують імунітет. Вакцина БЦЖ не індукуює стійкого імунітету у чутливих до мікобактерій осіб. Зростаюча резистентність мікобактерій до основних лікарських препаратів створює проблеми лікування хворих. Імунокоригуюча терапія, направлена на стимуляцію специфічної і неспецифічної резистентності хворих, може поліпшити ситуацію.

Схема і види імунотерапії. Для активації фагоцитарної ланки імунітету у хворих на туберкульоз легенів апробований *лікопід*. Доведена його активуюча дія на моноцитарно-макрофагальну систему природженого імунітету – утворення активних форм кисню, синтез ІЛ-1 і ФНП-α. Лікопід застосовують по 10 мг 10 днів на фоні етіотропної терапії або по 1 табл. (10 мг) - 1 раз під язик, 3 цикли по 7 днів з інтервалами 2 тижні. Припинення виділення бактерій спостерігали у 80% хворих; зменшувалися гнійна мокрота, інтоксикація, підвищувалися число Т-лімфоцитів і бактерицидність фагоцитів.

Глутоксим призначають хворим на туберкульоз легенів (інфільтративна, казеозна і диссемінована форми) протягом 50 днів внутрішньовенно і внутрішньом'язово по 1 мл 3% розчину двічі на день. Препарат зменшує інтоксикацію, запалення у легенях, попереджає загострення хронічного гепатиту, лейкопенію.

Галавіт зменшує генералізацію туберкульозу в легенях. У хворих диссемінованим та інфільтративним туберкульозом підсилює клінічну ефективність протитуберкульозних препаратів, зменшує їх побічні ефекти. Препарат знижує лімфоцитоз, збільшує понижений рівень CD19+ В-лімфоцитів, знижує збільшений рівень IgA.

Поліоксидоній у комплексній терапії туберкульозу покращує клініко-рентгенологічну картину захворювання, стимулює закриття порожнин розпаду легеневої тканини, розсмоктування вогнищ запалення. Він нормалізує показники імунного статусу і стимулює активність фагоцитозу.

Лейкінферон у хворих на туберкульоз терапевтичного профілю застосовують по 1 ампулі 3 рази на тиждень, курс 12 - 15 ін'єкцій. У хірургічних хворих його призначають до операції по 1 ампулі внутрішньом'язово

3 рази на тиждень, курс 6 - 36 ампул. На 2-й день після операції препарат вводять внутрішньом'язово по 1 - 2 ампули через день і внутрішньоплеврально по 1 ампулі з хіміопрепаратами. Він зменшує інтоксикацію, в 2 - 4 рази прискорює припинення бациловиділення, зменшує деструктивні зміни у легенях, прискорює закриття порожнин розпаду.

Ронколейкін (рекомбінантний ІЛ-2) на фоні застосування протитуберкульозних препаратів вводять внутрішньовенно хворим туберкульозом легенів по 500 тис. МОд через день – 3 ін'єкції. Безпосередні результати лікування поліпшувалися на 30%, зменшувалася частота постопераційних ускладнень, поліпшувалися показники імунітету

Отже, випробувані імуномодулятори на фоні базисної терапії туберкульозу істотно покращують її ефективність, нормалізують показники імунного статусу.

Вторинні імунодефіцити при вірусних інфекціях

Віруси здатні індукувати вторинні імунодефіцити двома шляхами — безпосередньо руйнуючи імунокомпетентні клітини (ВІЛ) і змінюючи їх рецептори, активність взаємодії, модифікуючи імунореактивність (CMV, HSV, EBV).

Віруси можуть служити індукторами вторинних імунодефіцитів і провокувати ускладнення будь-якого запального процесу. Так, вірус EBV може вражати В-лімфоцити і викликати гіпо- і агаммаглобулінемію. Віруси кору, грипу, паротиту, краснухи, CMV змінюють співвідношення між популяціями клітин, порушують кооперацію цих клітин, пригнічують імунні реакції і підвищують чутливість до бактерійних агентів. Хронічна персистенція вірусу герпесу в лейкоцитах і нервових гангліях, вірусу гепатитів В і С у гепатоцитах створює всі умови для розвитку вторинних імунодефіцитів. Вірус імунодефіциту сам руйнує Т-хелпери, викликаючи дисбаланс в імунній системі.

Як приклад імунодефіциту по Т-лімфоцитопенічному типу при хронічному вірусному захворюванні (Приклад 13) приводимо історію хвороби хворого С., 52 років, що знаходився на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: діагноз: Хронічний бронхіт, загострення.

Хвора Д., 37 років, скаржитися на висип на слизовій оболонці верхньої губи та на шкірі носо-губного трикутника, що свербить. Указані прояви спостерігаються на протязі останніх 2 років, носять рецидивуючий характер. Загострення відбуваються після переохолодження та ОРЗ. При огляді на верхній губі та на шкірі носо-губного трикутника виявляється локальний висип везикуло-папульозного характеру, в порожнині рота у хворої виявлені ерозійні зміни на язику, кваліфіковані як кандидоз.

Приклад 13. Імунограма хворої Д., 37 років. Діагноз: Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція у ділянці обличчя і губ. Оро-фарингеальний кандидоз. Імунодефіцит по Т-лімфоцитопенічному типу (D 84.9).

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		112		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,4		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		260		150 - 320 · 10 ⁹ /л				
ШОЕ		18		2 - 15 мм /год				
Лейкоцити		3,8		4 - 9 Г/л				
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80
67	3	64	4	0	8	21	0	0
2550	110	2440	150		300	800		
Імун. показники		Результат	Норма (ОД СІ)	Імун. показники		Результат	Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	45	50 - 80	Ig G		15,1	8,0-18,0 г\л	
	Абс. число	360	1000-2200					
Т- хелп. CD-4	%	27	33-46	Ig M		4,08	0,2-2,0 г\л	
	Абс. число	216	309-1571					
Т- цитотокс. CD-8	%	39	17-30	Ig A		1,62	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	312	282-999					
ІРІ	CD-4/ CD-8	0,69	1,4-2,0	ЦІК		62	30 - 50 од. опт. щільн.	
NK-клітини CD-16	%	15	12 - 23	Поглиняльна активність		ФІ	93	60 - 80%
	Абс. число	120	72-543			ФЧ	4,57	1,5 - 3,5
В-лімф. CD-22	%	28	17-31	НСТ -тест		Сп	11	До 10%
	Абс. число	224	109-532			Інд	19	-
РБТЛ	Сп.	14	До 10%	Комплемент		рез	8	≥16%
	Інд.	71	50-70%			СН-50	74	30 - 60 гем. од./мл

Заключення по імунограмі. Дані імунологічного дослідження дозволили встановити, що перебіг вірусної інфекції (герпес) у даної хворої характеризується лімфопенією, з відносним Т-цитозом (CD-8), зниженням імуно-регуляторного індексу (ІРІ=0,59), незначним підвищенням ШОЕ, активацією гуморальної ланки імунітету за рахунок підвищення продукції IgM, активацією фагоцитозу (поглиняльної активності нейтрофілів, спонтанної бактерицидності), зниження функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16). Підвищення вмісту комплекменту (СН-50).

Лімфопенія у поєднанні з підвищенням рівня цитотоксичних лімфоцитів і зниженням ІРІ, а також зниження функціонального резерву

окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез.) свідчать на користь наявності у хворого хронічної вірусної інфекції (супресований варіант імунної відповіді). У хворої є імунодефіцитний стан за Т-лімфоцитопенічним типом (D 84.9).

Заключний діагноз: Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція у ділянці обличчя і губ. Оро-фарингеальний кандидоз. Імунодефіцит по Т-лімфоцитопенічному типу (D 84.9).

Етіотропна та імуотропна терапія:

1) етіотропна противірусна терапія – зовіракс (ацикловір) 400 мг всередину 4 рази на день протягом 1 місяця; герпевір (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день 7 діб;

2) неспецифічна противірусна терапія:

- віферон по 500000 МО 1 раз на день у свічках протягом 1 місяця; вірогель - змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 2 рази на добу 5 - 7 діб;
- індуктор інтерферону - циклоферон - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії;

3) імунофан по 1 мл в/м через добу № 10;

4) поліоксидоній 12 мг (свічки) 1 раз на 3 дні № 10;

5) аміксин по 125 мг (1 капс.) через добу після сніданку № 20;

6) інтраконазол (інтрунгар) 100 мг 1 раз на добу 2 тижня.

Імунореабілітація

7) тималін по 1 мл підшкірно через добу № 10;

8) циклоферон 12,5 мг підшкірно 2 рази на тиждень № 10;

9) галавіт 0,1 г (свічки) через день, протягом 20 днів.

Вторинні імунодефіцити при паразитарних інвазіях

Паразитуючі гельмінти виділяють речовини, що пригнічують імунну відповідь і активують Т-супресори. Паразитуючи у макрофагах та інших клітинах крові, тріпаносоми, токсоплазми позбавляють їх можливості участі в імунній відповіді. У діагностиці вторинних імунодефіцитів при інвазіях найбільше значення має виявлення паразитів, їх яєць або личинок і виявлення алергії до їх антигенів у шкірних пробах і у тестах *in vitro*.

Синдром хронічної втоми (Код МКХ-10 D86.9)

Синдром хронічної втоми (СХВ) клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврастенічних, нейроциркуляторних розладів. Він часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції (ангіна, ГРВІ) і тому на перших

етапах його дослідження СХВ часто найменували „післяінфекційним синдромом хронічної втоми”. Початково увага дослідників до цього нового на той час патологічного стану було пов’язано із виникненням епідемії СХВ у першій половині 80-х років у США в курортній місцевості близько озера Тахо (Таhoe), яке знаходиться на кордоні штатів Каліфорнія і Невада. Ця епідемія нового, на той час невідомого, захворювання охопила декілька тисяч осіб молодого, найбільш працездатного віку, особливо жінок, які хворіли на СХВ у 8 – 10 раз частіше, ніж чоловіки. У той час було встановлено, що при СХВ мають місце дві групи симптомів, по-перше, ті, які характерні для хронічної інфекційної хвороби (субфебрилітет, збільшення та чутливість окремих груп лімфатичних вузлів, загальнотоксичний синдром) та, по-друге, симптомокомплекс, який характерний для межової нервово-психічної патології (підвищена слабкість, хронічна втома, яка не проходить після відпочинку, дратівливість тощо). Вельми важливим аспектом цієї патології є те, що СХВ має тенденцію до прогресування, причому, за даними американських авторів, які спостерігали епідемію СХВ на озері Тахо, більшість хворих поступово втрачали працездатність.

СХВ – це ще недостатньо відомий широкій лікарській громадськості стан, описаний під такою назвою вперше в 1984 р. А. Ллойдом і співавт. (*Lloyd A.R. e.a.*) у статті “Immunological abnormalities in the chronic fatigue syndrome” і в подальшому Д. Бухвальдом (*Buchwald D.*) у 1989 р. у статті “The post-infectious chronic fatigue syndrome: laboratory abnormalities”. Найхарактернішою ознакою СХВ є хронічна втома, яка не зникає після відпочинку і призводить з часом до значного зниження працездатності – як розумової, так і фізичної. За останні 15 років цей синдром детально вивчався за кордоном, внаслідок чого встановлено, що розвиток СХВ супроводжується імунною дисфункцією з формуванням вторинного імунodefіциту. У США створений Національний центр по вивченню СХВ (CFIDS Association) і видається спеціальний журнал: *The CFIDS Chronicle*. J. CFIDS Association. Виражений дисбаланс імунної системи у хворих СХВ є причиною того, що в країнах СНД його дослідженням займаються в даний час переважно фахівці в області клінічної імунології, а назва захворювання останніми роками трансформувалася і звучить так: синдром хронічної втоми та імунної дисфункції. Вважається, що СХВ – патологія, в достатній мірі обкреслена по своїй клініці і характеру імунних порушень, тому за останні роки більшість дослідників вважає, що вже є достатні підстави для виділення її як самостійної нозологічної форми.

Вже перші дослідження показали, що в етіопатогенезі СХВ деяке значення має інфікування хворих вірусами родини *Herpesviridae*,

особливо персистенція вірусу Epstein-Barr, оскільки у пацієнтів відмічали підвищені титри антитіл до даного вірусу, в тому числі класу Ig M. Однак, спроби лікування СХВ за допомогою противірусних препаратів, зокрема ацикловіром, виявилися марними; тому низка дослідників висловилися проти вірусної етіології даного синдрому. Однак, інші дослідники в розвитку СХВ визначну роль надають саме персистуючій вірусній інфекції, зокрема викликану лімфотропним герпесвірусами, ретровірусам, ентеровірусам. Це пов'язано із тим, що прогресування СХВ супроводжується вираженими змінами імунітету, в тому числі підвищенням титру антинуклеарних антитіл, зниженням вмісту імуноглобулінів А та G, пригніченням активності НК-лімфоцитів та кількості Т-лімфоцитів і ін., що характерно для хронічної вірусної патології.

З точки зору психіатрів, виділення СХВ в якості окремої хвороби свідчить про пошук соматичної („біологічної”) основи багатьох неспецифічних неспсихотичних (невротичних, прикордонних) розладів, які супроводжуються чітко вираженими зсувами імунологічних показників (Александровський Ю.А., Чехонин В.П., 2005). На цьому шляху можлива розробка патогенетично обґрунтованих методів терапії, насамперед використання імунотропних засобів сумісно з антидепресантами і іншими психотропними препаратами (Александровський Ю.А., 2006).

У теперішній час існує декілька теорій, які пояснюють етіологію і патогенез СХВ. На думку професора J.Goldstein (Каліфорнія, США), хвороба викликається поки що точно не встановленим вірусом, який здатний до тривалої персистенції в організмі хворих. За даними цього дослідника, це може бути один з герпес-вірусів, зокрема вірус Epstein-Barr (EBV), цитомегаловірус (CMV), вірус герпесу 1 і 2 типу (HHV-1, 2), вірус герпесу 6-го типу (HHV-6), віруси Коксаки А або В, ентеровіруси і ін., що підтверджується рядом дослідників.

Патогенез СХВ J.Goldstein визначає як мультипричинний розлад нейроімунних механізмів, який виявляється у генетично схильних осіб в результаті активації інфекційними (вірусними) агентами імунної системи і дисрегуляції ЦНС, переважно порушення функціональної активності її скронево-лімбічної області. Лімбічна система, як відомо, не тільки бере участь в регуляції активності вегетативних функцій, але в значній мірі визначає „профіль” індивідуума, його загальний емоційно-поведінковий фон, працездатність і пам'ять, забезпечуючи тісний функціональний взаємозв'язок соматичної і вегетативної нервових систем. Латентна вірусна інфекція, яка характеризується періодичним загостренням, може призводити до хвороби при дії ряду можливих несприятливих факторів, зокрема важкого емоційного стресу, шкідливих

чинників зовнішнього середовища, інтоксикацій, травм, хірургічних втручань, вагітності і ін.

Інша теорія відводить головну роль у патогенезі СХВ психологічним чинникам з переважанням імунодисрегуляції. При цьому нейропсихологічні розлади визнані одним з діагностичних критеріїв СХВ. *G. Taerk e.a.* відзначали істотне в порівнянні з контрольною групою підвищення частоти розвитку депресивних станів серед хворих на СХВ. Дійсно, багато дослідників, особливо психоневрологів, вважають, що депресія як преморбідний стан зустрічається у хворих з СХВ суттєво частіше, ніж у пацієнтів з іншою патологією, але з відсутністю ознак хронічної втоми. Однак, роль депресії в розвитку СХВ важко оцінити, оскільки багато соматичних ознак первинної депресії співпадають з клінічною симптоматикою при СХВ (*Кутько І.І. та співав., 2000*). Отже, у кожному конкретному випадку лікар, який спостерігає хворого з даною патологією, повинен вирішувати, чи є психічний розлад причиною або складовим компонентом клініки СХВ. При цьому можна припустити, що хоча б частково імунологічні зрушення при СХВ можуть бути обумовлені супутньою депресією (*Фролов В.М., Кутько І.І., 2001*). В той же час, на думку групи провідних дослідників СХВ з Вашингтонського університету (США), депресивні стани і інші психологічні проблеми, асоційовані з хронічною втомою, є результатом цієї втоми або обумовлені імунологічними і психологічними дисфункціями.

Численні дані указують на те, що при СХВ спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення. Існує велике число „пускових механізмів”, що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, таких як інтерферони (ІФН) і інтерлейкіни (ІЛ). Можна вважати, що у хворих з СХВ ці механізми порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної патології.

Рахується, що в даний час не існують специфічні лабораторні тести, які однозначно указували б на наявність або відсутність у пацієнта СХВ. Більш того, дані, що приводяться різними дослідниками, говорять про можливість зміни багатьох лабораторних показників як у бік їх збільшення, так і зменшення. Наприклад, за деякими джерелами (*Kennedy G., 2004*), у 20% хворих з СХВ спостерігається лейкоцитоз і у такої ж кількості – лейкопенія. Відносний лімфоцитоз наголошується в середньому в 22% випадків (від 0% до 71%, за різними даними). Австралійські дослідники, навпаки, знайшли лімфопенію у 28% хворих на СХВ. Є відомості, що у 30% хворих у крові присутні атипові мононуклеари (лімфомоноцити) і в 48% випадків спостерігається моноцитоз (*Amel Kashipaz M.R., 2003*). Згідно даним *B.H. Natelson (1998)*, у 31% пацієнта

з наявністю СХВ відмічається вірогідне зниження рівня сироваткових імуноглобулінів класів А, G і М. За даними інших дослідників, у 28% хворих на СХВ рівень імуноглобулінів А та G навпаки був збільшений. Прояви дисфункції імунної системи у хворих СХВ виражався також в зниженні цитолітичної активності НК-клітин; підвищенні рівнів ІЛ-1 α , ІЛ-2 і ІЛ-6 та α -ІФН у крові; зміні кількості і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів (Skowera A., 2004).

Важливо, що усі автори одноставно стверджують, що у більшості пацієнтів із СХВ захворювання супроводжується алергічними проявами, включаючи підвищену шкірну реакцію до цілого ряду алергенів і збільшення рівня циркулюючого Ig E у сироватці крові. За нашими даними, в анамнезі у 85% хворих на СХВ мали місце алергічні реакції за типом харчової або медикаментозної алергії, які частіше за все характеризувалися появою ураження шкіри та слизових оболонок у вигляді уртикарного, плямистого, рідше плямисто-геморагічного висипу. Із харчових продуктів, які обумовлювали виникнення уражень шкіри по типу кропивниці, у хворих на СХВ частіше мали значення яйця (курачі або качині), молоко, цитрусові – лимони та апельсини, полуниця. В окремих хворих встановлені алергічні реакції на зернисту ікру, рибу, мед. Крім того, було встановлено, що в динаміці формування СХВ у багатьох хворих, особливо жінок, виникають алергічні реакції на шерсть домашніх тварин, особливо кішок та собак. Частіше ці реакції мають характер бронхообструктивного синдрому. Це призводить до того, що хворі вимушені відказатися від знаходження у домівці своїх домашніх улюбленців, оскільки алергічні реакції мають тенденцію до посилення.

Дуже цікаво, що більшість жінок, які страждають на СХВ відмічають погану переносимість запахів дешевих чоловічих одеколонів та інших парфумів, наприклад лосьйонів та кремів, які чоловіки застосовують після гоління. За результатами наших досліджень, у деяких родин на цьому ґрунті виникають суперечки, оскільки жінка починає майже „задихатися” у присутності свого чоловіка після його ранкового гоління (скоріш за все алергія в таких випадках має чітко виражений бронхообструктивний компонент). На жаль, більшість чоловіків не розуміють жінок у цьому плані та вважають, що вони вередують і навіть вже не кохають своїх чоловіків. Ми підкреслюємо цю важливу обставину, оскільки розумна позиція лікаря тут має велике значення для збереження сім'ї і вимагається пояснювати чоловікам особливості захворювання їх жінок.

Дуже характерним для хворих на СХВ є також алергія на лікарські засоби, особливо антибіотики, сульфаніламідні, нестероїдні проти-

запальні препарати та вітаміни групи В. Ми досить часто відмічали алергічні прояви за типом кропивниці у хворих на СХВ при вживанні аскорбінової кислоти, аспірину, індометацину та інших нестероїдних протизапальних препаратів (індометацин, моваліс та інш.). В анамнезі в окремих випадках у хворих на СХВ мали місце і більш тяжкі прояви лікарської алергії у вигляді синдрому Лаєла або Стивенса-Джонсона, які потребували тривалого лікування в умовах стаціонару. У цілому, оскільки у хворих на СХВ дуже часто відмічалися повторні випадки ГРВІ, ангіни або загострення хронічної бронхо-легеневої патології, вони вживали значну кількість ліків. При цьому встановлено, що зі збільшенням тривалості збереження СХВ частота виявлення лікарської алергії також суттєво підвищилася, при чому в багатьох випадках поступово зростала кількість ліків, при вживанні яких реєструвалися алергічні прояви. Більш, ніж у 15% хворих на СХВ із тривалістю захворювання більше 5 років реєструвалася поліалергія на значну кількість ліків.

Взагалі при клінічному обстеженні та ретельному зборі анамнезу у всіх хворих на СХВ встановлено зростання частоти ГРВІ, ангін, які, як правило, мають змішану вірусно-бактеріальну етіологію, а також загострень хронічної фонової патології ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, гайморит).

СХВ також характеризується зниженням фізичної та розумової працездатності, безсонням вночі та сонливістю вдень, підвищеною стомлюваністю, часто немотивованою тривогою, погіршення пам'яті на текучі події, періодичним субфебрилітетом, першінням і болем у горлі, пов'язаним із наявністю хронічного тонзиліту та фарингіту, частішання випадків рецидивуючого Гермесу внаслідок наявності хронічної персистуючої герпетичної інфекції. Ця обставина особливо важлива для патогенезу СХВ, оскільки відомо, що вірус простого герпесу (ВПГ) при тривалому збереженні в організмі внаслідок його персистенції сприяє подальшому пригніченню імунітету, особливо його клітинної ланки, і в той же час нерідко обумовлює підвищення алергічного настрою організму у зв'язку з активацією В-клітинної ланки імунітету (Фролов А.Ф., 1994; 2000). Відомо, що у хворих з частими рецидивами герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ як першого, так і другого типів, імунокорекція за допомогою імуноактивних препаратів, які містять баластні білки (тактивін, тималін), нерідко викликають алергічні реакції, і тому при імунокорекції та імунореабілітації таких хворих доцільне використання синтетичних препаратів (тимогену, імунофану, поліоксидонію), в яких баластні білки та інші потенційно алергічні речовини відсутні (Кузнецова Л.В., Фролов В.М., 2006).

При проведенні епідеміологічних та імунологічних досліджень стосовно розповсюдженості та імунного статусу хворих на СХВ виявилось, що максимально виражені зміни з боку імунограм реєструвалися в осіб, що працюють на підприємствах із значними професійними шкідливостями (гірновугільна, металургійна, хімічна та коксохімічна промисловість) або проживають в екологічно несприятливих зонах поблизу таких підприємств, які є джерелами екологічного забруднення довкілля (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998). У таких хворих на СХВ разом з вищезгаданими клінічними проявами, відмічалось суттєве почастищення алергічних захворювань, таких як бронхіальна астма, алергодерматози, в тому числі контактний алергічний дерматит, полінози, алергічні синусити і ін. Зміни імунологічних показників при цьому виявлялися підвищенням спонтанної і антигеніндукованої проліферації лімфоцитів і зниженням відповіді та мітогени (ФГА).

Типові імунологічні зміни у хворих на СХВ, за нашими даними, характеризувалися суттєвими зсувами з боку показників як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді. Вони характеризувалися Т-лімфопенією різного ступеня вираження та дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який характеризувався різноманітними змінами абсолютної та відносної кількості клітин з Т-хелперною та Т-супресорною активністю. Показово, що у хворих на СХВ з наявністю алергічних провів зсуви імунологічних показників виявлялися суттєвим зниженням кількості Т-супресорів (CD8) та водночас активацією В-клітинної ланки імунітету. Зміни з боку формули периферійної крові в таких хворих нерідко характеризувалися лейкопенією, лімфопенією або навпаки помірним лімфоцитозом. З Т-клітинних показників імунітету у хворих на СХВ з наявністю алергічних реакцій закономірно відмічалось пониження рівня Т-клітин, при чому водночас реєструвався чітко виражений дисбаланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів, тобто CD4 і Т-супресорів/кілерів, тобто CD8), внаслідок чого імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), який віддзеркалює співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів (Th/Ts), змінювався різнонаправлено, однак у хворих з наявністю алергічної патології у більшості випадків мало місце підвищення індексу CD4/CD8. В осіб із СХВ мали місце зростання концентрації ЦІК у сироватці крові, дисімуноглобулінемія, підвищення метаболічної активності моноцитів (у 40% з числа обстежених) і/чи зниження її (у 20%) (Драннік Г.М., 1999).

При проведенні епідеміологічних та клініко-імунологічних досліджень стосовно розповсюдженості СХВ в екологічно несприятливих регіонах України з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами або радіонуклідами (внаслідок Чорнобильської ка-

тастрофи). Було встановлено, що поряд з СХВ серед мешканців України нерідко зустрічається також синдром підвищеної стомлюваності (СПС). Вперше СПС був виявлений на базі лабораторії клінічної імунології Інституту неврології і нефрології АМН України при обстеженні 1030 практично здорових осіб, які постійно мешкали в м. Києві та Київській області та працювали на різних промислових підприємствах (*Возіанов А.Ф., Драннік Г.М. та співав., 1991*). Через 3 роки після аварії на Чорнобильській АЕС було встановлено, що у значної кількості мешканців Київської області та м. Києва (710 осіб, тобто 69%) в умовах помірно виражених професійних шкідливостей (виробництво антибіотиків та інших лікарських препаратів, електрогазозварювання та інш.) має місце збільшення частоти ГРВІ загострень хронічної супутньої патології ЛОР-органів, хронічних неспецифічних захворювань верхніх дихальних шляхів, серцево-судинної патології на тлі зниження працездатності, підвищеної стомлюваності, немотивованої тривоги, погіршеної пам'яті, першіння та болю у горлі, періодично виникаючого субфебрилітету (*Возіанов А.Ф. та співав., 1991; Драннік Г.М., 1999*). Цей патологічний симптомокомплекс отримав назву СПС. Встановлено, що СПС являє собою початкову стадію розвитку СХВ (*Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998*).

Проводячи зіставлення клінічної картини і особливостей змін імунітету при СПС, було виділено три стадії, які характеризують різні клініко-імунологічні особливості в обстежених осіб: I – стадія компенсації, при якій на імунограмах в динаміці визначається велика амплітуда коливань імунологічних показників, у той час, як ознаки клінічно маніфестної патології ще не виявляються, тобто має місце стан передхвороби; II – стадія субкомпенсації, коли на імунограмах реєструється зниження функціональної активності одних і активізація інших популяцій імунокомпетентних клітин (наприклад, CD4⁺- та CD8⁺-лімфоцитів, регуляторний дисбаланс, який зокрема характеризується змінами коефіцієнту CD4/CD8, тобто імунорегуляторного індексу), а в клінічному плані характеризується частішими епізодами ГРВІ, загостренням хронічних осередків інфекції, особливо хронічного тонзиліту, синуїтів та інш.; III – стадія декомпенсації, при якій на імунограмах у динаміці виявляється виражена депресія Т-ланки імунної відповіді, в той час, як В-ланка системи імунітету може бути активована або також пригнічена; в клінічному плані при III стадії СПС вторинна імунологічна недостатність проявляється конкретно нозологічною патологією у вигляді хронічних рецидивуючих бактеріальних і вірусних інфекцій, а також аутоімунних процесів (*Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998; Драннік Г.М., 1999*).

Оскільки СПС, на нашу думку, є початковою стадією СХВ, відповідно до виділених стадій нами були розроблені і запропоновані наступні лікувально-профілактичні заходи: у I стадії СПС необхідний пролонгований імуномоніторинг, санація осередків хронічної інфекції, оптимізація режиму праці і відпочинку, елімінація чинників, що негативно впливають на імунну систему; у II стадії додатково також призначення рослинних адаптогенів (ціленаправленої фітотерапії), вітамінотерапії, призначення препаратів, стимулюючих продукцію ендogenous інтерферону (інтерферогени), зокрема циклоферону. У III стадії СПС проводиться разом з етіопатогенетичним лікуванням хронічної патології, яка сприяє пригніченню імунітету, також проведення корекції вторинного імунодефіциту за допомогою імуномодуляторів – тимоміметиків, інтерферонів, імунопептидів кістковомозкового походження і ін.

Останніми роками зростає роль динамічного імуномоніторингу за особами, що знаходяться під пролонгованою дією малих доз іонізуючого випромінювання, особливо за тими, у яких є доклінічні симптоми СПС. Цей контингент відноситься до числа тих, які повинні бути під постійним контролем клінічного імунолога і у яким необхідне проведення імунореабілітаційних заходів. Отже, на нашу думку, СПС широко поширений як в регіонах з високим рівнем хімічних забруднень навколишнього середовища, так і серед осіб, що піддалися дії радіаційного чинника низької інтенсивності. Враховуючи клініко-імунологічну картину СПС, ми вважаємо, що його можливо розглядати як передстадію СХВ (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998; Драннік Г.М., 1999).

В даний час відомо, що СХВ реєструється переважно в екологічно несприятливих регіонах, з високим рівнем забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами або з підвищеним рівнем радіації. Ці чинники негативно впливають на стан імунної системи, послаблюють її (ми вважаємо, що саме цей етап клінічно протікає як синдром підвищеної стомлюваності – СПС), що сприяє активації латентних вірусів, виникненню персистуючої вірусної інфекції з ураженням ЦНС, переважно скронелімбічної області. Захворювання може виникнути як у дуже молодих, так і у дуже літніх людей, проте найчастіше воно спостерігається у 20 – 40 літніх і суттєво частіше зустрічається у жінок. Є дані, що вчителі і лікарі схильні до захворювання більшою мірою. Достовірних даних про частоту виникнення СХВ поки немає. У Великобританії даний показник імовірно складає 1 випадок на 1000 чоловік, в США – 98 – 267 випадків на 100 000 чоловік.

У розвитку у відповідь реакцій організму на стресові дії, особливо при дії інтенсивних і тривалих чинників, ведуча роль належить нервовій, гіпоталамо-гіпофізарній-наднирковозалозистій і імунній системам,

гнучка взаємодія між якими і їх стійке функціонування визначають резистентність організму в цілому до психоемоційних перевантажень і дії різноманітних чинників зовнішнього середовища. Мабуть, порушення взаємодії між нервовою, імунною і ендокринною системами виконує найважливішу роль в розвитку і прогресуванні СХВ (Александровский Ю.А., Чехонин В.П., 2005).

Як вже вказувалося, стосовно проблеми етіопатогенезу СХУ існують різні точки зору. Найбільш обгрунтованою в даний час може вважатися теорія реактивації персистуючої вірусної інфекції, причому в якості етіологічного агента СХВ вказують на герпесвіруси (Herpesviridae), особливо на лімфотропний вірус Epstein-Barr (Драннік Г.М., Фролов В.М., 1998; 2000; 2006).

Вважають, що в осіб з генетичною схильністю, під впливом зовнішніх чинників (радіаційного, токсичного, психогенного і їх поєднання) виникає депресія імунної системи, на фоні якої активуються вірусні агенти (наприклад, віруси герпесу). Ці віруси разом з імунними розладами обумовлюють запуск нейроімунних механізмів, що призводить до дисрегуляції ЦНС і розвитку у хворих СХВ клінічно маніфестних нейропсихічних порушень.

Відомо, що всі представники сімейства Herpesviridae характеризуються чітко вираженим імуносупресивним ефектом, пригнічують клітинні реакції імунітету, утворюють інфекційні ЦІК, тривало циркулюючи в кровотоці і завдаючи пошкоджуючу дію на різні тканини і органи, особливе ЦНС і імунно-компетентні клітини, а також сприяють активації імунотоксичних і аутоалергічних реакцій (Фролов А.Ф., 1994; 1996).

Вірус Epstein-Barr інфікує в економічно розвинених країнах (де регулярно проводиться вірусологічний моніторинг) 75 – 80% всього населення, чому сприяє високий вміст вірусу в слині і ефективна реалізація повітряно-краплинного шляху передачі інфекції. Для цього збудника, також як і для інших представників сімейства Herpesviridae, характерна здібність до персистенції в організмі людини, з формуванням латентного і трансформаційного типу інфекційного процесу, причому вірус Epstein-Barr вражає переважно В-лімфоцити, і субпопуляцію Т-хелперів і макрофаги.

Відома хронічна активна вірусна інфекція, етіологічним чинником якої є вірус Epstein-Barr, яка клінічно виявляється лихоманкою, лімфаденопатією, спленомегалією, інтерстиціальною пневмонією і високими титрами антитіл до вірусу Epstein-Barr, які досягають по відношенню до антигену вірусного капсиду 163840 од. Таким чином, клінічні прояви хронічної інфекції Epstein-Barr до певної міри нагадують прояви СХВ.

Латентна трансформуюча інфекція, пов'язана з персистенцією вірусу Epstein-Barr в лімфоцитах і макрофагах, характеризується інтеграцією вірусної ДНК в геном цих імунокомпетентних клітин, що і є одним з основних механізмів персистенції цього вірусного агента. При інфікуванні імунокомпетентних клітин (лімфоцитів і макрофагів) персистуючими вірусами виникає дезорганізація кооперативних взаємодій окремих ланок імунної системи організму. Розвиток хронічного патологічного процесу відбувається як унаслідок фіксації в тканинах макромолекулярних імунних комплексів, які містять персистуючий вірус, так і при активації цих вірусних агентів.

Як чинники активації герпес-вірусів встановлений розвиток імуносупресії різного генезу, суперінфекції іншими вірусами (зокрема, вірусами грипу типу А і В), виникнення психоемоційного стресу. У клінічному плані наявність у хворих СХВ активної вірусної інфекції підтверджується симптомами, властивими інфекційній патології (лихоманка, міалгія, артралгія, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, селезінки, періодично виникаючі озноби, зниження апетиту). У патогенезі СХВ разом з хронічною інфекцією і пов'язаною з нею інтоксикацією важливе значення надається також генетичній схильності, яка може бути пов'язана з дефектами з боку імунної системи і чинників природної антиінфекційної резистентності. Проте ця проблема потребує подальшого вивчення і конкретизації.

Раніше нами показано, що висока частота виникнення СПВ характерна не тільки для м. Києва, але і для областей України з підвищеним у результаті Чорнобильської катастрофи рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища. Можна вважати, що радіонукліди при тривалому надходженні в організм навіть у невеликих дозах приводять до дисфункції імунної системи, що сприяє реактивації персистуючих вірусних агентів з подальшим можливим розвитком у частини осіб СХВ.

Нерідко СХВ спостерігається серед осіб, переселених із зон з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища (особливо серед дітей), а також серед жителів індустріального регіону Донбасу, які проживають у безпосередній близькості до джерел екологічних забруднень атмосферного повітря – металургійних комбінатів, хімічних і коксохімічних заводів, вугільних териконів, які постійно горять.

Таким чином, в Україні висока частота виникнення СХВ відмічається в зонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища викидами і відходами підприємств хімічної, коксохімічної, гірновугільної і металургійної промисловості, а також у зонах з високим рівнем

радіації, які потерпіли унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. При цьому простежується чіткий взаємозв'язок між рівнем екологічних забруднень зовнішнього середовища викидами великих підприємств металургійної, хімічної, гірновугільної промисловості, станом імунітету у населення, особливо дитячого, і рівнем захворюваності СХВ.

Спеціальні дослідження, проведені нами в Донбасі, дозволили виявити високу частоту СХВ серед дітей і підлітків, евакуйованих із зон з несприятливою радіаційною обстановкою, а також серед осіб, постійно проживаючих поблизу джерел екологічних забруднень – крупних теплоелектроцентралей, коксохімзаводів, підприємств металургійної і гірновугільної промисловості. При проведенні імунологічного моніторингу в групах осіб з вторинними імунodefіцитними станами нами постійно виявляються пацієнти, які страждають СХВ як серед дорослих, так і серед дітей, що проживають в регіоні Донбасу, а також евакуйованих з районів з несприятливою радіоекологічною обстановкою Житомирської і Чернігівської областей України.

Початок клінічних проявів СХВ, як правило, пов'язаний з перенесеним „простудним” захворюванням – грипом, ангіною, аденовірусною інфекцією і ін., рідше – психоемоційним стресом. Мабуть, для запуску патогенетичних механізмів необхідний послаблюючий вплив інфекційного агента на імунну систему. Тому перший час хворі СХВ розцінюються як особи, що страждають постінфекційною астеною, ним призначається так зване „загальнозміцнююче лікування”.

Проте проходить два тижні, потім місяць, стан хворого не поліпшується, посилюється слабкість, стомлюваність, зберігається субфебрилітет. У недостатньо уважного лікаря такі хворі викликають роздратування, підозру в симуляції. Досвідченіший клініцист знаходить збільшені і болючі лімфовузли, переконується у наявності лихоманки і намагається провести діагностику хронічних інфекцій – токсоплазмозу, бруцельозу, туберкульозу, СНІДу або віднести відмічену симптоматику на рахунок загострення хронічного тонзиліту. Легші випадки СХВ (на етапі синдрому підвищеної стомлюваності) залишаються звичайно нерозпізнаними, при важчому перебігу захворювання після численних консультацій різних фахівців встановлюють, звичайно, діагноз хронічного сепсису, гарячкового стану неясної етіології і т.д.

У клінічному плані постійними симптомами СХВ є виражена втома і м'язова слабкість, що не проходить після нічного сну, нерідко труднощі засипання, поверхневий сон з кошмарними сновидіннями. Характерна мінливість настрою протягом дня під впливом самих незначних психогенних чинників і періодично виникаючий стан депресії. При цьому хворі відчують необхідність усамітнитися, у них виникає відчуття

пригніченості, іноді навіть безвихідності, небажання взагалі що-небудь робити. Таким чином, частина симптомів СХВ властива інфекційним захворюванням (лихоманка, генералізована лімфаденопатія, спленомегалія, міалгії, артралгії і ін.); інша ж частина – пограничними нервово-психічним станам (безпричинна стомлюваність, розлад сну, депресія, зниження пам'яті, м'язова слабкість, часті зміни настрою і ін.).

Виникнення депресії у хворих СХВ може провокуватися стресовими ситуаціями на роботі і в побуті, різними виробничими складнощами. При цьому у пацієнтів виникає яскраво виражений астеничний або астено-депресивний синдром, що проявляється вираженою загальною слабкістю, дратівливістю, емоційною лабільністю, нетерпимістю до оточуючих. У денний час (на роботі) такі хворі часто вступають в конфліктні ситуації, ініціаторами яких самі найчастіше і є. Напади бурхливо вираженої люті (крики, сльози, гучні ридання і інша демонстративна поведінка з елементами агресії) у них змінюються похмурою задумливістю, неприйняттям навколишніх осіб, які починають їх „нестерпно дратувати”. Показово, що особи, які страждають СХВ, усвідомлюють неприпустимість своєї поведінки, але, як вони одностайно відзначають, „нічого з собою поробити не можуть”.

Удома (після роботи), особливо до 17 – 18 годин, багато пацієнтів відчувають таку сильну слабкість, що, за їх словами, не „можуть поворушити ні рукою, ні ногою”, „не в змозі себе примусити нічого робити”. Вони байдуже лежать на дивані, але не можуть нерідко і заснути, розуміють, що повинні зробити потрібні для них дії (піти в магазин за продуктами, в домоуправління за довідкою і т.д.), але це вище за їх сили. Таким чином, при СХВ відмічається різко виражене зниження психічної енергії.

З інших симптомів, які часто зустрічаються при СХВ, слід виділити дифузний біль у м'язах тулуба і кінцівок. Цей біль не носить інтенсивного характеру; частіше він тупий, ниючий або тягнучий, практично постійний, що створює явище дискомфорту. „Все тіло болить” – звична заява хворого СХВ. Майже всі пацієнти відзначають час від часу озноб і наявність субфебрилітету ($37,5 - 37,8^{\circ}\text{C}$), які зберігається впродовж місяців. Разом з міалгіями при СХВ нерідко відмічаються і артралгії – це звичайно біль у великих суглобах, який носить постійний ниючий характер.

Для хворих СХВ, особливо осіб молодого віку, характерна наявність частих респіраторних вірусних інфекцій, повторних ангін; при детальному огляді ЛОР-фахівця у них нерідко виявляється хронічний тонзиліт, проте і санація піднебінних мигдалин не забезпечує поліпшення стану пацієнтів, субфебрилітет і слабкість зберігаються.

З об'єктивних клінічних ознак СХВ слід виділити перш за все збільшення, чутливість або легку болючість деяких груп лімфатичних вузлів, перш за все задньошийних, потім передньошийних і кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова). Рідше збільшені і болючі пахвові лімфовузли, ще рідше – пахові. Лімфатичні вузли помірно ущільнені, не спаяні з навколишніми тканинами, легко перекочуються під пальцями. Збільшення їх ніколи не буває надмірним, а болючість – інтенсивною. Деякі пацієнти відзначають і самостійну помірну болючість шиї в області передньо- і задньошийних лімфовузлів. У таких хворих СХВ збільшення лімфатичних вузлів, як правило, більш значне (до 1,5 – 2 см в діаметрі), озноби і лихоманка – більш виражені. За нашими спостереженнями, у хворих при СХВ нерідко збільшується селезінка, вона м'яка, еластична, чутлива або помірно хвороблива при пальпації.

Печінка звичайно визначається по краю ребрової дуги або виступає на 1 – 2 см з підребер'я. Іноді має місце розбіжність між даними ультразвукової діагностики про розміри селезінки і результатами пальпаторного дослідження: мабуть, як і при деяких інших вірусних інфекціях, селезінка як би розпластується і стає в положенні на правому боці доступна пальпації. В інших випадках збільшення селезінки при СХВ підтверджується і даними УЗД.

Наявність лімфаденопатії, збільшення селезінки разом з постійним підвищенням температури поза сумнівом свідчать про інфекційний характер даного синдрому, оскільки це типові ознаки хронічної персистенції збудника. У клінічному плані саме ці ознаки дозволяють відрізнити СХВ від звичної астенії, яка може виникати після перенесених респіраторних вірусних інфекцій (так званої постінфекційної астенії). Хворі СХВ, особливо жінки, нерідко мають характерний вигляд – це особи астеничного типу статури, з блідими шкірними покривами, тонкими кінцівками, хронічними захворюваннями органів травлення (гіпоцидний гастрит, гастроптоз, хронічний коліт, панкреатит). Втім, це не відноситься до групи ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, де до виїзду в зону Чорнобиля переважали сильні здорові молоді чоловіки.

Слід ще раз підкреслити, що початок захворювання в більшості випадків пов'язується з перенесеною респіраторною вірусною інфекцією, яка як би дає поштовх до розвитку симптомів астенії. Саме тому з самого початку вивчення синдрому він описувався як постінфекційний – „the post-infectious chronic fatigue syndrome”. У частини осіб, які страждають СХВ, відмічається також істотне схуднення (від 2 – 3 кг у осіб з невеликою масою тіла до 10 – 12 кг у пацієнтів з початковою високою масою), колір шкіри звичайно блідий, тургор знижений, вона схильна до швидкого в'янення. У хворих СХВ виявляються чітко виражені порушення

імуного гомеостазу у вигляді Т-лімфопенії, вираженого зниження функціональної активності Т-клітин, зменшення числа циркулюючих Т-хелперів (в середньому в 2,3 – 3 рази) і Т-супресорів (у 1,5 – 1,8 рази). Імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори істотно знижується, що свідчить про формування відносного супресорного варіанту імунодефіциту. Для СХВ характерне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, особливо фази перетравлення, зниження концентрації Ig В у сироватці в 1,6 – 2,2 рази і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів. У частини пацієнтів СХВ ми відзначали також істотне зниження рівня Ig А в крові.

Досить часто у хворих на СХВ відмічається підвищений рівень Ig Е в сироватці, клінічно саме у цих пацієнтів, як правило, відмічаються ті або інші прояви алергії – харчової, медикаментозної, полінози і т.д., що ми вже підкреслювали вище.

Таким чином, імунологічні порушення вельми характерні для осіб, які страждають СХВ. Прояви дисфункції імунної системи при даному синдромі виражаються також в пониженні цитолітичної активності природних кілерів (NK-клітин) і зменшенні їх кількості, підвищенні рівнів інтерлейкінів 1-альфа, 2 і 6; змінах числа і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів. Є дані, що свідчать про зниження у хворих СХВ синтезу Ig G і його підкласів і підвищенні рівня ЦІК.

Багато дослідників відзначають розвиток при СХВ лімфопенії, різке пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, що виражається як в зниженні числа фагоцитуючих клітин, так і в пригніченні фази перетравлення, тобто зменшенні здібності до завершеного фагоцитозу.

У спеціально проведеному дослідженні при СХВ виявлене достовірне зниження як абсолютної кількості NK-клітин, так і їх функціональної активності, а також концентрації сироваткового альфа-інтерферону; наголошувався дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення, зниження концентрації Ig G (*Драннік Г.М. та співавт., 2002*). Автори підкреслюють, що ними вперше знайдений своєрідний дефект у системі природної цитотоксичності, що не відзначається при інших захворюваннях, зокрема, церебральному арахноїдіті і рецидивуючій герпетичній інфекції з місцевою локалізацією (на шкірі і слизовій статевих органів). Суть цього дефекту полягає в дисфункції NK-клітин у поєднанні з дефіцитом альфа-інтерферону (α -ІФН).

Відомо, що дефіцит α -ІФН при вірусних інфекціях може компенсуватися гіперпродукцією гамма-інтерферону, що нерідко призводить до формування аутоімунних реакцій, зокрема, гіперекспресії антигенів HLA на імунокомпетентних клітинах і неадекватній експресії цих ан-

тигенів на клітинах, які не володіють імунною компетентністю. Отже, особливості зрушень імунного гомеостазу при СХВ можуть сприяти розвитку аутоімунної патології, у зв'язку з чим постає питання проведення у даних хворих раціональної імунокорекції в поєднанні з призначенням противірусних препаратів і засобів, які нормалізують стан ЦНС.

За нашими даними, принципово виявлені імунні зрушення у хворих СХВ характеризуються стійкою Т-лімфопенією (зниженням тотальної популяції Т-клітин), дисбалансом складу субпопуляції Т-лімфоцитів, частіше за типом відносної гіперсупресії (близько 75% обстежених), рідко за типом гіпосупресії (15 – 20% в різних вікових і професійних групах). Для осіб з гіпосупресорним варіантом вторинної імунологічної недостатності (підвищення коефіцієнту CD4/CD8 до 3,0 і вище) нерідко характерне також підвищення рівня Ig, а в клінічному плані – схильність до наявності алергічної патології. При відносному гіперсупресорному варіанті вторинного імунodefіциту часто спостерігаються повторні ангіни, рецидивуючий бронхіт, формування хронічного тонзиліту. Для пацієнтів цієї групи можна вважати характерним зниження рівня Ig G в 1,5 – 1,8 рази при різноспрямованих змінах вмісту Ig M і Ig A.

У клінічному аспекті діагностика СХВ здійснюється з урахуванням наступних критеріїв (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998; Драннік Г.М., 1999):

- початок захворювання безпосередньо вслід за епізодом грипу, аденовірусної інфекції або ГРВІ неуточненої етіології;
- наявність ознобу або позноблювання; субфебрилітету, який тривало зберігається або періодично виникає, вираженої загальної слабкості, нездужання, вираженої втоми, які тривало зберігаються (6 місяців та більше) і не проходять після нічного відпочинку та відпустки;
- поганий поверхневий сон, утруднення засипання, раннє прокидання, наявність жахливих сновидінь, збереження відчуття розбитості у всьому тілі після нічного сну;
- постійна загальна слабкість і емоційна нестабільність, бажання прилягти і відпочити в денний час;
- низький емоційний тонус, поганий нестійкий настрій, підвищена дратівливість, з періодичним виникненням депресії, частіше у вигляді астено-депресивного синдрому;
- збільшення і чутливість деяких груп лімфовузлів, в першу чергу передньо- і задньошийних, кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова); розвиток спленомегалії, як прояв хронічної персистуючої інфекції;

- наявність дифузних міалгій і артралгій;
- часті повторні ГРВІ, ангіни, бронхіти і інші „простудні” захворювання;
- біль і першіння в горлі внаслідок наявності хронічного неексудативного фарингіту (гранулематозного, потім – атрофічного);
- підвищена фізична стомлюваність з подальшим тривалим (більше 24 годин) збереженням втоми, навіть при незначному навантаженні;
- зниження пам’яті на текучі події, нездатність до концентрації уваги, поступове зниження інтелекту, що відмічають і самі хворі;
- мешкання в екологічно несприятливих регіонах з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами, зокрема відходами хімічного, коксохімічного виробництва, металургійних комбінатів, викидами великих теплоелектростанцій, наявність контакту з пестицидами і отрутохімікатами, перебування в зонах з несприятливою радіаційною обстановкою.

До діагностичних критеріїв, які виключають СХВ, відносяться:

- ятрогенні причини;
- наявність злоякісних новоутворень;
- проведення хіміотерапії;
- психічні порушення;
- зловживання алкоголем;
- хронічні інфекційні хвороби (туберкульоз, токсоплазмоз, бруцельоз, СНІД та інш.)
- патологічне ожиріння.

При підозрі на наявність СХВ необхідно провести імунологічне дослідження, яке повинне включати принаймні наступні параметри:

- загальний вміст у периферійній крові Т-лімфоцитів (CD3+), їх основних субпопуляцій – Т-хелперів/індукторів (CD4) і Т-супресорів/кілерів (CD8) з обчисленням імунорегуляторного індексу CD4/CD8;
- рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів – Ig A, Ig M, Ig G; при необхідності (схильність до алергічних реакцій) також Ig E;
- фагоцитарну активність нейтрофілоцитів (ФАН) та моноцитів (ФАМ) периферичної крові з обов’язковим дослідженням показника завершеності фагоцитозу (індекс перетравлення – ІП), оскільки при СХВ страждає, головним чином, фаза перетравлення мікроорганізмів фагоцитами;

- концентрацію ЦІК у сироватці крові, зокрема вміст найбільш патогенних середньо- (11S - 19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів, за рахунок яких переважно підвищується рівень ЦІК при СХВ.

Характерним для СХВ вважається зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), а також числа циркулюючих Т-хелперів (CD4+), дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення із зниженням у більшості обстежених коефіцієнта CD4/CD8 до 1,5 і нижче (Фролов В.М., Драннік Г.М., 1998). Виключенням є 20 – 25% хворих на СХВ, у яких є відносний гіпосупресорний варіант вторинного імунodefіциту, що виявляється підвищенням коефіцієнту CD4/CD8 (до 3,0 і вище). У цих хворих, як правило, підвищений рівень Ig E і нерідко відмічаються алергічні реакції (харчова і медикаментозна алергія). При виявленні імунodefіцитного стану у хворого з підозрою на СХВ бажано досліджувати рівень альфа-інтерферону в сироватці крові і функціональну активність НК-клітин. Корисно також визначити рівень протигерпетичних анти-тіл та анти-тіл до вірусу Epstein-Barr за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) або радіоімунним методом.

Таким чином, в якості лабораторних показників, які підтверджують діагноз СХВ, використовуються дані імунологічного обстеження хворих (Т-лімфопенія, порушення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофілоцитів, пониження рівня Ig G), а також результати ІФА (наявність анти-тіл до ВПГ та вірусу Epstein-Barr досить високій концентрації). Саме виявлення високих титрів анти-тіл до ВПГ та вірусу Epstein-Barr дозволяє ряду дослідників висказати думку про етіологічну роль даного збудника при СХВ або, принаймні, участі його в патогенезі цього синдрому. Ми розділяємо цю точку зору багатьох авторів.

З урахуванням поліморфності клініки СХВ і недостатньої специфічності його симптоматики необхідно здійснювати диференційний діагноз даного патологічного стану з низкою хронічних інфекцій (СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, хроніосепсис, цитомегаловірусна інфекція), інфекційним мононуклеозом, саркоїдозом, лімфогранулематозом, лімфомами, хронічною променевою хворобою, колагенозами (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), церебральним арахноїдитом, хронічним алкоголізмом і наркоманією, отруєннями малими дозами важких металів і деякими іншими патологічними станами, при яких можуть бути симптоми хронічної втоми та (або) лімфоаденопатії.

Важливо, що без раціонального лікування СХВ нерідко набуває тенденцію до прогресування і може призводити до втрати працездатності хворих. Описані і випадки спонтанного одужання при СХВ, проте вони,

як правило, пов'язані з істотним поліпшенням умов мешкання хворих, переїздом з екологічно забруднених зон в сприятливу, порівняно чисту місцевість, тривалим повноцінним відпочинком і раціональним харчуванням. У більшості ж випадків СХВ зберігається впродовж ряду років і істотно посилює нервово-психічний стан хворих, особливе у зв'язку з безуспішністю лікування, яке проводиться, і суперечністю думок лікарів з приводу діагнозу захворювання. Багато пацієнтів емоційно страждають від того, що лікарі не вірять їм про існування таких обтяжливих відчуттів, або ж в кращому разі ставлять діагноз неврозу, не призначаючи раціональної терапії, оскільки не знають про існування СХВ, опису якого, звичайно ж немає у вузівських підручниках.

Лікування СХВ повинне бути направлене на підвищення адаптаційних можливостей організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища і емоційного стресу, стимуляцію природної антиінфекційної резистентності і імунітету. Показане призначення адаптогенів, деяких противірусних засобів (інтерферонів та індукторів інтерферогенезу); рекомендуються немедикаментозні методи лікування (акупунктура, дієтотерапія, раціональна психотерапія). З урахуванням виявлених порушень з боку нервової системи і імунного гомеостазу у хворих СХВ закономірно встає питання про доцільність одночасного проведення лікування психотропними препаратами і імунокоригуючих заходів, тобто про імунологічну реабілітацію даних пацієнтів. У цьому плані вважається, що терапія СХВ, яка проводиться, повинна бути направлена на посилення опірності організму населення з дезадаптаційними розладами до стресу і інших несприятливих чинників зовнішнього середовища, що забезпечується призначенням малих доз психотропних препаратів, застосуванням акупунктури, мануальної і дієтичної терапії. Показано поєднання цих неспецифічних засобів із імунотерапією відносно латентної вірусної інфекції.

В якості імунокоректорів при СХВ було запропоноване застосування створених в Інституті імунології МОЗ РФ нових препаратів – кемантану і бромантану, які активують енергетичні здібності організму і одночасно володіють противірусною і нейроімунорегуляторною активністю. Противірусна дія кемантану і бромантану обумовлена як їх мембранотропною активністю, так і імуномодулюючими властивостями; відмічається, що ці препарати значно покращують емоційний і фізичний стан пацієнтів (*Арцимович Н.Г., 1996*). Відмічається, що кемантан і бромантан володіють одночасно нейротропною, імуномодулюючою і противірусною дією. Механізм нейротропного впливу цих препаратів пов'язаний із стимуляцією центральних дофамінергічних систем. Імунотропна активність кемантану і бромантану полягає в регуляції клі-

тинної опосередкованої і гуморальної відповіді, стимуляції ефекторної і обмеженні супресорної функції Т-лімфоцитів, прискоренні дозрівання попередників Т-клітин в зрілі, активні клітини, посилення міграції попередників В-лімфоцитів у селезінку і підвищення функціональної активності антитілопродукуючих клітин селезінки (Арцимович Н.Г. та співавт., 1997).

Підкреслюється, що при виборі імунотуляторів у терапії імунологічної недостатності при СХВ особливу увагу необхідно приділяти причинам, які обумовлюють порушення імунологічних показників і контролю психофізичного статусу пацієнтів. Так, якщо порушення функціональної активності імунної системи відбувається на фоні депресії, тривалих фізичних перевантажень і поєднується з глибокою м'язовою або розумовою втомою, доцільне призначення бромантану. При зниженні імунологічних показників унаслідок променевої терапії, вікових змін, а також у хворих з підвищеною збудливістю показаний кемантан (Арцимович Н.Г. та співавт., 1997).

Є дані про позитивний вплив рослинних препаратів з адаптогенною дією на показники імунітету і загальний стан хворих СХВ. Так, призначення біологічно активної добавки Una de Gato, що представляє з себе екстракт кори дикорослої лози *Uncaria Tomentosa* (котячий кіготь), що виростає в тропічних вологих лісах Південної Америки, сприяє зменшенню у хворих СХВ відчуття втоми, поліпшенню сну, підвищенню працездатності. Цей препарат робить також позитивний вплив на стан імунної системи, зокрема, сприяє нормалізації числа Т-лімфоцитів і співвідношення між їх окремими субпопуляціями, зростанню концентрації Ig G і зниженню рівня ЦІК (Драннік Г.М., Фролов В.М., 1999; 2001). Такий препарат під фірмовою назвою „Манакс” зареєстрований Фармкомітетом України.

Розроблений комплекс препаратів з адаптогенною і імунотулюючою діями, що здійснює сприятливий вплив на стан хворих СХВ і сприяє ліквідації імунних порушень у пацієнтів з даним синдромом. В основу даного комплексу встановлена індивідуально підібрана сорбційна детоксикація із застосуванням сучасних фітосорбентів. Ці препарати створені на основі кремнеземних ентеросорбентів (типу полісорбу і сіларду) з надзвичайно високим рівнем сорбційної активності, які сприяють виведенню з організму хворих СХВ середньомолекулярних пептидів і інших токсичних субстанцій, які відносяться до так званих „середніх молекул” і таким чином ліквідують стан „метаболічної” інтоксикації.

Експериментальні дані і результати, клініко-лабораторних спостережень показують, що для успішної реалізації дії адаптогенних препаратів і імунотуляторів абсолютно необхідно спочатку ліквідувати

синдром ендогенної (метаболічної) інтоксикації (*Громашевська Л.Л., 2006*), зокрема, звільнити поверхневий рецепторний апарат імунокомпетентних клітин від блокуючих його імуних комплексів і інших токсичних агентів.

Надалі при лікуванні і медичній реабілітації хворих СХВ нами підбираються оптимальні дози імунокоректорів з обов'язковим визначенням чутливості до них імунокомпетентних клітин хворих у тестах *in vitro* (лімфоцитів в реакціях Е-розеткоутворення, макрофагів – в адгеренс-тесті). Разом з препаратами імунокоригуючої дії, нами призначаються адаптогенні препарати рослинного походження в індивідуально підібраних композиціях, основу яких звичайно складають екстракти коріння солодки, родіоли рожевої (золотого коріння) і ехінацеї пурпурної. Заставою успішного проведення лікування і імунореабілітації хворих СХВ є індивідуальний підбір препаратів і їх доз у загальній програмі терапії даного синдрому. Так, нами успішно використовується при лікуванні СХВ комплекс фітопрепаратів, що включає настойку ехінацеї пурпурової по 20-30 крапель 3 рази на добу усередину протягом 15 – 20 днів поспіль та додатково настойку родіоли рожевої по 15 крапель 3 рази на день за 15-20 хвилин до вживання їжі протягом 30-40 днів поспіль і відвар трави звіробою звичайного (10 : 200) по 50-60 мл 3 рази на день за 30 хвилин до вживання їжі у теплом вигляді протягом 30-40 днів поспіль (*Фролов В.М., Гарник Т.П., 2006*). При використанні даного комплексу фітопрепаратів з метою імунореабілітації у хворих на СХВ відмічено прискорення нормалізації клінічних показників та досягнення стійкої повноцінної ремісії. У патогенетичному плані використання даного фітокомплексу для лікування хворих на СХВ обумовлює ліквідацію метаболічних (нормалізація рівня „середніх молекул”) та імунологічних (нормалізація рівня циркулюючих імуних комплексів та їх фракційного складу) порушень, тобто сприяє відновленню імунологічного та метаболічного гомеостазу.

Оскільки, у хворих на СХВ часто зустрічаються алергічні реакції на тлі чітко вираженого імунодефіциту, для проведення імунокорекції та імунореабілітації осіб із такою патологією, ми успішно використовуємо деякі нові імуноактивні препарати, які стимулюють Т-клітинну ланку імунітету і фагоцитарні реакції, та водночас – не викликають загострення алергічної патології, та, навпаки, сприяють зниженню її розвитку в процесі лікування.

Одним з таких препаратів є поліоксидоній – новий імуномодуючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, який являє собою полімер N-окси 1,4-етилєнпіперазину і (N-карбоксіетил)-1,4-етилєнпіперазиновий бромід з молекулярною масою 100 КД. Він

відноситься до класу водорозчинних похідних гетероцепних аліфатичних поліамінів (Пинегин Б.В., 2004). Слід зазначити той факт, що даний клас сполук не має аналогів в світі як по структурі, так і властивостям. Основна фармакологічна дія поліоксидонія полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антитілоутворення і продукції цитокінів. Практично відразу після введення поліоксидонія відбувається різке посилення антиінфекційної резистентності організму. Препарат призначають при імунodefіцитних станах, зокрема асоційованих з вірусними, бактерійними і грибовими інфекціями (Дьяконова В.А., 2002). Поліоксидоній вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (крапельно) дорослим при гострих запальних процесах по 6 міліграм протягом 3-х днів, далі через день, всього 5 – 10 ін'єкцій; при хронічних захворюваннях в тій же дозі через день курсом в 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень – курсом в 10 ін'єкцій; дітям при гострих запальних захворюваннях – по 0,1 міліграм/кг маси тіла через день, при хронічних – по 0,1 – 0,15 міліграм/кг маси 2 рази на тиждень (на курс 7 – 10 ін'єкцій).

Слід зазначити, що поліоксидоній вперше застосований при лікуванні СХВ в якості імуномодулюючого препарату авторами (Кузнєцова Л.В., Фролов В.М., 2006), при чому було вивчено вплив даного препарату на різні показники імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Одержані за останні роки дані дозволили встановити позитивний вплив поліоксидонію на клітинні, гуморальні фактори імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Важливо, що поліоксидоній не тільки сприяє відновленню імунологічного гомеостазу у хворих на СХВ, та також володіє чітко вираженою детоксикуючою дією, зокрема зменшує вираження синдрому ендогенної „метаболічної” інтоксикації. Встановлено, що курсове призначення поліоксидонію, в тому числі у хворих на СХВ з підвищеним рівнем алергічної реактивності сприяє ліквідації Т-лімфопенії, відновленню субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, активує фагоцитарні реакції (як ФАН, так і ФАМ) при їх вихідно зниженому рівні, в тому числі прискорює фагоцитоз ЦІК, що обумовлює зниження кількості патогенних ЦІК у сироватці крові. Побічних реакцій на введення поліоксидонію, в тому числі алергічних, виявлено не було. Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати доцільним та перспективним використання поліоксидонію як основного імуномодулюючого препарату при проведенні імунокорекції та імунореабілітації хворих на СХВ.

Таким чином, СХВ – патологічний стан, який відносять до хвороб дезадаптації, що характеризується хронічно поточним астеничним або астенодепресивним синдромом, поєднується з чітко вираженою дис-

функцією імунної системи. В даний час ще залишається недостатньо ясним, чи є СХВ самостійним захворюванням, тобто достатньо чітко обкресленою нозологічною формою, або ж збірним поняттям, слідством гетерогенних дій на організм людини. СХВ дуже часто перебігає з наявністю алергічної патології, в тому числі медикаментозної, харчової та побутової алергії. При лікуванні таких хворих доцільно проводити імунокорекцію та імунореабілітацію з використанням фітопрепаратів та сучасних імуноактивних засобів, які не сприяють розвитку алергічних реакцій, а навпаки обумовлюють зниження їхньої вірогідності, зокрема поліоксидонію.

Основні напрями терапії СХВ можна сформулювати таким чином:

1. Повноцінна, збалансована по білках, вітамінах і мікроелементах (Zn, Se, Cu, Co) дієта.
2. Режим антигенного щадіння: гіпоалергенна дієта; санація вогнищ хронічних інфекції; відмова від проведення вакцинації під час проведення курсу комплексної терапії; відновлення мікробіоценозу шкіри, відкритих і закритих слизових оболонок.
3. Терапія антиоксидантами.
4. Імуномодуюча терапія.
5. Адекватна раціональна антибактеріальна, протівірусна, проти-грибкова терапія.

Принципи імунотропної (імуномодуючої) терапії СХВ (по точках додатку):

1. Відновлення Т-клітинного імунітету з використанням тимічних чинників (тактивін, тималін, тимоген, імунофан, гепон).
2. Відновлення інтерферонового статусу (віферон, лаферон).
3. Відновлення активності НК-клітин (імуномакс, гепон, лікопід, поліоксидоній).
4. Відновлення гуморального імунітету (мієлопід).

При виявленні у хворого з СХВ імунодефіциту лімфоцитарного типу призначають:

- 1) стимулятори синтезу ІЛ-2 (ізопрінозин, гропрінозин);
- 2) тимічні пептиди: старі (тималін, тактивін, тимоптин) і нові (задоксин, імунофан);
- 3) галавіт.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зниження вмісту CD3, CD4, CD25.
2. Зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8.
3. Зниження продукції ІЛ-2, гамма-інтерферону.
4. Збільшення продукції ІЛ-4, 5, 6.

При виявленні у хворого з СХВ імунodefіциту інтерферонового типу призначають:

- 1) інтерферони (віферон, лаферон);
- 2) індуктори ендogenous інтерферону і НК-клітин: акрідони (неовір, циклоферон); аміксин; антиагреганти (курантил); нові (з тривалим ефектом) – кагоцел.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зниження продукції альфа- і гамма-інтерферонів.
2. Зниження рівня CD4, CD16.
3. Зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8.
4. Збільшення продукції ІЛ-4, 5, 6.

При виявленні у хворого з СХВ імунodefіциту гуморального типу призначають специфічні імуноглобуліни: антигерпетичний (тип 1 або 2), антицитомегаловірусний, антихламідійний, а у разі невстановленого виду вірусної інфекції – нормальний людський.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зменшення кількості CD19.
2. Зниження рівнів специфічних IgM, IgG і нормалізація полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).
3. При серонегативній формі інфекції – нормалізація титрів IgA, IgM, IgG, зменшення рівня В-лімфоцитів і плазмоцитів, зниження рівня ЦІК і комплементу.

При виявленні у хворого з СХВ імунodefіциту фагоцитарного типу призначають:

- 1) поліоксидоній – 6 мг препарату перед ін'єкцією розчиняють в 1 - 1,5 мл фізіол. розчину, дист. воді або 0,25% розчину новокаїну, вводять в/м або підшкірно через день, курс – 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень курсом 10 - 15 ін'єкцій.
- 2) метілурацил – застосовується у пігулках по 0,5 г 3 рази на день протягом 3 - 4 тижнів або тривалішими курсами.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зниження фагоцитарного числа та індексу.
2. Зниження показника НСТ-тесту.

Етіотропна терапія – призначають препарати ацикловіру (зовіракс, гевіран, ацик, герпівір), валацикловір (вальтрекс), ганцикловір (цимевін), панцикловір (денавір), фамцикловір (фамвір). Препарати призначаються: 1) обов'язково – у період загострення (VHS-1, 2, 4, 6, CMV, EBV IgM+, DNA+); 2) бажано – при виявленні специфічних органних уражень при умові наростання концентрації специфічних IgG (VHS-1, 2, 4, 6, CMV, EBV) у динаміці; 3) як варіант – вірус-супресивної

терапії (підтримка ремісії) – у меншій дозі і протягом більш тривалого часу. При рецидивуванні у хворого ГРЗ, частих загостреннях хронічного бронхіту, інших інфекцій показана антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії, ефективними у відношенні внутрішньоклітинної інфекції: 1) макроліди (спірамідин, рокситромідин, кларитромідин, диритромідин, азитромідин, джозамідин, пристинамідин, міноциклін; 2) фторхінолони (2-го, 4-го покоління – «нереспіраторні»: ципрофлоксацин або гатифлоксацин).

Критерії ефективності терапії: обов'язково виявлення інфекції (наприклад Chl-IgM+, Chl-DNA+, зростання концентрації Chl-IgG у динаміці).

Клінічні ефекти терапії СХВ:

- 1) регресія проявів СХВ, регресія хронічної втоми, відновлення працездатності, розумових здібностей, пам'яті, поліпшення настрою;
- 2) регресія симптомів хронічної інтоксикації;
- 3) регресія ознак хронічного фарингіту і тонзиліту;
- 4) скорочення кількості ОРВІ з 15 - 24 на рік до 1 - 3 на рік;
- 5) зменшення епізодів VHS-1,2 з 15 - 24 на рік до 1 - 2 на рік.
- 6) елімінація EBV, CMV, NV-6, Chl (полімеразна ланцюгова реакція – додіагностичний рівень).

Прогноз при СХВ у більшості випадків сприятливий. Пацієнти в основному видужують протягом 2 - 4 років, проте повного відновлення фізичної активності не відбувається. Приблизно у 15 - 20% хворих відмічається прогресивне посилення симптоматики.

Як приклад імунодефіциту по Т-лімфоцитопенічному типу при хронічному вірусному захворюванні (Приклад 14) приводимо історію хвороби хворої О., 48 років, що знаходилася на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: Синдром хронічної втоми. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція з локалізацією у ділянці губ, ВПГ-1, загострення.

Приклад 14. Хвора О., 48 років, скаржиться на виражену втому впродовж останніх 6 місяців. В анамнезі у хворої часті стресові ситуації на роботі, хронічна рецидивуюча герпетична інфекція з висипаннями у ділянці губ. Останнє загострення спостерігалось після переохолодження 2 тижні тому, супроводжувалося посиленням загальної слабкості, «розбитості», депресії, що змусило хвору звернутися до психоневролога, що направив її до клінічного імунолога.

Заключення імунограми: Відносний ЦТЛ-цитоз. Підвищення поглинальної активності нейтрофілів (Фі, Фч), спонтанна бактерицидність (НСТ-тест сп.). Понижений функціональний резерв окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез.), підвищений вміст комплекменту.

Понижений відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів (CD-3 із зниженням імунорегуляторного індексу (ІРІ) убік Т-цитотоксичних лімфоцитів (хелперів) CD8. Підвищення рівня всіх класів імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), трохи підвищений вміст імунних комплексів (ЦІК).

Висновок: Ознаки формування імунодефіцитного стану по Т-клітинній ланці на фоні високого антигенного навантаження (активація фагоцитозу, підвищення вмісту імуноглобулінів).

Методом ІФА у хворої були визначені підвищені титри IgG HSV-1 1:550, IgM HSV-1 1:600, IgG CMV 1:550 (норма до 1:400).

Хворій поставлений діагноз: Синдром хронічної втоми. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція з локалізацією у ділянці губ, ВПГ-1, загострення. Імунодефіцит (D84.9), лімфоцитарний тип, хронічний перебіг, ІН-1, ФН II стадії.

Приклад 14. Імунограма пацієнтки О., 48 років. Діагноз: Синдром хронічної втоми. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція з локалізацією у ділянці губ, ВПГ-1, загострення. Імунодефіцитний стан по Т-клітинній ланці на фоні високого антигенного навантаження.

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		145		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,3		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		200		150 - 320 · 10 ⁹ /л			СЛП=21%	
ШОЕ		12		2 - 15 мм /год				
Лейкоцити		7,3		4 - 9 Г/л				
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80
64	1	63	6	0	7	19	2	
4570	70	4600	440		510	1390	150	
Імунолог. показники		Результат	Норма (ОД СІ)	Імунолог. Показники		Результат	Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3	%	46	50 - 80	Ig G		18,8	8,0-18,0 г\л	
	Абс. число	639	1000-2200					
Т- хелп. CD-4	%	28	33-46	Ig M		2,6	0,2-2,0 г\л	
	Абс. число	389	309-1571					
Т- цитотокс. CD-8	%	29	20-33	Ig A		3,2	0,3-3,0 г\л	
	Абс. число	305	282-999					
ІРІ	CD-4 / CD-8	1,27	1,4-2,0	ЦІК		60	30 - 50 од. опт. щільн.	
NK-кл. CD-16	%	26	17 - 22	Поглиналинальна активність	ФІ	89	60 - 80%	
	Абс. число	361	72-543		ФЧ	3,7	1,5 - 3,5	
В-лімф. CD-19	%	23	10-20	НСТ -тест	Сп	11	До 10%	
	Абс. число	319	109-532		Інд	22	-	
РВТЛ	Сп.	15	До 10%	Комплемент	СН-50	70	≥16%	
	Інд.	60	50-70%					30 - 60 гем. од/мл

Виходячи з особливостей імунологічного статусу у хворой О., для лікування синдрому хронічної втоми призначили наступну схему імуотропної терапії:

1) специфічна противірусна терапія (замісна – протигерпетичний імуноглобулін типу 1 по 1,5 мл в/м, всього 5 ін'єкцій 2 рази на тиждень і протицитомегаловірусний імуноглобулін (цитотект) по 1,5 мл в/м, всього 5 ін'єкцій 2 рази на тиждень

2) етіотропна противірусна терапія – ацикловір 2 таб. 3 рази на добу протягом 7 діб.

3) неспецифічна противірусна терапія:

- лаферон по 1 млн. МОд через добу в/м протягом 10 діб.
- індуктор інтерферону – циклоферон - 12,5% розчин для ін'єкцій – 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії.

4) галавіт 0,2 г на 5 мл фізіол. розчину в/м через добу, 3 ін'єкцій.

Імунореабілітація:

5) галавіт 0,1 г ректальні свічки через добу, 20 днів;

6) нуклеїнат натрію 0,1 г 2 рази на день, 40 діб;

7) луцетам 1,2 г 2 рази на день (утром та в обід) протягом місяця.

Профілактика і імунореабілітація при вторинних імунодефіцитах

Профілактика вторинних імунодефіцитів може бути як запобіжною, так і протирецидивною. Перша полягає у своєчасній і повноцінній терапії захворювань, які можуть бути причиною цих дефектів; ранній діагностиці дисбалансу в системі імунітету; своєчасній корекції цього дисбалансу.

Протирецидивна імунопрофілактика базується на диспансеризації хворих і імунореабілітації тих, у яких виявлений вторинний імунодефіцит. Такі хворі повинні регулярно обстежуватися і при виявленні у них в динаміці негативних зрушень в системі імунітету необхідна імунокорекція. Так, наприклад, показано, що дітям, які перенесли гнійно-септичні захворювання, необхідна імунореабілітація, оскільки не зважаючи на клінічне одужання, показники клітинного і гуморального імунітету у них повністю не відновлюється: IgG ще понижений; IgM і IgA – на субнормальному рівні, а у деяких дітей вище за норму, що відображає готовність організму до реінфекції. При збереженні у період ремісії понижених показників імунологічної реактивності проводять комплекс активних реабілітаційних заходів.

Неспецифічна імунореабілітація і імунопрофілактика є важливим етапом у лікуванні хворих з вторинними імунодефіцитами у період ремісії. Застосування «м'яких» імуностимуляторів у випадках

достатньо збереженої реактивності імунітету попереджає рецидиви захворювання, тобто забезпечує імунореабілітацію. З цією метою в період ремісії призначають перорально адаптогени, імуностимулятори рослинного походження (ехінацея, женьшень елеутерокок, аралія, заманиха, лимонник, золотий корінь та ін.), а також вітаміни і мікроелементи. Використовують курси фізіоімунотерапії (КВЧ, магнітотерапію та ін.), гартуючі заходи, раціональне харчування відповідно клінічним проявам імунodefіциту, раціональне використання природних чинників своєї місцевості і курортотерапії.

На диспансерному обліку діти з вторинними імунodefіцитами знаходяться до повної імунологічної реабілітації і припинення клінічних проявів, що маскують її. Здійснює диспансеризацію дільничний лікар, консультує і проводить корекцію лікування фахівець-імунолог. Кратність спостережень залежить від клінічної симптоматики згідно інструктивно-методичних рекомендацій по диспансеризації дитячого населення; імунологічний контроль проводиться по ходу лікування, потім рекомендується обстежувати дитину 2 рази з інтервалом у 6 місяців, після чого дитина може бути знята з обліку з оформленням етапного епікризу.

Імунопрофілактика професійних вторинних імунodefіцитів. Апробовано дві схеми: 1-а схема включає нуклеїнат натрію, полівітаміни (вітрум, мультитабс, юнікап) і адаптогени (екстракт елеутерокока, настойка жен-шеню); 2-а – антиоксиданти (-токоферол, убихинон), препарати з позитивними метаболічними властивостями (рибоксин, предуктал МР), полівітаміни, адаптогени, які призначають протягом 20 - 45 діб.

Імунореабілітація хворих з рецидивуючими вірусними інфекціями респіраторного тракту.

У гострому періоді призначають лікування, відповідне етіології і патогенезу вірусної інфекції із застосуванням антивірусних і антибактеріальних препаратів на фоні дезінтоксикації та вітамінотерапії. У ремісії (краще відразу ж після імунокоригуючої терапії) доцільно призначити:

1. Екстракт або настій елеутерококу або женьшеню у терапевтичній дозі протягом 1 - 2 місяців (імунологічний адаптоген).
2. Кисневий коктейль з настоєм з плодів брусниці і шипшини, 2 - 3 курси на рік по 10 сеансів.
3. Дібазол (всередину) у терапевтичній дозі на 10 - 12 діб.
4. Антиоксидантні комплекси (вітаміни С, А, Е, мікроелементи - цинк, селен, мідь).

При контакті з ГРВІ профілактично і з метою імуномодуляції призначається інтерферон у ніс і гепарин підшкірно у терапевтичній дозі (100 Од/кг) на 5 - 6 діб з контролем показників первинного гемостазу через тиждень.

Якщо клінічна маска вторинного імунодефіциту характеризується ще і субфебрилітетом, то у комплекс фонові терапії доцільно після дибазолу ввести циннарізин, нікотиніву і глютамінову кислоти. Після цього на 4 - 6 місяців призначається комплекс вітамінних трав і рослин з підвищеним вмістом біоелементів у вигляді настоїв. Хороший клінічний ефект може бути отриманий при призначенні гліцину, особливо дітям з підвищеною нервово-м'язовою збудливістю по 0,5 - 1 т. 2 р. на добу протягом 10 - 12 діб.

Імунореабілітація хворих імунодефіцитом з клінікою хронічного бронхіту, резистентного до традиційної терапії

Після завершення основного курсу імунокоригуючої терапії, яку слід почати і у гострий період, рекомендуємо провести наступну диспансерну імунореабілітацію:

1. Лізоцим (лісобакт) по 1 таб. 3 рази на день по одному тижню кожного місяця, повторювати 3 - 4 курси (дозування терапевтичне, розводити краще молоком, при непереносимості яєць не призначати).
2. Екстракт елеутерококу (або лимонніку) на 30 діб.
3. Кисневі коктейлі з вітамінізованими сиропами кожні 10 діб 2 місяці.
4. Гліцирам по 25 мг по 1-2 таб. 2-3 рази на день за 30 хв перед їдою, протягом 10 днів кожного третього місяця 1 рік або ультразвуковий вплив на надниркову ділянку (3 сеанси).
5. Фітотерапія з настоїв трав: м'яти, звіробою, кропиви (3 - 4 рази на добу протягом місяця по черзі по 10 діб кожної трави), за рік такі курси повторити 2 - 3 рази.
6. Закінчується фонові реабілітація короткою схемою (2-х кратно) імунізації стафілококовим анатоксином або курсом бронхомунала протягом 10 - 30 діб.

За наявності абсцедувань, що ускладнюють пневмонії, доцільно паралельно з лізоцимом включити у схему терапії аплікації з 25 - 30% розчином димексиду (можна вводити методом електрофорезу) на проекцію ділянки ураження до 8 - 10 сеансів.

Схема імунореабілітації при **рецидивуючих бактерійних бронхітах**.

1. Фітонцидні антибактеріальні препарати по черзі: настійка часнику, хлорфіліпт, настійка календули по 10 діб всередину у віковій дозі (1 крапля на рік життя, але не більше 20 крапель);
2. Лізоцим по 1 таб. 3 рази на день по одному тижню кожного місяця, повторювати 3 - 4 курси;
3. Гліцирам по 25 мг по 1–2 таб. 2–3 рази на день за 30 хв перед їдою, протягом 10 днів кожного третього місяця 1 рік для припинення процесів інфекційної алергізації;
4. УВЧ на ділянку сонячного сплетення по 5 сеансів на курс 2 рази на рік;
5. Пробиотики (біфідум-бактерін, лактобактерін, лактив-ратіофарм та ін.) при тенденції розвитку бактерійного дисбактеріозу і після лікування антибіотиками під контролем складу біфідофлори кишечника. Можна використовувати лінекс, хілак-форте.

Курси фітонцидних антибактеріальних препаратів можна повторювати 2 - 3 рази на рік.

Обов'язкова умова проведення імунореабілітації – імунологічний контроль за її ефектом. Виконуючи її, слід пам'ятати про терміни настання цього ефекту у кожного використовуваного препарату і не поспішати відмінити препарат, замінюючи його іншим, навіть якщо вони відносяться до однієї і тієї ж групи за імунологічною дією. Відновлення імунологічної компетентності організму - це тривалий процес, що вимагає вдумливого і обов'язково науково обгрунтованого підходу до питань терапії з урахуванням особливостей клінічних проявів у даний час і причинно-значущої патології.

Імунокорекція при аденоїдиті, хронічному тонзиліті та риніті

Комплексні схеми лікування гіперплазії, мигдалин і аденоїдів:

- пропасол 10 діб
- календула 10 діб + естифан 3 тижні
- хлорофіліпт 2 тижні всередину
- IRS-19 – спрей, 2 рази на день зрошувати на мигдалини, курс 2 тижні

Мигдалини стискаються і зменшуються.

Комплексна схема лікування хронічного тонзиліту (загострення).

Критерії – спайки з дужками і ознаки хронічної інтоксикації.

- амоксицилін або амоксиклав – 7 діб у вікових дозах;
- лейкінферон 5 ін'єкцій або віферон 5 - 7 свічок по 500000 ОД через добу;
- пропасол 10 діб + плазмол №5;
- лікопід 10 діб по 1 мг для дітей і 10 мг – дорослим;
- естифан + люголь;

- УФО мигдалин №5;
- димексид 30% - аплікації на підщелепні та шийні лімфатичні вузли;
- рибомуніл 6 тижнів по 1 табл. 2 рази 4 доби на тиждень.

Комплексна схема лікування хронічного риніту, асоційованого з ГРЗ

- рибомуніл 1 табл. 2 рази 4 доби на тиждень 6 тижнів або IRS-19 - 10 днів (спрей у ніс);
- аплікації з 30% димексидом на спинку носа і проекції гайморових пазух №10 через добу;
- алое – електрофорез носа;
- судинозвужувальні – краще санорин, менше підсушується слизова оболонка.

Комплекс імунореабілітації для групи дітей, що часто і тривало хворіють

Комплексна імуномодулююча терапія переважно направлена на стимуляцію як Т-, так і В-клітинного імунітету, а також безпосередньо фагоцитарної ланки. Про вид імунного дисбалансу можна заздалегідь судити за клінікою епізодів повторної захворюваності – за етіологією: вірус, бактерія, гриби або їх асоціації, за патогенетичною реакцією крові: лейкоцитоз, лейкопенія, лімфоцитоз/лімфопенія, нейтрофіліоз/нейтропенія, за клінікою - типові симптоми вірусної або грибкової, або бактерійної інфекції та інфікованості, тощо.

Без побоювання ефекту гіперстимуляції і посилення дисбалансу між окремими ланками у системі імунітету можна призначити:

- тималін 10 мг , курс 5 ін'єкцій
- рибомуніл або лікопід по загальноприйнятій схемі
- мікроелементно-вітамінний комплекс і біопрепарати з профілактики і лікування дисбактеріозу на фоні підвищеної уваги до дитини з боку батьків – адекватного віку харчування, гартуючих фізичних заходів. За відсутності бажаного результату дитина повинна бути обстежена у спеціалізованому центрі або відділенні для складання індивідуальної програми імунореабілітації, а іноді навіть для підбору препаратів in vitro.

У тих випадках, коли немає реальної можливості провести імунологічне обстеження хворого для ідентифікації імунного дефекту і підбору коригуючої терапії (наприклад, в умовах сільського регіону), можна рекомендувати до практичного використання терапевтичні комплекси реабілітації, засновані на клінічних даних про хворого.

Такі схеми лікування можуть включати:

- а) препарати з групи біогенних стимуляторів, які сприяють поліпшенню презентації різних антигенів (бактерійних, вірусних, грибкових і змішаних) через системи фагоцитозу
- б) засоби, стимулюючі процеси анаболізму
- в) препарати, що активують окислювально-відновлювальні реакції у тканинах (у тому числі і в імункомпетентних органах)
- г) мікроелементи і їх сполуки
- д) медикаментозні засоби, що поліпшують обмін речовин у нервовій системі з непрямим впливом на систему імунітету (препарати амінокислот для стимуляції білкового обміну і енергетичних процесів у тканинах мозку, підвищення їх дихальної активності, ноотропні засоби для формування асоціативних зв'язків між клітинами головного мозку; препарати, що компенсують гіпоксію в ЦНС і поліпшують обмін ліпідів, наприклад, пангамат кальцію.

Клінічними показаннями у таких випадках можуть бути:

1. Рецидивування запальних захворювань з ризиком розвитку хронічних форм і формуванням хронічного осередку інфекції.
2. Схильність до генералізованого гнійно-септичного захворювання (за клінічними даними).
3. Наявність побічних незвичайних або псевдоалергічних реакцій на традиційні препарати.
4. Тривала астено-вегетативна дисфункція нервової системи, зміни у периферичній крові типу нейтропенії, лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфоцитопенії тощо.

Для профілактики *розвитку хронічного захворювання* рекомендується наступне профілактичне лікування з елементами імунореабілітації:

1. На фоні затихання гострої фази запалення призначаються ін'єкції екстракту алое підшкірно, дітям дошкільного віку по 0,3 - 0,5 мл, дорослим по 1 мл курсом 15 - 20 введень через добу.
2. Внутрішньовенне введення тіосульфату натрію (можна і всередину, але клінічний ефект при цьому декілька слабкіше) з метою м'якої десенсибілізації, дезинтоксикації і протизапальної дії. Клінічні ефекти опосередковують нівеляцією сірчистими сполуками надлишку медіаторів підвищеної чутливості негайного і сповільненого типів, які в сукупності обумовлюють морфологічний еквівалент хронічного процесу. При призначенні всередину використовується 10% розчин тіосульфату натрію залежно від

віку по 1 чайній, десертній або столовій ложці 3 рази на день; при внутрішньовенному способі застосовується 30% розчин по 1 - 1,5 мл до 5 років; по 2 - 3 мл дітям старше 5 років, дорослим по 5 мл 1 раз на добу, курс лікування складає зазвичай 10 - 14 днів.

3. Гліцерофосфат кальцію (стимуляція анаболізму в тканинах імунотропних органів) всередину на 5 - 7 днів.

При тенденції інфекційного процесу до генералізації (основні клінічні ознаки: загальна біологічна ареакивність, астенизація, тривале порушення у системі мікроциркуляції, лейкоцитоз з нейтрофіліозом за відсутності локалізованого гнійного вогнища або, навпаки, лейкопенія при маніфестному гнійно-запальному процесі, невідповідність температурної реакції клінічним проявам, особливо на фоні перинатального ураження головного мозку) рекомендується:

1. При лейкопенічній реакції крові слід починати профілактику вторинного імунodefіциту з плазмолу підшкірно дітям дошкільного віку по 0,2 - 0,3 мл, дорослим по 1 мл розчину 1 раз на добу протягом 10 - 14 днів. При лейкоцитозі слід почати з дибазолу в ін'єкціях курсом до 2 тижнів у віковому терапевтичному дозуванні.
2. Паралельно призначається курс вітаміну Р (у формі «аскорутину») всередину, але краще, у формі «урутину» – в ін'єкціях по 0,2 - 0,3 мл дітям раннього віку, по 0,3 - 0,4 мл – дошкільникам, дорослим по 1 мл підшкірно 1 раз на добу протягом 20 - 30 днів. Вітамін Р стимулює функціональну активність імунотропних клітин, що пояснюється, ймовірно, його активуючою дією на окислювально-відновні процеси у тканинах.
3. Для поповнення бактерицидних чинників наступним призначенням може бути лісобакт (лізоцим, попередня біологічна проба на переносимість обов'язкова). Лізоцим призначається в ін'єкціях або всередину курсом на 7 - 10 днів один раз на добу, а також ехінацея.
4. Закінчити профілактичну схему рекомендується призначенням УВЧ-терапії на ділянку сонячного сплетіння, курсом з 5 сеансів, можна чергувати з ультразвуковою дією на зону проекції надниркових залоз.

За наявності незвичайних реакцій на лікарські препарати, які стимулюють явища непереносимості, рекомендується застосувати комплекс засобів, які стабілізують клітинні мембрани, що сприяє адаптації рецепторного апарату клітин імунної системи:

1. Вітамін Е парентерально у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій курсом до 7 - 10 діб.
2. Ентерально призначається окис цинку для стимуляції хемотаксису поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів, а також для стабілізації мембран цих клітин. Окис цинку призначається у дозі добової потреби від 4 - 6 мг у дітей грудного віку до 10 - 20 мг у старших дітей і дорослих у 2 прийоми.
3. 3. Паралельно – ультразвукова дія на зону проекції надниркових залоз щодня курсом №5.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ

11. Інфекції при вторинних імунодефіцитах В-клітинного типу:

- A. Вірусні
- B. Грибкові
- C. Бактерійні
- D. Паразитарні.

12. Час появи перших клінічних ознак вторинних імунодефіцитів:

- A. з першого місяця життя
- B. з 4-6 міс. життя
- C. у підлітковому періоді.
- D. У будь-якому віці

13. Клінічними маркерами вторинного Т-клітинного імунодефіциту є:

- A. Рецидивуючі піогенні інфекції
- B. Рецидивуючі вірусні інфекції
- C. Гіпоплазія тимусу
- D. Патологія парацитоподібних залоз.

14. Інфекції, що часто зустрічаються при дефектах фагоцитозу у хворих вторинним імунодефіцитом:

- A. бактерійні
- B. вірусні
- C. паразитарні
- D. грибкові.

15. **Причини вторинних імунодефіцитних станів:**

- A. Хромосомні порушення
- B. Імуносупресивна терапія
- C. онкологічні захворювання
- D. хронічні інфекції.

16. **Вторинний імунодефіцит може бути наслідком:**

- A. порушення харчування
- B. променевої терапії
- C. множинних трансфузій
- D. опікової хвороби

17. **Імунодефіцитний стан характеризується підвищеною чутливістю хворого до вірусних і грибкових інфекцій. Основний дефект імунної системи визначається порушенням функції:**

- A. макрофагів
- B. Т-лімфоцитів
- C. В-лімфоцитів
- D. системи комплементу
- E. нейтрофілів.

18. **Імунодефіцитний стан розвинувся на фоні опікової хвороби. Основний дефект імунної системи характеризується порушенням:**

- A. Т-лімфоцитів
- B. В-лімфоцитів
- C. системи комплементу
- D. фагоцитозу.

19. Показання для в/в введення імуноглобулінів:

- A. природжені імунодефіцити
- B. вторинні імунодефіцити
- C. бактерійна інфекція
- D. вірусна інфекція
- E. алергія
- F. ендотоксичний шок.

20. Які імуномодулятори найбільш ефективні при вторинних імунодефіцитах, викликаних персистенцією вірусів

- A. Тималін
- B. Поліоксидоній
- C. Мієлопід
- D. Галавіт
- E. Нуклеїнат натрію

Вірні відповіді на питання:

**11 CD, 12 D, 13 B, 14 AD, 15 BCD, 16 ABCD, 17 B, 18 CD, 19 ABCD,
20 ABD.**

ТЕМА 10.

**ОСНОВИ ТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ. ІМУНОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ.
ІМУНОЗАЛЕЖНІ ФОРМИ БЕЗПЛІДДЯ**

Актуальність теми: Проведення трансплантації органів і тканин стало насущною потребою сучасного суспільства. За останнє десятиліття у розвинених країнах світу був досягнутий значний прогрес в області трансплантації клітин, тканин і органів. Трансплантологія сьогодні — це найбільш розвинений і високотехнологічний напрям охорони здоров'я. Немає тієї області медицини, де вона не застосовується: кардіологія, гепатологія, онкологія, травматологія, офтальмологія, дерматологія тощо. Становлення трансплантології як науки пройшло складний шлях. Проблема трансплантації вимагає ретельного вивчення медичних, юридичних, соціальних і етичних аспектів. Відповідно до ст. 8 Закону України “Про трансплантацію органів і інших анатомічних матеріалів людини” діяльність, пов’язану з трансплантацією, можуть здійснювати акредитовані у встановленому законодавством України порядку державні і комунальні установи охорони здоров'я і державні наукові установи згідно переліку, затвердженому Кабінетом Міністрів України (Ухвала Кабінету Міністрів України від 24.04.2000 р. №695 “Деякі питання реалізації Закону України “Про трансплантацію органів і інших анатомічних матеріалів людини”).

Кажучи про дослідження функціонування систем репродукції організму, фахівців імунодіagnostики привертають нові технологічні можливості виявлення імунологічних причин невиношування вагітності, чоловічого і жіночого безпліддя.

Загальна мета: Вивчити імунологічні критерії підбору донора і реципієнта, способи попередження або мінімізації наслідків синдрому відторгнення, імунологічні аспекти репродукції, методи діагностики імунологічних форм безпліддя, основні напрями його профілактики лікування.

Конкретні цілі:

1. Особливості передтрансплантаційного моніторингу.
2. Навчитися складати програму обстеження хворого перед трансплантацією.
3. Навчитися розпізнавати посттрансплантаційні інфекційні ускладнення, критерії діагностики.
4. Правила проведення імуносупресивної терапії: механізми дії, принципи призначення, ускладнення.

5. Нові імунологічні методи діагностики і терапії у трансплантології.
6. З'ясувати імунні взаємини у системах «батько-мати», «мати-плід», діагностика, лікування, профілактика.
7. Вивчити імунологічні причини безпліддя.
8. Чинники, які сприяють або, навпаки, перешкоджають імунологічній толерантності в організмі вагітної жінки.
9. Лікування жінок із звичними імунологічними викиднями.
10. Алгоритм обстеження при імунологічному безплідді. Імунологічні тести, лікування.

Початковий рівень знань – умінь:

1. Визначити основні поняття, термінологію (авто-, ало-, ксено-трансплантат).
2. З'ясувати механізми відторгнення алотрансплантату: надгострий, гострий і хронічний.
3. Імунний статус вагітних.
4. Імунологічна толерантність, її види, відмінність від імунодефіциту.
5. Профілактика і лікування гемолітичної хвороби новонароджених.
6. Взаємозв'язок імунної і статевої систем в організмі жінки і чоловіка.
7. Збір скарг, анамнезу, виконання імунологічних методик, необхідних для діагностики імунозалежного невиношування вагітності і безпліддя.
8. Причини та імунологічні механізми утворення антиспермальних автоантитіл у чоловіків і жінок, імунодіагностика.
9. Імунні аспекти контрацепції.
10. Курація хворого для історії хвороби.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Трансплантація кісткового мозку виконується шляхом:
 - A. Трансплантації стернальної кістки
 - B. Трансплантації клубових кісток
 - C. Люмбальної пункції
 - D. Внутрішньовенного введення кісткового мозку
 - E. Трансплантації діафізу плечової кістки

2. Які періоди виділяють після трансплантації кісткового мозку?

- A. Ранній (0-21 доба)
- B. Проміжний (21-100 доба)
- C. Пізній (після 100 діб)
- D. Усі, крім B.
- E. Відповіді A, B, C вірні.

3. Що не належить до способів попередження відторгнення трансплантату?

- A. Підбір сумісної пари донор-реципієнт за людськими лейкоцитарними антигенами (HLA)
- B. Імуносупресивна терапія
- C. Переливання однокрупної крові
- D. Введення антибіотиків
- E. Спостереження за станом здоров'я донора перед трансплантацією

4. Вкажіть заходи щодо попередження розвитку інфекційних ускладнень у реципієнтів кісткового мозку:

- A. Створення асептичних умов
- B. Профілактика бактеріальних та грибкових інфекцій антибіотиками
- C. Профілактика цитомегаловірусної та герпетичної інфекції
- D. Профілактика інфекції, викликаной *Pneumocistis carinii*
- E. Усі відповіді невірні

5. Основними показаннями до трансплантації нирки є:

- A. наявність гострої ниркової недостатності;
- B. деякі ситуації гострої ниркової недостатності при необоротних порушеннях структур і функцій обох нирок;
- C. загострення хронічного гломерулонефриту у хворого з хронічною нирковою недостатністю;
- D. наявність термінальної стадії хронічної ниркової недостатності;
- E. синдром Кімерстіль-Вільсона;
- F. Все вище перелічене.

6. Назвіть абсолютні протипоказання до трансплантації нирки:

- A. оборотне ураження нирок
- B. необоротне ураження нирок
- C. можливість підтримки повноцінного життя за допомогою консервативного лікування
- D. важкі форми основних позаниркових ускладнень (важкий перебіг ІХС, термінальна ХСН і легенева недостатність, цироз печінки з гепатаргією, важке ураження судин головного мозку, злоякісна пухлина)
- E. активна інфекція
- F. активний гломерулонефрит
- G. попередня сенсибілізація до тканини донора

7. Виберіть засоби для імуносупресивної терапії після трансплантації нирки:

- A. азатіоприн
- B. циклоспорин
- C. мерказоліл
- D. поліоксидоній
- E. преднізолон
- F. антилімфоцитарні глобуліни

8. Що таке трансплантація?

- A. Це процес, при якому клітини, тканини чи органи беруть в однієї особи й переміщують до іншої або на інше місце тій самій особі
- B. Це процес хірургічного переміщення тканин, органів від однієї людини до іншої
- C. Це процес обміну тканинами між суб'єктами популяції
- D. Це процес, що відображує сутність хірургічних маніпуляцій
- E. Це процес, при якому від однієї людини беруть або тканини, або органи та переміщують до іншої чи на інше місце тій самій особі

9. Що таке хвороба «трансплантат проти хазяїна»?

- A. Хвороба, яка виникла у результаті активації зрілих Т-клітин реципієнта при введенні йому клітин від донора, відмінних від його власних по HLA-генотипу
- B. Хвороба, що передається трансмісивним шляхом
- C. Реакція на введення анатоксину
- D. Хвороба, що виникає у хворих на муковісцидоз після застосування амброксолу.
- E. Всі відповіді вірні

10. Для визначення ступеня близькості генотипу між чоловіком і дружиною при безплідному браку першочергово використовують:

- A. Змішану лейкоцитарну реакцію
- B. Визначення групи крові
- C. Пробу Кумбса
- D. Визначення ДНК

Вірні відповіді на питання:

1 D, 2 E, 3 ABCD, 4 ABCD, 5 BD, 6 ABCDEFG, 7 ABEF, 8 A, 9 A, 10 A.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
7. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ**ОСНОВИ ТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ****Антигени HLA і типування тканин**

Останнім часом разом з трансплантацією кісткового мозку, нирки, печінки і серця почали застосовувати трансплантацію тонкої кишки, частки і сегментів печінки, легені, кісток, підшлункової залози і клітин панкреатичних острівців, а також інших органів і тканин. Для трансплантації використовуються як трупні, так і отримані від живих донорів органи і тканини. Частіше донорами служать родичі реципієнта. Після трансплантації в організмі реципієнта розвивається імунна відповідь на численні антигени трансплантату. Виняток становлять випадки, коли донор і реципієнт – однояйцеві близнюки. Найбільш вивчені антигени людини, з якими пов'язана імунна відповідь на трансплантат, це антигени HLA (Human Leukocyte Antigen – HLA).

Головний комплекс гістосумісності (МНС) людини був відкритий в 1952 р. при вивченні антигенів лейкоцитів. Антигенами HLA (МНС) є глікопротеїди, що знаходяться на поверхні клітин і кодовані групою тісно зчеплених генів 6-ої хромосоми. Виділяють 2 класи антигенів HLA (МНС). До класу I відносяться антигени А, В і С, а до класу II – антигени DR, DP і DQ. Антигени МНС класу I присутні на поверхні всіх клітин, що вміщують ядро, і тромбоцитів, антигени МНС класу II – на поверхні В-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів і дендритних клітин. Гени HLA позначаються так само, як антигени HLA, але назва гена пишеться курсивом, а антигену – звичайним шрифтом. Назви генів і антигенів HLA складаються з однієї або декількох букв і цифр, наприклад А3, В45, DR15, DQ4. Буква позначає ген, а цифра – алель цього гена, при цьому цифрові позначення привласнюються у міру відкриття нових алелей. Гени HLA мають високий поліморфізм, визначено більше 100 антигенів HLA. Антигени HLA (МНС) відіграють найважливішу роль у регуляції імунної відповіді на чужорідні антигени і самі є сильними антигенами.

Механізми трансплантаційного імунітету. Імунна відповідь на трансплантат обумовлена у першу чергу розпізнаванням антигенів HLA (МНС) донора, розташованих на поверхні мембран пересаженого органу, лімфоцитами реципієнта. Це викликає активацію Т-хелперів (Th 1, 2), які, у свою чергу, стимулюють проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів. Антитіла до чужорідних антигенів HLA можуть бути присутніми у сироватці реципієнта і до трансплантації. Їх

виявлення свідчить про попередню імунізацію антигенами HLA. Вона можлива при переливанні цілісної крові і під час вагітності. Виявлення у сироватці реципієнта антитіл до антигенів HLA донора свідчить про високий ризик надгострого відторгнення трансплантату. Воно обумовлене утворенням комплексів, що складаються з антигенів трансплантату і антитіл реципієнту, які активують згортання крові і приводять до тромбозу судин трансплантату. Оскільки відторгнення трансплантату викликають чужорідні антигени HLA, кращий спосіб його профілактики – підбір донора, сумісного з реципієнтом по антигенах HLA. Якщо реципієнт вже імунізований антигенами HLA, донор повинен бути повністю сумісний з реципієнтом.

Підбір донора. Підібрати донора, повністю сумісного з реципієнтом по антигенах HLA, дуже складно, оскільки число комбінацій, складених більш ніж з 100 антигенів цього сімейства, надзвичайно велике. Вірогідність знайти повністю сумісного донора складає від 1:1000 до 1:1 000 000. Вірогідність підбору повністю сумісного донора серед рідних братів і сестер складає 1:4, оскільки гени HLA успадковуються за законами Менделя.

Гени HLA успадковуються кодомінантно і передаються потомству двома блоками поодиноці від кожного батька. Такий блок носить назву гаплотипу HLA. Частота рекомбінацій усередині гаплотипу HLA складає близько 1%, у матерінській хромосомі вона декілька вище. Дитина успадковує по два алелі кожного гену HLA: один – з матерінського гаплотипу, інший з батьківського. Сукупність антигенів HLA, представлених на поверхні клітин, складає фенотип HLA, наприклад A1, A24, B35, B44, Cw4, Cw5, DR6, DR7, DQ1, DQ2. По фенотипу HLA не можна судити про склад гаплотипів. Гаплотип HLA можна встановити лише при аналізі успадкування генів HLA в сім'ї. Якщо батьківські гаплотипи HLA позначити буквами a і b, а матерінські – c і d, у потомства можливі 4 комбінації гаплотипів. При цьому вірогідність збігу і вірогідність повного неспівпадання генотипів HLA дітей і батьків складає 25%, а вірогідність збігу одного з гаплотипів – 50%. Типування антигенів HLA у родичів реципієнту проводять для підбору донора, сумісного з реципієнтом поодиноці або обом гаплотипам. Якщо гаплотипи HLA двох родичів співпадають хоч би по декількох антигенах HLA (MHC) класів I і II, з високою вірогідністю можна припустити, що решта генів, що входять у гаплотипи HLA цих родичів, також ідентична. При сумісності донора і реципієнта по антигенах HLA відторгненню трансплантата можна запобігти за допомогою мінімальної імуносупресивної терапії, необхідної для придушення імунної відповіді на слабкі антигени гістосумісності, що не відносяться до антигенів HLA.

Знайти донора, повністю сумісного з реципієнтом по антигенах HLA, серед людей, що не є його родичами, майже неможливо, тому донорів частіше підбирають серед братів і сестер реципієнта. *Середній час до відторгнення трансплантату при трансплантації від повністю сумісного по антигенах HLA родича складає 22,4 років, а при трансплантації трупного органу 4,6 років.* Застосування циклоспоріну при трансплантації несумісних по HLA органів і тканин понизило ризик раннього відторгнення трансплантату, але не вплинуло на ризик пізнього відторгнення.

Оцінка сумісності донора і реципієнта по антигенах HLA

Для оцінки сумісності реципієнта з передбачуваним донором визначають антигени HLA реципієнту, виключають сенсibilізацію реципієнту антигенами HLA, проводять пробу на індивідуальну сумісність. Крім цього підбирають донора, співпадаючого з реципієнтом по антигенах системи ABO. Це особливо важливо при трансплантації нирки.

Визначення антигенів HLA реципієнта

1. Серологічні методи. Основний серологічний метод типування антигенів HLA – *лімфоцитотоксичний тест*. Метод полягає у наступному: 1) до сироваток проти різних антигенів HLA додають по 2000 досліджуваних лімфоцитів; 2) після інкубації додають комплемент (його джерелом може служити кроляча сироватка); 3) лімфоцити, що несуть антиген, проти якого направлена сироватка, під дією комплекменту руйнуються; 4) потім до лімфоцитів додають фарбник, який забарвлює тільки живі клітини. Результат оцінюють по відносному числу загиблих лімфоцитів. Різко позитивний результат свідчить про те, що лімфоцити несуть досліджуваний антиген.

2. Молекулярно-генетичні методи. Генетичне типування стало можливим після розшифровки нуклеотидної послідовності генів HLA і виявлення відмінностей між різними алелями цих генів. У даний час молекулярно-генетичні методи використовуються тільки для типування генів HLA класу II.

Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. У цілому послідовність нуклеотидів у всіх алелях одного гена HLA класу II однотипна, унікальні лише заміни нуклеотидів у тих ділянках, які відповідають за синтез варіабельних ділянок. Метод заснований на здатності бактеріальних ендонуклеаз розщеплювати ДНК у тих ділянках, в яких зосереджені специфічні для певної ендонуклеази послідовності нуклеотидів – сайти рестрикції. Сайти рестрикції для даної ендонуклеази у різних алелях одного гена розташовуються на різній відстані один від одного, тому довжина рестрикційних фрагментів у різних алелей

різна. Застосування ендонуклеаз дозволило виявити поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів ДНК, подібний до поліморфізму HLA, що визначений серологічно. За довжиною фрагментів судять про присутність тих або інших алелей HLA у досліджуваного. Якщо у донора і реципієнта виявляються фрагменти однакової довжини, вважається, що вони несуть один і той же алель HLA.

Визначення специфічних олігонуклеотидних послідовностей. Алелі генів HLA іноді відрізняються один від одного лише по одній парі нуклеотидів. Синтезовані одноланцюгові олігонуклеотидні зонди, що складаються з 19 - 24 нуклеотидів, повністю комплементарні унікальним послідовностям кожного відомого алеля гена HLA. Таким чином, для визначення невідомого алеля можна послідовно використовувати серію зондів різної специфічності.

ПЦР - метод, призначений для отримання великої кількості копій фрагментів ДНК з певною нуклеотидною послідовністю. Отримані копії досліджують за допомогою набору олігонуклеотидних зондів. Розробляється молекулярно-генетичне типування генів HLA класу I.

3. Клітинні методи. Після розпізнавання чужорідного антигену починається проліферація Т-лімфоцитів. Цей процес можна відтворити *in vitro* у змішаній культурі лімфоцитів, що складається з лімфоцитів донора і реципієнта. Якщо донор і реципієнт несуть різні антигени HLA класу II, у змішаній культурі відмічається проліферація.

Змішана культура лімфоцитів дозволяє виявити відмінності по антигенах HLA, які не можна виявити серологічними методами, наприклад відмінності по антигенах HLA-DP і HLA-DQ.

Реакція клітинної цитотоксичності. При сумісному культивуванні лімфоцитів реципієнта (клітин, що відповідають) і стимулюючих клітин донора, що відрізняються від них по антигенах HLA класу II, серед клітин, що відповідають, з'являються цитотоксичні Т-лімфоцити. Вони здатні руйнувати клітини-мішені, що несуть антигени, які присутні і на стимулюючих клітинах. Вивчення клітинної цитотоксичності у змішаній культурі лімфоцитів у ряді випадків дозволяє передбачити, буде трансплантат стимулювати утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів чи ні.

Виявлення сенсibilізації реципієнта антигенами HLA

Визначення антитіл до антигенів HLA. Антитіла до антигенів HLA з'являються після контакту клітин імунної системи реципієнту з цими антигенами, наприклад під час вагітності. Присутність у сироватці реципієнту (дитини) антитіл до антигенів HLA донора (матері) служить протипоказанням до трансплантації органу, отриманого

від даного донора. Визначення антитіл до антигенів HLA у сироватці хворого, якому планується трансплантація органу, проводять при первинному зверненні до лікаря, а також у всіх випадках, коли можливий контакт з антигенами HLA: після переливання компонентів крові, трансплантації органів або під час вагітності. Для виявлення антитіл до антигенів HLA використовують 30 - 60 зразків лімфоцитів, типованих по найбільш поширених антигенах HLA. Дослідження проводять за допомогою лімфоцитотоксичного тесту. Результат виражають у вигляді коефіцієнту серопозитивності. Він є відношенням числа зразків лімфоцитів, що викликають позитивну реакцію, до загального числа зразків у панелі, виражене у відсотках. Коефіцієнт серопозитивності відображає ризик надгострого відторгнення трансплантату, узятото від випадкового донора.

За допомогою серологічних методів у сироватці реципієнту можна виявити наступні антитіла.

Антитіла до антигенів HLA класу I: HLA-A, HLA-B і HLA-C. Ці антигени присутні на поверхні лімфоцитів і моноцитів.

Антитіла до антигенів HLA класу II: HLA-DR, HLA-DQ і HLA-DP. Ці антигени присутні на поверхні моноцитів і В-лімфоцитів. На поверхні Т-лімфоцитів, що покоються, вони відсутні.

Проба на індивідуальну сумісність

Завершальний етап підбору донору – проведення проби на індивідуальну сумісність. У основі проби на індивідуальну сумісність лежить лімфоцитотоксичний тест. Для цього до лімфоцитів донора додають сироватку реципієнта. Мета дослідження – виявити будь-які антитіла, які можуть реагувати з антигенами HLA донора і викликати надгостре відторгнення трансплантату. Сироватка реципієнту для проведення проби на індивідуальну сумісність повинна бути отримана не більше ніж за 1 міс. до дослідження.

Проточна цитофлюориметрія також дозволяє визначити титр антитіл до антигенів HLA донора. Метод полягає у наступному. Лімфоцити донора інкубують з сироваткою реципієнта, після чого до суміші додають мічені флюоресцентною міткою антитіла до імуноглобулінів людини. Присутні у сироватці донора антитіла зв'язуються з лімфоцитами, а потім з міченими антитілами. Результат дослідження виражають у вигляді гістограми. По осі абсцис відкладають інтенсивність флюоресценції, по осі ординат – кількість флюорескуючих клітин.

Претрансплантаційний моніторинг: 1. Підбір (селекція) пари донор-реципієнт по антигенах гістосумісності системи HLA - серологічне типування (локуси A, B, 3, DR) і генне (ДНК) типування (поліморфні

гени локусів DR, DQ), за допомогою ПЦР і специфічних праймерів. 2. Визначення передіснуючих лімфоцитотоксичних антитіл проти лімфоцитів донора або панелі клітин від неспецифічних донорів (cross-match reaction).

Імунологія відторгнення

Існують докази того, що відторгнення трансплантату пов'язане з дією Т-лімфоцитів, направленою безпосередньо і специфічно проти антигенів донора. Це можуть бути цитотоксичні клітини (Т-хелпери CD4 або Т-супресори CD8). Проте у ранніх стадіях процесу відторгнення в інфільтраті присутнє значне число В-лімфоцитів, нуль-лімфоцитів, природних клітин-кілерів (NK) і макрофагів; присутні також і клітини, здатні опосередкувати антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ). Багато які В-лімфоцити продукують імуноглобуліни. Спектри клітинної і гуморальної відповіді і пошкодження трансплантату варіабельні і залежать від специфічних генетичних відмінностей між донором і реципієнтом і від ступеня передсенсibiliзації. Чим більше ступінь передсенсibiliзації, тим більше ймовірно, що будуть виявлені опосередковані через антитіла ураження судин. Орієнтиром оцінки реакції на алотрансплантат, ефективності лікування і прогнозування служить дослідження біопсії трансплантату.

Надгостре відторгнення трансплантату (хвилини, години) обумовлене взаємодією антитіл реципієнта з антигенами HLA донора, що знаходяться на ендотелії трансплантату. Імунні комплекси, що утворилися, активують комплемент, який ушкоджує ендотелій і тромбоцити, приводячи до тромбозу судин трансплантату. *Позитивний лімфоцитотоксичний тест.*

Відстрочене гуморальне відторгнення трансплантату розвивається через декілька днів після пересадки, необхідних для розвитку В-клеточного відповіді у реципієнтів, що мають низьку концентрацію передіснуючих антитіл. Реакцію відторгнення можна призупинити процедурою плазмаферезу і введенням анти-CD20-антитіл (ритуксимаб).

Гостре (клітинне) відторгнення трансплантату – «класична» клітинно-опосередкована реакція морфологічно характеризується лімфоїдно-клітинною інфільтрацією тканини алотрансплантата. Вимагає імуносупресії.

Хронічне відторгнення трансплантату характеризується повільним розвитком, реалізується за рахунок механізмів, пов'язаних з активацією Т-хелперів 1 типу, обумовлене появою в організмі реципієнта цитотоксичних Т-лімфоцитів, направлених проти антигенів донорського органу.

Відторгнення трансплантованих нирок через 2 або навіть 3 роки нормального функціонування обумовлено однією з форм «хронічного відторгнення». У таких нирках розвивається нефросклероз з проліферацією внутрішньої оболонки ниркових судин, фіброзом, помітним зменшенням просвіту судин і розвитком облітеруючого ендартеріїту судин трансплантованої нирки. У результаті цих змін можливі ішемія нирок, гіпертензія, поширена атрофія каналців, інтерстиціальний фіброз і атрофія клубочків, що приводять зрештою до розвитку ниркової недостатності.

Імунологічні дослідження після трансплантації

Пострансплантаційний моніторинг: 1. Діагностика реакції відторгнення; 2. Контроль адекватності та ефективності імуносупресії; 3. Діагностика інфекційних ускладнень.

Діагностика відторгнення трансплантату проводиться регулярно у всіх хворих, що перенесли трансплантацію. Єдиним надійним методом діагностики відторгнення трансплантата є його біопсія, яку проводять не рідше за 1 раз на рік.

Визначення абсолютного числа Т-лімфоцитів у крові – кращий спосіб оцінки ефективності муромонаба-CD3 анти-тимоцитарного і антилімфоцитарного імуноглобулінів.

Контроль за приживленням трансплантату кісткового мозку

Приживлення трансплантату кісткового мозку контролюють, визначаючи клітини з антигенами HLA донора у крові реципієнту. Таке дослідження можливе лише у тому випадку, коли донор і реципієнт розрізняються по HLA, що спостерігається рідко, оскільки зазвичай при трансплантації кісткового мозку підбирають донора, повністю ідентичного реципієнтові за антигенами HLA.

Імуносупресивна терапія

Імуносупресивну терапію проводять усім хворим до і після трансплантації. Виняток становлять ті випадки, коли донор і реципієнт – однайцеві близнюки.

У випадку, якщо між донором і реципієнтом існують відмінності у гістосумісності, необхідно модифікувати або пригнічити імунну відповідь для того, щоб дати можливість реципієнтові прийняти трансплантат. Імуносупресивна терапія загалом пригнічує всі імунні реакції, включаючи реакції на бактерії, гриби і навіть на злоякісні пухлини.

Сучасні підходи до імуносупресивної терапії передбачають одночасне використання декількох імунодепресантів та їх призначення до і

після трансплантації для профілактики і лікування відторгнення трансплантата. У даний час як імунодепресанти застосовуються *кортикостероїди, азатіоприн, циклоспорін, моно- і поліклональні антитіла*. Ці препарати перешкоджають активації імунної відповіді або блокують ефекторні механізми імунітету.

Імунодепресанти

Азатіоприн (імуран), аналог меркаптопурину. Супресивна дія азатіоприна може бути опосередкована через пригнічення митозу імунокомпетентних лімфоїдних клітин, порушуючи синтез ДНК. З іншого боку, імуносупресія може бути викликана блокуванням синтезу РНК (можливо, інформаційної РНК), що викликає пригнічення процесування антигенів до стимуляції ними лімфоцитів.

Циклофосфамід. Якщо у хворих, що одержують підтримуючі дози азатіоприну, розвиваються жовтяниця або нефрит, то як замітник можна використовувати циклофосфамід. Він такий же ефективний, як і азатіоприн, відносно збереження ниркового трансплантату і декілька ефективніший відносно збереження печінкового трансплантату. Якщо доза недостатньо ретельно підібрана, можуть розвинутися лейкопенія, облісіння, цистит, фіброз яєчників і аспермія.

Циклоспорін, імунодепресант, призначають до, під час і після трансплантації. Циклоспорін робить основний вплив на ранні етапи активації Т-лімфоцитів-хелперів, тим самим підсилюючи реакцію Т-клітин-супресорів. Препарат пригнічує синтез ІЛ-2, пригнічуючи таким чином проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів. У високих дозах циклоспорін має нефротоксичну дію, а при тривалому застосуванні викликає пневмосклероз. Інші побічні ефекти – гепатотоксичність, гірсутизм, тремтіння, гіперплазія ясен – менш небезпечні. Не зважаючи на це, у порівнянні з комбінацією преднізону і азатіоприну, циклоспорин понизив відторгнення трансплантованої нирки протягом 1-го року на 10 - 15%. Відторгнення трансплантатів протягом 1-го року при застосуванні циклоспорину складає 10 - 20%. На відторгнення трансплантату в пізніші терміни циклоспорін не впливає.

Консупрен – концентрат для приготування розчину для прийому всередину 100 мг/ 1 мл у флаконах 50 мл.

Сандімун – концентрат для приготування інфузійного розчину 50 мг / 1 мл в ампулах 1 мл і 5 мл.

Сандімун-неорал – капсули 25 мг, 50 мг і 100 мг; розчин для прийому всередину 500 мг/5 мл у флаконах 50 мл.

Мікофенолата Мофетіл (селлсепт) – інгібітор інозинмонофосфат-дегідрогенази. Мікофенолата мофетіл (ММФ) є ефіром мікофенольної

кислоти (МФК). МФК - селективний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ), який пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo*. МФК надає переважну цитостатичну дію на лімфоцити, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів залежить ось синтезу пуринів *de novo*. Селлсепт призначають з метою профілактики реакції відторгнення і лікування відторгнення аллогеного ниркового трансплантату (в комбінації з циклоспорином А та глюкокортикоїдами). Призначають всередину, натще. Для профілактики відторгнення трансплантату – по 1 г 2 рази/день (початкову дозу слід прийняти на протязі 3-х діб після трансплантації) в комбінації з кортикостероїдами і циклоспорином. Для лікування реакції відторгнення, рефрактерної до інших методів лікування, - 1,5 г 2 рази/день, також в комбінації. Випускають в капсулах по 250 мг та в таб. по 500 мг.

Глюкокортикоїди — важливий додатковий засіб при проведенні імуносупресивної терапії. Основної дії стероїди надають на моноцитомакрофагальну систему, запобігаючи вивільненню ІЛ-1. Хоча у результаті застосування великих доз кортикостероїдів розвивається лімфопенія, це обумовлено у першу чергу депонуванням рециркулюючих у крові лімфоцитів у лімфоїдній тканині.

Преднізолон є ефективним засобом для припинення процесу відторгнення. Звичайно 30 - 40 мг **преднізолону** вводять безпосередньо перед або під час трансплантації, а потім цю дозу поступово знижують.

Більшість з тих хворих, у яких функція нирок стабільна через 6 міс. або 1 рік після трансплантації, не потребують введення великих доз преднізону; як правило, їм призначають підтримуючі дози у 15 - 20 мг/добу. Багато хворих краще переносять введення стероїдів через добу, чим щодобові дози; при цьому до відторгнення не збільшується.

Лікування відторгнення трансплантата. Звичайно 1 - 2 г метилпреднізолону вводять внутрішньовенно відразу після того, як буде діагностовано початок відторгнення, і продовжують вводити щодоби протягом 3 діб. Якщо препарат ефективний, то результати його дії зазвичай виявляються протягом 48 - 96 годин. Таке «імпульсне» дозування препарату менш ефективно при процесах відторгнення, що поволі перебігають і можуть не виявлятися протягом 2 або 3 років після трансплантації.

Такролімус (програф) за механізмом дії схожий з циклоспорином, але відрізняється від нього за хімічною будовою. **Такролімус** пригнічую активіацію і проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів за рахунок придушення продукції ІЛ-2 і гамма-інтерферону. Препарат ефективний у нижчих дозах, ніж циклоспорін проте також має нефротоксичну дію, тому поки не набув широкого поширення.

Призначення циклоспоріну або такролімусу дозволяє понизити дозу кортикостероїдів, а іноді і повністю відмінити їх.

Режим дозування *такролімусу*. Діти і дорослі всередину 100 - 400 мкг/кг/добу в 2 прийоми або внутрішньовенна інфузія, при неможливості прийому всередину, 10 - 50 мкг/кг/добу.

Гетероіммунні антитіла проти певних підкласів Т-лімфоцитів у вигляді IgG-хімерного моноклонального антитіла «миша - людина». Два таких антитіла ОКТ3 і анти-T12, що направлені проти молекул, які є фактично на всіх зрілих Т-лімфоцитах, пройшли початкові випробування при лікуванні хворих зі встановленими випадками відторгнення.

Муромонаб-CD3 – це препарат мишачих моноклональних антитіл до CD3, який тісно пов'язаний з антиген-розпізнаючим рецептором Т-лімфоцитів. Препарат застосовується при відторгненні трансплантату в тих випадках, коли неефективні кортикостероїди. Показано, що він значно знижує число лімфоцитів CD3 у крові і пригнічує реакцію відторгнення трансплантату. Муромонаб-CD3 застосовується як для профілактики, так і для лікування відторгнення трансплантату. Препарат має побічну дію: він може викликати набряк легенів і неврологічні порушення. У деяких хворих у сироватці з'являються антитіла до муромонабу-CD3, які інактивують його. Для оцінки ефективності лікування вимірюють число лімфоцитів CD3 у крові. Режим дозування **Муромонаба-CD3** (muromonab-CD3). Препарат не вводять при температурі > 37,8°C. Для зниження ризику побічних ефектів перед першим в/в введенням препарату вводять метилпреднізолону натрію сукцинат, 1 мг/кг в/в; а через 30 хв після введення гідрокортизону натрію сукцинат, 50 - 100 мг в/в. Діти < 30 кг: 2,5 мг/добу 1 раз на добу протягом 10 - 14 діб. Діти > 30 кг і дорослі: 5 мг/добу 1 раз на добу протягом 10 - 14 діб.

Поліклональні антитіла до лімфоцитів, такі, як антилімфоцитарний імуноглобулін і анти-тимоцитарний імуноглобулін отримують з сироватки кроликів після імунізації лімфоцитами або клітинами тимусу людини. Механізм дії поліклональних антитіл полягає у руйнуванні лімфоцитів і зниженні їх числа у крові. Нижче перераховані деякі варіанти використання моноклональних антитіл:

- антитіла проти CD20 В-лімфоцитів для імуносупресії – **рітуксимаб (мабтера)**, призначають по 500 мг 1 раз на тиждень в/в краплинно;
- антитіла проти рецепторів до інтерлейкіну-2 – при загрозі відторгнення аллотрансплантату нирки.

Інші методи. Серед інших методів імуносупресії *тимектомію* і *спленектомію* використовують рідко. Застосовували також локальне опромінювання трансплантованої нирки, що проводиться два або три рази у дозі 3500 мГр (350 радій). Цей метод знижує частоту відторгнення трупної нирки у ранні терміни після трансплантації у порівнянні з хворими з контрольної (неопроміненої) групи.

Терапія, спрямована на попередження відторгнення пересаженої від живого донора нирки:

- плазмаферез безпосередньо перед та після трансплантації;
- інфузія в/в імуноглобуліну в дозі 100 мг/кг перед та після трансплантації;
- такролімус за 2 тижні до трансплантації;
- в/в інфузія глюкокортикостероїдів безпосередньо перед трансплантацією;
- комбінована імуносупресивна терапія після пересадки органу.

Імунологічна толерантність до трансплантату

Ідеальний спосіб, за допомогою якого можна попередити відторгнення трансплантату, а також уникнути імуносупресивної терапії – це індукція толерантності реципієнту до антигенів донору. Теоретично імунологічну толерантність можна викликати наступними способами: 1) видаленням всіх клонів лімфоцитів, які реагують з антигенами донору; 2) активацією специфічних Т-супресорів, пригнічуючих імунну відповідь на антигени донора; 3) індукцією синтезу антиідіотипічних антитіл, що пригнічують гуморальну імунну відповідь на антигени донора; 4) пригніченням експресії антигенів HLA на клітинах трансплантату. В даний час для індукції толерантності до антигенів донору перед трансплантацією застосовують 1) переливання реципієнту цілісної крові донора; 2) переливання лейкоцитарної маси донора і опромінювання лімфоїдних органів реципієнту (неспецифічна імуносупресія); 3) комбінацію цих методів з імуносупресивною терапією. Дані схеми лікування дозволяють застосовувати після трансплантації більш щадну імуносупресивну терапію.

Пересадка нирки

Пересадка нирки у порівнянні з трансплантацією інших органів, відносно давно набула широкого поширення. Першу експериментальну трансплантацію нирки виконав в 1902 році А. Каррель. Jeboulay в 1906 р. пересадив нирку свині на руку хворого, який страждав уремією.

У 1933 році Ю.Ю.Вороной, що працював у Харкові, вперше у світі здійснив пересадку трупної нирки хворому, який страждав гострою

нирковою недостатністю, що розвинулася внаслідок отруєння сулемою. На жаль, хворий помер через дві доби після операції.

Перші успішні пересадки трупної нирки були проведені Лаурелом у Стенфорде (США) у 1950 році і Шарлем Дюбо (1951) у Парижі. На жаль, успіх цих операцій був тимчасовим, оскільки не було ефективної супресивної терапії. Успішнішими були пересадки нирки, взятої від близьких родичів. У Росії перша успішна трансплантація нирки від живого донора (від матері для дочки) була виконана Б.В. Петровським у 1965 році. В даний час у світі зареєстровано близько 600 центрів трансплантації нирки, в яких виконано близько 400 000 операцій. Річна виживаність трансплантатів досягає 92- 95% , а найбільший термін виживання пацієнта з пересадженою ниркою складає більше 30 років.

Основними показаннями для трансплантації є випадки термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Частота знов виявлених випадків термінальної ХНН складає 30 - 50 випадків на 1 млн. населення на рік. Найчастіше вона виникає у осіб, страждаючих на хронічний гломерулонефрит і пієлонефрит, цукровий діабет, полікістоз, системні захворювання (склеродермія, системний червоний вовчак), лікарські та токсичні нефропатії, травми і пухлини (гіпернефроїдний рак, ангіосаркома Вільмса), з приводу яких необхідна нефректомія, а також при втраті функції єдиної нирки.

Критерії відбору хворих для трансплантації нирки. Незалежно від первинного захворювання базисним показанням до трансплантації є ХНН у пацієнтів у віці до 65 - 70 років, у яких немає порушень нижніх сечовивідних шляхів, активної інфекції, вираженої кахексії, злоякісних пухлин або системних захворювань в активній фазі.

Трансплантація нирки є методом вибору лікування дітей, страждаючих на ХНН.

Якщо нирковій недостатності супроводять ураження печінки у вигляді її цирозу або іншого хронічного захворювання з вираженими порушеннями функції, то здійснюють пересадку печінки і нирки. До операції по пересадці нирки хворих тривало готують за допомогою гемодіалізу на апараті «штучна нирка».

Протипоказання до трансплантації нирок:

1. Абсолютні протипоказання: а) оборотне ураження нирок, б) можливість підтримки повноцінного життя за допомогою консервативного лікування в) важкі форми основних позаниркових ускладнень (важкий перебіг ІХС, термінальна ХСН і легенева недостатність, цироз печінки з гепатаргією, важке ураження судин головного мозку, злоякісна пухлина), г) активна інфекція, д) активний гломерулонефрит, е) попередня сенсibilізація до тканини донора.

2. Відносні протипоказання: а) вік, б) захворювання сечового міхура або сечовипускального каналу, в) оклюзивне ураження клубових і стегнових артерій, г) цукровий діабет, д) психічні хвороби, е) оксалоз

Вибір донора. Джерелами отримання донорських нирок служать добровольці-донори, що є кровними родичами хворого або трупи. Добровольці-донори повинні бути фізично здоровими і мати ту ж групу крові системи АВО, що і реципієнт. Проте можна трансплантувати нирку від донора, що володіє групою крові 0 (I), реципієнтові з групою крові А (II), В (III) або АВ (IV). Донорам-добровольцям необхідно виконати селективну артеріографію нирок, щоб переконатися у відсутності у них додаткових або пошкоджених ниркових артерій. При відборі трупної нирки для подальшої трансплантації необхідно виключити у трупа-донора наявність злоякісних пухлин для того, щоб уникнути передачі захворювання реципієнтові.

Розробляються регіональні або національні системи комп'ютеризованої інформації і матеріально-технічного постачання трупних нирок в медичні центри до відповідних реципієнтів. В даний час існує можливість вилучити нирки з трупа і підтримувати їх життєздатність протягом 48 ч за допомогою пульсуючої перфузії охолодженою рідиною або шляхом простого промивання і охолодження.

Отримані у живих донорів-родичів нирки краще всього приживляються після трансплантації. Серед родичів в першому коліні загальний рівень очікуваного успішного приживлення трансплантату знаходиться в прямій залежності від результатів проб на сумісність за допомогою НЛА-типуювання, по гаплотипах НЛА і по наявності або відсутності пролиферативної реакції в змішаній культурі лімфоцитів (ЗКЛ-реакції). У напівідентичних по антигенах НЛА (гаплоідентичний) пар приживлення трансплантату складає 70—75%, у несумісних сибсов показники приживлення трансплантату незначно вищі, ніж при трансплантації трупних нирок (50—60% протягом 1 року). У пар донор—реципієнт, що володіють низьким рівнем реактивності за наслідками ЗКЛ-реакції, частота приживлення трансплантата протягом 1 року складає 90%, тоді як у пар з високим рівнем реактивності цей показник складає 55% (в тому випадку, якщо не проводилися переливання крові від спеціально підбраного донора для усунення цього недоліку).

Середній строк до відторгнення передсаженої нирки складає 34 роки при пересадці нирок від НЛА-ідентичних донорів, 11 – 12 років — при пересадці нирок від гаплоідентичних донорів і 7 років при пересадці трупних нирок.

Відторгнення трансплантату. Постановка діагнозу відторгнення у ранні терміни після трансплантації дозволяє негайно почати проведен-

ня заходів, направлених на збереження функції нирок і запобігання їх необоротному пошкодженню, обумовленому фіброзом. Клінічні ознаки відторгнення характеризуються лихоманкою, припухлістю і болісністю в ділянці трансплантату, а також значним зменшенням об'єму сечі. У тих хворих, у яких функція нирок спочатку була задовільною, олігурія може супроводжуватися зниженням концентрації натрію в сечі і підвищенням її осмоляльності. Змін може не бути у пізніших стадіях відторгнення.

Для підтвердження наявності змін в судинах нирок і нирковому кровотоку виконують артеріографію або радіонуклідну ренографію. Ультразвукове дослідження дозволяє виключити вірогідність обструкції сечових шляхів або підтвердити наявність приниркових скупчень сечі, крові або лімфи. У тих випадках, коли функція нирок спочатку була задовільною, збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові і зниження кліренсу креатиніну служать найбільш чутливим і надійним показником процесу відторгнення.

У разі використання цитостатичної терапії процес відторгнення нирки протікає мляво, і єдиним способом, що забезпечує постановку точного діагнозу, стає біопсія нирок.

Зміна характеру клінічних проявів інфекційних хвороб у результаті імуносупресивної терапії створює головну трудність при веденні хворого у посттрансплантаційному періоді. Ознаки і симптоми інфекційного процесу можуть бути замаскованими і спотвореними, і звичайним його проявом служить лихоманка, що розвивається без видимої причини. Лише через декілька днів або навіть тижнів стає очевидним його вірусне або грибкове походження. Неможливо переоцінити важливість проведення бактеріологічного дослідження крові у таких хворих, оскільки часто відбувається системне інфікування без явних осередкових змін, хоча найчастіше відмічається інфікування рани за наявності або відсутності сечового свища. Особливої уваги вимагає інфекційне ураження легенів, що швидко розвивається, яке може привести до летального результату вже через 5 днів після початку його розвитку. Коли наявність таких уражень стане очевидною, слід припинити введення імуносупресивних препаратів, за винятком підтримуючих доз преднізолону.

Пересадка серця

Перша успішна пересадка серця людини виконана у 1967 році К.Барнардом (ЮАР). Хворий після пересадки серця прожив 17 днів, але потім помер від пневмонії і розвитку реакції відторгнення. Через місяць К.Барнард оперував іншого пацієнта, який прожив після операції два роки.

Перша успішна операція пересадки серця у Росії проведена В.І.Шумаковим у 1987 році в Московському науково-дослідному інституті трансплантації органів і тканин. Тільки за останніх 7 - 8 років виконано більше 13 000 трансплантацій серця.

Трансплантація серця – радикальний метод хірургічного лікування застійної серцевої недостатності, що обумовлена важким необоротним пошкодженням міокарду. Висновок про те, чи має потребу хворий у пересадці серця, може бути зроблений тільки в тому випадку, якщо є дані, які вказують на те, що він за станом міокарду знаходиться у термінальній стадії декомпенсації кровообігу.

Абсолютні протипоказання до трансплантації серця: 1) виражена легенева гіпертензія; 2) інфекційні захворювання; 3) хвороби, що представляють загрозу для життя (наприклад, новоутворення).

Клінічне значення у зв'язку з пересадкою серця мають операції автотрансплантації, гетеротопічної і ортотопічної трансплантації, трансплантації серцево-легеневого комплексу, пересадки другого серця у грудну клітину. Найбільшого поширення набула ортотопічна трансплантація серця.

Перша успішна операція пересадки серцево-легеневого комплексу в клініці зроблена Норманом Шамвеем у Стенфордському університеті (Каліфорнія) у 1981 р.

Потенційними донорами для пересадки серця є відносно молоді пацієнти з необоротними пошкодженнями головного мозку, але серце яких ще скорочується. В основному, це чотири категорії донорів: тупа травма голови, вогнепальні пошкодження, внутрішньочерепна кровотеча і пухлина головного мозку. Однією з вимог до донорського серця є також виключення якого-небудь патологічного процесу в ньому.

Пересадка легені

Вперше в експерименті трансплантацію легені виконали В.П.Деміхов у Москві у 1949 році і Metras у Франції в 1950 р., у клініці – Hardy в США, у 1963 р., хворий помер на 18-у добу після операції. Першу успішну трансплантацію легені з тривалим виживанням провів J. Cooper у 1983 р. у Торонто.

Світова статистика свідчить про виживаність до кінця першого року після операції 65 - 73% реципієнтів, після повторних трансплантацій - 40% хворих. Використовується переважно ортотопічна техніка пересадки. Багато в чому цьому сприяла розробка ефективних заходів імуносупресії.

Показаннями до пересадки легенів є двосторонні прогресуючі захворювання легенів (емфізема, пневмоконіоз та ін.), первинна легенева

гіпертензія, важка травма, пухлини легенів і ряд інших важких захворювань. Зараз в цих ситуаціях частіше використовується пересадка серцево-легеневого комплексу.

Трансплантація печінки

До 2006 року в світі був накопичений досвід більше 50000 трансплантацій печінки. Вперше ортотопічна трансплантація печінки була виконана у 1963 році Т.Е. Старзлом (США), а гетеротопічна – у 1964 році К. Абсолоном (США). На жаль, хворі загинули. Тільки у 1968 році Т. Старзл повідомив про першого хворого, що вижив.

Показання до пересадки печінки є цирози печінки, природжені захворювання у вигляді біліарної атрезії та ферментопатії, первинні злоякісні пухлини печінки, синдром Бадда-Кіарі, а також патологічні стани, що супроводжуються необоротною гострою печінковою недостатністю.

Абсолютними протипоказаннями до трансплантації печінки залишаються септичні стани, позапечінкові метастази раку печінки, хронічні захворювання серця і легенів у термінальній стадії, СНІД.

Трансплантація кишечника

Перша алотрансплантація тонкої кишки була виконана у 1963 р. Fisher у Бостоні новонародженій дитині із заворотом і гангrenoю кишечника. Пересадка кишечника є технічно і біологічно складним втручанням. Важливою особливістю кишкового трансплантату є могутній лімфоїдний апарат, представлений як інтрамуральними скупченнями лімфоцитів (пейеровими бляшками), так і мезентеріальними лімфатичними вузлами. Пересаджений кишечник здатний активно виробляти антитіла проти нового господаря (реакція «трансплантат проти господаря»). Це створює великі труднощі у подоланні реакції гістнесумісності та підборі імуносупресантів.

Пересадка підшлункової залози

Перша пересадка підшлункової залози здійснена Келлі і В. Ліллехеєм у 1966 р. в США. За даними Міжнародного товариства трансплантологів до 2007 року в світі проведено більше 10 000 трансплантацій підшлункової залози.

Показання до трансплантації підшлункової залози: інсулінозалежний цукровий діабет, «нестійкий» цукровий діабет, наявність ретино-, нейропатії, та нефропатії; хронічний панкреатит у стадії вираженої панкреатичної недостатності, пухлини підшлункової залози.

Широкого поширення набули пересадка кісткового мозку, яечка, щитоподібної залози та інших органів.

Пересадка кісткового мозку

З часу її першого успішного використання у 1968 році, трансплантація кісткового мозку використовується для лікування пацієнтів, що страждають на лейкоз, апластичну анемію, лімфоми (такі як лімфогранулематоз або лімфома Ходжкіна) множинні міеломи, важкі порушення імунітету та деякі злоякісні пухлини, як наприклад, рак грудей або яєчників.

Кістковий мозок - це губчата тканина, що перебуває усередині великих кісток. Кістковий мозок у грудині, кістках черепа, стегнових кістках, ребрах і хребті містить *стовбурові клітини*, з яких виробляються клітини крові: лейкоцити, еритроцити і тромбоцити.

У пацієнтів з лейкозом, апластичною анемією й деякими імунними дефіцитами, стовбурові клітини кісткового мозку функціонують неправильно. Вони або продукують надлишкову кількість дефектних або незрілих клітин крові (бласти у випадку лейкозу), або різко зменшують їх вироблення (при апластичній анемії).

Незрілі клітини крові заповнюють кістковий мозок і кровоносні судини, витісняють з кровотоку нормальні клітини крові й можуть поширюватися в інші тканини й органи. Для руйнування хворих клітин крові й кісткового мозку потрібні великі дози хіміотерапії. Таке лікування ушкоджує не тільки дефектні, але й здорові клітини.

Подібним чином, агресивна хіміотерапія, що використовується для лікування деяких лімфом та інших видів раку, руйнує клітини кісткового мозку. Пересадження кісткового мозку дозволяє лікарям лікувати такі хвороби інтенсивною хіміотерапією або опроміненням з наступною заміною хворого або ушкодженого кісткового мозку здоровим.

При пересадженні кісткового мозку реципієнту здоровий кістковий мозок донора вводиться у кровоносне русло пацієнта. При успішній трансплантації, пересаджений кістковий мозок мігрує у порожнини великих кісток, приживається й починає продукувати нормальні клітини крові.

Види трансплантації кісткового мозку:

1) *Автологічна трансплантація* – трансплантація від себе – попередньо зібрані й заморожені стовбурові клітини вводяться хворому після потужної сублетальної хіміотерапії. Це дозволяє швидко відновити імунну і кровотворну системи хворого. Не показана, якщо кістковий мозок контамінований пухлинними клітинами (наприклад, відсутність ремісії при лейкемії).

2) *Алогенна трансплантація* – трансплантація від донора:

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

- а) сингенна трансплантація, якщо донор – здоровий ідентичний близнюк. Принцип схожий з автотрансплантацією, тому що передбачається абсолютна сумісність і відсутність потенційного імунного конфлікту, але при цьому кістковий мозок вільний від пухлинних клітин.
- б) трансплантація кісткового мозку від здорового донора – родича:
- 100% тканинна сумісність – кращий варіант при лікуванні більшості онкологічних і генетичних захворювань. Звичайно є незначна імунологічна реакція (розбіжність за мінорними тканинними антигенами), важкі форми відторгнення розвиваються рідко.
 - неповна тканинна сумісність (mismatched donor) – зростає шанс розвитку важкої реакції відторгнення, звичайно потрібне видалення донорських лімфоцитів та більш виражена імуносупресія після трансплантації. Як наслідок трансплантат гірше приживається й розвивається більша кількість інфекційних ускладнень.
 - трансплантація кісткового мозку від гаплоідентичного донору - сумісність 50%. Більшість людей мають такого донора: це один з батьків або один з дітей. При цьому визначаються найменш удалі умови трансплантації та максимальна кількість ускладнень.
- в) Трансплантація від сумісного неспорідненого донора (matched unrelated donor). Існують бази даних добровільних донорів, що поєднують мільйони людей; вони зв'язані між собою. Шанси знайти підходящого донора залежать від генетичної характеристики хворого й можуть становити до 40%.

Основні показання для трансплантації кісткового мозку представлені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Показання для трансплантації кісткового мозку

Хвороби	Алотрансплантація	Автотрансплантація
Злоякісні пухлини		
Гострі лейкози	+	+
Хронічний мієлолейкоз	+	+
Мієлодиспластичні синдроми	+	—
Лімфоми	+	+

Продовження табл. 2.

Лімфогранулематоз	+	+
Мієломна хвороба	+	+
Хронічний лімфолейкоз	+	+
Сублейкемічний мієлоз	+	—
Рак молочної залози	—	+
Злоякісні пухлини яєчка	—	+
Рак яєчників	—	+
Нейробластома	+	+
Периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини	—	+
Нефробластома (пухлина Вільмса)	—	+
Саркома Юінга	—	+
Непухлинні захворювання		
Апластична анемія	+	—
Аплазія еритроїдного паростку	+	—
Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	+	—
Анемія Фаншони	+	—
Серпоподібноклітинна анемія	+	—
Таласемії	+	—
Комбінований імунodefіцит, тяжкий перебіг	+	—
Синдроми недостатньої адгезії лейкоцитів	+	—
Тромбастенія Гланцмана	+	—
Хвороба Гоше	+	—
Хронічна гранулематозна хвороба	+	—
Синдром Чедіака—Хігасі	+	—
Синдром Гурлер (мукополісахаридоз типу ІН)	+	—
Синдром Гунтера (мукополісахаридоз типу ІІ)	+	—
Метахроматична лейкодистрофія	+	—
Адренолейкодистрофія	+	—
Синдром Леша-Найхана;	+	—
Глікогеноз типу ІІ	+	—
Променева хвороба	+	—

Етапи трансплантації кісткового мозку:

1 етап. Передтрансплантаційна підготовка. Основна мета - визначення протипоказань у хворих, що мають показання до трансплантації кісткового мозку. Для цього проводиться комплекс функціональних і морфологічних досліджень основних органів і систем. Хворий, що готується до трансплантації кісткового мозку, повинен відповідати наступним вимогам:

- вік – менше 45 років при алогенній трансплантації кісткового мозку і менше 55 років при автотрансплантації кісткового мозку (при мієломній хворобі – до 60 років);
- добрий загально соматичний стан;
- збережені функції печінки (нормальний рівень білірубіну та трансаміназ), нирок (нормальний рівень креатиніну), серця (фракція викиду лівого шлуночка, за даними ехокардіографії, не менше 70% від вікової норми), легенів (показники функції зовнішнього дихання не нижче 70% від вікової норми);
- відсутність вогнищ інфекції.

2 етап. Ексфузія кісткового мозку. Для успішної трансплантації кісткового мозку необхідно одержати гемопоетичні клітини у кількості, достатній для відновлення кровотворення (100 - 200 млн. мієлокаріоцитів на 1 кг маси хворого). Гемопоетичні стовбурові клітини одержують шляхом множинної аспірації із задніх бугрів і гребенів клубових кісток, проведеної під ендотрахеальним наркозом. При цьому кількість кістково-мозкової суспензії становить 1500 - 2000 мл. Альтернативним варіантом є забір стовбурових кровотворних клітин (СКК) з периферичної крові за допомогою клітинних сепараторів для наступної трансплантації.

3 етап. Фракціонування та кріоконсервація кісткового мозку. Після одержання кістково-мозкової суспензії проводять її фракціонування, що полягає у видаленні плазми й еритроцитів (автоеритромаса наступного дня реінфузується донорові).

4 етап. Кондиціювання. Основна мета цього етапу – максимально можлива ерадикація пухлинного клону, що досягається за допомогою високих доз хіміо- і (або) променевої терапії. Існують три групи протоколів кондиціювання.

5 етап. Реінфузія кісткового мозку. Через 24 - 48 години після закінчення кондиціювання внутрішньовенно (через центральний катетер, що імплантується перед початком кондиціювання) вводиться нативний (при алотрансплантації кісткового мозку) або розморожений (при автотрансплантації кісткового мозку) кістковий мозок.

6 етап. Відновлення кістково-мозкового кровотворення. Це складний і тривалий період (у середньому від 3 до 6 тижнів). Приживлення кісткового мозку контролюється проведенням стерильних пункцій і трепанобіопсій. Одночасно у хворих після алотрансплантації кісткового мозку проводяться профілактика і лікування ранньої посттрансплантаційної хвороби. Даний етап характеризується розвитком глибокої нейтропенії, тромбоцитопенії й високим ризиком ускладнень, насамперед інфекційних і геморагічних.

Незважаючи на використання потужних антибактеріальних препаратів, у значного числа пацієнтів виникають загрози для життя інфекції, розвиток яких найчастіше починається на 10 - 14-й день після реінфузії кісткового мозку й у середньому триває до 21 - 35 днів.

Найбільш важким інфекційним ускладненням трансплантації кісткового мозку є сепсис. Збудниками грам-негативного сепсису звичайно бувають ентеробактерії та синьогнійна паличка. Основний шлях інфікування при цьому – надходження мікробів через ушкоджену слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Із грам-позитивних мікроорганізмів збудником інфекційних ускладнень часто є епідермальний стафілокок, джерелом якого нерідко служать підключичні катетери. До локалізованих інфекцій відносяться ураження слизових оболонок (мукозити), які нерідко мають змішаний (грибково-вірусно-бактеріальний) генез, і пневмонії, що найчастіше викликаються золотистим стафілококом. Грам-негативна флора частіше приводить до розвитку інфекцій періанальної ділянки та промежини. При тривалій нейтропенії різко зростає частота грибкових інфекцій, що виявляються в 1/3 хворих, особливо часто після трансплантації кісткового мозку у хворих на гострі лейкози та апластичну анемію. До найбільш частих збудників відносяться грибки роду *Candida* і *Aspergillus*.

До вірусних агентів, що викликають ускладнення після трансплантації кісткового мозку, відносяться віруси *Herpes simplex* і *Herpes zoster*, а також цитомегаловірусна (CMV) інфекція. Клінічно вірусні ураження звичайно проявляються ураженням слизової порожнини рота (мукозитом) або ентеритом. Найбільш прогностично несприятливі вірусні ускладнення у вигляді інтерстиціального пневмоніту, що супроводжується 80 - 90% летальністю, виникають при CMV-інфекції. Серед інших можливих причин інфекційних ускладнень слід зазначити інкапсулювання мікроорганізмів та простіших (пневмоциста).

Поряд з геморагічними та інфекційними ускладненнями після трансплантації кісткового мозку можливий розвиток вено-оклюзійної хвороби, частота якої становить близько 5% при автотрансплантації кісткового мозку і до 10 - 15% - при алотрансплантації кісткового мозку.

Після приживлення кісткового мозку й відновлення кістково-мозкового кровотворення хворі, яким виконана алотрансплантація кісткового мозку, можуть бути виписані зі стаціонару під динамічне спостереження гематолога. Після алотрансплантації кісткового мозку у цей час можливий розвиток важких ускладнень, найнебезпечнішим з яких є РТПХ (реакція «трансплантат проти хазяїна»). Гостра РТПХ розвивається звичайно протягом перших 100 днів після алотрансплантації кісткового мозку і характеризується ураженням шкіри, шлунково-кишкового тракту і печінки.

Хронічна РТПХ частіше виникає у хворих після гострої РТПХ, але може розвинути й первинно. При хронічній РТПХ уражаються ті ж органи, що й при гострій РТПХ, а також легені, кістково-м'язова система, слизові оболонки порожнини рота, ока. Ступінь виразності варіює від легкого кон'юнктивіту та субклінічних порушень функції печінки до фатальних ускладнень. Ефективними для лікування хронічної РТПХ, як і гострої, є глюкокортикоїди, циклоспорін та метотрексат.

Тканинні трансплантаційні технології (імплантація культур клітин)

Останніми роками практичне застосування знаходить метод відновлення функцій ураженого органу трансплантацією культур клітин і тканин – метод так званої клітинної трансплантаційної терапії («cell transplantation therapy»). Прототипом всіх досліджень в цьому напрямі є переливання донорської крові та її компонентів.

Імплантація культивованого аутологічного епітелію використовується в лікуванні термічних уражень шкіри, дозволяючи добитися недосяжних раніше клінічних результатів. Накопичений досвід по штучному заплідненню з використанням культуральної техніки. З успіхом використовується трансплантація трупної роговиці при лікуванні травм ока та її дегенеративних розладах. В експериментах при лікуванні цукрового діабету застосовують алотрансплантацію культур островкових клітин підшлункової залози. Розробляються методи відновлення пошкодженого міокарду за допомогою підсадки кліток сателітів скелетного м'яза в міокард.

Багато дослідників розцінюють у перспективі імплантацію культур клітин як метод, певною мірою альтернативний органній трансплантації.

Імунологія репродукції

Імунна система здійснює особливий захист чоловічої та жіночої статевих систем, які забезпечують продовження роду (передачу генетичної інформації наступним поколінням). Важливо, що чоловіча статеві

система функціонує подібно до кісткового мозку, постійно відновлюючи велику кількість клітин, забезпечуючи активність сперматогенезу. Жіноча статевая система також здійснює диференціювання яйцеклітин, але у процесі овуляції не спостерігається феномену «надлишку» жіночих статевих клітин. Для запліднення яйцеклітини організм жінки не повинен імунологічно знищувати антигенно чужорідні чоловічі гамети, а створити їм сприятливі умови.

Формування репродуктивного імунітету чоловіків настає у період статевого дозрівання, коли починають продукуватися чоловічі гамети, яких до того в організмі не було. Існує два механізми захисту сперматозоїдів:

- 1) гематотестикулярний бар'єр (анатомічний, тканинний);
- 2) активна імунологічна толерантність.

Гемато-тестикулярний бар'єр складається з трьох пластів: ендотелій капілярів, гранична оболонка (базальна мембрана), ендотеліально-м'язові клітини. Активна імунорегуляція є складною і визначальною в імунологічному захисті сперматозоїдів. Домінуючу позицію в ній займають клітини Сертолі, для яких характерні:

- фагоцитарна активність;
- продукція супресорних факторів, які пригнічують проліферацію лімфоцитів;
- індукція апоптозу активованих лімфоцитів.

Плазма сім'я, в якій знаходяться сперматозоїди, містить «імуноглобулін-зв'язуючий чинник», який сповільняє презентацію антигенів, фагоцитоз, зменшують реактивність Т-лімфоцитів, В-, НК-, ЛАК-клітин, ослаблюють цитотоксичні реакції.

В еякуляті містяться ФНП- α і β , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, розчинний рецептор до ІЛ-2. Підвищена їх концентрація у сім'яній рідині зменшує рухливість сперматозоїдів, збільшує вихід нейтрофілів зі слизових оболонок, а ФНП- β послаблює утворення цитокін-активованих клітин.

Клітини паренхіми яєчок також пригнічують презентацію антигену, формують тісні контакти з лейкоцитами, які проникли у тканину паренхіми, і не дають їм активуватися. Всі ці механізми створюють умови для виживання сперматоцитів в організмі чоловіків.

Підтримання кількісного рівня сперматозоїдів теж забезпечується імунними механізмами. В організмі чоловіка виробляються медіатори, які наявні як у гонадах, так і у соматичних тканинах; трансформуючі фактори росту- β , інсуліноподібний фактор росту (IGF), фактори росту епідермісу (EGF) і фібробластів (FGF). Ці фактори забезпечують відновлення кількості статевих клітин.

В організм жінки під час статевого акту потрапляють генетично чужі клітини — сперматозоїди.

Ухилення сперматозоїдів від імунологічного нагляду організму жінки здійснюється завдяки наявності у них поверхневого оболонкового антигену – скаферіну. Він не розпізнається імунною системою жінки як «чужий», внаслідок чого повноцінні, сильні сперматозоїди доходять до ампулярної частини труби і запліднюють яйцеклітину. Дійшовши до яйцеклітини, сперматозоїди скидають оболонковий антиген і яйцеклітина вибирає сперматозоїд з найбільш чужорідними антигенами. Загиблі сперматозоїди виділяють у кров чинники, що пригнічують імунну систему жінки у момент «роздягання» сперматозоїду.

В організмі вагітної жінки одночасно існує два трансплантати: плід і трофобласт. Імунна відповідь матері може бути спрямована проти кожного з них. В організмі вагітної жінки виявляються антитіла до різних антигенів як плода, так і трофобласта.

Трофобласт виконує специфічну бар'єрну функцію щодо плода. У ньому не лише відсутні HLA-антигени, які могли б розпізнаватися імунною системою матері або плода. Трофобласт може зв'язувати та інактивувати антигени плода, які потрапляють у нього, за допомогою блокувальних антитіл матері. Функціональна активність лімфоїдних клітин, які потрапляють у трофобласт, теж різко знижується за рахунок впливу місцевих імуносупресивних факторів.

В антигенному плані плід на 50% чужий для матері, а тому в її організмі відбуваються певні зміни, які забезпечують формування тимчасової толерантності. З перших днів вагітності зигота починає продукувати так званий первинний білок вагітності, який у першу чергу пригнічує механізми клітинного імунітету. До імуносупресивних білків належить також плацентарний мукополісахарид, який маскує антигени плода і плаценти. Важлива роль у попередженні відторгнення плода належить також імуносупресивному білкові ТІБ. Цей білок зумовлює розвиток апоптозу активованих лімфоцитів матері, які можуть пошкодити зародок.

Вже з перших місяців вагітності система «зародок-плацента» продукує α -фетопротейн, який проходячи через плаценту, теж пригнічує роботу імунної системи матері, $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - і γ -фетопротейни, β -протейн належать до специфічних ембріональних антигенів.

Винятково важливу роль при вагітності виконує прогестерон. Крім важливих регуляторних функцій, у нього виявлені виражені імуносупресивні властивості.

Потужним фактором імунологічного захисту плода є децидуальна оболонка. Децидуальна оболонка матки, в яку імплантується бласто-

циста, є не лише джерелом живлення, але й імунорегуляторною зоною. Супресорні лімфоцити, макрофаги і Т-кілери локалізуються у її капсулярному шарі і взаємодіють з елементами трофобласту. Децидуація ендометрію попереджує процес імунологічного відторгнення плода.

Після дозрівання трофобласту він сам починає продукувати імуносупресивні фактори: хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, значну кількість кортикостероїдів. Виявлена також парадоксальна експресія антигенів HLA I класу (MHC I класу) на трофобласті. Вона полягає у присутності на ньому антигенів неklasичних мономорфних генів (HLA-G, HLA-E, HLA-F) і відсутності антигенів системи ABO (HLA-A, HLA-B, HLA-0). На цитотрофобластичних клітинах плаценти переважно виявляються антигени класу HLA-G.

На наступному етапі основну імунобар'єрну роль починає виконувати плацента. Наявність батьківських антигенів на плаценті перетворює її на своєрідний імуносорбент, який захищає плід від гуморальних факторів материнської імунної системи. Плацента сорбує і поглинає з організму матері антитіла до батьківських HLA-антигенів. Розміщені у стромі плаценти Fc-рецептори захищають плід не лише від материнських антитіл, але і від не менш небезпечних імунних комплексів, У свою чергу, зафіксовані на плаценті імунні комплекси пригнічують активність цитотоксичних лімфоцитів і стимулюють зростання плаценти.

Значно знижується синтез Т-хелперами 1 типу фактора некрозу пухлин, ІЛ-2, γ -інтерферону в організмі матері. Саме інтерферон є найпотужнішим руйнівним фактором для трофобласту. Лише його впливу достатньо для деструкції клітин трофобласту.

Активація Т-хелперів 2 типу та синтез ними ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 ще більше посилює імуносупресію в організмі матері. Локально у матці ці клітини не тільки захищають плід, але і стимулюють ріст клітин трофобласту і проліферацію клітин плаценти.

Робота гуморальної ланки імунітету вагітної жінки не пригнічується, а якісно змінюється: блокується продукція цитотоксичних IgG_2 .

Значно зростає функціональна активність Т-супресорів. Значна їх кількість мігрує у лімфатичні вузли, які дрениують матку. Співвідношення CD4/CD8 під час вагітності знижується у 1,5 - 2 рази, порівняно з нормальними величинами цього показника.

Вкрай важливим фактором імплантації та подальшого перебігу вагітності є нормальний баланс цитокінів, особливо рівня ІЛ-1. Ембріон, який пройшов у строму матки, починає синтезувати власний ІЛ-1 для полегшення імплантації. Однією з причин низької частоти імплантації після екстракорпорального запліднення є порушення балансу між агоністами і антагоністами ІЛ-1.

Важливу роль у захисті організму матері від імунної системи плода відіграють лімфоцит-трофобласт перехресні антигени — ТА1 і ТА2. Ці антигени виявляються на трофобласті, на поверхні лімфоцитів, а ТА2 — ще і на поверхні сперматозоїдів. Крім того, ТА-антигени є додатковими критеріями для розпізнавання батьківських антигенів жіночим організмом. Це необхідно для формування нормальної вагітності, утворення плаценти. На сьогодні вважається, що саме ТА-структури запускають більшість процесів, які попереджують відторгнення плода. Характерно, що вказані зміни синхронно відбуваються в організмі матері і плода. Поеднаний вплив цих факторів забезпечує формування в організмі матері помірно вираженої загальної імуносупресії і значно глибшої — локальної.

Таким чином, особливостями імуносупресії при нормальній вагітності можна вважати наступне:

1. Білок ранньої фази вагітності.
2. Антиген TLX.
3. Відсутність на трофобласте класичних антигенів гістосумісності класу I.
4. Наявність на трофобласті антигенів HLA локуса G, що спричинює відсутність трофобласт-специфічних Т-кілерів; покращує дозрівання Т-супресорів, сприяє пригніченню функції ЕК-клітин, супресії функції макрофагів.
5. Бар'єрна функція плаценти.
6. Плацента виступає сорбентом анти- HLA -антитіл.
7. Імунорегуляторна роль плаценти полягає у продукуванні хорионічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, трофобластичного бета-1-глікопротеїну, прогестерон-індуцированого супресивного чинника, пригніченні функції НК-клітин, продукції ФНП-альфа, посиленню функції Т-хелперів 2 типу, виробки продукції глюкокортикоїдів, трансформуючого чиннику росту бета1, простагландину E₂, альфа2-фетопротеїну.
8. Посилення функції Т-хелперів - 2 типу приводить до підвищення продукції інтерлейкінів 4, 10, нецитотоксичного Ig G1.
9. Зниження функції Т-хелперів 1 типу приводить до зниження продукції інтерлейкіну 2, гамма-інтерферону, ФНП-альфа, продукція цитотоксичних Ig G2a.

Імунологічні механізми взаємин мати-плід

Збереження вагітності здійснюється за рахунок антигенної незрілості плоду, захисних властивостей матки, відсутності загальної судинної системи матері і плоду і підвищення продукції глюкокортикостероїдів для супресії імунної відповіді матері.

Імунологічні конфлікти у багатьох випадках служать основою патології взаємин мати-плід. Плід по суті є своєрідним алотрансплантатом. Причини того, що в одних випадках вагітність розвивається нормально, а в інших виникають імунологічно обумовлені ускладнення, різноманітні. Численні специфічні і неспецифічні чинники забезпечують виживаність плоду, не зважаючи на його антигенну несумісність. До них відносяться:

- особлива організація пограничних між матір'ю і плодом тканин (трофобласт, децидуальна оболонка);
- захисний вплив антитіл, що виробляються проти специфічних антигенів плоду;
- блокуюча дія імунних комплексів антиген+антитіло на плаценті;
- загальний супресивний вплив на імунні клітини плацентарних білкових і стероїдних гормонів, що виникли при вагітності.
- супресивна дія лімфоцитів плоду;
- блокуючі антитіла у вагітних проти HLA-DR антигенів плоду.

Нормальний перебіг вагітності забезпечується певним станом імунної системи, при якому плід розвивається нормально під впливом ізоантитіл, Т-лімфоцитів і натуральних кілерів, що привертаються у плаценту і виділяють цитокіни, що стимулюють зростання і диференціювання тканин плоду. У цьому полягає доцільність несумісності між матір'ю і плодом. Зрушення у цій імунологічній мережі, що індукуються різними чинниками, можуть привести до розвитку патології вагітності. Причиною цього можуть бути генетична схильність, що обумовлює особливі варіанти несумісності (резус-антигени) та ін. Деяка міра імунодепресії при вагітності, що оберігає плід від загибелі, забезпечується гормональними та іншими неспецифічними чинниками. Цілий ряд різних імунологічних показників у перебігу вагітності змінені (субпопуляції клітин, імуноглобуліни, реакція на антигени і алергени). Ще значніші зміни імунореактивності виявлені при різній патології вагітності. При пізньому токсикозі вагітних виявлена сенсibiliзація лейкоцитів вагітних до антигенів плоду і плодових оболонок. Спонтанні первинні викидні та загибель плоду можуть обумовлюватися наявністю антифосфоліпідних антитіл. Присутність цих антитіл може супроводжуватися тромбозами,

тромбоцитопенією та іншими ознаками автоімунної реакції. Вивчення рівня ЦІК при пізніх токсикозах показало, що вони можуть з'явитися причиною імунокомплексних уражень органів і тканин (нирки - нефропатія, еклампсія; печінка, судини, шкіра).

Резус-конфлікт, що лежить в основі гемолітичної хвороби новонароджених, є іншим прикладом імунопатології вагітності. Основою цього конфлікту служить наявність у плоду Rh (D) антигену і відсутність його у матері. Неповні IgG-антитіла, що утворюються при цьому в організмі матері, можуть проникати через плаценту і викликати руйнування еритроцитів плоду. Методом виявлення антирезусних IgG-антитіл є непряма проба Кумбса.

Таким чином, значуща роль імунологічних реакцій у патології репродукції свідчить про доцільність вивчення показників імунної системи і проведення таким пацієнтам імуномодулюючої терапії.

Імунологія мимовільного абортів (викидня)

Звичне невиношування вагітності — це поліетіологічне захворювання, яке може зумовлюватися несприятливими умовами для імплантації та плацентації, загальним чи локальним інфекційним процесом (TORCH-комплекс), аномаліями репродуктивного тракту, екстрагенітальною патологією матері, нейроендокринними розладами, хромосомними аномаліями у батьків чи плода.

Найчастіше в основі спонтанних абортів лежать наступні імунні механізми:

- слабе розпізнавання HLA-антигенів і недостатня продукція блокувальних антитіл;
- продукція цитокінів чи розчинних імунних факторів, яким властивий пошкоджуючий вплив на плід чи плаценту;
- продукція автоантитіл до фосфоліпідів, які виконують функції молекул адгезії і необхідні для злиття клітин у синцитій при формуванні синцитіотрофобласта;
- продукція антиідіотипових антитіл, які зв'язують блокувальні антитіла.
- активація Т-хелперів 1 типу в організмі матері, що зумовлює неадекватну імунну відповідь на ембріон.

Лікування звичних імунологічних викиднів. Стійкий клінічний ефект забезпечує імунізація жінки лімфоїдними клітинами чоловіка чи статевого партнера. При цьому лікування повинно проводитися до запліднення і у процесі вагітності для розвитку достатнього імунопресивного потенціалу.

Імунологія безпліддя

Безплідним вважається шлюб, що залишається бездітним після 2 років статевого життя без застосування контрацептивів. За даними ВООЗ, у світі налічується 8 - 9 % інфертильних сімей, у перерахунку на абсолютні цифри — це десятки мільйонів випадків. У країнах Східної Європи на сьогодні 10-15 % шлюбів вважаються безплідними. Фертильність шлюбу практично однаковою мірою залежить від репродуктивної здатності чоловіка і дружини, хоч дещо частіше безпліддя виявляється у жінок (60 - 65 % безплідних шлюбів).

Серед причин безпліддя чільне місце займають запальні процеси у геніталіях та їх наслідки (більше 75 %). Найчастіше вони обумовлені нелікованими або неадекватно лікованими специфічними процесами, викликаними бактеріями (гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз, гарднереліоз), вірусами (герпес, цитомегалія) або найпростішими (трихомоніаз). Значно рідше це може бути неспецифічна флора — кишкова паличка, стрептококи чи стафілококи — вона переважно лише обтяжує перебіг і прогноз специфічних запальних процесів.

За даними ВООЗ, з удосконаленням методів ідентифікації, в останні роки значно частіше почали виявляти хламідійну, герпетичну і цитомегаловірусну інфекції. Хоч ці причини не можна вважати чисто імунологічними, вони мають чіткий імунологічний компонент. Однією з найвагоміших умов хронізації є недостатня реакція імунної системи на персистенцію збудника при відсутності адекватної терапії, спрямованої на корекцію цих розладів. Наявність хронічного запального процесу ще більше поглиблює існуючі імунологічні розлади, а ті, у свою чергу, утруднюють лікування безпліддя.

Особливості імунних механізмів при імунозалежних формах безпліддя у жінок:

1. Підвищення продукції інтерферону-гамма, що призводить до посилення функції НК-клітин, ЛАК-клітин, пригніченню секреції гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого чинника (ГМ-КСЧ) клітинами епітелію матки, прямому ушкодженню клітин трофобласта.
2. Підвищення продукції ФНП-альфа сприяє пригніченню проліферації і диференціювання клітин трофобласта, індукції загибелі клітин трофобласта внаслідок апоптозу.
3. Одночасне підвищення продукції ІНФ-альфа, ФНП-альфа і ІЛ-2 призводить до переривання вагітності.
4. Зниження продукції ІЛ-4, 10.
5. Підвищена сумісність подружжя по HLA -антигенам.

6. Вторинний імунодефіцит.

7. Антигаметный ауто (іmunний) конфлікт.

Відносне безпліддя може бути обумовлене порушенням функції центральної нервової системи і неповноцінністю сперміїв. Оскільки сперма і яйцеклітина мають антигени, іmunна реакція на них також може бути причиною безпліддя. Таке аутоіmunне безпліддя виникає у чоловіків при порушенні гематотестиккулярного бар'єру, що приводить до утворення антиспермальних антитіл.

Таким чином, основними станами, що сприяють формуванню в організмі чоловіка антиспермальних антитіл є:

1. Травми яєчка, мошонки, варикоцеле (розширення вен, що оточують сім'яний канатик).
2. Крипторхізм;
3. Інфекції (хламідії, мікоплазми, віруси герпесу і папілома-віруси)
4. Онкопатологія.
5. Закупорка сім'явивідних шляхів.
6. Операції на черевній порожнині.
7. Важкі гнійні інфекції черевної порожнини, при яких може відбутися травма сім'яних канатиків.
8. Вібрація.

Травма спинного мозку і вроджений агенез сім'япроводу можуть бути причинами схильності до виникнення антисперматозоїдних антитіл. Вірусно-бактерійні інфекції, особливо запалення білявушної залози, це сильні фактори ризику чоловічого безпліддя. Індукційним фактором синтезу антитіл є контрацептивна операція перерізання і/або перев'язування сім'япроводів. Незважаючи на пізнішу реконструкцію сім'япроводів, близько 50 % пацієнтів, які мали таку операцію, залишаються назавжди безплідними з причин іmunного характеру.

Антисперматозоїдні антитіла можуть виникати на різних «рівнях» іmunної системи. Антитіла із сироватки можуть проникати у плазму сперми і покривати поверхню сперматозоїдів (і цим ускладнити контакт з яйцеклітиною). У чоловіків існує також активна відповідь гуморального типу — антитіла IgA, які виникають локально і можуть знаходитись на поверхні сім'яних канальців, в уретрі, у спермі, не проникаючи у кровообіг. Тому виявлення антисперматозоїдних антитіл повинне включати як антитіла, які покривають поверхню сперматозоїда, так і вільні антитіла у сироватці та у спермі.

Основні механізми розвитку антиспермального імунітету:

1. Механічне, запальне, термічне і інше ушкодження яєчок.
2. Порушення цілісності гематотестикулярного бар'єру.
3. Контакт імунокомпетентних клітин з аутоантигенами сперматогенних клітин, що розвиваються.
4. Розвиток сенсibiliзації і продукція антиспермальних антитіл.
5. Ураження контралатерального органу аутоімунним запаленням.

Можливе *лікування* повинне включати циклічну імуносупресивну терапію або застосування технологій штучного запліднення (екстракорпоральне запліднення), після попередньої фармакологічної супресії.

Імунні аспекти жіночого безпліддя і безпліддя подружжя

Серед основних *імунологічних* причин жіночої інфертильності виділяють такі:

- 1) вторинний імунодефіцит;
- 2) антигаметний (антиоваріальний) імунний конфлікт;
- 3) антигаметний (антиспермальний) імунний конфлікт;
- 4) високий рівень гістосумісності між подружжям.

Останні 2 стани є причинами так званого *безпліддя подружжя*. Це означає, що як чоловік, так і жінка потенційно фертильні і можуть мати дітей з іншими партнерами, але вони неплідні саме у поєднанні у такій сімейній парі.

Розвитку жіночого безпліддя сприяє поява в організмі жінки *антиспермальних антитіл*. Антиспермальні антитіла в організмі жінки блокують рухливість сперматозоїдів і перешкоджають імплантації заплідненої яйцеклітини.

До появи антиспермальних антитіл в організмі жінки приводять:

1. Порушення цілісності слизових оболонок (хімічні способи контрацепції, запалення).
2. Високі цифри лейкоцитів, в т.ч. лімфоцитів, у спермі.
3. Сперматозоїди, пов'язані з антиспермальними антитілами.
4. Високий відсоток аномальних і "старих" сперматозоїдів (при рідкісному статевому житті).
5. Попадання сперми у шлунково-кишковий тракт.
6. Попадання великої кількості сперматозоїдів у черевну порожнину (особливості морфології статевих шляхів, неправильне проведення методів внутрішньоматкової інсемінації).
7. Спроби екстракорпорального запліднення у минулому (гормональний «удар» по гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій вісі, травма при взятті яйцеклітин).

8. Коагуляція ерозії шийки матки у минулому.

9. Запальні процеси у піхві.

Основні механізми ушкоджуючої дії антитіл:

- Викликають зниження швидкості руху і життєздатності спермійів.
- Порушують функціональну цілісність мембрани сперматозоїдів.
- Знижують запліднювальну здатність еякуляту.
- Надають ушкоджуючу дію на функцію передміхурової залози.
- Перешкоджають просуванню сперматозоїдів і їх penetрацію через цервікальний слиз.
- Блокують рецепторні ділянки на головці сперматозоїду, відповідальні за зв'язування з блискучою оболонкою яйцеклітини.
- Порушують процес капацитації сперматозоїдів.
- Впливають на акросомальну реакцію, блокуючи екзоцитоз кортикальних гранул.

Роль перехресних реакцій між мікроорганізмами і сперматозоїдами:

1. Фіксація на сперматозоїдах *Mycoplasma genitalis* і *Ureaplasma urealyticum*, що призводить до зниження рухливості сперматозоїдів; порушенню капацитації; індукції аутоімунних реакцій.
2. Наявність *Chlamidia trachomatis* супроводжується погіршенням кількісних показників спермограми.
3. Антиспермальні антитіла виявляються тільки у $\frac{1}{3}$ чоловіків з інфекціями репродуктивного тракту.

Перед лікуванням такої пари необхідно провести якомога повніше обстеження.

Обстеження жінки проводиться спільно з гінекологом, при потребі — сексопатологом і венерологом.

Вторинний імунодефіцит найчастіше супроводжує неможливість зачаття, рідше — повторні викидні на перших місяцях вагітності. У переважній більшості випадків він супроводжується запальними процесами геніталій (найчастіше — сальпінгофорит у жінок і простатит у чоловіків) специфічного чи неспецифічного генезу. У жінок цей процес, як правило, перебігає на фоні ендокринних розладів.

Клініко-імунологічна характеристика вторинного імунодефіциту. Запідозрити наявність вираженого вторинного імунодефіциту можна ще до аналізу результатів імунограми. Скарги, які вкладаються у синдром швидкої втомлюваності — загальна слабкість, сонливість, підвищена втомлюваність при незначному фізичному навантаженні,

неадекватна реакція при емоційно-психічному навантаженні, головний біль, запаморочення, зниження апетиту. Дуже часто ці скарги «приписують» іншим захворюванням, наприклад хронічному аднекситу в жінок чи простатиту в чоловіків. Насправді ці симптоми не пов'язані на пряму з ураженням геніталій, а зумовлені імунодефіцитом, який, у свою чергу, може супроводжувати хронічні запальні процеси геніталій.

При аналізі імунограми необхідно передусім звертати увагу на різко виражені або неадекватні зміни показників чи їх співвідношень. Незначні зміни можуть бути наслідком запального процесу і відображати нормальну реакцію імунної системи на специфічну або неспецифічну інфекцію. Несприятливим у прогностичному плані є розходження клінічної та імунологічної динаміки при спостереженні чи лікуванні (антибактерійні чи противірусні засоби, протизапальна терапія). Дуже часто імунограма дозволяє остаточно віддиференціювати хронічні запальні процеси від обмінно-ендокринних розладів. Найчастіше виявляють значне зменшення вмісту Т-лімфоцитів, у першу чергу за рахунок Т-хелперів, при підвищенні рівня В-лімфоцитів. Характерне також наростання вмісту імуноглобулінів класів М і G, циркулюючих імунних комплексів.

Комплексна оцінка клінічних та імунологічних даних дозволяє виявити наявність вторинного імунодефіциту. Слід пам'ятати, що деяке зниження вмісту Т-лімфоцитів на фоні зростання числа В-клітин характерне для періоду реконвалесценції після перенесених запальних захворювань, включаючи епізоди банальних респіраторних інфекцій. Тому взяття крові для імунологічного обстеження слід проводити не швидше, ніж через 2 тижні після клінічного видужання.

Метою корекції вторинного імунодефіциту в таких пацієнтів є:

- 1) сприяння елімінації патогенної мікрофлори при хронічних запальних процесах (у першу чергу це стосується вірусів і внутрішньоклітинних паразитів);
- 2) нормалізація сперматогенезу в чоловіків;
- 3) зменшення ймовірності «яєчникових» викиднів — тих, які трапляються у перші 8 - 10 тижнів вагітності.

Корекція вторинних імунодефіцитів при лікуванні хворих на безпліддя передбачає такі особливості:

- 1) імуноотропні засоби застосовуються на фоні засобів, спрямованих на корекцію запальних чи ендокринних розладів;
- 2) першим етапом імунотерапії часто буває застосування ентеросорбентів (детоксикація дозволяє попередити розвиток спотворених реакцій на наступний прийом медикаментів) та ферментних засобів (препарати типу вобензиму, флогензиму, рібатрану або екс-

траназае оптимізують вплив антибактерійних та противірусних чинників на внутрішньоклітинні паразити, попереджують утворення злук або сприяють їх розсмоктуванню). Ентеросорбенти і засоби системної ензимотерапії опосередковано оптимізують роботу імунних механізмів. Якщо сорбенти застосовують протягом 7 - 10 днів, то ферментні засоби призначаються не менш, ніж на 4 - 6 тижнів;

- 3) серед імунотропних препаратів, що призначаються на наступному етапі, перевагу слід надавати біогенним стимуляторам (плазмол, алое, склоподібне тіло) або імуномодуляторам рослинного походження (родіола, елеутерокок, ехінацея, аралія, з обережністю — препарати женьшеню);
- 4) призначення нестероїдних анаболіків (метилурацилу або урідинтрифосфату) допомагає попередити пригнічення синтезу імуноглобулінів при лікуванні антибіотиками;
- 5) специфічна імунізація гоновакциною, триховаксом або автовакциною проводиться лише після попередньої детоксикації та імунокорекції, а також за наявності зниженої реактивності;
- 6) імунотропні препарати відповідно до типу імунодефіциту;
- 7) з метою імунореабілітації таким хворим часто призначають фізіотерапевтичні процедури — лазеро- або магнітотерапію;
- 8) з метою покращання регуляторних зв'язків між імунною та ендокринною системами при наявності комбінованих розладів призначають епіталамін. Важливе допоміжне значення у цьому випадку відіграють великі дози вітаміну Е;
- 9) для отримання достовірних результатів повторне імунологічне обстеження проводиться через 6 - 8 тижнів після завершення імунокорекції.

Особливо обережним повинно бути призначення гормональних препаратів на фоні імунодефіциту, оскільки немотивоване їх призначення, особливо у великих дозах чи протягом тривалого часу може поглибити дисфункцію імунної системи.

Антигаметний (антиспермальний) імунний конфлікт зумовлює розвиток неплідності у тих сім'ях, в яких причина інфертильності не виявлена при звичайних методах обстеження. Відбір подружніх пар для імунологічного обстеження починають з виключення інших причин безпліддя.

У нормальних умовах жіночий організм забезпечує стан толерантності до сперматозоїдів, накопичених внаслідок статевого життя. Існують фактори ризику, які сприяють розвитку сенсibiliзації у жіночихпологових шляхах. До них належать інфекції місцевих статевих шляхів.

При довготривалому статевому житті причиною імунних реакцій є молекулярна схожість між інфекційними факторами і сперматозоїдами, або співіснування шистосомозу, мікоплазмозу, трихомонізу та генітальних вірусів. Крім цього, всілякі патологічні стани шийки матки (ерозія, пухлина) або її тріщини чи надріз також треба вважати станами, які спричиняють утворенню антисперматозоїдних антитіл.

Показаннями для визначення у крові рівня *антиспермальних антитіл* можуть служити:

1. Змінені показники спермограми: агрегація і аглютинація сперматозоїдів; їх низька рухливість; феномен «руху на місці» сперматозоїдів; низька життєздатність сперми.
2. Відхилення в посткоїтальному тесті: мала кількість сперматозоїдів у цервікальному слизі; їх низька рухливість; явище тремтіння сперматозоїдів у посткоїтальному тесті; негативний посткоїтальний тест.
3. Негативний тест взаємодії сперматозоїдів і шийкового слизу *in vitro*.
4. Невдачі або низькі показники при екстракорпоральному заплідненні.
5. Нез'ясовне безпліддя у обстежених подружніх пар.

Після аналізу імунограми проводять *якісні тести на наявність імунного бар'єру* в цервікальному слизу. До таких досліджень відносяться: посткоїтальний і фракційний посткоїтальний тести, тест контакту сперми і цервікального слизу. Майже у половині випадків безпліддя невстановленої етіології виявляють антиспермальні антитіла у секреті каналу шийки матки, маткових трубах (*локальні антитіла*), перитонеальній рідині (отриманій під час пункції або лапароскопічних маніпуляцій), сироватці крові (*загальні антитіла*) або спермі (*антиспермальні автоантитіла*).

Наявність автоантитіл до антигенів прозорої зони може бути причиною безпліддя або звичних ранніх (так званих яєчникових) викиднів, навіть якщо вони присутні у невеликих кількостях.

Запідозрити такий тип безпліддя можна після виключення інших можливих причин інфертильності. Ризик розвитку такого процесу зростає при виявленні схильності у жінки до автоімунного конфлікту загалом (детекція автоантитіл до ядер чи інших компонентів клітини, органоспецифічних автоантитіл, виявлення HLA-B8, DR3, DR4, резистентних до лікування вторинних імунодефіцитів за гіпосупресорним типом).

Лікування імунного конфлікту проти гамет чи зародка. Першим етапом у переважній більшості випадків повинна бути кондомотера-

пія — застосування презервативів при статевому акті протягом 4 - 6 місяців.

Як базисне лікування, окрім корекції супутніх запальних і гормональних процесів; часто застосовують детоксикуючі (еферентні) засоби. Перевагу зазвичай надають тривалим курсам ентеросорбентів як простим для прийому, так і ефективним препаратам.

За відсутності зачаття або звичному перериванні в перші тижні вагітності визначають міру сенсibilізації дружини до антигенів чоловіка. Виконують тести на сумісність по HLA-антигенам, наявність антитіл в сироватці дружини до лейкоцитів чоловіка, дослідження однонапрямленої змішаної культури лімфоцитів (one way MLC).

За відсутності (слабкою) сенсibilізації проводять імуностимуляцію дружини: внутришкырне введення лейкоцитів чоловіка в дозі $50-100 \times 10^6$ і в/в введення нормального імуноглобуліну в дозі 0,5 мг/кг, разово.

Ефект контролюють через 15 днів. При настанні вагітності стимуляція повинна перейти в супрессію на 8-му тижні. Якщо супресія не настає, тоді призначають аспірин - 50-250 мг/доб., щодня, впродовж 3-5 днів, потім - гепарин - 5000 ОД, 3-5 днів підшкіру.

При підтвердженні участі комплементу в патологічному процесі (виявлення спермоімобілізуючих або спермоцитотоксичних антитіл) застосовують низькомолекулярні препарати гепарину.

Серед фізіотерапевтичних процедур перевагу надають лазеротерапії – трансректальній у чоловіків і трансвагінальній у жінок. Ефективність медикаментозного і фізіотерапевтичного лікування вища при застосуванні їх у жінок у I фазі циклу.

Імуносупресивна терапія призначається лише при наявності автоантитіл (до сперматозоїдів у чоловіків або до прозорої зони — у жінок).

При звичному перериванні вагітності неясної етіології (2-3 триместр) жінку обстежують на наявність антифосполіпідних антитіл, анти-ядерних антитіл, антилейкоцитарних антитіл і кількість ТЕНЬК клітин.

При виявленні антифосполіпідних антитіл, анти-нуклеарних антитіл і високих титрів антилейкоцитарних (до лейкоцитів чоловіка) антитіл і високої кількості ЕК-клітин призначають:

- у фолікулярній фазі до вагітності, в/в, нормальний імуноглобулін, в дозі 500 мг/кг, разово.
- далі кожні 28 днів, впродовж 4 місяців.

Якщо вагітність настала - введення продовжують до пологів або до 28-32 тижня.

Високий ступінь гістосумісності між подружжям є природнім механізмом, який зменшує ймовірність запліднення при інцесті. Проте у деяких випадках тривала матримоніальна замкнутість популяції (вибір партнера для шлюбу лише серед строго обмеженого контингенту) внаслідок географічних, національних, релігійних чи професійних причин може зумовлювати створення таких шлюбів. Загалом, близько 3 % випадків інфертильності обумовлена цим механізмом.

Лабораторно діагноз можна підтвердити шляхом HLA-типуювання подружньої пари.

Як правило, такі випадки не піддаються лікуванню. Можливим виходом із ситуації є використання донорської сперми або донорської яйцеклітини на фоні замісної терапії. Подібні процедури проводяться лише за юридично зафіксованою згодою подружжя.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

11. Здатність долати плацентарний бар'єр мають

- A. Ig G 1
- B. Ig G 3
- C. Ig M
- D. білки матері
- E. Глобуліни

12. У генетично близьких чоловіка й жінки

- A. частіше зустрічаються безплідні шлюби
- B. частіше зустрічається багатоплідна вагітність
- C. частіше розвивається несумісність матері й плода по системі ABO
- D. рідше розвивається несумісність матері й плода по системі ABO
- E. частіше виникає резус-конфлікт

13. Імунні процеси під час вагітності

- A. активізуються
- B. пригнічуються, формується тимчасова толерантність
- C. перекручуються
- D. характеризуються індукцією цитотоксичності
- E. не змінюються

14. Резус-конфлікт можливий

- A. між Rh(+) матір'ю та Rh(-)-батьком
- B. між Rh(-) матір'ю та Rh(+)-батьком
- C. між Rh(-) матір'ю та Rh(+) плодом
- D. між Rh(+) матір'ю та Rh(-) плодом
- E. між Rh(+) матір'ю та Rh(+) плодом

15. Плацента є:

- A. функціональним бар'єром між тканинами матері і плоду
- B. тканини, що формують плаценту, містять ту ж генетичну інформацію, що і тканини плоду
- C. плацента непроникна для імунокомпетентних клітин матері і плоду
- D. плацента проникна для антитіл матері і плоду
- E. є органом гуморальної регуляції

16. Вкажіть, що є основною причиною розвитку гестозів:

- A. функціональні зміни у ЦНС у результаті порушення водно-електролітного балансу
- B. порушення матково-плацентарного бар'єру у поєднанні з пониженою імунологічною толерантністю
- C. сенсibiliзація материнського організму антигенами плоду
- D. деструктивні зміни у печінці і нирках
- E. все вищеперелічене

17. Імунологічне безпліддя у жінки може бути обумовлене:

- A. несумісністю з партнером по HLA-системі
- B. високою сумісністю з партнером по HLA-системі
- C. виробленням антиспермальних автоантитіл у жінки
- D. виробленням антиспермальних автоантитіл у чоловіка
- E. вторинним імунодефіцитом

18. Материнський організм зберігає вагітність за допомогою вироблення наступних імунорегуляторних агентів:

- A. блокуючі антитіла
- B. глюкокортикостероїди
- C. прогестерон
- D. Т-супресори
- E. Т-хелпери
- F. HLA-антитіла до плоду

19. Імуносупресивні агенти, що виробляються плацентою і плодом для збереження вагітності, наступні:

- A. Т-хелпери
- B. Т-супресори
- C. В-лімфоцити
- D. L-фетопротеїн
- E. хоріонічний гонадотропін
- F. HLA-антигени плоду

20. В основі спонтанних абортів лежать наступні дефекти імунної системи матері:

- A. продукція цитокінів чи розчинних імунних факторів, яким властивий пошкоджуючий вплив на плід чи плаценту;
- B. продукція аутоантитіл до фосфоліпідів, які виконують функції молекул адгезії та необхідні для злиття клітин у синцитій при формуванні синцитіотрофобласта;
- C. продукція антиідіотипових антитіл, які зв'язують блокувальні антитіла.
- D. слабке розпізнавання HLA-антигенів плода і недостатня продукція блокувальних антитіл;
- E. суттєва різниця жінки та чоловіка за HLA-антигенним складом

Вірні відповіді на питання:

11 C, 12 A, 13 B, 14 C, 15 C, 16 B, 17 ABCE, 18 ABC, 19 BDE, 20 ABCD.

ТЕМА 11.
СУЧАСНІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНФЕКЦІЙ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, СПРИЧИНЕНИХ
ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ЗБУДНИКАМИ

Проблеми діагностики і раціональної терапії пневмонії не втрачають своєї актуальності вже багато років. Це обумовлено їх значною поширеністю, помилками в діагностиці та терапії, високими показниками летальності. Частота випадків захворюваності пневмонією становить 5-20 на 1000 населення, причому найвища захворюваність припадає на осіб похилого та старечого віку. Летальність складає 5%, а у літніх пацієнтів і при тяжкому перебігу пневмонії досягає 20%. Основу ефективного лікування пневмоній становить антибактеріальна хіміотерапія, а також правильне судження про природу захворювання є вирішальним при виборі препарату. Епідеміологічна ситуація на рубежі ХХ-ХХІ ст. характеризується збільшеною значимістю внутрішньоклітинних збудників бронхо-легеневих інфекцій, зростаючою резистентністю мікроорганізмів до широко застосовуваним антибактеріальних засобів, поширеною сенсibiliзацією населення до похідних пеніциліну і сульфаніламідів.

Дослідження останніх років призвели до розуміння того, що майже будь-яка патологія є причиною або наслідком імунологічних порушень, що сприяють розвитку і (або) хронізації основного захворювання та розвитку ускладнень. Крім того, хронічні рецидивуючі захворювання бронхо-легеневої системи служать одним із маркерів (масок) імунодефіцитного стану.

Велику роль у розвитку і перебігу захворювань бронхо-легеневої системи відіграють порушення місцевої (локальної) ланки імунної системи, яка захищає респіраторний тракт від впливу несприятливих (патогенних) чинників зовнішнього середовища і забезпечує санацію бронхо-легеневої тканини. Завдяки своїм захисним функціям, органи імунної системи раціонально розподілені в організмі таким чином, що найбільша кількість імунно компетентних клітин розташовуються в місцях, що контактують із зовнішнім середовищем і є «анатомічними вхідними воротами» для інфекції. Сукупність лімфоїдної тканини, розташованої в слизових оболонках, позначається терміном «MALT» (mucosal-associated lymphoid tissue), що позначає лімфоїдну тканину, асоційовану зі слизовою. MALT являє собою субепітеліальні скупчення лімфоїдної тканини, не обмежені капсулою.

Анатомо-топографічні та функціональні особливості легенів піддаються впливу численних несприятливих чинників навколишнього середовища. Щодня через легені проходить близько 10 000 л повітря, що містить пил, органічні й неорганічні частинки, мікроорганізми, що вимагає постійного напруження всіх факторів захисту.

У нормі, лімфоїдний апарат бронхоальвеолярного дерева представлений як неспецифічними факторами захисту, так і специфічною ланкою імунної системи.

До гуморальної ланки місцевого захисту відносяться імуноглобуліни IgG, IgA, IgM. Захист від патогенів у верхніх відділах трахеобронхіального дерева здійснює IgA, в нижніх основна роль відводиться IgG і IgM. Непрямим показником активності локальної ланки імунної системи є вміст цих класів імуноглобулінів у сироватці крові. Наступним фактором неспецифічного захисту є система комплементу. Активацію комплементу викликають IgG, IgM, імунні комплекси, C - реактивний білок, мікробні полісахариди. Особливе значення відводиться C3 компоненту, при порушенні активності якого спостерігаються часті інфекційні ускладнення. Також до неспецифічних факторів захисту відносяться лізоцим, лактоферин, фібрoneктину, інтерферон, інгібітори протеаз. Клітинна ланка місцевого захисту включає альвеолярні макрофаги, нейтрофільні та еозинофільні гранулоцити.

Специфічна ланка імунної системи представлена як Т-, так і В-лімфоцитами. Особливістю В - лімфоцитів є переважний синтез IgA - основного фактора гуморальної ланки місцевого захисту; Т - лімфоцити слизової мають гамма і дельта антиген розпізнавальні рецептори (γ - і δ - Т - лімфоцити). Порушення функції лімфоцитів бронхоальвеолярної лімфоїдної тканини призводить до порушення активації альвеолярних макрофагів і порушення процесів клітинної кооперації, що приводить до недостатньої продукції антитіл.

Таким чином, лікарю - клініцисту необхідно враховувати стан і особливості реагування імунної системи для встановлення діагнозу і проведення відповідної імунокорекції.

Як видно з вищесказаного, імунна система досить добре представлена в бронхо-легеневому апараті, і, здавалося б, вона здатна захистити нас практично від усіх несприятливих факторів зовнішнього середовища, що надходять через легені, однак, як видно, захворювання органів дихання відіграють провідну роль у структурі загальної захворюваності. Чому?

Серед численних причин, що викликають важкий перебіг бронхо-легеневих захворювань, особливе місце займає імунна недостатність (імунодефіцит).

Головні причини важкого перебігу пневмонії при ІДС:

Основні причини важкого перебігу пневмонії при ІДС:

- Порушення/ ослаблення сили і специфічності імунної відповіді;
- Неповна елімінація збудника;
- Розвиток деструктивних процесів у легеневій тканині;
- Поліклональна активація лімфоцитів з формуванням аутоімунних процесів.

В результаті цих змін відбувається дисбаланс імунної системи, що сприяє заселенню організму незвичайними поєднаннями мікроорганізмів і активації опортуністичної (атипової) мікрофлори. Слід зазначити, що в осіб з ІДС збудниками пневмонії найчастіше можуть бути:

- Атипова мікрофлора (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Nocardia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis carini*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*).

Особливості перебігу бронхо-легеневих захворювань на тлі ІДС:

- Важкість перебігу;
- Рецидивуючий і прогресуючий характер захворювання;
- Резистентність до традиційної терапії;
- Схильність до абсцедування;
- Наявність супутніх уражень ЛОР – органів (синусити, гайморити);
- Генералізованя лімфаденопатія, гепатоспленомегалія;
- Розвиток деструктивних процесів у легеневій тканині;
- Швидке формування бронхоектазів;
- Симетричність ураження слизової оболонки бронхів;
- Наявність продуктивного кашлю з в'язким гнійним мокротинням;
- Поліорганність ураження;
- Різке погіршення процесу після оперативного втручання;
- Швидкий розвиток пневмосклерозу;
- Виражена резистентність до традиційної терапії;
- Низькі показники імуноглобулінів на тлі нормальної імунної відповіді.

Слід враховувати, що до варіанту імунодефіцитного стану можна віднести і відсутність значних змін в імунограмі при наявності пневмонії (неадекватна відповідь імунної системи).

Клініцистам також необхідно враховувати особливості імунного статусу при пневмонії.

Зміни імунограми під час бактеріальної інфекції:

- Виражений лейкоцитоз;
- Підвищена швидкість осідання еритроцитів;
- Наявність токсогенної зернистості нейтрофілів (ТЗН);
- Зрушення лейкоцитарної формули вліво;
- В – лімфоцитоз;
- Підвищення кількості імуноглобулінів класу М и G, ПОВЫШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА М И G, ЦИК;
- Підвищення поглинальної активності нейтрофілів (Фч, Фі), їхньої бактерицидності (НСТ- тест);
- Виражене підвищення вмісту гостро фазових білків (СРБ, компонентів системи комплементу – СН 50).

N.B. Слід пам'ятати, що при хронічному затяжному перебігу запального процесу можливе зниження функціональної активності нейтрофілів!

Особливістю перебігу пневмонії при ІДС є швидкий розвиток деструктивних процесів. При цьому відзначається значне підвищення кількості ЦВК, поглинальної активності нейтрофілів, зниження гемолітичної активності системи комплементу (активація системи зі споживанням компонентів комплементу) на тлі можливої тромбоцитопенії та еритропенії (розвиток системного запального процесу).

Також, лікарю-клініцисту доводиться вирішувати питання про призначення адекватної антибактеріальної терапії. Слід врахувати, що при внутрішньоклітинній локалізації збудника (віруси, найпростіші) застосування ряду антибіотиків не впливає на тяжкість запального процесу.

Епідеміологічна ситуація в останні роки характеризується збільшеною етіологічною значимістю таких збудників, як мікоплазма і хламідії, а також поширеною сенсibilізацією населення до похідних пеніциліну і сульфаніламідів, значним зростанням резистентності багатьох мікроорганізмів до антибіотиків, які найчастіше застосовуються. В основному зростання резистентності стало наслідком шаблонного застосування в амбулаторній практиці ко-тримоксазолу і напівсинтетичних тетрациклінів протягом багатьох років. В останні роки у клініках ширше стали

застосовуватися фторхінолони, результатом чого стало формування штамів, стійких до цих препаратів. Так само, враховуючи особливості збудників нетипової пневмонії, рекомендується застосування антибактеріальних препаратів, що впливають переважно на внутрішньоклітинні форми мікроорганізмів. Саме до таких препаратів відносяться макроліди.

Основу хімічної структури макролідів становить макроциклічне лактонне кільце. Залежно від числа атомів вуглецю в лактонному кільці виділяють 14-членні (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин), 15-членні (азитроміцин) та 16-членні (джозаміцин, мідекаміцин, спіраміцин) макроліди.

Азитроміцин відноситься до підкласу азалідів, тому що один атом вуглецю в його кільці замінений атомом азоту. Азитроміцин характеризується унікальною клітинною кінетикою, швидким та інтенсивним проникненням у клітини й інтерстиціальні тканини, високими рівнями розподілу антибіотика в тканинах і відносно низькими - в крові.

Азитроміцин добре пригнічує грампозитивні (пневмококи, стрептококи, стафілококи) та грамнегативні (мораксела, гемофільні палички) мікроорганізми та внутрішньоклітинні агенти (хламідії, мікоплазми, легіонелли, уреоплазму). Інші макроліди (крім кларитроміцину) менш активні щодо гемофільних паличок. Якщо врахувати, що в етіологічній структурі позалікарняних пневмоній лідируючі позиції займають пневмококи, гемофільна паличка, мікоплазма, хламідії, а загострення хронічного бронхіту (хронічної обструктивної хвороби легень), як правило, викликані пневмококами, гемофільними паличками, моракселою (рідше мікоплазмою і хламідіями), стає зрозумілим той факт, що азитроміцин нерідко є кращим антибіотиком для лікування пульмонологічних хворих.

У країнах Західної та Південної Європи широке застосування макролідів призвело до зростання (до 30%) резистентності до них пневмококів. Особливості азитроміцину визначаються не тільки спектром дії, а й створенням високих концентрацій у легеневій паренхімі та альвеолярних макрофагах. Порівняння концентрацій, створюваних у різних біосередовищах, показує, що концентрації азитроміцину в легеневій паренхімі у 8-10 разів, а в альвеолярних макрофагах у 800 разів вищі, ніж у сироватці крові. Таким чином, цей препарат повинен бути високоєфективним саме при лікуванні легеневої патології.

Азитроміцин зберігається в осередку інфекції протягом 4-5 і більше днів залежно від дози і тканинної структури. Завдяки вивільненню антибіотика з фагоцитів при їх деструкції концентрація у вогнищі інфекції швидко зростає. Високе внутрішньоклітинне проникнення і на-

копичення у клітинах і тканинах інфікованих обумовлює ефективність азитроміцину, що перевищує таку ж ефективність інших антибіотиків при інфекціях, що викликаються внутрішньоклітинними патогенами, у тому числі збудниками небезпечних інфекційних захворювань (бруцельоз, туляремія та ін.).

Так само, особливістю фармакодинаміки макролідів є тривалий постантибіотичний ефект, внаслідок якого, при використанні антибіотика в мінімальних інгібуючих концентраціях після його скасування дія препарату триває. Щодо азитроміцину, вважається доведеним постантибіотичний ефект тривалістю до 90 годин, і це дозволяє скоротити тривалість антибактеріального лікування.

Алергічна сенсibiliзація до макролідів порівняно рідкісна. Серед побічних ефектів переважають шлунково-кишкові прояви, можливо, частина з них обумовлена здатністю макролідів посилювати моторику кишечника. При використанні еритроміцину, спостерігаються частіші прояви побічних ефектів. Токсичні та алергічні побічні ефекти при використанні азитроміцину рідкісні.

Особливості фармакокінетики дозволяють застосовувати азитроміцин один раз на добу. Само собою зрозуміло, що препарати, які застосовуються один-два рази на добу, мають більшу комплаєнтність і охоче використовуються хворими. Існують різні схеми перорального застосування азитроміцину. Найбільш поширеною при лікуванні легеневих захворювань є дозування 500 мг у першу добу лікування і 250 мг кожні 24 години протягом наступних 4 днів. При такій схемі тривалість лікування пневмонії становить 5 днів. Терміни лікування пневмоній, викликаних звичайними бактеріальними агентами (пневмококами, стрептококами, гемофільними паличками тощо), можуть бути скорочені до трьох днів, якщо добова доза становить 500 мг. Тривалість лікування пневмоній, викликаних мікоплазмою і хламідіями, - 14 днів, а легіонезних пневмоній - 21 день.

За даними мікробіологічних досліджень мокротиння, в якості ведучого етіологічного агента інфекцій органів дихання, як і раніше, домінує (52,1%) пневмокок. Крім пневмокока з мокротиння виділялися культури зеленкуватого стрептокока, гемофільних паличок. Рідко виявлялися грамнегативні мікроорганізми і стафілококи. В останні роки значною мірою зросла частота мікоплазмозних і хламідійних інфекцій, причому внутрішньоклітинні агенти нерідко є причиною епідемічних спалахів у сім'ях та колективах.

Показаннями для призначення азитроміцину є інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзилофарингіт, гострий середній отит, синусит), а також бронхіти і пневмонії. Так звані атипові пневмонії викликаються

внутрішньоклітинними агентами-вірусами, мікоплазмою (50% всіх випадків), хламідіями, легіонелою. Азитроміцин є найкращим антибіотиком для лікування більшості з них. Інфекція часто передається від людини людині (в останні роки довелося спостерігати кілька сімейних і службових спалахів мікоплазмових і хламідійних пневмоній). Етіологічний діагноз можливий шляхом виявлення специфічних антитіл класу IgM в сироватці крові або сіркоконверсії (при дослідженні парних сироваток).

Розвиток пневмонії швидкий, іноді поступовий з появою лихоманки або субфебрилітету. Озноби і задишка не характерні. Кашель, часто непродуктивний або з виділенням слизистого мокротиння, є домінуючим симптомом. У 30-50% хворих типовою пневмонією є пароксизмальний, непродуктивний, болісний, коклюшеподібний кашель низького тембру, іноді супроводжується ускладненням вдиху. Ці пароксизми кашлю нерідко обумовлені розвитком феномена трахеобронхіальної дискінезії, при якій значно зростає рухливість pars membranacea трахеї і великих бронхів. При аускультатії вчуваються сухі та / або локальні вологі хрипи. Крепітація та признаки ущільнення легеневої тканини відсутні. Плевральний випіт розвивається рідко. Нерідкі позалегенові симптоми: міалгії (зазвичай біль у м'язах спини і стегон), значне потовиділення, м'язова слабкість, артралгії, ураження шкіри і слизових, шлунково-кишкові порушення, головний біль, іноді безсоння.

Лейкоцитарна формула периферичної крові зазвичай не змінюється. Можливий невеликий лейкоцитоз або лейкопенія. Зрідка відзначають невмотивовану анемію. Посіви крові стерильні, а мокротиння - неінформативні.

Для мікоплазмових пневмоній характерна дисоціація деяких клінічних ознак: висока лихоманка в поєднанні з нормальною лейкоцитарною формулою і слизовим мокротинням; низький субфебрилітет з проливним потом і важкою астенозацією. Таким чином, мікоплазмова пневмонія має певні клінічні особливості, зіставлення яких з епідеміологічною ситуацією дозволяє прийняти правильне рішення під час вибору антибактеріального препарату.

При хламідійній інфекції розвитку пневмонії нерідко передують респіраторний синдром у вигляді нездужання і фарингіту, що протікає з сухим кашлем при нормальній або субфебрильній температурі тіла. Розвиток пневмонії загострюється з появою ознобу і лихоманки. Кашель швидко стає продуктивним з відділенням гнійного мокротиння. При аускультатії в ранні терміни вислуховують крепітацію, більш стабільною ознакою є локальні вологі хрипи. При часткових пневмоніях визначають скорочення перкуторного звуку, бронхіальне дихання,

посилення бронхофонії. Хламідійні пневмонії можуть ускладнюватися плевритом, який проявляється характерними плевральними болями, шумом тертя плеври. При плевральному випоті перкуторно визначається тупість, а при вислуховуванні - різке ослаблення дихання. Деякі хворі переносять високу температуру відносно легко. У дітей описано коклюшеподібний перебіг хламідійних пневмоній, що пов'язано з частим розвитком трахеобронхіальної дискінезії, що є характерною ознакою і при легеневому хламідіозі у дорослих. З позалегенових проявів частіше (5%) зустрічаються синусити, значно рідше - міокардити та ендокардити. Рентгенологічні знахідки надзвичайно варіабельні. Виявляють інфільтративні зміни в обсязі однієї і більше часток, нерідко інфільтрація носить інтерстиціальний характер. У типових випадках лейкоцитарна формула не змінена, проте нерідко відзначається лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом.

*Зміни імунограми при внутрішньоклітинній
(хламідійній) інфекції:*

Головними ефекторальними клітинами, які беруть участь у формуванні стійкості організму до внутрішньоклітинних збудників, є макрофаги, НК-клітини і Т-лімфоцити. Їх мікробіцидність і цитотоксичні властивості різко підвищуються під впливом α - і γ - інтерферонів, кахектину, ІЛ - 1, ІЛ - 2, ІЛ - 12 та інших цитокінів, що продукуються після активації антигенами збудника цих же трьох популяційних клітин.

При внутрішньоклітинному інфікуванні спостерігаються наступні зміни в імунограмі:

- Виражений лімфоцитоз;
- Незначне підвищення ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів);
- Високий вміст цитотоксичних лімфоцитів (CD 8, CD 16);
- Активація Т-лімфоцитів;
- Активація фагоцитозу (поглинаюча активність нейтрофілів, спонтанної бактерицидності);
- Помірне підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класу М;
- Помірне підвищення вмісту гостро фазових білків (СРБ, компонентів системи комплементу – СН 50).

Особливість перебігу пневмонії при ІДС на тлі внутрішньоклітинного інфікування проявляється в пригніченні активності клітинних імунних реакцій, значному підвищенні рівня ЦВК, імуноглобулінів усіх основних класів (М, А, G), що свідчить про неадекватність імунної відповіді на внутрішньоклітинну інфекцію, тенденції до хронізації інфекційно-запального процесу, зтяжному його перебігу.

Патогенетична терапія

При важкому перебігу пневмонії антибіотики застосовуються внутрішньовенно. При внутрішньовенному використанні азитроміцин дозується по 500 мг кожні 24 години.

Слід звертати увагу на затрати на антибактеріальну терапію, які можуть бути досить значними. В останні роки успішно застосовується [1, 3-5] так звана ступінчаста терапія. При використанні азитроміцину за цією методикою, лікування починається з внутрішньовенного застосування антибіотика по 500 мг кожні 24 години. Після досягнення клінічного ефекту (зазвичай через 2-3 дні), коли антибактеріальна терапія забезпечила поліпшення стану хворого, що супроводжується зниженням або нормалізацією температури тіла, зменшенням лейкоцитозу, стає можливим перехід на пероральне застосування азитроміцину (якщо передбачається хороша всмоктуваність) по 0,25-0, 5 / 24 години. Не зважаючи на високу ефективність подібної методики вона відрізняється меншою вартістю не тільки внаслідок різниці цін на парентеральні і таблетовані препарати, але і за рахунок зменшення витрат на шприци, крапельниці, стерильні розчини. Така терапія легше переноситься пацієнтами і рідше супроводжується побічними ефектами.

Внутрішньовенна і ступінчаста терапія азитроміцином зазвичай використовується при лікуванні пневмоній з важким перебігом. При лікуванні інших бронхолегеневих інфекцій, як правило, можна обмежитися пероральною терапією.

Слід так само відзначити, що, враховуючи особливості імунологічних порушень, при зтяжному перебігу запального процесу необхідна супутня імунокорекція. Слід пам'ятати, що при персистуючій хламідійній або мікоплазмовій інфекції спостерігається збільшення активності гуморальної ланки імунної системи, що може привести до розвитку аутоімунного процесу (за рахунок підвищеного синтезу автоантитіл). Тому в схему терапії захворювань бронхо-легеневої системи ми включили препарати, що активують переважно клітинну ланку імунітету. До таких відноситься препарат Кагоцел - індуктор інтерферону. Він застосовується по 24 мг одноразово на добу протягом 5 днів.

Наведені дані та власний багаторічний досвід свідчать про те, що в даний час азитроміцин займає одну з основних позицій у лікуванні бронхо-легеневих інфекцій.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Практичний посібник з антиінфекційної хіміотерапії / За ред. Л.С. Страчунский, Ю.Б. Білоусова, С.М. Козлова. – Смоленськ: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
2. *Нонік В.Є.* Атипові пневмонії: друге народження макролідів // Новий медичний журнал. – 1995. – № 1. – С. 5-7.
3. *Нонік В.Є.* Тактика антибактеріальної хіміотерапії пневмоній // РМЗ. – 1997. – Т. 5, № 24. – С. 1568-1578.
4. *Нонік В.Є.* Антибіотики-макроліди в пульмонологічній практиці // Атмосфера: пульмонологія та алергологія. – 2004. – № 2 (13). – С. 24-26.
5. *Bartlett J.* Pocket Book of Infectious Diseases Therapy. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 6. – 349 p.
6. *Zackom H.* Pulmonary Differential Diagnosis. – W.B. Saunders, 2000. – 885 p.

ТЕМА 12.

ІМУНОЛОГІЯ ПУХЛИН. ІМУННІ АСПЕКТИ АУТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ

Актуальність теми: Онкологічні захворювання як причина смерті у розвинених країнах займають одне з перших місць. У міру старіння людей пухлинні захворювання, особливо рак, частішають. Проте в останні десятиліття спостерігається тенденція до зростання числа цих захворювань серед осіб молодого віку, тому в даний час проблема раку – одна з найбільш актуальних і складних у медицині. Оскільки при зниженні активності імунної системи вірогідність виникнення раку зростає у багато разів, імуноонкологія стає однією з найважливіших проблем клінічної імунології.

У нормі імунна відповідь розвивається лише на чужорідні або змінені власні антигени. Деякі патологічні стани і захворювання приводять до того, що з'являються антитіла і Т-лімфоцити, які направлені проти власних антигенів, — розвиваються автоімунні реакції. Широка поширеність автоімунних захворювань, різноманітність клінічних проявів, важкість перебігу і, у багатьох випадках несприятливий прогноз пояснюють актуальність вивчення імунологічних механізмів пошкодження тканин і органів, методів їх ранньої діагностики і лікування.

Загальна мета: 1. Навчитись визначати онкомаркери, з'ясувати можливості імунотерапії та імунопрофілактики пухлин. 2. З'ясувати імунологічні механізми розвитку системних захворювань сполученої тканини, методи діагностики, наявності, активності та терапевтичні заходи.

Конкретні цілі:

1. Визначити антибластомні та пробластомні механізми взаємодії імунної системи організму “хазяїна” та пухлини.
2. Поняття про пухлино-асоційовані антигени.
3. Знати основні методи імунодіагностики пухлин, онкомаркери, CD-фенотип пухлинних клітин.
4. Володіти сучасними підходами імунотерапії онкологічних хворих.
5. Визначити поняття автоімунних реакцій, автоімунної хвороби.
6. З'ясувати механізми зриву імунологічної толерантності.
7. Розібрати методи імунодіагностики, імунопатогенез захворювань сполучної тканини.
8. Підходи до застосування імунотропних препаратів нового покоління в лікуванні хворих з автоімунною патологією.

Початковий рівень знань-умінь:

1. Знати у чому полягає імуносупресивна дія пухлин.
2. Знати передпухлинні стани
3. Знати основні онкомаркери та види захворювань, з ними пов'язаних.
4. Знати патогенез та клінічні прояви захворювань сполучної тканини .
5. Володіти методами лабораторної діагностики захворювань сполучної тканини .
6. Знати основні напрями імуносупресорної терапії глюкокортикоesteroїдами.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. **Чим обумовлена імуногенність пухлинної клітини?**
 - A. Зміною розміру клітини.
 - B. Зміною форми клітин.
 - C. З'явленням на поверхні клітин специфічних антигенів.
2. **Якого походження можуть бути специфічні антигени, що знаходяться на поверхні пухлинної клітини?**
 - A. Результат життєдіяльності онкогенного вірусу, що потрапив до здорової клітини організму.
 - B. Результат експресії генів ембріону під впливом клітинних онкогенів організму матері.
 - C. Зміни поверхні структури клітини внаслідок рекомбінації генів при природньому митозі.
 - D. Зміни поверхні структури клітини внаслідок впливу канцерогенного чиннику (хімічного агенту, хвильового впливу).
 - E. Жоден з перерахованих варіантів.
3. **Автоімунні захворювання є:**
 - A. Тільки органоспецифічними.
 - B. Тільки органонеспецифічними.
 - C. Органоспецифічними та органонеспецифічними.

4. Вкажіть які з нижче перерахованих захворювань відносяться до органоспецифічних аутоімунних захворювань:
- A. Тиреоїдит Хасімото.
 - B. Хвороба Адісона.
 - C. Ювенільний діабет.
 - D. Первинний біліарний цироз печінки.
 - E. Склеродермія.
 - F. Жодне з перерахованих.
5. Які тканини або клітини власного організму частіше всього стають з роками аутоантигенами?
- A. Тиреоглобулін.
 - B. Мікросоми обкладочних клітин шлунку.
 - C. Цитоплазматичні клітини надниркових залоз.
 - D. Цитоплазматичні клітини острівкових клітин підшлункової залози.
 - E. Клітини базальної мембрани ниркових клубочків.
 - F. Клітини крові.
 - G. Жодне з перерахованого
6. Протипухлинний імунітет – це...
- A. Імунна реакція, що виникла на специфічні антигени, які з'явилися на пухлинній клітині.
 - B. Система вроджених факторів, які забезпечують постійність внутрішнього середовища організму.
 - C. Жодне з перерахованих визначень не повне.
7. Які клітини мають особливе значення у забезпеченні протипухлинної резистентності?
- A. Т-супресори.
 - B. Т-хелпери.
 - C. Неспецифічні цитотоксичні клітини.
 - D. В-клітини, які позбулися маркерів.

8. У поєднанні з якими методами протипухлинної терапії можливо призначення імунопрепаратів?

- A. Оперативне лікування.
- B. Опромінення.
- C. Хіміотерапія.
- D. Жоден з перерахованих методів не використовується

9. Імунотерапія раку ґрунтується на використанні...

- A. Специфічних реакцій імунітету.
- B. Неспецифічних реакцій імунітету.
- C. Жодне з перерахованого

10. Розвиток автоімунної патології індукується переважно

- A. Антигенами забар'єрних органів (мозок, кришталик)
- B. Аномальними "антигенами" власного організму
- C. Перехресно реагуючими "антигенами", представленими у автоструктурах.
- D. Перехресно реагуючими "антигенами", представленими у ліках, мікроорганізмах.
- E. Гетерофільними аглютинінами.

Вірні відповіді на питання:

1 С, 2 Е, 3 С, 4 ABCDE, 5 ABCDEF, 6 С, 7 А, 8 С, 9 А, 10 ABCD.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.

5. *Никулин Б.А.* Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.
6. *Бурместер Г.Р.* Наглядная иммунология, пер с англ. / Бурместер Г.Р. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.
7. *Змушко Е. И.* Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.

ІМУНОЛОГІЯ ПУХЛИН

Канцерогенез

Канцерогенез – процес багатофакторний і багатостадійний, що включає ланцюг генетичних і епігенетичних пошкоджень клітини, оборотний на ранніх стадіях і прогресуючий лише у людей, схильних до ризику.

Ініціація канцерогенезу відбувається за рахунок мутацій у генах, регулюючих клітинне ділення, — протоонкогенах і генах-супресорах (антионкогенах). Протоонкогени виконують функцію стимуляції клітинного ділення — досить інактивації (мутації) одного алеля протоонкогену, аби він перетворився на «онкоген».

Сьогодні виділяють такі основні механізми виникнення онкогенів:

1. Вбудовування вірусного онкогену, наприклад, ретровіруси містять онкогени *src*, *myc*, *ras* і *erb*.
2. Активація клітинного онкогену вбудованим вірусом, який сам не містить онкогенів. Пухлинна трансформація пов'язана з виключенням супресорних впливів на протоонкоген у зв'язку зі зміною просторового розміщення генів.
3. Транслокація генетичного матеріалу, що призводить до активації онкогену або утворення нового онкогену з фрагментів різних хромосом. У першому випадку транслокований онкоген виходить з-під контролю супресорного гену і підпадає під вплив постійно працюючого регуляторного гена у новому локусі. У іншому випадку в місці розриву-з'єднання утворюється новий химерний ген, що призводить до синтезу химерного білка (наприклад, білок *bcr-abl* при хронічному мієлолейкозі).
4. Ампліфікація – збільшення числа копій протоонкогена. При цьому супресорні гени не в змозі контролювати всі наявні копії (зокрема, збільшення кількості копій гену *myc* при пухлинах нервової системи).
5. Мутація протоонкогена, що призводить до синтезу мутантного онкобілка. Утвореній внаслідок мутації новий онкоген позбавлений регулюючих впливів

6. Інактивація гена-супресора пухлинного зростання, що обумовлює постійну активність нормального протоонкогену.

Гени-супресори (антионкогени) виконують протилежну функцію – до порушення ділення і диференціювання клітини приводить інактивація обох алелей гену-супресору.

До кінцевого результату — малігнізації клітини приводить безліч додаткових мутацій у функціональних і регуляторних генах.

Схильність до раку успадковується за автосомно-домінантним типом. Близько 10% онкологічних хворих успадковують і здатні передати, принаймні, половині своїх нащадків мутацію гена схильності до раку. Для носіїв такої мутації вірогідність розвитку раку може досягати 100%, тоді як ризик розвитку раку в загальній популяції складає 1 - 6%.

До ознак спадкового пухлинного фенотипу можна віднести: порівняно молодий вік клінічної маніфестації пухлини; двостороннє ураження парних органів і специфічне первинне ураження різних органів.

У пошуках виходу з положення, що створилося, думка лікарів все частіше звертається до імунології, як науки про внутрішні механізми захисту організму від всього чужорідного. Непрямими аргументами, які вказують на певний зв'язок протиракового захисту та імунітету, є:

- часте виникнення пухлин при природжених і придбаних імунодефіцитах;
- наявність при онкологічних захворюваннях тієї або іншої міри імунологічної недостатності (особливо у системі клітинного імунітету);
- підвищення частоти раку в 30 - 50 разів при застосуванні імуносупресивної терапії;
- підвищення частоти виникнення пухлини при фізіологічній імунологічній недостатності у період новонародженості та старості;
- доведені випадки повільного, інколи зворотного розвитку злоякісних пухлин, позитивне значення неспецифічної стимуляції імунної системи.

Аргументи, які вказують на певний зв'язок протиракового захисту та імунітету, є:

- часте виникнення пухлин при природжених і придбаних імунодефіцитах;
- наявність при онкологічних захворюваннях тієї або іншої міри імунологічної недостатності (особливо у системі клітинного імунітету);
- підвищення частоти раку в 30 - 50 разів при застосуванні імуносупресивної терапії;

- підвищення частоти виникнення пухлини при фізіологічній імунологічній недостатності у період новонародженості та старості;
- доведені випадки повільного, інколи зворотного розвитку злоякісних пухлин, позитивне значення неспецифічної стимуляції імунної системи.

Істотне зрушення в онкології сталося у зв'язку з виявленням пухлинних антигенів, відкриттям Т-системи імунітету й імунологічної толерантності. Поява в організмі клітини, відмінної за фенотипом від власних клітин розпізнається Т-імунною системою, і клітина ця елімінується. Проте онкологічні клітини організму, що мутували, знаходять шляхи ухилення від імунологічного нагляду. В першу чергу вони втрачають HLA-антигени класу I, внаслідок чого клітини імунної системи не можуть розпізнати їх як «свої клітини, що змінилися». Крім того, пухлинні клітини захищаються, виділяючи серомукоїд, який покриває їх мембрану і білки HLA-системи, що не дає розпізнавати клітину лімфоцитам. Цей процес обумовлений мутаціями у геномі пухлинної клітини.

Пухлиноасоційовані антигени (ПАА) — загальні для пухлинних і нормальних клітин і **пухлиноспецифічні антигени (ПСА)**, властиві лише злоякісним клітинам і тим, що відрізняються від нормальних клітин по генетично детерміновано. ПАА не пов'язані з онкогенним чинником і мутаціями у геномі клітини. Продукти цих генів є на всіх клітинах, але експресія їх незначна. ПСА пов'язані з онкогенними вірусами і мутаціями у ділянці онкогенів, тому разом з методами оцінки клітинного і гуморального імунітету, що дозволяють виявити імунологічну недостатність, визначення пухлиноспецифічних антигенів в організмі хворого покладені в основу діагностики, скринінгу і моніторингу перебігу і лікування пухлинних захворювань.

Чинники, що обумовлюють слабкість протипухлинного захисту:

- *Толерантність до пухлин.* Природна толерантність формується в ембріональному періоді при контакті з антигенами (особливо, якщо пухлина з ембріональних клітин). Придбана толерантність до інших виниклих пухлин формується за типом низькодозової толерантності (від малих доз пухлинного імунітету).
- *Недостатність механізмів імунного захисту від пухлин* унаслідок: а) слабкої вираженості пухлинних антигенів і їх низької імуногенності; б) блокуючої ролі антитіл, що перешкоджають дії Т-кілерів; в) імунодепресивної дії розчинних пухлинних чинників.

- *Природжена вибіркова імунологічна ареактивність*, обумовлена наявністю гена слабкої імунної відповіді на тій або інший пухлинний антиген. Ця ознака успадковується.
- *Існуюче до розвитку пухлини пригнічення імунної системи*. Дія різних чинників — гормони, опромінення, цитостатики, інтоксикація, ендокринні захворювання.

У розвитку пухлини розглядають 3 етапи: ініціація (мутація); промоція; прогресія.

Ініціація – під впливом канцерогенів/мутогенів настає мутація клітин.

Захист від мутації – апоптоз, репарація ДНК, ЕК-клітини.

Мутація – причина розвитку пухлини. Мутація - постійний процес, але не завжди клітина, що мутувала, перетворюється на пухлину.

Промоція – розвиток з однієї клітини цілого клона мутуваних клітин, що утворює тканину пухлини. Промотори пухлинного зростання повинні впливати на мутовану клітину, безперервно впродовж тривалого часу. Якщо дія промоторів припиняється до придбання клітиною злоякісного фенотипа, то клітина може відновити чутливість до регуляторних впливів організму. Таким чином, промотори - це речовини, сприяючі вислизанню клітини мутанта від регуляторної дії організму.

Прогресія – злоякісне зростання, що характеризується формуванням пухлиною власної судинної мережі, проростанням в органи і тканини, розселенням пухлинних клітин по організму за межі первинного вогнища (метастазування), взаємовплив обмінних процесів пухлини і організму і розвиток різних неопластичних синдромів, тобто токсико-метаболических проявів пухлинного росту.

Пухлина формується і росте під впливом протилежно спрямованих, але не взаємовиключних імунних реакцій. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між чинниками імунного нагляду з одного боку і пробластомними чинниками, сприяючими зростанню пухлини, з іншого.

Антибластомні імунні чинники.

1. Клітинні: Т-лімфоцити кілери, НК- і К-клітини, активовані макрофаги
2. Гуморальні: специфічні антитіла, інтерлейкін 1, 2, ФНП-альфа, інтерферони.

Клітинні механізми протипухлинного імунного захисту

Т-лімфоцити. Головним елементом активного протипухлинного захисту є цитотоксичні Т-лімфоцити, або Т-кілери (від англ. killer - убив-

ця). Розпізнавання пухлини Т-кілерами визначається наявністю на пухлинних клітинах специфічних антигенів, за якими вони відрізняються від здорових клітин. Здатність Т-кілерів реагувати на пухлинні клітини залежить від експресії молекул HLA I класу. Т-кілер, зв'язавшись своїм рецептором антигенного розпізнавання з комплексом пептид - HLA I класу пухлинної клітини, вступає з нею в щільний контакт і здійснює цитотоксичну дію.

Шляхи впливу Т-хелперів 1 типу на злоякісні клітини полягають у синтезі TNF-альфа, який при взаємодії з відповідними рецепторами пухлин (зокрема, з рецептором p55) індукують апоптоз їх клітин. У разі неефективності цього механізму повинний спрацювати альтернативний шлях – виділення гамма-інтерферону і реалізація його протипухлинної активності (стимуляція натуральних кілерів та макрофагів). Крім того, гамма-інтерферон здатний пригнічувати ангиогенез новоутворення та посилювати експресію ним молекул гістосумісності (HLA-a), у складі яких ефективно виявляються пухлинні пептиди цитотоксичними Т-лімфоцитами. Завдяки цьому неоплазія потенційно може стати доступнішою для імунологічного розпізнавання. Реальний внесок ефекторних механізмів Т-хелперів 1 типу в протипухлинний захист незначний, що обумовлено активацією спрямованих на них імуносупресорних стимулів.

Регуляторні CD4+, CD25+ і FOXP3+ лімфоцити опиняються в умовах, що підсилюють імуносупресію, чому сприяє присутність незрілих дендритних клітин, високий рівень продукції цитокінів Т-хелперами 2 типу (IL-10, TGF- α 1) і органоспецифічність пухлини. Результатом даних процесів є супресія активності CD4+, проліферації Т-лімфоцитів, підвищення активності Th1, які визнаються однією з можливих мішеней імунотерапії.

Участь Th1 в пухлинному процесі представляється таким чином: 1) посилення запалення (стимуляція продукції прозапальних цитокінів, виділення ключових цитокінів активності і міграції нейтрофілів – IL-17), 2) індукція виділення хемокінів; 3) участь у неоваскуляризації; 4) підвищення виділення різних проангіогенних чинників фібробластами і пухлинними клітинами; 5) здатність синергічно діяти з CD4+, CD25+, FOXP3+; 6) здатність ушкоджувати епітеліальний бар'єр (метастазування) (Бережная Н.С., 2009).

Натуральні кілери (NK-клітини) здійснюють відбір «кандидатів» на знищення згідно з експресією молекул HLA I класу, що притаманно пухлинним клітинам. Завдяки неспецифічності розпізнавання натуральні кілери здатні вбивати неопластичні клітини без попередньої сенсibilізації до пухлинних антигенів.

Мієлоїдзалежні супресорні клітини знижують активність НК-клітин про що свідчать наступні факти: існує зворотна кореляція між кількістю мієлоїдзалежних супресорних клітин і функціями НК; видалення мієлоїдзалежних супресорних клітин з середовища інкубації відновлює активність НК; мієлоїдзалежні супресорні клітини викликають анергію НК через TGF-1-бета; супресуючий вплив мієлоїдзалежних супресорних клітин не залежить від присутності CD4+, CD8+, FOXP3 +.

Лімфокін-активовані кілери (ЛАК-клітини) походять з «нульової» популяції лімфоцитів і цим подібні до натуральних кілерів. Як і НК, вони знищують пухлинні клітини без попереднього розпізнавання специфічних антигенів.

Макрофаги. При активації з боку Т-лімфоцитів макрофаги перетворюють L-аргінін в оксид азоту (NO) і за допомогою цієї токсичної вільнорадикальної сполуки убивають пухлинні клітини. При цьому активований Т-лімфоцит виділяє гамма-інтерферон, який активує ген NO-синтази макрофага. NO руйнує пухлинні клітини, пригнічуючи енергозабезпечення (цикл Кребса). Окрім оксиду азоту захисна активність макрофага обумовлена синтезом TNF-альфа, який індукує апоптоз скомпрометованої клітини. Пухлинні клітини синтезують чинник, що пригнічує міграцію макрофагів (МІЧ, міграцію інгібуючий чинник). МІЧ у пухлинному рості виконує одночасно дві функції. Під дією цього цитокіну макрофаги, що надійшли до пухлини, втрачають свою рухливість, зберігаючи здатність синтезувати біологічно активні речовини. МІЧ позбавляє макрофаги можливості передати інформацію про виявлену пухлину імунокомпетентним клітинам (Т-хелперам). З іншого боку МІЧ дозволяє пухлині використовувати нерухомий макрофаг як фабрику з виробництва активатора плазміногена. Завдяки синтезованому активатору плазміногена пухлинні клітини здобувають можливість проникати у кровеносне русло і поширюватися в організмі.

Опасисті клітини також беруть участь у пухлинному процесі, яка здійснюється декількома шляхами: 1) вивільнення гепарину сприяє посиленню проліферації пухлинних клітин; 2) дія матриксних металопротеїназ (ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-9, ММР-13) і різних протеолітичних ферментів, що містяться у опасистих клітинах приводить до деградації екстрацитоплазматичного матриксу; 3) ІЛ-6, ІЛ-8, TNF-, гістамін, гепарин підсилюють ангіогенез; 3) взаємодія з іншими клітинами потенціює проліферацію ендотеліальних клітин, імуносупресію і запобігає утворенню тромбів.

На закінчення можна відзначити, що основні шляхи формування імуносупресії при злоякісному зростанні можна представити таким чином: активація антигенів-індукторів експансії клітин з імуносупре-

сивною активністю, антигенів-індукторів толерантності, продуктів метаболізму пухлинної клітини, прозапальних цитокінів та інгібіція функції клітин системи імунітету (Бережная Н.С., 2009).

Гуморальні чинники протипухлинного імунного захисту

Роль специфічних антитіл. При взаємодії антигенів пухлини і В-лімфоцитів, що містять відповідні до них рецептори, відбувається відбір специфічно реагуючих В-клітин. Вони активуються і здійснюють процесинг захоплених пухлинних антигенів. У подальшому активовані В-лімфоцити презентують імуногенний пептид, що є фрагментом антигену, на плазматичній мембрані у складі HLA II класу. Зрілий Т-хелпер, що вже пройшов антиген-специфічну активацію макрофагом, зв'язується з активованим В-лімфоцитом. Це призводить до виділення Т-хелпером інтерлейкіну 2, під дією якого В-клітина починає ділитися і диференціюватися, перетворюючись у плазматичну клітину. Зрілий плазмоцит секретує антигенспецифічні імуноглобуліни (антитіла). Пухлиноспецифічні антитіла зв'язуються з антигенами новоутворення і візуалізують їх для клітин природженої резистентності.

На поверхні пухлини формуються численні імунні комплекси, що призводить до активації комплементу за класичним шляхом. При цьому протипухлинний ефект здійснюється за рахунок утворення мембранатакуючих комплексів з наступним осмотичним лізисом клітини.

Пухлинна клітина може від'єднувати свої поверхневі антигени при атаці з боку антитіл. Ця властивість значно зменшує ефективність імунних реакцій. Слід враховувати також, що пухлинні клітини часто зберігають експресію протективних мембранних молекул, що перешкоджають активації каскаду комплементу. Співвідношення фіксованих на пухлині антитіл і циркулюючих імунних комплексів, що утворюються за рахунок від'єднання комплексів антиген-антитіло від цитолемі ракових клітин, впливає на прогноз онкогенезу.

Фактори імунорезистентності пухлинних клітин

Низька імуногенність антигенів пухлини. Оскільки пухлинні клітини походять з власних клітин організму, вони зберігають більшість аутоантигенів, до яких ефективно підтримується імунна толерантність.

Дисбаланс між швидкістю проліферації пухлинних і імунокомпетентних клітин. Цілком реальна така ситуація, коли інтенсивність пухлинної проліферації перевищить швидкість накопичення протипухлинних імунних факторів, що неодмінно призведе до неспроможності імунної відповіді.

Зміна антигенів при пухлинній прогресії. У результаті пухлинної прогресії накопичуються генетичні відмінності пухлинних клітин, які перебувають у різних умовах проліферації. Це пов'язане з посиленням мутагенезом неоплазії і призводить до появи нових поверхневих антигенів, які не можуть розпізнати наявні Т-кілери. Час, що витрачається для імунологічного розпізнавання нових антигенів, проліферації і дозрівання антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, використовується пухлиною для активної проліферації та експресії нових антигенних субстанцій.

Селекція імунорезистентних клітин пухлини. Ті пухлинні клітини, що найбільш чутливі до ефекторних механізмів імунної відповіді, знищуються ще на ранніх етапах пухлинного зростання. Отже, зі збільшенням терміну існування пухлини зменшується ефективність імунних реакцій, спрямованих проти неї, оскільки сама імунна відповідь сприяє селекції імунорезистентних неопластичних клітин.

Припинення експресії молекул гістосумісності I класу на поверхні клітин пухлини. Це явище найчастіше є результатом селекції імунорезистентних пухлинних клітин. Клітини, що припинили експресію наведених молекул, стають нечутливими до цитотоксичної дії Т-кілерів, оскільки не розпізнаються ними.

Поява розчинних антигенів, асоційованих з пухлиною. Деякі молекули пухлинних антигенів здатні залишати мембрану клітини і циркулювати у вільному стані. Вони розпізнаються імунною системою, «відволікаючи» імунну відповідь від пухлини-продуцента.

Швидкий катаболізм антитіл на мембрані клітин. Антитіла, фіксовані на мембрані пухлинних клітин, «візуалізують» неоплазію для факторів природженої резистентності (макрофагів, комплементу, природних кілерів). Проте завдяки продукції протеолітичних ферментів пухлинні клітини від'єднують імунні комплекси від своєї поверхні раніше, ніж антитіла встигають виконати свою біологічну функцію.

Продукція пухлиною супресорних речовин. Однією з таких речовин є трансформуючий чинник зростання Р, який пригнічує реакції клітинного імунітету.

Поява клітинних рецепторів до різних ростових факторів та стимулюючих зростання цитокінів. Велика кількість рецепторів до факторів зростання (тромбоцитарного, епідермального, фібробластичного) та до стимулюючої дії цитокінів (наприклад, ІЛ-1 β або ІЛ-2) дозволяють пухлинній клітині підтримувати високий темп проліферації.

Здатність індукувати апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів. Відомо, що активовані Т-клітини експресують на своїй поверхні молекули Fas, які є рецепторами апоптозу. Загибелі Т-лімфоцитів не відбувається,

оскільки при взаємодії з іншими клітинами вони отримують сигнали, що тимчасово відмінюють апоптоз. Деякі пухлини починають експресію FASL, який здатний індукувати апоптоз у Fas-позитивних клітинах. У такому разі пухлино-специфічні Т-кілери не тільки не пошкоджують злякисні клітини, але й самі гинуть при взаємодії з ними.

Експресія пухлинними клітинами «рецепторів-пасток». Такі рецептори (наприклад, TRAIL-3 або TRAIL-4) за структурою відповідають молекулам, що ініціюють апоптоз у клітині. Проте їхня цитоплазматична ділянка позбавлена домена смерті. Більш того, активація цих рецепторів супроводжується синтезом білків, що стимулюють поділ клітини. Активація «рецепторів-пасток» здійснюється лімфоцитами з метою знищення пухлинних клітин шляхом апоптозу, проте останні не тільки не гинуть, але й отримують можливість посилити темп власної проліферації.

Таким чином, на фоні «позитивної» імунної відповіді, яка спрямована проти пухлини, на певному етапі розвитку пухлинними клітинами починають реалізовуватися механізми захисту. Малігнізовані клітини виділяють речовини, які сприяють індукції в організмі «негативної» імунної відповіді, що порушує роботу імунної системи організму-«хазяїна». Пухлина формується і зростає в умовах одночасного розгортання протилежно спрямованих реакцій між чинниками імунного нагляду і пробластомними чинниками. З іншого боку пухлинні процеси виникають як наслідок зниження функції імунологічного нагляду за генетичним гомеостазом. Цим, зокрема, пояснюється почастищення раку при старінні.

Пробластомні чинники, що пригнічують імунітет: супресивні речовини, що продукуються лімфоцитами і макрофагами; блокуючі антитіла; циркулюючі імунні комплекси; простагландин E2; інтерлейкін 10; трансформуючий чинник росту-бета1 (пригнічує продукцію цитокінів (ІЛ-12), дозрівання Т-кілерів, експресію рецепторів до цитокінів).

Пробластомні чинники, що посилюють рост пухлини: чинник росту пухлини, що продукується макрофагами; інтерлейкіни 2, 6; інтерферон-гамма; чинник росту судинного ендотелію; імунодефіцит (порушення дозрівання Т-кілерів, порушення функції антиген-презентуючих клітин).

Імунодіагностика пухлин

До маркерів злякисного зростання відносяться речовини різної природи: антигени, гормони, ферменти, глікопротеїни, ліпіди, білки, метаболіти. Синтез маркерів обумовлений особливостями метаболізму ракової клітини. Аномальна експресія геному — один з основних ме-

ханізмів продукції маркерів пухлинними клітинами, який обумовлює синтез ембріональних, плацентарних і ектопічних ферментів, антигенів і гормонів.

Альфа-фетопротейн. Референтні величини α -фетопротейну (АФП) у сироватці крові: у дорослих — до 10 МО/мл; у вагітних з 8-го тижня його вміст підвищується і складає у II - III триместрах 28 - 120 МО/мл; у новонароджених у першу добу життя — до 100 МО/мл. Період напівжиття — 3 - 6 днів. АФП — онкомаркер, глікопротеїн, що виробляється жовтковим мішком ембріону. Підвищення рівня АФП при гепатоцелюлярному раку печінки у 50 % хворих виявляється на 1 - 3 міс. раніше, ніж з'являються клінічні ознаки захворювання.

Визначення вмісту АФП у сироватці крові застосовують для: діагностики і моніторингу лікування гепатоцелюлярного раку; діагностики герміногенних пухлин; діагностики метастазів будь-якої пухлини у печінку; скринінгу в групах високого ризику (цироз печінки, гепатит, дефіцит альфа-антитрипсину); для виявлення тератобластоми яєчка; пренатальної діагностики (вади розвитку нервового каналу, синдром Дауна в плоді); оцінки міри зрілості плоду.

Раково-ембріональний антиген. Референтні величини раково-ембріонального антигену (РЕА) у сироватці крові 0 - 5 нг/мл, в страждаючих алкоголізмом — 7 - 10 нг/мл, в тих, що палять — 5,0 - 10,0 нг/мл. РЕА — глікопротеїн, що формується при ембріональному розвитку в ШКТ. Невелике підвищення рівня РЕА спостерігається у 20 - 50 % хворих з доброякісними захворюваннями кишечника, підшлункової залози, печінки і легенів. Чутливість тесту складає при колоректальному раку 50 % при концентрації > 7,0 нг/мл. Визначення вмісту РЕА застосовують для: моніторингу перебігу і лікування раку прямої кишки (підвищення концентрації до 20 нг/мл — діагностична ознака злоякісних пухлин різної локалізації); моніторингу пухлин ШКТ, пухлин легенів, пухлин молочної залози; ранньої діагностики рецидивів і метастазів раку; моніторингу у групах ризику (цироз, гепатит, панкреатит).

Карбогідратний антиген СА 19-9. Референтні величини СА 19-9 у сироватці крові до 37 МО/мл. У дорослих даний антиген є маркером залізного епітелію більшості внутрішніх органів і продуктом їх секреції. Слід враховувати, що генна детермінанта антигену СА 19-9 відсутня у 7 - 10% людей. Відповідно, в такої кількості людей генетично відсутня можливість синтезу СА 19-9, тому навіть за наявності злоякісної пухлини із залізного епітелію рівень маркеру в сироватці крові не визначається. СА 19-9 виводиться з жовчю, тому холестаз може бути причиною підвищення його рівня у крові. Підвищення концентрації

СА 19-9 може спостерігатися також при доброякісних і запальних захворюваннях ШКТ (у 50 % випадків панкреатиту) і печінки (гепатит, цироз), при муковісцидозі і запальних захворюваннях органів малого тазу у жінок (у 25 % випадків ендометріозу і міоми матки). В цих груп хворих СА 19-9 може бути використаний як маркер моніторингу лікування цих захворювань.

Визначення вмісту СА 19-9 у сироватці крові застосовується для: діагностики і моніторингу лікування раку підшлункової залози; раннього виявлення метастазування пухлини підшлункової залози; моніторингу раку товстої кишки, шлунку, жовчного міхура і жовчних проток; діагностики і моніторингу лікування раку яєчників у поєднанні з СА 125 і СА 72-4.

Муциноподібний асоційований антиген. Референтні величини муциноподібного асоційованого антигену (МСА) у сироватці крові до 11 МО/мл. МСА присутній у клітинах молочної залози. Концентрація МСА в сироватці крові збільшується при раку молочної залози і в 20 % — при доброякісних захворюваннях молочної залози. Дослідження МСА важливе для моніторингу ефективності оперативного, хіміо- і променевого лікування раку молочної залози, застосовується також для моніторингу хворих раком молочної залози; діагностики віддалених метастазів раку молочної залози.

Раковий антиген СА 125. Референтні величини СА125 у жінок у сироватці крові до 35 МО/мл, при вагітності терміном 1 - 2 тиж. — до 100 МО/мл; у чоловіків — до 10 МО/мл. У жінок дітородного віку основним джерелом даного маркера є ендометрій, з чим пов'язана циклічна зміна рівня СА125 у крові залежно від фази менструального циклу. В період менструації його концентрація підвищується.

Концентрація СА125 у крові підвищується при непухлинних захворюваннях із залученням до процесу серозних оболонок — перитоніті, перикардиті, плевриті. При доброякісних гінекологічних пухлинах (кісти яєчників), а також при запальних процесах, що залучають придатки, і доброякісній гіперплазії ендометрію концентрація СА125 у сироватці крові не перевищує 100 МО/мл. Визначення вмісту СА125 застосовують для діагностики рецидивів раку яєчника; моніторингу лікування і контролю перебігу раку яєчників; діагностики новоутворень родових шляхів, черевини, плеври; діагностики серозного випоту в порожнині (перитоніт, плеврит), ендометріозу.

Карбогідратний антиген СА 72-4. Референтні величини СА72-4 у сироватці крові 0 - 4,6 МО/мл. СА72-4 практично не виявляється у тканинах дорослої людини. Визначення вмісту СА72-4 у крові застосовують для: моніторингу бронхогенного недрібноклітинного раку легені;

моніторингу лікування і контролю перебігу раку шлунку; діагностики рецидивів раку шлунку; диференційної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин яєчників; моніторингу лікування і контролю перебігу муцинозного раку яєчників.

Раковий антиген СА 15-3. Референтні величини СА15-3 у сироватці крові до 27 МО/мл, у III триместрі вагітності — до 40 МО/мл. СА15-3 — антиген мембрани клітин метастазуючої карциноми молочної залози. СА15-3 головним чином використовують для моніторингу перебігу захворювання і ефективності лікування раку молочної залози.

Бета-хоріонічний гонадотропін. Референтні величини бета-хоріонічного гонадотропіну (бета-ХГ) у сироватці крові: в дорослих — до 5 МОд/мл; при вагітності 7-10 днів — більше 15 МОд/мл, 30 днів — 100 - 5000 МОд/мл, 10 тиж. 50 000 - 140 000 МОд/мл, 16 тиж. — 10000 - 50000 МОд/мл. Бета-ХГ — виділяється сінцитіальним шаром трофобласту під час вагітності. Виявлення бета-ХГ у сироватці крові служить методом ранньої діагностики вагітності та патології її розвитку. В онкології визначення бета-ХГ використовується для контролю за лікуванням трофобластичних і герміногенних пухлин. У чоловіків і невагітних жінок патологічне підвищення рівня бета-ХГ є ознакою наявності злоякісної пухлини.

Антиген плоскоклітинної карциноми (SCC). Референтні величини антигену плоскоклітинної карциноми (SCC) у сироватці крові до 2 нг/мл. Визначення цього маркера застосовують для моніторингу перебігу і ефективності терапії плоскоклітинної карциноми шийки матки, носоглотки і вуха, легенів, відображає реакцію вже виявленої карциноми на терапію. Куріння не впливає на рівень SCC.

Простатичний специфічний антиген. Референтні величини простатичного специфічного антигену (ПСА) у сироватці крові: у чоловіків до 40 років — до 2,5 нг/мл, після 40 років — до 4,0 нг/мл. ПСА — глікопротеїд, що виділяється клітинами епітелію каналців передміхурової залози. Підвищення рівня ПСА у сироватці крові інколи виявляється при гіпертрофії передміхурової залози, а також при запальних її захворюваннях. Пальцьове ректальне дослідження, цистоскопія, колоноскопія, трансуретральна біопсія, лазерна терапія, затримка сечі також можуть викликати більш менш виражений і тривалий підйом рівня ПСА. Вплив цих процедур на рівень ПСА максимально виражений наступного дня після їх проведення. Дослідження ПСА у таких випадках рекомендується проводити не раніше чим через 7 днів після перерахованих процедур.

Рівень ПСА має тенденцію до збільшення з віком, тому поняття допустимої верхньої межі норми для різних вікових груп різне (таблиця. 1).

Таблиця 1.

Допустимі нормальні значення ПСА залежно від віку

Показник	Вік, роки			
	40-49	50-59	60-69	70-79
ПСА, нг/мл	2,5	3,5	4,5	6,5

Дослідження ПСА застосовують для діагностики і моніторингу лікування раку передміхурової залози, для моніторингу пацієнтів з гіпертрофією простати у цілях як можна ранішого виявлення раку цього органу. Визначення рівня ПСА у крові застосовують також як диспансерний тест у всіх чоловіків старше 50 років.

При оцінці рівня ПСА у крові необхідно орієнтуватися на наступні показники: 0 - 4 нг/мл — норма; 4 - 10 нг/мл — підозріння на рак передміхурової залози; 10 - 20 нг/мл — високий ризик раку передміхурової залози; 20 - 50 нг/мл — ризик дисемінованого раку передміхурової залози; 50 - 100 нг/мл — високий ризик метастазів у лімфатичні вузли і віддалені органи; більше 100 нг/мл — завжди метастатичний рак передміхурової залози.

Нейронспецифічна енолаза. Референтні величини нейронспецифічної енолази (NSE) у сироватці крові до 13,2 нг/мл. NSE — цитоплазматичний гліколітичний фермент, присутній у клітинах нейроектодермального походження, нейронах головного мозку і периферичної нервової тканини. Підвищення вмісту NSE у крові має місце при дрібноклітинному раку легень і нейробластомах, лейкозі, після променевої і рентгенотерапії, після рентгенологічного обстеження. Концентрація NSE до 20 нг/мл може зустрічатися при доброякісних захворюваннях легень, при дрібноклітинному раку легень і нейробластомі - більше 25 нг/мл.

CYFRA-21 - розчинні фрагменти цитокератинів. Референтні величини CYFRA-21-1 у сироватці крові до 3,3 нг/мл. CYFRA-21-1 має добру специфічність по відношенню до доброякісних захворювань легень. Незначний підйом рівня CYFRA-21-1 до 10 нг/мл виявляється при прогресуючих доброякісних захворюваннях печінки і при нирковій недостатності. CYFRA-21-1 є маркером аденокарциноми, недрібноклітинної і плоскоклітинної карцином легень, карциноми сечового міхура.

Онкомаркер HER-2/neu. Референтні величини онкомаркеру HER-2/neu у сироватці крові менше 15 нг/мл. Онкомаркер HER-2/neu — рецептор людського епідермального чинника зростання — білок, що виявляється на нормальних клітинах епідермального походження. У ре-

зультаті протеолітичних процесів екстрацелюлярна частина рецептору HER-2/neu потрапляє у кров, де може бути ідентифікована. Виявляють наявність рецепторів HER-2/neu у біопсійному матеріалі та у сироватці крові, після чого призначають лікування герцептином (моноклональне антитіло до рецепторів HER-2/neu).

Визначення вмісту HER-2/neu у сироватці крові застосовують для: моніторингу жінок з метастатичним раком молочної залози; підбору пацієнтів до проведення специфічної терапії (герцептин); діагностики рецидивів раку молочної залози; визначення прогнозу і перебігу раку молочної залози; моніторингу специфічної терапії, а також лікування гормональними і хіміотерапевтичними препаратами.

Онкомаркер СА 242. Референтні величини СА242 у сироватці крові менше 20 МО/мл. СА242 — глікопротеїн, який експресується на тому ж муциновому апопротеїні, що і СА 19-9. У доброякісних пухлинах експресія СА242 низька, а у разі злоякісних пухлин, навпаки, його експресія значно вище. СА242 — онкомаркер для діагностики і оцінки ефективності лікування раку підшлункової залози, раку товстого кишечника і прямої кишки.

Пухлинний антиген сечового міхура (ВТ). ВТ у сечі в нормі не виявляється. Визначення ВТ у сечі є скринінговим методом для діагностики раку сечового міхура, а також для динамічного спостереження за пацієнтами після оперативного лікування. Виявлення ВТ може бути псевдопозитивним при гломерулонефриті, інфекціях і травмах сечовивідних шляхів унаслідок попадання крові в сечу.

Бета-2-мікроглобулін. Референтні величини $\beta 2$ -МГ: у сироватці крові — 660 - 2740 нг/мл, у сечі — 3,8 - 251,8 нг/мл. $\beta 2$ -МГ — низькомолекулярний білок поверхневих антигенів клітинних ядер. Присутність його у сироватці обумовлена процесами деградації і репарації окремих елементів клітин. Зменшення клубочкової фільтрації сприяє підвищенню рівня $\beta 2$ -МГ у крові, порушення функції ниркових канальців приводить до екскреції великих кількостей $\beta 2$ -МГ із сечею. До станів, при яких підвищується рівень сироваткового $\beta 2$ -МГ, відносяться: автоімунні захворювання, порушення клітинного імунітету (наприклад, пацієнти з СНІДом), стан після трансплантації органів. Підвищення рівня $\beta 2$ -МГ у спинномозковій рідині у хворих на лейкемію свідчить про залучення до процесу ЦНС. Визначення $\beta 2$ -МГ у крові і сечі проводять хворим при діагностиці гломерулонефриту і канальцевих нефропатій, а також для з'ясування прогнозу у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами і, особливо, у пацієнтів з множинною мієломою (хворі з підвищеним рівнем мають значно нижчу тривалість життя, ніж хворі з нормальними значеннями).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Піруваткіназа М2-типу. Референтні величини піруваткінази М2-типу у сироватці крові менше 15,0 Од/л, пограничні значення — 15 - 20 Од/л, патологічні значення — 20 Од/л і вище. Підвищений рівень ПК-М2 у крові вказує на наявність в організмі людини клітин із специфічним пухлинним метаболізмом незалежно від їх походження і локалізації і високо корелює з мірою злякисності (стадії), але не гістологічним типом пухлини.

Схема призначення досліджень ОМ:

- 1) визначити рівень ОМ перед лікуванням і надалі досліджувати ті онкомаркери, які були підвищені;
- 2) після курсу лікування (операції) досліджувати через 2 - 10 днів (відповідно періоду напівжиття маркеру) з метою встановлення вихідного рівня для подальшого моніторингу;
- 3) для оцінки ефективності проведеного лікування (операції) провести дослідження через 1 міс.;
- 4) подальше вивчення рівня ОМ у крові проводити 1 раз на місяць протягом 1-го року після лікування, 1 раз на 2 місяці протягом 2-го року після лікування, 1 раз на 3 місяці протягом 3 - 5 років (рекомендації ВООЗ);
- 5) проводити дослідження ОМ перед будь-якою зміною лікування;
- 6) визначати рівень ОМ при підозрінні на рецидив і метастазування;
- 7) визначати рівень ОМ через 3-4 тиж. після першого виявлення підвищеної концентрації.

Схема раціонального використання ОМ для діагностики онкологічних захворювань приведена у табл. 7.

Таблиця 2.

Визначення пухлинних маркерів

Пухлина (локалізація)	Маркер															
	РА	АФП	СА 19-9	СА 72-4	СА125	СА 15-3	НСЕ	МСА	SCC	Суфра-21-1	бета-ХГ	ПСА	кг	тг	СА242	
Рак товстої кишки (прямої кишки)	■		◆													◆
Рак підшлункової залози	●		■													■
Рак шлунку	◆		●	■												
Рак стравоходу	●								●							
Гепатокарцинома		■														
Рак біліарних проток		◆	■													
Рак молочної залози	■					■		■								
Рак яєчників	●			◆	■											
Рак шийки матки	◆								■							

Продовження табл.2

Дрібноклітинний рак легені	●					■			◆					
Недрібноклітинний рак легені	■			◆		■			■					
Рак передміхурової залози											■			
Рак сечового міхура									●					
Рак щитоподібної залози	●											■	■	
Пухлини носоглотки	●							■						
Герміногенні пухлини яєчка і яєчника		■								■				
Хоріонкарцинома										■				

Примітка. КТ – кальцитонін; ■ – висока міра значущості маркера для конкретної пухлини; ◆ – середня міра значущості для конкретної пухлини; ● - додатковий маркер для конкретної пухлини.

Імунотерапія пухлин

У організмі існує цілий ряд механізмів, що дозволяють протистояти появі і розвитку пухлини. Як відомо, робота імунної системи направлена у тому числі і на елімінацію клітин, що несуть відмінності від нормальних тканин людини.

Застосування імунотерапевтичних заходів при лікуванні хворих з онкопатологією ділиться на два підходи: 1. Дія на імунну систему хворого з метою імунореабілітації. 2. Дія на пухлину з метою імунотерапії.

1. До операції проводять імуномоніторинг - визначення імунного статусу; виявляють наявність специфічного пухлинного антигена; призначають імуномодулятори.

2. Після операції і хіміо-радіо-терапії : здійснюють імуномоніторинг (визначають ІЛ-6, 10); проводять детоксикацію (ентеросорбцію, плазмаферез); призначають імуномодулятори тривалими курсами з урахуванням імунограми.

Імунотерапія пухлин

1. Використання цитокінів - інтерлейкін 2, інтерферони, комбінації цитокінів (ІЛ-2 + (-ІНФ; ІЛ-2 + ІЛ-4 + ІЛ-12; ФНП + ІЛ-2; інші комбінації).

2. Використання імуноцитів - лімфокін-активовані (ЛАК) ЛАК + цитокіни, лімфоцити, інфільтруючі пухлину (ЛІП), аутолімфоцитотерапія.

3. Використання цитокінів в комбінації з цитостатиками.

4. Аплікаційне застосування: ЛАК з малими дозами цитокінів.

5. Введення імунодомінантного пухлинного пептиду в антиген-презентуючі клітини.

6. Перетворення пухлинної клітини в антиген-презентуючу за допомогою трансфекції генів ІЛ-2, 4, 7; інтерферону-гамма.

7. Препарати на основі моноклональних антитіл.

Ефективність імунотерапії показана при наступних пухлинах: меланома, рак нирки, неходжкинська лімфома, волосатоклітинний лейкоз, рак прямої кишки, рак яєчника, гліоми, саркома м'яких тканин, рак сечового міхура.

Спроби стимуляції імунної системи для лікування раку робилися давно і неодноразово. Проте лише останніми роками удалося добитися певного ефекту від вживання ряду імуномодуючих препаратів. Перш за все, це бактерії і їх компоненти (БЦЖ), деякі синтетичні препарати (левамизол), інтерферони та інтерлейкіни. Найбільш ефективним є їх вживання при раку сечового міхура, раку нирки і меланомі. У інших випадках клінічний ефект неспецифічної імуностимуляції не дуже переконливий.

Моноклональні антитіла. Припускали, що розроблена технологія отримання імунотоксинів (антитіл, до яких приєднані токсичні сполуки) для прямого і непрямого впливу на пухлину або для активації Т-кілерів повинна забезпечити специфічну імунотерапію пухлин. Однак є лише деякі антигеніклітинної поверхні, що могли б слугувати більш-менш специфічними мішенями для антитіл. До них відносяться, наприклад, раково-ембріональний антиген при пухлинах товстої кишки або ідіотипові антигенні детермінанти імуноглобулінів при В-клітинних лімфомах. Тому застосування моноклональних антитіл та імунотоксинів у імунотерапії раку поки що дуже обмежене. Проте моноклональним антитілам належить головна роль в імунофенотипуванні гемобластозів.

Т-лімфоциті, що інфільтрують пухлину. Доведена терапевтична ефективність використання ТІЛ (tumor infiltrating lymphocytes) разом з ІЛ-2 при метастатичних меланомах і деяких інших пухлинах. ТІЛ є активованими цитотоксичними Т-лімфоцитами та природними кілерами, що здатні руйнувати пухлину.

Цитокіноterapia пухлин проводиться із застосуванням препаратів інтерферонів, ІЛ-2 та TNF-альфа. Препарати інтерферонів підвищують цитотоксичну активність природних кілерів. Механізм антипухлинної дії інтерферону може включати активацію апоптозу. В деяких випадках відзначається нормалізація співвідношення CD4+/CD8+ Т-клітин. Аналіз результатів застосування інтерферону в онкологічних хворих виявив його ефективність при метастатичному раку нирки, меланомі, гемобластозах та інших пухлинах. При лікуванні хворих з метастатичним раком нирки препарати інтерферону застосовуються у режимі повторних 10-денних курсів по 3 млн МО на день в/м з інтервалом між курсами у 3 - 4 тижні.

У середньому в 10 % хворих із пухлиною нирки і множинним метастазами у легенях можливе досягнення повної ремісії. Середня частота позитивного лікувального ефекту складає більше 50%.

Для лікування меланоми використовуються регіональні перфузії або місцеве введення TNF-альфа.

Генна терапія пухлин. В основі її лежить створення так званих протипухлинних вакцин. Вони можуть бути отримані за допомогою введення у генотип пухлинної клітини нових генів: генів протипухлинних цитокінів та їх рецепторів, пухлиноасоційованих антигенів, суїцидних генів, чужорідних антигенів, вірусів.

Протипухлинні вакцини. Відкриття пухлинних антигенів і розробка методів формування специфічної імунної відповіді проти них лежить в основі створення протипухлинних вакцин, з якими пов'язані перспективи істотного підвищення ефективності протипухлинної імунотерапії. Механізм дії протипухлинних вакцин загалом схожий з таким у вакцин, вживаних для профілактики інфекцій, і в основі його лежить формування специфічної імунної відповіді на антиген. Основна відмінність протипухлинних вакцин полягає в тому, що їх використання для профілактики неможливе із-за численності різних видів пухлин і непередбачуваності їх появи. Їх вживання доцільне лише для максимальної індукції імунної відповіді на вже існуючу пухлину.

До теперішнього часу більше 100 білків є кандидатами для створення на їх основі протипухлинних вакцин, і їх кількість безперервно зростає. На сьогоднішній день використовуються різні методи ідентифікації пухлинних антигенів, але найбільш успішною є технологія здобуття кДНК з пухлинних клітин, її клонування з подальшим здобуттям білків, що кодуються цими генами, які потім тестуються як антигени для індукції імунної відповіді на вихідні пухлинні клітини.

Вакцини на основі окремих антигенів можуть включати пухлинні антигени, отримані із стандартизованих ліній пухлинних клітин або за допомогою рекомбінантних технологій. Дослідження з очищеними гангліозидами показали, що на них розвивалася досить виражена імунна відповідь. Проводяться експериментальні та клінічні випробування раково-тестикулярних і меланомних синтетичних пептидних антигенів, з певним позитивним ефектом. Істотною перешкодою для масового використання таких вакцин є індивідуальний для кожної пухлини набір пухлинних антигенів, що визначає необхідність у кожному випадку тестувати пухлину на наявність тих або інших мішеней і визначати відповідний антиген для включення його до складу вакцини.

Ідіотипічні вакцини. Ідіотипічні вакцини вивчаються при В-клітинних лімфо-проліферативних захворюваннях. В цьому випадку

ку як антиген можуть виступати CDR (complementarity determining regions) ділянки варіабельного (V) району антитіл, що продукуються лімфоїдною клітиною (ідіотипи). Кожна пухлина експресує унікальний ідіотип, який є високоімуногенним в алогенній (чужий) системі і слабким в аутологічній(своїй). При введенні ідіотипичної вакцини у пацієнтів з В-клітинною лімфомою розвивається імунна відповідь на використований ідіотип. Позитивні результати спостерігаються при низькодиференційованих лімфомах і множинній мієломі.

Антиідіотипічні вакцини. Як індуктор специфічної імунної відповіді можуть виступати і антиідіотипічні антитіла (антитіла проти антитіл до пухлинних антигенів), які здатні імітувати пухлинні антигени. Такі вакцини, з одного боку, формують специфічну імунну відповідь на пухлинний антиген, а з іншого боку, являючись імунокомпетентними молекулами, можуть істотно підвищувати рівень цієї імунної відповіді. Клінічні випробування вакцин на основі антиідіотипічних антитіл, що імітують CA125-антиген, показали, що при раку яєчників розвивається специфічна імунна відповідь на CA125-антиген, що корелює із стабілізацією пухлинного процесу. Подібні результати отримані і при використанні антиідіотипічнихантитіл, що імітують гангліозидний антиген GD2 у пацієнтів з меланомою.

ДНК-вакцини. Такі вакцини є генетичною послідовністю, яка кодує пухлинний антиген. Вона вбудована у систему доставки (плазміда, вірусний вектор тощо) і містить промотор, що забезпечує експресію екзогенного білку в еукаріотичних клітинах. Ці конструкції, що введені у м'язову тканину або підшкірно, потрапляють у клітини пацієнта (фібробласти або міоцити). Результатом активації введеного гена є підвищення локальної концентрації необхідного антигену і як наслідок розвиток імунної відповіді на нього. Така генетична конструкція може містити декілька антигенних детермінант, що підвищує вірогідність їх збігу з антигенами пухлини і, відповідно, розвитку протипухлинної імунної відповіді. Досить виражена імунна відповідь спостерігається при використанні у ДНК-вакцинах ксеноантигенів, що дозволяє розглядати їх перспективними при лікуванні раку вірусної етіології, наприклад раку шийки матки, що викликається вірусом папіломи людини.

Вакцини на основі пухлинних клітин є живими алогенними або аутологічними, розробленими проти пухлинних клітин, проліферативна здатність яких обмежена різними методами: опроміненням, мітоміцином, або лізованізаморожуванням і розморожуванням або тепловою дією клітини. Присутній у цьому випадку широкий спектр антигенів визначає можливість їх використання при відповідній пухлині.

На жаль, антигенний профіль пухлинних клітин, отриманих з різних місць (основна пухлина, метастази, лімфовузли) може істотно розрізнятися. До того ж не завжди існує можливість отримання достатню кількість пухлинного матеріалу від хворого і здобуття однорідної стандартизованої популяції пухлинних клітин, придатних для здобуття автологічної вакцини. Такі вакцини є фактично індивідуальними. Такі вакцини випробуються при меланомі, з певним позитивним ефектом.

Бактерійні ад'юванти. Класичним прикладом бактерійних ад'ювантів є БЦЖ, властивість якої активувати імунну систему робить можливим використання її у різних формах імунотерапії, наприклад як стандартний препарат, що використовується при лікуванні раку сечового міхура або включається у протипухлинну вакцину. Багато клінічних випробувань протипухлинних вакцин проводиться зараз з використанням цієї бактерії. Як правило, БЦЖ використовують у складі автологічних або алогенних клітинних вакцин. Так, при раку нирки, меланомі вживання вакцин, що складаються з автологічних пухлинних клітин і БЦЖ, викликає стабільний клінічний ефект.

HLA-молекули. Експериментальні дослідження показують, що введення автологічних пухлинних клітин, що поєднані з алогенними HLA-антигенами I класу приводить до розвитку специфічної протипухлинної імунної відповіді. У цьому випадку розвиток протипухлинної імунної відповіді тісно пов'язаний з розвитком імунної відповіді на використовуваний алоантиген. Імовірно, це відбувається через антигенпрезентуючі клітини, які, активуючись алогенним антигеном, захоплюють разом з ним і пухлинний антиген, також презентуючи його Т-лімфоцитам (крос-презентація). Крім того, HLA-антигени викликають виражену імунну відповідь, що супроводиться підвищенням локальної концентрації стимулюючих цитокінів, які також стимулюють і пухлинспецифічні цитолітичні Т-лімфоцити. При цьому цитолітичні Т-лімфоцити набувають здатність знищувати і пухлинні клітини, що не несуть на собі чужорідних HLA-антигенів. Клінічні випробування вакцини на основі HLA-B7/P2-мікроглобулін-з'єднаних автологічних-меланомних клітин показали її здатність викликати часткову ремісію або стабілізацію процесу.

Ко-стимулюючі молекули. Відоме, що ко-стимулюючі молекули B7-1 (CD80), молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58) підсилюють антигенспецифічну Т-клітинну активацію. З використанням рекомбінантної технології створені вектори, за допомогою яких з генами, що кодують вказані молекули, можна з'єднати пухлинні клітини, що використовуються потім для вакцинації. Такий підхід показав ефективність в дослідженнях при В-клітинній лімфомі.

СрG-олігонуклеотиди. Бактерійна ДНК містить неметировані СрG-дінуклєотиди, які набагато рідше зустрічаються у ДНК людини. Вони діють як сигнали небезпеки для клітин імунної системи і активують природжену і придбану імунну відповідь. Деякі клітини імунної системи мають рецептори (TLR9), здатні зв'язуватися з СрG-послідовностями і таким чином запускати цілий каскад сигналів, які зрештою приводять до активації природженої і придбаної імунної відповіді. Такі імуностимулюючі властивості СрG-олігодеоксинуклеотидів визначають можливість їх використання для імунотерапії пухлин.

Білки теплового шоку. Білки теплового шоку (HSP) – це внутрішньоклітинні молекули, основна функція яких – каталізація укладання поліпептидів і контроль структури білка. Кількість HSP збільшується у відповідь на ушкоджуючу дію різних чинників. З точки зору створення протипухлинних вакцин, цінна властивість HSP зв'язуватися з пептидами пухлинної клітини і фактично нести антигенний репертуар тієї клітини, з якої вони отримані. На експериментальних моделях встановлено, що імунізація білками теплового шоку, що виділені з пухлинних клітин, викликає утворення специфічних цитолітичних

Біологічні модифікатори імунної відповіді. Біологічні модифікатори імунної відповіді (IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, інтерферон, GM-CSF тощо) часто залучаються до технології виробництва вакцин або є їх складовими компонентами. Такі цитокіни використовуються у складі ДНК-вакцин. У цьому випадку експресується вибраний імуностимулюючий білок інколи спільно з пухлинним антигеном. Так, внутрішньопухлинне введення плазмід, що кодує IL-2, IL-12 або α -інтерферон, викликає тривале локальне підвищення концентрації цих білків у пухлині. Це приводить до стимуляції специфічної протипухлинної імунної відповіді і дозволяє уникнути токсичності, яка властива при системному введенні таких препаратів.

Дендритні клітини. Ключову роль у розпізнаванні пухлинного антигену і презентації його специфічним цитолітичним Т-лімфоцитам грають дендритні клітини. Такі клітини можна розглядати як потужний ендogenous ад'ювант, який при використанні його з пухлинним антигеном викликає індукцію специфічної імунної відповіді. Стандартна процедура включає здобуття незрілих дендритних клітин або їх попередників від хворого, інкубацію їх з ростовими чинниками (GM-CSF, IL-4), чинниками, що індуюють їх дозрівання (TNF), і пухлинними антигенами, що зрештою приводить до формування функціонально повноцінних антигенпрезентуючих клітин, які вводяться хворому. Таким чином, імунна відповідь на пухлинний антиген починається *in vitro*, де досить точно можна контролювати кількість і

функціональний стан антигенпрезентуючих клітин, а закінчується в організмі утворенням специфічних цитолітичних Т-лімфоцитів CD8+. Вживання цього підходу демонструє імунологічний і клінічний ефект при метастатичному раку нирки, меланомі і пухлинах інших локалізацій.

Імунопрофілактика пухлин

Загальний принцип імунопрофілактики пухлин оснований на посиленні імунного нагляду. Конкретні механізми порушень, що призводять до виникнення пухлин, поки що вивчені недостатньо. Однак у випадку, коли розвиток пухлин включає етап вірусної інфекції, проведення прицільної імунопрофілактики цілком реальне. Воно полягає у попередженні зараження тим або іншим вірусом або у лікуванні наявної вірусної інфекції.

Сьогодні відомі кілька типів пухлин людини, виникнення яких пов'язано з вірусами (таблиця 3). Необхідно підкреслити, що йдеться не про стовідсоткову й однозначну залежність «вірус - рак», а про формування груп високого ризику за визначеною формою раку серед людей, які заражені вірусом. Противірусна вакцинація у групах ризику вже дає відчутні результати, наприклад, у випадку вірусу гепатиту В та вірусу папіломи людини 16 і 18 типів.

З метою профілактики зараження вірусом папіломи людини 6, 11, 16 та 18 типів застосовується рекомбінантна квадριвалентна вакцина *гардасил*. Вакцина *гардасил* володіє практично 100 % ефективністю в запобіганні індукованим 6, 11, 16 і 18 типами ВПЛ ракових захворювань статевих органів, передракових епітеліальних дисплазій і генітальних кондилом. З метою профілактики зараження штамами 16 і 18 вірусу папіломи людини, що викликає рак шийки матки, використовують також рекомбінантну адсорбовану вакцину *церварікс*.

Таблиця 3.

Види пухлин, що асоційовані з вірусним інфікуванням

Пухлина	Асоційований вірус
Первинний рак печінки	Вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV)
Рак шийки матки	Віруси папіломи людини 16 і 18 типів (HPV)
Лімфома Беркіта, рак носоглотки, лімфогранулематоз	Вірус Епштейна –Барр
Т-клітинна лімфома	Вірус HTLV-I
Саркома Капоші	Вірус KSHV

Хоча вакцинація проти вірусу Т-клітинної лімфоми людини (HTLV-I) у принципі можлива, але через обмежене поширення пухлин, викликаних цим вірусом, вона зараз не проводиться.

Останнім часом велика увага прикута до вірусів групи герпесу. Добре вивчена роль вірусу Епштейна-Барра (EBV) в етіології африканської лімфоми Беркіта і карциноми носоглотки, яка розповсюджена у Південно-Східній Азії. Цей вірус виявився пов'язаним з лімфогранулематозом.

Нещодавно з групи вірусів герпесу виділений ще один представник, асоційований з так званою саркомою Капоші (KSHV). Його специфіка полягає в тому, що він активується виключно у хворих з імунодефіцитом (зокрема, при СНІДі). Це, звичайно, значно ускладнює вакцинацію проти герпесу KSHV, оскільки у групі хворих на СНІД вона неефективна.

АВТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Автоімунні захворювання — це захворювання, обумовлені дією автоантитіл і цитотоксичних Т-лімфоцитів проти власних антигенів (тканин і органів). Автоімунна реакція може бути направлена проти антигенів, локалізованих лише в одному органі (тканині) або ж представлених ширше у багатьох органах. Тому за поширеністю процесу захворювання ділять на органоспецифічні, неорганоспецифічні (системні) і проміжні.

1. Органоспецифічні автоімунні захворювання – хвороби, при яких автоантитіла індукуються проти одного або групи компонентів (антигенів) одного органу. Найчастіше це забар'єрні антигени, до яких природна (природжена) толерантність відсутня. До них відносяться: тиреоїдит Хосимото, мікседема (гіпотиреоз), дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса, тиреотоксикоз) перніціозна анемія, автоімунний атрофічний гастрит, хронічна недостатність надниркових залоз (хвороба Аддісона), гранулематоз Вегенера, інсулінозалежний діабет I типу, важка міастенія та ін.
2. Неорганоспецифічні (системні) автоімунні захворювання – хвороби, при яких автоантитіла реагують з різними тканинами і органами даного або навіть іншого організму (наприклад, антинуклеарні антитіла при системному червоному вовчаку, ревматоїдний чинник при ревматоїдному артриті). Автоантигени у даному випадку не ізольовані (не забар'єрні) від контакту з лімфоїдними клітинами. Автоімунізація розвивається на фоні раніше існуючої толерантності. До таких захворювань відносяться: системний червоний вовчак, дискоїдний еритематозний вовчак, ревматоїдний артрит, склеродермія, дерматоміозит та ін.

3. Змішані автоімунні захворювання включають обидва вище перелічених механізми. Якщо роль автоантитіл доведена, то вони мають бути цитотоксичними проти клітин уражених органів або діяти опосередковано через комплекс антиген-антитіло, який, відкладаючись в організмі, обумовлює розвиток патологічного процесу.

Етіологія і патогенез

У розвитку автоімунних захворювань важливу роль грають спадкова схильність, несприятлива дія чинників довкілля, порушення імунітету. Для багатьох автоімунних захворювань виявлений зв'язок з успадкуванням певних генів HLA, генів імуноглобулінів і антиген-розпізнаючого рецептора Т-лімфоцитів. Поєднання генетичної схильності з несприятливою дією чинників зовнішнього середовища, ймовірно, стимулює вироблення цитокінів Т-лімфоцитами, які, у свою чергу, стимулюють проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів і продукцію автоантитіл.

Захворювання є автоімунним, коли в основі його етіології лежать порушення імунологічної реактивності, що виявляється сповільненнями і негайними реакціями, направленими проти власних антигенів. Ця імунна реакція, як правило, є підвищеною. Під автоантигенами розуміють власні автологічні молекули або їх складні комплекси, що викликають через ті або інші причини активацію імунної системи з утворенням антитіл і сенсифікованих лімфоцитів, що специфічно взаємодіють з автоантигеном і викликають пошкодження тканин і клітин, до складу яких він входить.

Види імунних реакцій, що спостерігаються при автоімунних захворюваннях:

- ІgE-залежні реакції (1 тип) зустрічаються відносно рідко,
- цитотоксичні (2 тип) характерні для гематологічних автоімунних захворювань (гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенія),
- імунокомплексні (3 тип) — для системного червоного вовчаку, ревматоїдного артрити та інших системних автоімунних захворювань, сповільнені — для гепатитів, тиреоїдитів, гломеруло-нефриту, ревматоїдного артрити та ін.
- антирецепторні (4 тип), коли антитіла блокують або зв'язують клітинні рецептори, що викликає посилення або пригнічення функції клітини — тиреоїдити, цукровий діабет I типу.

При багатьох автоімунних захворюваннях відмічається підвищення активності клонів Т-хелперів, які стимулюють утворення автоантитіл.

Показано, що лімфоцити CD8 (які у нормі виступають у ролі Т-супресорів і цитотоксичних Т-лімфоцитів) при автоімунних захворюваннях можуть стимулювати проліферацію В-лімфоцитів і, відповідно, синтез антитіл. Деякі з цих антитіл зв'язуються з розчинними антигенами і у вигляді імунних комплексів відкладаються у тканинах, викликаючи запалення. Інші, безпосередньо зв'язуючись з тканинними антигенами і комплементом, приводять до пошкодження тканин. Як автоантигени можуть виступати будь-які тканини, клітини і компоненти плазми, у тому числі самі імуноглобуліни. Так, ревматоїдний чинник, наприклад, – це автоантитіла до власних IgG.

У одних випадках патологічного процесу розвиток (зрив толерантності) може бути первинним і служити причиною розвитку захворювання, в інших, особливо при тривалих хронічних захворюваннях (наприклад хронічний пієлонефрит, хронічний простатит та ін.), – вторинним і бути наслідком захворювання, замикаючи "порочний круг" патогенезу.

Незрідка у одного і того ж хворого розвивається декілька автоімунних захворювань, особливо це відноситься до автоімунних ендокринопатій.

Автоімунні захворювання часто асоціюються з лімфоїдною гіперплазією, злоякісною проліферацією лімфоїдних і плазматичних клітин, імунодефіцитними станами — гіпогамма-глобулінемією, селективним дефіцитом компонентів комплементу та ін. Системні автоімунні захворювання часто розвиваються у зрілому віці.

Аналізуючи наявні дані про етіопатогенез автоімунних захворювань можна, сформувані наступні їх критерії:

1. Участь системи імунітету на початковому етапі їх розвитку:
 - наявність антитіл у сироватці крові і в елюатах, отриманих з клітин уражених тканин, здатність цих антитіл у присутності комплементу ушкоджувати відповідні клітини-мішені, надавати на них мітогенну та іншу дію, брати участь в утворенні імунних комплексів, індукувати залежну для антигену цитотоксичність, зв'язувати біологічно активні речовини і ферменти, індукувати викид останніх з лейкоцитів у присутності антигенів відповідної тканини;
 - наявність лімфоцитів, сенсibiliзованих проти антигенів тканини, в якій локалізований автоімунний процес, що виявляється у тестах *in vitro* здатність їх виділяти медіатори, проліферувати під впливом відповідних антигенів, надавати цитотоксичну дію на клітини-мішені;
 - виявлення у крові і осередку ураження імунних комплексів і зв'язок їх концентрації з клінічною динамікою, участь у пошкодженні тканин;

- циркуляція у крові антигенів ураженої тканини, їх наявність у складі імунних комплексів;
- імуно-морфологічні прояви реакцій гіперчутливості негайного (ГЧНТ) та уповільненого типів (ГЧУТ) в уражених тканинах, зв'язок з динамікою захворювання (мононуклеарна інфільтрація, імунні комплекси, антитіла, сенсibiliзовані лімфоцити, моноцити та ін.);
- стійкі зміни імунного статусу — імунологічна реактивність, характерна для автоімунних процесів;
- присутність вільних медіаторів (цитокінів) при ГЧНТ у крові і/або осередках ураження, поява їх у крові при внутрішньошкірному введенні відповідного антигену.

2. Позитивний клінічний ефект від лікування імунотропними засобами (імуномодулятори, імуносупресори), можливість і ефективність десенсибілізації (імунотерапія).

Найважливішою ланкою в ланцюзі реакцій імунної відповіді є процес авторегуляції за допомогою системи ідіотип-антиідіотипних взаємодій. Ідіотипічна детермінанта (ідіотип) молекули Ig тісно пов'язана з індивідуальними особливостями структури тканин організму, їх активних центрів, у зв'язку з чим ідіотипічні імуноглобуліни (антитіла) взаємодіють лише з чужорідними структурами. У нормі у крові знаходиться невелика кількість природних автоантитіл, що відносяться до класу IgM, – антиідіопатичних імуноглобулінів (антитіл). Ці автоантитіла синтезуються CD5 В-лімфоцитами і стимулюють нормальну регенерацію тканин, наприклад після перенесеного інфекційного захворювання.

Сучасні моделі імунної відповіді передбачають, що імунна система має саморегулювання і може реагувати на свої власні продукти з подальшою супресією або стимуляцією цієї реакції. На основі уявлень про взаємодії ідіопатичних і антиідіопатичних антитіл була розроблена модель імунної системи, в якій контрольно-регуляторні впливи залежать від багатьох взаємодіючих компонентів. З цих позицій в основі патогенезу автоімунних захворювань лежить активація антиімуноглобулінів, направлених проти активного центру молекули специфічного антитіла (антиідіотипічні антитіла). Для розвитку імунної автоагресії необхідне різке збільшення їх кількості у периферичній крові і якісні зміни – посилення антигенної специфічності та підвищення авідності.

Ідіотип-антиідіотипічні взаємодії обумовлюють можливість як стимуляції, так і супресії лімфоцитів під впливом антиідіотипічних антитіл. З врахуванням цих даних, стає ясно, що антиідіотипічна відповідь розвивається одночасно із звичайною імунною відповіддю, стимулюючи

або пригнічуючи імунну відповідь залежно від тих або інших обставин, забезпечує її саморегуляцію за типом зворотного зв'язку.

Порушення цих взаємодій може виникнути при модуляції імунореактивності вірусами і мікробами і поліклональній активації Т- і В-лімфоцитів, яку вони здатні індукувати. В процесі поліклональної активації збільшується кількість автореактивних клітин, отже, накопичуються їх продукти – автоантитіла.

Поясненню процесів автоагресії присвячена теорія молекулярної мімікрії, згідно якої для рецепторних механізмів імунної системи антигенні детермінанти деяких мікроорганізмів є подібними, ідентичними антигенним детермінантам господаря, у зв'язку з чим у період протиінфекційної імунної відповіді імуноглобуліни починають зв'язуватися з деякими структурами власного організму (автоантигенами), утворюючи імунні комплекси. При інших автоімунних захворюваннях деякі структури власного організму (автоантигени) починають розпізнаватися імунною системою як чужорідні і індукувати клітинну імунну відповідь, направлену проти них. Отже, ті Т- і В-лімфоцити, які розпізнають інфекційні агенти, що мають антигенні властивості, подібні до антигенів господаря (перехресно реагуючі антигени), можуть реагувати з власними клітинами, тобто мають автореактивність. І як наслідок, розвиток протективної протиінфекційної імунної відповіді за певних умов може наводити до розвитку автоімунної відповіді (таблиця 4.).

Таблиця 4.

Приклади молекулярної мімікрії при автоімунній патології

Захворювання	Свій антиген	Чужий антиген
Розсіяний склероз	Основний білок мієліну	Вірус гепатиту В, полімераза, фосфоліпідний білок Saccharomyces cerevisial, білок CRM1
Інсулін-залежний цукровий діабет	Декарбоксилаза глутамінової кислоти	Coxsackie virus, білок 32-з
Первинний біліарний цироз	Піруватдегідрогеназний комплекс (PDC-E2)	Escherichia coli, білок PDC-E2
Ревматична лихоманка із залученням серця	Білки кардіального міозину	Бета-гемолітичний стрептокок, М-білок
Хвороба Chagas	Важкі ланцюги кардіального міозину	Trypanosoma cruzi, білок B13

Проте слід враховувати, що далеко не завжди автоімунна відповідь (особливо у вигляді продукції гуморальних автоантитіл після інфекційних захворювань) закінчується розвитком автоімунного захворювання.

Останніми роками у розвитку автоімунного пошкодження клітин і тканин велику увагу приділяють прозапальним цитокінам, а також включенню механізмів апоптозу. Сьогодні є докази того, що автоімунні пошкодження тканин можуть бути реалізовані за рахунок механізму неспецифічного зв'язування Fas+ Fas-ліганд і включення апоптозу. Обумовлено це тим, що на поверхні клітин, наприклад, β -клітин підшлункової залози і олігодендроцитах, під впливом різних стимул-реакцій (перш за все, цитокінів) з'являється Fas-рецептор. Автореактивні Т-лімфоцити, що експресують Fas-ліганд, можуть зв'язуватися з Fas-рецептором та індукувати апоптотичну смерть клітин-мішеней.

Імунологічна діагностика автоімунних захворювань

ШОЕ — це швидкість утворення стовпчика плазми, вільного від еритроцитів, у вертикальному капілярі. При запаленні у сироватці збільшується вміст фібриногену (одного з білків гострої фази запалення), що приводить до аглютинації еритроцитів і підвищення ШОЕ. При автоімунних захворюваннях вимір ШОЕ дозволяє визначити стадію захворювання (загострення або ремісія), оцінити його активність і ефективність лікування. У нормі ШОЕ, у молодих чоловіків складає не більше 15 мм/год, у молодих жінок — не більше 20 мм/год. У молодих підвищення ШОЕ більше 20 мм/год в більшості випадків свідчить про запалення.

С-реактивний білок — один з білків гострої фази запалення, міститься у сироватці і зв'язує капсульний полісахарид (С-полісахарид) *Streptococcus pneumoniae*.

Автоантитіла до імуноглобулінів. За допомогою реакції латекс-аглютинації і нефелометрії виявляються переважно авто-IgM до IgG.

Ревматоїдний фактор — це авто-автоантитіла IgM до Fc-фрагменту IgG. У сироватці ревматоїдний фактор зазвичай присутній у вигляді комплексу з IgG. Ревматоїдний фактор визначають за допомогою реакції латекс-аглютинації.

У низькому титрі (до 1:80) ревматоїдний фактор виявляється у 5% здорових осіб молодше 60 років і у 30% — старше 80 років. Більш ніж у 75% хворих ревматоїдним артритом титр ревматоїдного фактора у реакції латекс-аглютинації перевищує 1:80. Ревматоїдний фактор у сироватці зазвичай з'являється через 3 - 6 міс після початку РА. У серо-

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

позитивних хворих (хворі, у сироватці яких виявляється ревматоїдний чинник) під час ремісії титр ревматоїдного чинника значно знижується, хоча зазвичай не нормалізується.

Ревматоїдний фактор не специфічний для ревматоїдного артриту і виявляється при інших автоімунних захворюваннях, що супроводжуються ураженням суглобів, інфекційному ендокардиті, деяких хронічних захворюваннях печінки та ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті (Таблиця 5).

Таблиця 5.

Захворювання, що супроводжуються підвищенням титру
ревматоїдного чинника в сироватці

Захворювання	Частота виявлення ревматоїдного чинника %
Автоімунні хвороби	
Синдром Шегрена	90
Ревматоїдний артрит	75
Поліміозит	50
Системний червоний вовчак	35
Ессенціальна змішана кріоглобулінемія	30
Ювенільний ревматоїдний артрит	15
Анкилозуючий спондиліт	5—10
Артрити при хронічних запальних захворюваннях кишечника	5—10
Псоріатичний артрит	5—10
Інші запальні захворювання	
Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт	60
Інфекційний ендокардит	40
Хронічний активний гепатит	25
Цироз печінки	25
Лепра	25
Саркоїдоз	15
Здорові особи (титр ревматоїдного чинника < 1:80)	
Молодше 60 років	5
Старше 80 років	30

Антинуклеарні антитіла

LE-клітини (Lupus Erythematosus cells — клітини червоного вовчаку) - це нейтрофіли або моноцити, що містять крупні гомогенні базофільні вклучення. Ці вклучення є фагоцитованими ядрами зруйнованих клітин, покритими антинуклеарними антитілами. LE-клітини

виявляються у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) у крові, плевральному, перикардіальному, перитонеальному випоті, синовіальній і спинномозковій рідинах.

Антинуклеарні антитіла - це антитіла, що зв'язуються з тими або іншими структурами клітинного ядра. Більшість антинуклеарних антитіл відносяться до IgG. Основна мета дослідження антинуклеарних антитіл — виключити СЧВ, оскільки при цьому захворюванні антинуклеарні антитіла з'являються у сироватці 95% хворих протягом 3 міс. після початку захворювання. Антинуклеарні антитіла виявляються не лише при СЧВ, вони можуть виявлятися в літніх людей, з'являються при вживанні деяких лікарських засобів, а також при деяких артритах (таблиця 6.).

Таблиця 6.

Захворювання, що супроводжуються появою антинуклеарних антитіл в сироватці крові

Автоімунні захворювання:	червоний вовчак, СЧВ; дискоїдний червоний вовчак; змішане захворювання сполучної тканини; первинний антифосфоліпідний синдром; ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит; системна склеродермія; поліміозит; синдром Шегрена; хронічний активний гепатит; хронічний лімфоцитарний тиреоїдит.
Гемобластози та інші злоякісні новоутворення.	
Захворювання легенів:	ідіопатичний фіброзуючий альвеолит; хронічний бронхіт; туберкульоз; гістоплазмоз.
Інші захворювання і стани:	автоімунний гастрит; неспецифічний виразковий коліт; мембранозна нефропатія; лепра; міастенія; інфекційний мононуклеоз; імунна гемолітична анемія; вживання деяких лікарських засобів; літній вік; автоімунні захворювання у родинному анамнезі.

Антитіла до нативної ДНК характерні для вовчакового нефриту та інших важких проявів СЧВ.

Автоантитіла до дволанцюгової ДНК (анти-DS-ДНК) – є найбільш специфічним маркером для СЧВ.

Автоантитіла до одноланцюгової ДНК (анти-SS-ДНК) – присутні в організмі при СЧВ, захворюваннях сполучної тканини, ревматоїдному артриті, склеродермії і синдромі Шегрена, дерматоміозиті, хронічному активному гепатиті, лікарському вовчаковому синдромі, викликаному прокаїнамідом, гідралазином, ізоніазидом, триметадіоном, метилдофа і фенотвазинами.

Антитіла до Sm-антигену високо специфічні для СЧВ, проте їх рівень не відображає важкість захворювання. Негативні результати не виключають наявність СЧВ.

Антитіла до рибонуклепротеїду виявляються у хворих СЧВ, при змішаному захворюванні сполучної тканини.

Антицентромерні антитіла виявляються при захворюваннях, що супроводжуються синдромом Рейно, — системній склеродермії і СЧВ, зрідка — при поліміозиті, дерматоміозиті і первинному біліарному цирозі печінки.

Антитіла до гістонів Н1 і Н2В виявляються у хворих на СЧВ, первинний біліарний цироз, ревматоїдний артрит і склеродермію.

Антифосфоліпідні антитіла (антитіла до кардіоліпіну) виявляються при СЧВ і первинному антифосфоліпідному синдромі (АФС) і свідчать про високий ризик артеріальних і венозних тромбозів, тромбоцитопенії і звичного мимовільного абортів.

Автоантитіла, що виявляються при системних васкулітах

Антитіла до цитоплазми нейтрофілів (ANCA). Для визначення цих антитіл використовують метод імунофлюоресценції з вживанням як клітинного субстрату фіксованих етанолом нейтрофілів. Розрізняють 2 типи антитіл до цитоплазми нейтрофілів: антитіла до протеази 3 і антитіла до мієлопероксидази. Визначення антитіл до цитоплазми нейтрофілів допомагає у диференційній діагностиці васкулітів, що перебігають з ураженням легенів і нирок: антитіла до протеази 3 виявляються при гранулематозі Вегенера, антитіла до мієлопероксидази — при деяких формах первинного швидко прогресуючого гломерулонефриту і хронічних запальних захворюваннях кишечника. Антитіла до цитоплазми нейтрофілів часто виявляються при вузликовому періартеріїті з ураженням дрібних судин. Діагностична значущість різних ANCA-антитіл представлена у таблиці 7.

Таблиця 7.

Діагностична значущість різних ANCA-антитіл

Anti-MPO ANCA	Васкуліти, мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа-Стросса, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак.
Anti - PR3 ANCA	Грануломатоз Вегенера.
Anti – BPI ANCA	Хронічні інфекційні хвороби, хвороба Крону, виразковий коліт
Anti – Elastase ANCA	Емфізема, ревматоїдний артрит, запальні ревматичні хвороби.
Anti – Cathepsine G ANCA	Запальні ревматичні хвороби, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, синдром Фелті.
Anti – Lactoferrin ANCA	Ревматоїдний артрит, виразковий коліт, первинний склерозуючий холангіт.

Антитіла до базальної мембрани клубочків. Антитіла до колагену типу IV, що входить до складу базальної мембрани клубочків визначають за допомогою твердо фазного імуноферментного аналізу. Антитіла до базальної мембрани клубочків виявляються у хворих з синдромом Гудпасчера. Визначення антитіл до базальної мембрани клубочків, цитоплазми нейтрофілів, а також антинуклеарних антитіл і імунних комплексів показано всім хворим з первинним швидко прогресуючим гломерулонефритом.

Дослідження гемолітичної активності комплементу. Швидкість руйнування і синтезу компонентів комплементу досить висока, тому зазвичай вже через 1 – 2 доби після активації комплементу імунними комплексами його гемолітична активність повертається до норми. Зниження гемолітичної активності комплементу свідчить про наступне: 1) активацію комплементу не раніше чим за 2 доби до дослідження (гемолітична активність комплементу знижується лише при його вираженій активації, викликаній появою великої кількості імунних комплексів), 2) спадкову недостатність комплементу.

Визначення C3 і C4. За допомогою твердофазного імуноферментного аналізу, нефелометрії і імунодифузії можна визначити концентрацію C3 і C4. Вимір рівнів C3 і C4 у динаміці дозволяє судити про ефективність лікування багатьох автоімунних захворювань, особливо СЧВ.

При СЧВ з ураженням нирок, ЦНС і гемолітичною анемією рівень C3 і C4 у сироватці, як правило, понижений. При загостренні комплемент зазвичай активується за класичним шляхом, при хронічному перебігу — за альтернативним шляхом (хоча можливе поєднання обох шляхів).

Поява у сироватці продуктів розщеплювання компонентів комплементу (чинника Ва, C3а, C4а та інших) дозволяє судити про перебіг ревматоїдного артриту, СЧВ, системної склеродермії та бактерійних інфекцій.

Псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт, синдром Рейтера і артриту при хронічних запальних захворюваннях кишечника не супроводжуються зниженням гемолітичної активності комплементу в сироватці.

Кріоглобуліни — це імуноглобуліни сироватки, які оборотно преципітують при температурі нижче 37°C. Змішана кріоглобулінемія характерна для автоімунних захворювань (васкулітів шкіри, СЧВ, вузликового періартеріїту, синдрому Шегрена, хвороби Кавасаки).

Проба Кумбса заснована на здатності антитіл до IgG або до C3b аглютинувати еритроцити, покриті IgG або C3b відповідно. Зв'язування IgG і C3b з еритроцитами спостерігається при автоімунній і лікарській імунній гемолітичних анеміях.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Антигени HLA. Визначення деяких антигенів HLA застосовується для диференційної діагностики аутоімунних захворювань. Антигени HLA — сильні активатори Т-, В-лімфоцитів і макрофагів, що беруть участь у відторгненні трансплантату. Від набору антигенів HLA залежить схильність до різних захворювань, у тому числі — до аутоімунних. Зв'язок із захворюваннями (таблиця. 8.).

Таблиця 8.

Антигени HLA і ризик окремих захворювань

Антигени HLA і захворювання	Відносний ризик
HLA-B27	
Анкілозуючий спондиліт	1006
Синдром Рейтера	40
Хронічний передній увеїт	25
Псоріатичний артрит з ураженням хребта	11
Ураження хребта при хронічних запальних захворюваннях кишечника	9
Ювенільний ревматоїдний артрит з ураженням хребта	5
HLA-B8	
Целіакія	9
Первинна наднирково залозна недостатність	6
Міастенія	5
Герпетиформний дерматит	4
Хронічний активний гепатит	4
Синдром Шегрена	3
Інсулінозалежний цукровий діабет	2
Тиреотоксикоз	2
HLA-B5	
Хвороба Бехчета	6
HLA-BW38	
Псоріатичний артрит	7
HLA-BW15	
Інсулінозалежний цукровий діабет	3
HLA-DR2	
Синдром Гудпасчера	16
Розсіяний склероз	4
HLA-DR3	
Целіакія	21
Герпетиформний дерматит	14
Підгострий шкірний червоний вовчак	12
Первинна наднирково залозна недостатність	11
Первинний синдром Шегрена	10

HLA-DR4	
Пухирчатка (у євреїв)	32
Гігантклітинний артеріїт	8
Ревматоїдний артрит	6
Інсулінозалежний цукровий діабет	5
Хронічний артрит при лаймській хворобі	4
HLA-DR5	
Ювенільний ревматоїдний артрит з переважним ураженням периферичних суглобів	5
Системна склеродермія	5
Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит	3

^a Ризик захворювання у відсутність вказаного антигена HLA дорівнює 1.

^b Відносний ризик неоднаковий у представників різних етнічних груп. Він коливається від 3 — у індійців піма до 300 — у японців.

Дослідження синовіальної рідини проводять у всіх хворих з випотом у порожнину суглоба. При гемартрозі та інфекційному артриті ця процедура носить лікувальний характер. Дослідження синовіальної рідини включає наступне:

Описують зовнішній вигляд синовіальної рідини: колір, каламутність, в'язкість, наявність крові. У нормі синовіальна рідина в'язка, прозора, має солом'яно-жовтий колір. При інфекційному артриті вона каламутна, її в'язкість зазвичай понижена із-за розщеплювання гіалуронової кислоти ферментами лейкоцитів.

Визначають загальне і відносне число клітин крові.

Забарвлюють мазок по Граму і виробляють посів для виявлення бактерій (наприклад, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp.) і грибів, забарвлюють мазок по Цилю-Нільсену для виявлення *Mycobacterium tuberculosis*.

Для виключення подагри і псевдоподагри проводять поляризаційну мікроскопію осаду, отриманого при центрифугуванні синовіальної рідини. Використовують поляризаційний мікроскоп з червоним фільтром. Голчані кристали уратів характерні для подагри, світяться жовтим світлом. Кристали пірофосфату кальцію характерні для псевдоподагри, мають ромбоподібну форму і світяться блакитним світлом. При подагрі та псевдоподагрі кристали виявляються і у нейтрофілах. Слід підкреслити, що гіперурикемія не є специфічною ознакою подагри, а звапніння суглобів — псевдоподагри.

Визначають концентрацію білка у синовіальній рідині й плазмі.

Визначають концентрацію глюкози у синовіальній рідині й плазмі.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

При серонегативному ревматоїдному артриті у синовіальній рідині зрідка виявляють ревматоїдний чинник. Характеристика синовіальній рідині при різних захворюваннях, що супроводжуються ураженням суглобів, приведена у таблиці 9.

Таблиця 9.

Дослідження синовіальної рідини

Виразеність запалення	Зовнішній вигляд	Характер осаду при додаванні оцетової кислоти	Число лейкоцитів, мкл-1	Вміст білка, г%	Вміст глюкози	Найбільш вірогідний діагноз
Відсутнє	Прозора ледве жовта, в'язка	Щільний цілісний	Не більше 2000 (менше 25% з них нейтрофіли)	<3	У нормі	Травма, остеоартроз
Легке	Злегка каламутна	Рихлий, розпадається при струшуванні	2000—5000	>3	У нормі	СЧВ (у синовіальній рідині інколи виявляються антинуклеарні антитіла методом імунофлуоресценції, може бути понижена гемолітична активність комплементу)
Помірне	Каламутна	Фрагментований	5000-50000 (більше 50% з них нейтрофіли)	>3	У нормі або знижено	Подагра (у синовіальній рідині містяться кристали урату натрію). Ревматоїдний артрит (у синовіальній рідині інколи виявляється ревматоїдний чинник, може бути понижена гемолітична активність комплементу). Псевдоподагра (у синовіальній рідині присутні кристали пірофосфату кальцію)
Важке	Гнійна, в'язкість низька	Відсутній	Більше 50 000 (більше 90% з них нейтрофіли)	>3	< 70% рівня у плазмі	Інфекційний артрит (гемолітична активність комплементу в нормі або підвищена), при забарвленні мазка по Граму виявляються бактерії

^a Рівень глюкози в синовіальній рідині менше 20% від рівня у плазмі патогномічний для інфекційного артриту. При ревматоїдному артриті рівень глюкози у синовіальній рідині інколи знижується до 20 - 70% від рівня у плазмі.

Артроскопія з біопсією показана при підозрінні на злоякісне новоутворення, туберкульоз, грибову інфекцію, а також при тривалому збільшенні одного суглоба і неінформативному дослідженні синовіальної рідини.

Класифікація автоімунних захворювань

За класифікацією Е.Л. Насонова і В.В. Сура (1988) автоімунні захворювання ділять на 5 класів (А, В, С, D, E) (Таблиця 10.).

Таблиця 10.

Класифікація автоімунних захворювань (АЗ) Е.Л. Насонова і В.В. Сури, 1988 р.

Клас А: первинні АЗ з генетичною схильністю і без неї				Клас В: вторинні АЗ	Клас С:	Клас D:	Клас E:
Органоспецифічні	Проміжні	Органоспецифічні	АЗ крові	з генетичною схильністю і без неї	Генетичні дефекти комплементу	Повільна вірусна інфекція	
Тиреоїдит Хасимото	Пемфігус	Системний червоний вовчак	Автоімунні гемолітичні анемії	Ревматизм	Ангіоневротичний набряк	Розсіяний склероз	Посидання хвороб класів А-D
Первинна мікседема	Пемфігоїд	Ревматоїдний артрит	Тромбоцитопенія	Хвороба Чагаса	Вовчаковоподібні синдроми	Поствакцинальні реакції	
Тиреотоксикоз	Первинний міліарний цироз	Дерматомиозит	Нейтропенія	Постінфарктний і посткардіотоксичний синдроми			
Атрофічний гастрит	Хронічний активний гепатит	Системна склеродермія	Гранулематоз Вегенера	Лікарські автоімунні реакції			
Адреналіт	Синдром Шегрена	Вузликовий періартеріїт		Інсулінозалежний діабет типу 1а			
Імунне безпліддя	Виразковий коліт	Змішані захворювання сполучної тканини		Дилатаційна кардіоміопатія			
Інсулінозалежний діабет типу 1в	Глютеносенситивна ентеропатія	Рецидивуючий поліхондрит		Анкілозуючий спондилоартрит			
Рання менопауза	Синдром Гудпасчера	Міастенія гравіс		Увеїт			
Гиперліпопротеїнемія	Бронхіальна астма (автоімунна форма)						
Факогенний увеїт							
Інтерстиціальний нефрит							

Деякі клінічні форми автоімунних захворювань

Ревматоїдний артрит (Код МКХ-10 М 06-9) — хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозійно-деструктивного поліартриту. Ризик захворювання вище у гомозиготних носіїв антигену HLA-DR4 і антигенів HLA-DR.

Етіологія і патогенез При ревматоїдному артриті (РА) з'являються антитіла, що направлені проти білків теплового шоку. Ці білки з'являються на поверхні клітин синовіальної оболонки при бактерійних інфекціях. Можливо, антитіла, що направлені проти бактерій, перехресно реагують з білками теплового шоку, викликаючи пошкодження клітин синовіальної оболонки.

Основна патогенетична роль належить активації невідомим антигеном Т- і В-лімфоцитів. Ці клітини шляхом прямих міжклітинних взаємодій і вироблення цитокінів активують макрофаги, фібробласти, які продукують прозапальні цитокіни, стимулюючи зростання і проліферацію Т-лімфоцитів, синовіоцитів, хондроцитів та інших клітин, що виділяють медіатори запалення.

Зміна структури власних білків приводить до появи автоантитіл (наприклад, ревматоїдного чинника), які посилюють ураження синовіальної оболонки. Всі ці процеси приводять до надлишкової проліферації синовіоцитів, руйнування хряща і кістки та деформації суглоба.

Діагностичні критерії ревматоїдного артрити:

1. Ранкова скутість протягом 1 год.
2. Артрит 3 і більш суглобових зон. набряк м'яких тканин і випіт, виявлені в трьох і більш суглобових зонах: праві і ліві, промене-зап'ясткові, ліктьові, колінні, гомілковостопні, плюсне-фалангові суглоби.
3. Артрит суглобів кисті. Припухлість промене-зап'ясткових, п'ясно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів.
4. Симетричний артрит. Одночасне залучення до патологічного процесу одних і тих же суглобових зон з обох боків тіла (білатеральне ураження проксимальних міжфалангових, п'ясно-фалангових або плюсне-фалангових суглобів допустимо без абсолютної симетрії).
5. Ревматоїдні вузлики. Підшкірні вузлики на виступаючих ділянках кісток, розгинальних поверхнях або біля суглобів, виявлені лікарем.

6. Ревматоїдний чинник у сироватці крові. Виявлення аномальної кількості ревматоїдного чинника у крові будь-яким методом, при якому позитивний результат у контрольній групі здорових людей < 5 %.
7. Рентгенологічні зміни. Типові для РА зміни на рентгенограмі кисті і зап'ястя в передне-задній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і безпосередньо прилеглих до нього кісток (зміни, характерні для остеоартрозу, не враховуються).

За наявності 4 або більше 7 вищеперелічених критеріїв можна поставити діагноз РА. Чутливість – 91,2 %, специфічність – 89,3 %.

Загальний аналіз крові - відмічаються помірний лейкоцитоз і тромбоцитоз. Виявляється нормоцитарна нормохромна анемія, прискорена ШОЕ.

Серологічне дослідження. Виявлення ревматоїдного чинника у сироватці хворих — основна лабораторна ознака РА.

Класифікація ревматоїдного артриту

Клініко-імунологічна характеристика	Міра активності	Морфологічна стадія
<ul style="list-style-type: none"> - Серопозитивний (серонегативний) ревматоїдний артрит - Поліартрит - Ревматоїдний васкуліт (дигітальний артеріт, хронічні виразки шкіри, синдром Рейно та ін.) - Ревматоїдні вузли, полінейропатія, ревматоїдна хвороба легенів (альвеолит, ревматоїдна легеня), синдром Фелті, серозит. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 – ремісія 1 – низька 2 – середня 3 – висока 	<ul style="list-style-type: none"> I. Синовіт (гострий, підгострий, хронічний). II. Продуктивно-дистрофічна. III. Деформація і анкілози суглобів.
Рентгенологічна стадія (за Штейнброчером)	Функціональна недостатність	
<ul style="list-style-type: none"> I – навколосуглобовий остеопороз II – остеопороз + звуження суглобової щілини (можуть бути одиночні узури) III – те ж + множинні узури IV – те ж + кісткові анкілози 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Життєво важливі маніпуляції виконуються без утруднення. 2. Виконуються з утрудненням. 3. Виконуються із сторонньою допомогою 	
Серонегативний ревматоїдний артрит (M 06.0) Поліартрит (M 06.0) Синдром Стілла дорослих (M 06.1)		

Класифікація ревматоїдного артриту МКХ-10

- Серопозитивний ревматоїдний артрит – M05;
- Ревматоїдний васкуліт – M05.2;
- Ревматоїдний артрит із залученням інших органів і систем - M05.3;
- Серонегативний ревматоїдний артрит – M06.0;
- Ревматоїдний артрит неуточнений – M06.9.

Особливі синдроми при ревматоїдному артриті

Синдром Фелті (Код МКХ-10 M05.0) – лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, гепато-лієнальний синдром, суглобовий синдром, шкірний васкуліт з виразками шкіри, переважно гомілок, підшкірні вузлики.

Синдром Стілла (Код МКХ-10 M06.1) – важкий перебіг РА, множинне, симетричне ураження суглобів, виражені ексудативні прояви в них, гектична лихоманка, алергічний висип, генералізована лімфаденопатія, полісерозит, збільшення печінки і селезінки.

Напрями лікування РА

1. Системна медикаментозна терапія:
 - симптом-модифікуючі препарати: НПВП
 - хворобу-модифікуючі препарати;
 - глюкокортикоїди;
 - біологічні агенти.
 - внутрішньосуставні ін'єкції і засоби, що наносяться на шкіру;
2. Еферентні методи (плазмафарез, ентеросорбція);
3. Фізіотерапевтичне і санаторно-курортне лікування;
4. Ортопедичне, хірургічне лікування;
5. Фізична і медико-соціальна реабілітація.

Симптом-модифікуючі препарати - нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак 150 мг/добу, целекоксиб 200 мг/добу; піроксикам 10 - 20 мг/добу, мелоксикам 15 мг/добу, німесулід 200 мг/добу 1 раз на день).

Хворобу-модифікуючі протиревматичні препарати:

Цитостатичні препарати:

метотрексат (методжит) – початкова доза 15 мг/тиждень в/м, дозу призначають однократно або ділять на 2 прийоми з інтервалом в 24 год, в деяких випадках призначають 20 мг/тиждень в/м, середня доза - 7,5 мг в/м 1 раз на тиждень; підтримуюча доза 5 мг/тиждень в/м;

циклофосамід 100–200 мг/добу внутрішньовенно до загальної дози 1,5– 2 г;

хлорбутин 2 мг 3–4 рази на добу, доза, що підтримує, 2 мг/добу;
азатиоприн 100 - 150 мг/добу, підтримуюча доза 50 мг/добу, .

Ефект розвивається через 2 - 6 тижнів після початку лікування.

Кожні 8—12 тижнів (а у перших 2 міс. лікування — кожні 2 тижні) проводять загальний аналіз крові і визначають активність печінкових ферментів. Якщо активність АСАТ і АЛАТ перевищує 100 од, препарат відмінюють. Лікування відновлюють через декілька тижнів, при цьому препарат призначають у нижчій дозі.

Азатиоприн підвищує ризик гемобластозів, тому тривало його не призначають (при вживанні препарату протягом 20 років гемобластози виникають у 10% хворих).

Під час лікування цитостатиками повністю виключають прийом спиртних напоїв, інакше може розвинутися цироз печінки. При необхідності хірургічного втручання цитостатики відмінюють за 2 тижні до операції (для нормального загоєння рани і зниження ризику інфекційних ускладнень) і знов призначають через 2 тижні після неї.

Препарати золота

Ауротіомалат натрію вводять в/м глибоко 1 раз на тиждень. Початкова доза — 10 мг/тиждень. Протягом перших 4 тижнів її поступово доводять до 25 мг/тиждень, а потім до 50 мг/тиждень. Препарат у дозі 50 мг/тиждень вводять до розвитку терапевтичної або токсичної дії.

Терапевтичний ефект зазвичай розвивається через 3 міс. від початку лікування. Після його досягнення препарати призначають у дозі , що підтримує, — 50 мг кожні 2 - 4 тижні. Протягом 1-го року лікування у 75% хворих настає поліпшення, у 25% — ремісія захворювання. Якщо препарат неефективний у загальній дозі 1 г, його відмінюють.

Ауранофін — препарат золота для прийому всередину. Його призначають по 3 мг 2 рази на добу. По ефективності не поступається препаратам золота для в/м введення, але рідше надає побічні дії. Найчастіше серед них — пронос.

Сполуки 5-аміносаліцилової кислоти з сульфаніламідними похідними: сульфасалазин, салазопіридазин. Початкова доза — 500 мг/добу всередину, через 2 тижнів її підвищують до 1 г/добу, ще через 2 тижнів — до 1,5 г/добу і ще через 2 тижні переходять на дозу , що підтримує, — 2 г/добу. Доза, що підтримує, для дітей — 25 - 60 мг/кг/добу всередину. У дорослих добову дозу ділять на 2 прийоми, у дітей — на 3 - 4. Препарат ефективний в 50 - 70% хворих, ефект розвивається через 8 - 12 тижні.

D-пеніциламін: Купреніл – середня доза 250–700 мг щодня. Початкова доза у дорослих — 250 мг/добу всередину протягом перших

4 тижнів. Кожного місяця дозу збільшують на 125 мг/добу до максимальної — 1 г/добу, ефект розвивається через 3 - 6 міс.

Амінохінолінові препарати - делагил 0,25 г/добу; плаквеніл (гідроксихлорохін) 0,2 г 2 рази на добу не менше 3 - 6 міс.

Циклоспорин А 2,5 - 4 мг/ кг на добу, тенідап – 120 мг на добу, 2 - 4 міс. Циклоспорін бажано використовувати як препарат резерву.

Комбінації лікарських препаратів: Метотрексат + гідроксихлорохін, Метотрексат + сульфосалазин, препарати золота + гідроксихлорохін.

«Потрійна терапія»: метотрексат + сульфазалазин + гідроксихлорохін.

Глюкокортикостероїди

Преднізолон – середня доза 10 мг/добу (при РА без ускладнень). При важких загостреннях РА, що особливо супроводжуються васкулітом, призначають у дозі 40 - 60 мг/добу всередину протягом декількох тижнів. При тривалому перебігу захворювання, особливо в літніх людей, преднізолон призначають у дозі 5—10 мг/добу всередину тривало. При поліпшенні дозу знижують на 1 мг/добу кожного тижня до мінімальної підтримуючої дози. Лікування низькими (< 10 мг/добу) дозами ГКС дозволяє адекватно контролювати ревматоїдне запалення, не поступаючи в цьому відношенні «базисним» протиревматичним препаратам. При загостреннях, що виявляються лише артритом, застосовувати преднізолон у дозі, що перевищує 15 мг/добу всередину (або інший кортикостероїд в еквівалентній дозі), більше 4 тижнів не можна.

Метилпреднізолон призначають у середніх дозах 5 - 20 мг/добу.

Триамцинолон призначають у середній дозі 8 мг/добу.

Для внутрішньосуставного введення використовують кортикостероїди продовженої дії – дипроспан, кеналог і метипред по 20 - 40 мг у великі суглоби, 10 - 15 мг у середні, 4 - 10 мг у дрібні суглоби 1 раз/тиждень), проводять 3 – 5 введень. Препарати вводять у наступному об'ємі: у суглоби пальців, промене-зап'ястковий, ліктьовий — 0,3 мл, у гомілковостопний і плечовий — 1 мл, у колінний — 2 мл. Поліпшення, що настає після ін'єкції, зберігається від 2 діб до декількох місяців.

Пульс-терапія глюкокортикоїдами: 1-а доба – в/в 1 г метилпреднізолону + 1 г циклофосфану, 2-а доба – 1 г метилпреднізолону, 3 доба – 1 г метилпреднізолону, або 1 г метилпреднізолону одноразово в/в, або 1 г метилпреднізолону в/в 1 раз на добу протягом 3 днів. Показання: важкий перебіг, васкуліт, системні прояви. Пульс-терапія ГКС (метипред) дозволяє досягнути швидкого (протягом 24 хвилин), але короткотривалого (3-12 тижнів) пригнічення активності запального процесу, навіть у хворих, резистентних до попередньої терапії.

Біологічні агенти Нейтралізація TNF- α . Зменшення вмісту TNF-альфа може модулювати апоптоз синовіальних клітин і гальмувати синовіальну гіперплазію. Знижує концентрацію (зв'язує і пригнічує синтез) інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-8, моноцитарного хемоатрактантного білку-1, оксиду азоту, металопротеїнази (коллагеназа, стромелізин), та інших індукторів запалення і тканинної деструкції, а також рівень розчинних форм молекул адгезії — ICAM-1 і E-селектину, що відображають активацію судинного ендотелію, чим досягається імунодепресивний ефект.

Інфліксимаб (рмікейд) – химерні антитіла до TNF- α . Препарат призначають в/в, з швидкістю не більше 2 мл/хв протягом не менше 2 год. з використанням інфузійної системи, що має апірогенний фільтр та низьку білковозв'язуючу активність. 1 доза 100 мг. При ревматоїдному артриті: у разовій дозі 3 мг/кг, потім через 2 і 6 тижнів після першого введення і далі кожні 8 тижнів (загальне число введень - 5 - 6). Лікування проводять на фоні вживання метотрексату.

Адалімумаб (Хуміра) – людські антитіла до TNF- α . Препарат вводять п/ш у живіт або передню поверхню стегна у дозі 40 мг/0,8 мл 1 раз на 2 тижні. При призначенні хуміри терапія глюкокортикостероїдами, НПЗП, анальгетиками, саліцилатами, метотрексатом та іншими базисними препаратами може бути продовжена.

Голімумаб (симпони) – є людським моноклональним антитілом до TNF- α . Препарат вводять підшкірно по 100 мг 1 раз на місяць.

Етанерцепт (енбрел) – розчинні рецептори p75 до TNF- α , пов'язаний з Fc-фрагментом IgG. Діє як екзогенний розчинний рецептор TNF- α , інактивуючи його. Вводиться підшкірно 2 рази на тиждень у дозі 0,4 мг/кг (не більше 25 мг). 1 доза – 25 мг. Протипоказання для використання антитіл до TNF- α : інфекції, наприклад, туберкульоз; злоякісні пухлини, наприклад, лімфоми; інфузійні/ін'єкційні реакції; демієлінізуючі захворювання, застійна серцева недостатність, гематологічні порушення, ураження печінки.

Лефлуномід (лефно, арава) імуномодулятор ізоксазолowego ряду, блокує синтез піримідину в лімфоцитах шляхом зворотного інгібування ферменту дигідрооротатдегідрогенази, за рахунок чого надає антипроліферативну дію на активовані лімфоцити, які грають важливу роль при ревматоїдному артриті. Лефлуномід шляхом первинного метаболізму в стінці кишечника і в печінці перетворюється на активний метаболіт. лікування лефлуномідом починається з дози насичення, яка складає 100 мг 1 раз на добу впродовж 3 днів. Далі рекомендується підтримуюча доза, яка складає 20 мг 1 раз на добу. При поганій переносимості підтримуючу дозу знижують до 10 мг 1 раз на добу.

Нейтралізація активності інтерлейкінів

Анакінра (кенерет) є рекомбінантним людським антагоністом рецепторів до ІЛ-1. Препарат призначають всередину по 100 мг 1 раз на день.

Тоцилизумаб (актемра) – гуманізоване моноклональне антитіло до рецептору ІЛ-6, пригнічує активність ІЛ-6, цитокіну, котрий є одним з основних факторів запалення при ревматоїдному артриті. Актемра рекомендується для лікування помірної і важкої форми ревматоїдного артриту у дорослих пацієнтів, у яких попередня терапія інгібіторами чинника некрозу пухлини виявилася недостатньо ефективною. Актему вводили в/в в дозі 8 мг/кг (0,4 мл/кг) кожні 28 днів протягом до 1 року. Актемра може бути використана як монотерапія або у поєднанні з метотрексатом.

Анти-В-клітинна терапія

Ритуксимаб (МабТера) є синтетичними (генно-інженерні) химерними моноклональними антитілами миші /людини, що мають специфічність до CD20 антигену лімфоцитів. Ритуксимаб специфічно зв'язується з трансмембранним антигеном CD20, що приводить до різкого зменшення кількості В-лімфоцитів у периферичній крові і лімфатичних органах. Призначають по 500 мг 1 раз на тиждень в/в краплинно. Концентрат заздалегідь розводять в інфузійному флаконі (пакеті) стерильним, апірогенним 0,9% водним розчином натрію хлориду або 5% водним розчином глюкози до концентрації 1 - 4 мг/мл; вводять краплинно у дозі 375 мг на м² поверхні тіла 1 раз на тиждень впродовж 4 тижнів; початкова швидкість інфузії при першому введенні 50 мг/год з поступовим збільшенням на 50 мг/год кожні 30 хв (максимальна швидкість 400 мг/год); при подальших процедурах можна починати зі швидкості 100 мг/год і збільшувати її на 100 мг/год кожні 30 хв до максимальної (400 мг/год). Курс 4 введення. Інтервал між повторними курсами – 12 (інколи 6) місяців.

Побічні реакції такі ж як і в інфліксимабу. З обережністю призначають хворим з нейтропенією (менше 1500 клітин на 1 мкл) і тромбоцитопенією (менше 75000 клітин на 1 мкл); впродовж курсу необхідний регулярний контроль клітинного складу периферичної крові. Безпека проведення імунізації будь-якою вакциною, особливо живими вірусними вакцинами, після лікування ритуксимабом не оцінювалася.

Гальмування взаємодії імуно-компетентних клітин:

Абатацепт (оренція) – селективний Т-клітинний імуносупресор, конкурентно зв'язується з CD80 або CD86, інгібіторами активації Т-клітин, і тим самим впливає на патогенез аутоімунного захворюван-

ня. Препарат вводиться в/в у дозі 10 мг/кг 1 раз на місяць протягом не менше 4 місяців.

Препарати системної ензимотерапії

Вобензим – призначають по 7 - 10 таблеток. 3 рази на день за 30 - 45 хв до їди протягом 1,5 - 2 міс, підтримуюча терапія 3 - 5 таблеток 3 рази на день 6 і більше місяців.

Інтерферон

Реаферон 1 млн МО через день впродовж 1 міс, потім 1–2 млн МО 1 раз на тиждень протягом 3–6 міс.

Еферентні методи

Плазмафарез проводять 2 рази в тиждень, курс 3 - 6 процедур.

Як приклад аутоімунного синдрому при системному захворюванні сполученої тканини (Приклад 15) приводимо історію хвороби хворого Л., 40 років, що знаходилася на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: Ревматоїдний артрит з переважним залученням сугавів кистей, стоп та локтєвих сугавів, II ступінь активності, загострення, ФНС I ст.

Хворий Л., 40 років (приклад 15), скаржитися на болі в дрібних сугавах кистей і стоп, локтєвих сугавах, що супроводжуються ранковою скутістю, загострення триває 1- 1,5 міс. Вперше болі в сугавах з'явилися 2 роки тому, загострення спостерігаються 2 рази на рік, переважно у холодний період. Хворий відмічає підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. При огляді шкіра над сугавами кистей та локтєвими сугавами гіперемірована, спостерігається набряк колосугавних тканин, незначна деформація сугавів.

Приклад 15. Імунограма хворого Л., 40 років. Діагноз: Ревматоїдний артрит з переважним залученням сугавів кистей, стоп та локтєвих сугавів, II ступінь активності, загострення, ФНС I ст. Аутоімунний синдром.

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		140		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,8		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л				
Тромбоцити		280		150 - 320 · 10 ⁹ /л				
ШОЕ		54		2 - 15 мм /год				
Лейкоцити		10,6		4 - 9 Г/л				
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80
55	2	53	2	1	2	40	0	0
5830	210	5620	210	110	210	4240		

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл.

Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (ОД СІ)
Т- лімф. CD-3	%	81	50 – 80	Ig G		24,5	8,0-18,0 г\л
	Абс. число	3418	1100-2200				
Т- хелп. CD-4	%	47	33-46	Ig M		1,05	0,2-2,0 г\л
	Абс. число	1993	309-1570				
Т- цитотокс. CD-8	%	15	20-33	Ig A		2,1	0,3-3,0 г\л
	Абс. число	636	282-999				
IPI	CD-4 / CD-8	3,1	1,4-2,0	ЦІК		160	30 – 50 од. опг. пільн.
NK-клітини CD-16	%	18	16 – 22	Погли-нальна актив-ність	ФІ	67	60 – 80%
	Абс. число	763	72-543		ФЧ	5	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	19	10-20	НСТ -тест	Сп	8	До 10%
	Абс. число	806	109-532		Інд	30	-
РБТЛ	Сп.	8	До 10%	Компле-мент	рез	24	≥16%
	Інд.	45	50-70%		СН-50	45	30 – 60 гем. од./мл

На імунограмі мають місце лейкоцитоз лімфоцитарного типу з ознаками дисрегуляції Т-клітинної ланки з підвищенням CD-4-Т-хелперної популяції, IPI 3,1 та рівня імунних комплексів, що свідчить про наявність аутоімунного синдрому. Спостерігається активація В-лімфоцитів і підвищення продукції імуноглобулінів Ig G. NK-клітини у нормі. Поглинальна здатність нейтрофілів (ФЕ, ФЧ), спонтанна бактерицидність (НСТ-тест сп. < 10), функціональний резерв окислювально-відновлювального потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16) не порушені, вміст комплекменту (СН-50) в нормі.

Висновок: Ознаки аутоімунного синдрому (підвищення CD4+; IPI, ЦІК).

Діагноз: Ревматоїдний артрит з переважним залученням сугавів кистей, стоп та локтєвих сугавів, II ступінь активності, загострення, ФНС I ст.

Виходячи з особливостей клінічних проявів захворювання, імунологічного статусу хворого Л., для лікування ревматоїдного артриту призначили наступну терапію:

1) симптом-модифікуючі препарати – мелоксикам 15 мг/добу, 1 раз на день після їжі;

2) хворобу-модифікуючі протиревматичні препарати:

- метотрексат (методжит) – початкова доза 7,5 мг/тиждень в/м;

- преднізолон – 10 мг/добу;

- лефлуномід (лефно, арава) - доза насичення 100 мг 1 раз на добу на протязі 3 днів, в подальшому підтримуюча терапія 20 мг 1 раз на добу.

3) плазмаферез з заміщенням 400 мл плазми, 3-5 процедур 2-3 рази на тиждень;

4) галавіт 0,2 г в/м в кінці сеансу плазмаферезу 3-5 раз.

Системний червоний вовчак (СЧВ) — системне захворювання сполучної тканини, важливу роль у патогенезі якого грає порушення регуляторної функції Т-лімфоцитів, поява імунних комплексів та їх відкладення в тканинах. Хворіють в основному жінки (близько 90%) у віці 20 - 45 років.

Етіологія і патогенез. Причини захворювання невідомі. На даний час системний червоний вовчак відносять до захворювань автоімунного генезу з переважним ураженням сполучної тканини, обумовленим генетичними порушеннями гуморального і клітинного імунітету з втратою імунної толерантності до власних антигенів.

Провокуючі чинники (деякі хімічні речовини, лікарські засоби, інфекція) у поєднанні із спадковою схильністю (наприклад, з природженою недостатністю компонентів комплементу, особливо С2) викликають порушення регуляторної функції Т-супресорів. Це, у свою чергу, приводить до проліферації В-лімфоцитів, стимуляції синтезу антитіл і утворення надлишкової кількості імунних комплексів, які відкладаються у тканинах і ушкоджують їх. Для СЧВ характерний розвиток імунної відповіді до компонентів ядер і цитоплазми клітин антинуклеарних антитіл.

Характерною рисою СЧВ є надлишкова продукція антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК.

Гіперпродукція антинуклеарних антитіл (АНА) при СЧВ обумовлена надлишковою активністю В-лімфоцитів, що виникає у результаті порушення імунорегуляторних механізмів. При СЧВ спостерігається порушення як супресорної, так і хелперної Т-клітинної регуляції, недостатня продукція інтерлейкіну-2.

У результаті взаємодії антигенів і антитіл за участю окремих компонентів комплементу (С1, С3, С4) утворюються циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). ЦІК мають високу антигенну активність. Вони відкладаються у різних органах і тканинах, в основному у мікроциркуляторному руслі.

Під впливом імунних комплексів відбувається вивільнення лізосомальних ферментів, які ушкоджують різні органи і тканини. У пошкоджених органах розвивається імунне запалення, що веде до деструкції сполучної тканини. Продукти цієї деструкції є новими антигенами, до

яких утворюються нові антитіла. Весь цей процес знов повторюється у вигляді замкнутого круга (автоімунний механізм), забезпечуючи хронічний перебіг захворювання.

Патоморфологія. При СЧВ спостерігається системна дезорганізація сполучної тканини і генералізоване ураження судинного русла. Мукоїдне набрякання поєднується з фібринозними змінами, останні, як правило, переважають.

Особливістю СЧВ є наявність морфологічних феноменів, пов'язаних з патологією ядер (деформація ядер, збіднення їх хроматином та ін.).

Позаклітинний морфологічний феномен, специфічний для СЧВ - LE-феномен (тріада Хезеріка): гематоксилінові тільця (LE-тільця); LE-клітини (клітини Харгрейвса); розетки – передстадія LE-клітини, коли довкола зруйнованих ядер клітин (LE-тілець) спостерігається скупчення нейтрофілів (прояв фагоцитозу).

Сутність LE-клітин полягає у наступному: нейтрофільні лейкоцити фагоцитують зруйновані ядра інших лейкоцитів. При цьому ядро нейтрофіла, що фагоцитовав, відсовується "включенням" до периферії.

Клінічна класифікація червоного вовчаку

1. СЧВ. У 75% хворих червоним вовчаком захворювання задовольняє критеріям СЧВ, розробленим Американською ревматологічною асоціацією.
2. Дискоїдний червоний вовчак. Ураження шкіри, що виявляється при гістологічному дослідженні, характерний для СЧВ, інші критерії СЧВ відсутні.
3. Підгострий шкірний червоний вовчак (ЧВ) зазвичай спостерігається як самостійне захворювання, може поєднуватися з СЧВ, виявлятися у вигляді проміжних форм ЧВ (відцентрова еритема Біетта, хронічний диссемінований ЧВ) або дискоїдний ЧВ. При підгострому шкірному червоному вовчаку відсутнє рубцювання, виявляються антитіла до антигену Ro/SS-A і антигену HLA-DR3.
4. Лікарський системний червоний вовчак (вовчаковий синдром) (Код МКХ-10 M32.0) — ускладнення лікування деякими лікарськими засобами (їх відомо близько 50). Він схожий з СЧВ, проте внутрішні органи уражаються не сильно. Всі прояви лікарського волчаночного синдрому проходять після відміни препарату.
5. Перехресний синдром і змішане захворювання сполучної тканини. Для цих захворювань характерні деякі ознаки СЧВ.

СЧВ за перебігом підрозділяють на гостру, підгостру і хронічну.

Класифікація червоного вовчаку МКХ-10

- Системний червоний вовчак - M32;
- Лікарський системний червоний вовчак - M32.0;
- СЧВ з ураженням інших органів і систем - M32.1;
- Інші форми СЧВ - M32.8;
- СЧВ неуточнена - M32.9.

Клінічна картина

Загальні симптоми. Лихоманка (підвищення температури тіла до 37,5 – 38оС), може бути постійною або переміжною. При першому зверненні до лікаря часті скарги на нездужання і схуднення.

Суглобово-м'язовий синдром. Характерні артралгії, які стають причиною звернення до лікаря. Артрит перебігає гостро, підгостро, рідко хронічно. Ураження суглобів може нагадувати таке при ревматоїдному артриті, проте біль зазвичай мігруючий, кісткові ерозії та деформація суглобів рідкі. Асептичний некроз голівки стегнової кістки можливий навіть у відсутність лікування кортикостероїдами. Зрідка розвивається міозит, який виявляється м'язовою слабкістю.

Ураження шкіри і судин. Шкірні висипання носять поліморфний характер, виявляються еритемою і набряком, інфільтрацією і гіперкератозом зі схильністю до утворення некрозів з подальшими пігментацією і рубцюванням.

Характерний симптом — пальмарна еритема на обличчі (щоки і перенісся) у вигляді «метелика», який зазвичай посилюється під дією сонячного світла. Підвищена чутливість до ультрафіолетового випромінювання. В 30% хворих на СЧВ спостерігається ураження слизових оболонок рота, носоглотки і піхви. У 30% хворих незалежно від важкості захворювання розвивається синдром Рейно. До ознак системного васкуліту відносяться виразки гомілок, атрофія і рубцювання нігтьового ложа і кінчиків пальців, гангрена кінчиків пальців. При огляді очного дна виявляються геморагії, ангіоспазм, ватоподібні білуваті вогнища; менш характерні увеїт, епісклерит.

Ураження серця виявляють у 50% хворих. Найчастіше спостерігається перикардит, міокардит, ендокардит Лібмана-Сакса, який може ускладнюватися інфекцією і тромбоемболією. У сироватці при ендокардиті Лібмана-Сакса часто виявляються антитіла до фосфоліпідів.

Вовчаковий нефрит розвивається у 40% хворих на СЧВ. Він обумовлений відкладенням імунних комплексів у клубочках з подальшою активацією комплементу. Згідно класифікації ВООЗ, виділяють 6 морфологічних типів вовчакового нефриту: I — хвороба мінімальних змін, II — мезангіальний гломерулонефрит (перебіг доброякісний, ефективні

низькі дози кортикостероїдів), III — осередковий проліферативний гломерулонефрит, IV — дифузний проліферативний гломерулонефрит (у 50% хворих через 10 років розвивається ХНН), V — мембранозна нефропатія (характеризується повільним прогресуванням), VI — гломерулосклероз (необоротні зміни ниркової паренхіми, кінцева стадія вовчакового нефриту). Нефротичний синдром (протеїнурія понад 3,5 г/добу, рівень альбуміну сироватки нижче 2,8 г%, гіперліпопротеїдемія, набряки і електролітні порушення) вважається поганою прогностичною ознакою.

Ураження легенів, часто безсимптомне, виявляють у 50% хворих. Часто спостерігається плеврит, що виявляється болям у боці при диханні і плевральним випотом. Згодом можуть виникнути плевральні спайки. У 10% хворих розвивається пневмоніт, проте він рідко приводить до дихальної недостатності. При антифосфоліпідному синдромі можлива ТЕЛА. Зрідка спостерігаються легенева кровотеча, легенева гіпертензія і фіброз діафрагми. Останній може привести до прогресуючої легеневої дистрофії, що виявляється зменшенням загальної ємкості легенів

Ураження нервової системи. У 10% розвивається васкуліт судин головного мозку, що виявляється епілептичними нападами, лихоманкою, менінгізмом, психозами, ступором або комою. При антифосфоліпідному синдромі незалежно від важкості захворювання можливий інсульт, викликаний тромбоемболією.

При СЧВ часто спостерігаються автоімунна тромбоцитопенія, гемолітична анемія і лімфопенія. У 15 - 20% хворих відмічається збільшення лімфовузлів.

Антифосфоліпідний синдром може виявлятися тромбоцитопенією, ендокардитом Лібмана-Сакса, ішемічними некрозами, ТЕЛА, інсультом, ліведо-васкулітом, артеріальними і венозними тромбозами, звичним мимовільним абортom, гангреною. В хворих на СЧВ відмічаються збільшення АЧТЧ, виявляються IgG до кардіоліпіну. Антифосфоліпідні антитіла виявляються при різних захворюваннях, проте при СЧВ вони грають патогенетичну роль — пригнічують синтез простагландинів і активують тромбоцити, що сприяє тромбоутворенню. В третини хворих на СЧВ, в яких визначаються антифосфоліпідні антитіла, розвивається антифосфоліпідний синдром.

Лікарський вовчаковий синдром викликають більше 50 лікарських засобів, серед них — ізоніазид, прокаїнамід, гідралазин. Лікарський вовчаковий синдром виявляється лихоманкою, міалгією, артралгією, артритом, серозитом, рідше — анемією. Ураження нирок спостерігається украй рідко. При лабораторних дослідженнях відмічається підвищення ШОЕ і рівня альфа-глобулінів і виявляються антинукле-

арні антитіла. Останні можуть з'являтися при лікуванні ізоніазидом, прокаїнамідом і гідралазином у відсутність інших ознак лікарського вовчакового синдрому.

При лікарському вовчаковому синдромі виявляються антитіла до ДНК (не до дволанцюжкової, як при СЧВ, а до одноланцюжкової), антитіла до рибонуклепротеїду і гістонів.

Прояви лікарського вовчакового синдрому зазвичай оборотні, їх вираженість залежить від дози і тривалості прийому препарату. Лікування зазвичай не вимагається, досить лише відміни препарату, що викликав захворювання. Інколи призначають аспірин або інші НПЗЗ. Потреба у кортикостероїдах виникає рідко. На перебіг СЧВ препарати, що викликають лікарський вовчаковий синдром, не впливають.

При гострому перебігу вже через 3 - 6 міс. появляється люпус-нефрит незрідка з нефротичним синдромом.

При підгострому перебігу виражена хвилеподібність із залученням до патологічного процесу різних органів і систем і характерною полісиндромністю.

Хронічний перебіг захворювання тривалий час характеризується редицивами поліартриту і (або) полісерозиту, синдромами дискоїдного вовчаку, Рейно; лише на 5 - 10-му році поступово розвивається характерна полісиндромність.

Відповідно до клініко-лабораторної характеристики виділяють три міри активності процесу; високу (3-я ступінь), помірну (2-а ступінь) і мінімальну (1-а ступінь).

Лабораторні дослідження

Дослідження автоантитіл. Для підтвердження діагнозу СЧВ виявляють антинуклеарні антитіла методом імунофлюоресценції і антитіла до ДНК методом імуно-ферментного аналізу. У 20% хворих виявляють ревматоїдний чинник. При імунній гемолітичній анемії за допомогою прямої або непрямой проби Кумбса можна виявити антитіла до еритроцитів, при тромбоцитопенії визначаються антитіла до тромбоцитів, при лімфопенії — антитіла до одної або декількох субпопуляцій лімфоцитів. Антифосфоліпідні антитіла викликають підвищення АЧТЧ і протромбінового часу і можуть стати причиною тромбозів і мимовільних абортів. У сироватці можуть бути присутніми й інші автоантитіла, наприклад антитіла до рибонуклепротеїду, антигенів Ro/SS-A, La/SS-B і Sm. Антитіла до антигену Ro/SS-A виявляються і при інших захворюваннях, наприклад синдромі Шегрена, фотодерматозах. Проникаючи через плаценту, ці антитіла можуть викликати висип у плоду, характерний для червоного вовчаку, і природжену АВ-блокаду. При загостренні

СЧВ підвищується загальний рівень імуноглобулінів сироватки, хоча імунна відповідь на вакцини незрідка понижена.

Для загострення СЧВ характерне збільшення ШОЕ.

У крові підвищений вміст фібриногену, гамма-глобулінів та інших фракцій глобулінів. Можливе підвищення рівня криоглобулінів і С-реактивного білку.

ЛЕ-клітини. При змішуванні сироватки хворого з лейкоцитами і ядрами зруйнованих клітин утворюються ЛЕ-клітини. Крім того, у більшості хворих на СЧВ ЛЕ-клітини виявляються у плевральному, перитонеальному і перикардіальному випоті та спинномозковій рідині.

Гемолітична активність комплементу під час загострення СЧВ незрідка понижена, поза загостренням — може бути нормальною. Оскільки комплемент може активуватися як за класичним, так і за альтернативним шляхом, можливе зниження рівня як С3, так і С4. Серед хворих на СЧВ частіше, ніж серед населення в цілому, зустрічається спадкова недостатність компонентів комплементу С1, С2, С4 і С5.

Ураження нирок приводить до підвищення рівня і зниження кліренсу креатиніну (зменшуються значення клубочкової фільтрації сечі менше 60 мл/хв.). При дослідженні сечі незрідка виявляються протеїнурія і гематурія, в осаді сечі — гіалінові, зернисті та еритроцитарні циліндри.

Великі діагностичні критерії СЧВ (розроблені Американською ревматологічною асоціацією): 1) “метелик”, 2) люпус-артрит, 3) люпус-нефрит; 4) люпус-пневмонит, 5) ЛЕ-клітини; 6) антинуклеарний чинник у високому титрі; 7) автоімунний синдром Верльгофа; 8) позитивний тест Кумбса при гемолітичній анемії; 9) гематоксилінові тільця у біоптаті; 10) характерна патоморфологія у біоптатах шкіри, нирок, лімфовузлів.

Малі діагностичні критерії СЧВ: лихоманка протягом декількох днів; невмотивована втрата маси тіла; неспецифічний шкірний синдром, полісерозит; лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія; міокардит, ураження ЦНС, поліневрити; поліміозити, синдром Рейно, прискорення ШОЕ; лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія; антинуклеарний чинник у низькому титрі; ЛЕ-клітини.

Діагноз СЧВ достовірний за наявності трьох великих ознак, серед яких мають бути 1, 5, 6, 9.

Лікування

Загальні заходи. Слід уникати прямого сонячного світла, використовувати сонцезахисні засоби. При артриті ставлять теплі вологі компреси.

Медикаментозне лікування. При СЧВ використовуються ті ж препарати, що при ревматоїдному артриті.

Зовнішня терапія. Крім того, показано вживання сонцезахисних засобів з коефіцієнтом захисту не менше 15. При загостренні дискоїдного червоного вовчаку і підгострого шкірного червоного вовчаку призначають мазі (рідше креми і гелі), що містять фторовані кортикостероїди. При ураженні обличчя (для зниження ризику атрофії шкіри) застосовують нефторовані кортикостероїди.

Амінохинолінові препарати (делагіл - 0,25-0,5 г/добу, плаквеніл - 0,2-0,4 г/добу) використовують у лікуванні хворих з ураженням шкіри, при люпус-нефриті.

Гідроксихлорохін призначають у дозі 5 - 7 мг/кг/добу всередину тривало. Препарат знижує ризик ураження внутрішніх органів при червоному вовчаку і попереджає дисеміноване ураження шкіри.

Хлорохін і мепакрін призначають лише при важкому ураженні шкіри і виражених загальних симптомах. Початкова доза хлорохіна — 250-500 мг/добу всередину, підтримуюча — 250 мг/добу всередину. Мепакрін призначають у дозі 50—100 мг/добу всередину.

Глюкокортикоїди є основними препаратами патогенетичної терапії. Вони показані при загостренні хвороби, генералізації процесу з ураженням серозних оболонок, нирок, серця, легенів, нервової системи та інших органів. Найчастіше призначають преднізолон або метилпреднізолон, що мають високу терапевтичну активність.

Преднізолон у дозі 40 - 60 мг/добу призначають при гострому і підгострому перебігу хвороби (III ступінь активності), а за наявності нефротичного синдрому або менінгоенцефаліту - у дозі 60 мг і більш. При гострому і підгострому перебігу (II ступінь активності), а також при хронічному перебігу (II - III ступінь активності) переважна доза 30 - 40 мг, а при I ступені активності - 15-20 мг/добу Курс 4 - 8 тижнів. Лікування глюкокортикостероїдами у максимальній дозі проводять до вираженого клінічного ефекту, потім повільно і поступово знижують до підтримуючої 5 - 10 мг/добу.

Метилпреднізолон вводять в/в: пригнічуюча терапія 500 - 1000 мг відповідно до схеми інтенсивної терапії, підтримуюча – 500 - 1000 мг 1 раз на місяць (до 24 місяців), надалі дозу зменшують, підтримуючу терапію проводить роками.

Інтенсивна терапія СЧВ. Основні показання до застосування пульс-терапії: 1. Активний люпус-нефрит (особливо з нефротичним синдромом, артеріальною гіпертензією, швидким підвищенням рівня креатиніну). 2. Гостре важке ураження ЦНС (менінгоенцефаліт, енцефаломієлополірадикулоневрит, поперечний мієліт). 3. Гематологічний криз, глибока тромбоцитопенія. 4. Виразково-некротичний шкірний васкуліт. 5. Легеневий васкуліт. 6. Висока активність хвороби, резистентна до

терапії. Основний метод інтенсивної терапії системного червоного вовчаку – пульс-терапія – проводиться метилпреднізолоном у дозі 500-1000 мг/добу внутрішньовенно.

Найбільш поширені методики інтенсивної терапії: 1. Класична пульс-терапія по 1000 мг метилпреднізолону на добу внутрішньовенно краплинно протягом 3 днів (3000 мг на курс), 2. Введення в/в зменшених доз метилпреднізолону (250 - 500 мг/добу) до досягнення сумарної дози близько 3000 мг на курс. 3. Щомісячне введення внутрішньовенно 1000 мг метилпреднізолону протягом 6 - 12 місяців. 4. Комбінована пульс-терапія в/в 1000 мг метилпреднізолону 3 дні підряд + 1000 мг циклофосфану у 1-й або 2-й день (метилпреднізолон і циклофосфан вводяться послідовно).

Показання до призначення цитостатиків (зазвичай у комбінації із звичайними дозами кортикостероїдів): 1) висока активність СЧВ і швидкий прогрес захворювання; 2) активні нефротичні і нефритичні синдроми; 3) недостатня активність кортикостероїдів; 4) необхідність швидко зменшити переважну дозу преднізолону при появі виражених побічних дій; 5) необхідність зменшити підтримуючу дозу преднізолону, якщо вона перевищує 15 - 20 мг/добу; 6) кортикостероїд-залежність.

Найчастіше застосовують азатиоприн (Імуран) і циклофосфамід у добовій дозі від 100 до 200 мг (1 - 3 мг/кг). У цій дозі препарат призначають протягом 2 - 2,5 місяців, потім переходять до підтримуючої дози 30 - 100 мг/добу протягом багатьох місяців і років.

Циклофосфамід, 50—200 мг/добу всередину або 750 мг/м² в/в кожні 1 - 3 міс., ефективний при осередковому і дифузному проліферативному гломерулонефриті. Серед побічних дій слід зазначити панцитопенію, алопецію і геморагічний цистит, при тривалому вживанні циклофосфамід підвищує ризик злоякісних новоутворень і безпліддя.

Метотрексат у дозі 15 мг/тиждень ефективний при артриті. При патології нирок і підвищеної чутливості до сонячного світла метотрексат призначають з обережністю.

Необхідний контроль аналізів крові (повний гематологічний комплекс, що включає підрахунок тромбоцитів) і сечі кожні 5 - 7 днів.

З метою посилення протизапальної і імуносупресивної терапії проводиться комбінована пульс-терапія метилпреднізолоном і циклофосфаном (у 1-й день по 1000 мг метилпреднізолону і циклофосфану вводять в/в краплинно, у подальших 2 дні в/в по 1000 мг метилпреднізолону).

НПЗЗ зменшують лихоманку, мають протизапальну і знеболюючу дію, але не уповільнюють прогресування хвороби. З особливою обережністю ці препарати слід використовувати у хворих з ураженням нирок і печінки.

При підгострому і хронічному перебігу СЧВ призначаються нестероїдні протизапальні препарати: диклофенак (150 мг/добу), мелоксикам (75 - 150 мг/добу), целікоксиб (100 - 150 мг/добу). Ці препарати призначають тривало до стихання запальних змін у суглобах і нормалізації температури тіла.

Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (сандоглобулін, імуноглобулін людини нормальний): 1. Блокада FC-рецепторів і FC-залежного синтезу авто антитіл. 2. Антиідіотипічна активність. 3. Модуляція активності Т-лімфоцитів і синтезу цитокінів. 4. Зміна структури і розчинності циркулюючих імунних комплексів.

Циклоспорин А – механізм дії при СЧВ зв'язаний з пригніченням синтезу інтерферону-альфа і здатністю пригнічувати експресію ліганду CD40 на мембрані Т-лімфоцитів. При СЧВ застосовують невисокі дози циклоспорину А (менше 5 мг/кг/добу, частіше 2 - 2,5 мг/кг/добу). Показана ефективність при люпус-нефриті (виражений антипротеїнуричний ефект), тромбоцитопенії, анемії і лейкопенії, шкірних проявах СЧВ, рефрактерному до терапії полісерозиті і артриті. На фоні терапії циклоспорином А знижується рівень антикардіоліпінових і антитромбоцитарних антитіл.

Міофетіл мікофенолат (Селлсепт) – селективний імуносупресант. Активна сполука – мікофенольна кислота – неконкурентний інгібітор ферменту, лімітуючого швидкість синтезу гуазинових нуклеатидів. Призначають по 250 мг 1 – 3 рази на добу протягом тижня, курси повторюють в залежності від результатів імунограми. Випускають в капсулах по 250 мг.

Рітуксимаб призначають за наявності вовчакового нефриту в дозах від 1000 до 2000 мг по 375 мг/м² щотижня протягом 4 тижнів на фоні терапії глюкокортикоїдами і цитостатиками у невеликих дозах. Вживання рітуксимабу в хворих з високою активністю, обумовленою ненирковими проявами СЧВ, - цитопенією, поліартритом, серозитом, пневмонітом і антифосфоліпідним синдромом, може при вести до значного поліпшення вже через декілька днів терапії.

Плазмаферез є методом вибору при гострих станах і украй високій активності хвороби, резистентності до терапії. Плазмаферез проводиться курсом по 3 - 6 процедур через день або 2 рази на тиждень, а також програмно – 1 раз на місяць щомісячно протягом року і більш і щоб уникнути синдрому "рикошету" завжди поєднується з подальшим в/в введенням глюкокортикоїдів і циклофосфану.

Опромінення лімфатичних вузлів (локальне опромінення піддіафрагмальних лімфатичних вузлів у дозі 4 Гр або тотальне опромінення).

Антиагреганти і антикоагулянти: гепарин 5 - 10 тис. Од 4 рази на добу підшкірно; дипірідамол (курантил) 150 мг на добу; пентоксифілін (трентал) 100 - 200 мг 3 рази на добу.

При стиханні активних вісцеритів застосовують лікувальну фізкультуру, масаж.

Лікування неактивної фази СЧВ

Хворі СЧВ беруться під диспансерне спостереження лікарями-ревматологами, які оглядають хворого не менш 4-х раз на рік. Один раз на рік їх обстежує невропатолог, отоларинголог, стоматолог, а окуліст – 1 - 2 рази на рік.

У період неактивної фази захворювання хворі продовжують прийом підтримуючої дози глюкокортикостероїдів і делагілу.

Лікування окремих проявів СЧВ

При антифосфоліпідному синдромі для профілактики тромбозів призначають аспірин у низьких дозах, хлорохін, гідроксихлорохін та інші препарати, пригнічуючі агрегацію тромбоцитів. Кортикостероїди знижують титр антифосфоліпідних антитіл, але не зменшують ризик тромбозів. Якщо за допомогою антиагрегантів не вдається запобігти тромбозу, довічно призначають варфарін. При вагітності хворим призначають гепарин.

При тромбоцитопенії застосовують даназол, 200 - 600 мг/добу всередину, у важких випадках — нормальний імуноглобулін для в/в введення, 500 мг/кг/добу протягом декількох діб.

При ураженні шкіри, коли неефективні інші засоби, застосовують ретиноїди, наприклад ізотретиноїн, 20 - 80 мг/добу всередину, у поєднанні з сонцезахисними засобами або дапсоном, 50 - 200 мг/добу всередину, або клофазиміном, 100 мг/добу всередину. Дапсон призначають після виключення недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Перехресний синдром і змішане захворювання сполучної тканини.

Клінічна картина. Для змішаного захворювання сполучної тканини характерне поєднання симптомів склеродермії, ревматоїдного артриту, поліміозиту і СЧВ. Близько 10% хворих на СЧВ задовольняють критеріям змішаного захворювання сполучної тканини, розробленим Американською ревматологічною асоціацією. Зазвичай змішане захворювання сполучної тканини більш всього нагадує склеродермію. Спостерігаються артрити і артралгія, набряк кистей, синдром Рейно, порушення моторики стравоходу, міозит, збільшення лімфовузлів, лихоманка, серозит, гепатоспленомегалія. Ураження нирок характерне для дітей, у дорослих зустрічається рідко.

Класифікація МКХ-10

- Системні ураження сполучної тканини неуточнені - M35.9;
- Синдром CR(E)ST - M34.1;

Лабораторні дослідження. Характерний високий титр антитіл до рибонуклеопротеїду і відсутність або низький титр антитіл до інших ядерних антигенів і ДНК. При дослідженні антинуклеарних антитіл методом імунофлюоресценції спостерігається плямисте фарбування зрізів тканин. У деяких хворих є ознаки декількох автоімунних захворювань, але, на відміну від хворих на змішане захворювання сполучної тканини, відсутні антитіла до рибонуклеопротеїду. В цьому випадку, якщо наявні ознаки задовольняють критеріям відразу декількох автоімунних захворювань, ставлять діагноз перехресного синдрому, а якщо ні — діагноз недиференційованого захворювання сполучної тканини. Згодом зазвичай з'являються ознаки, що дозволяють поставити діагноз того або іншого захворювання: ревматоїдного артриту, СЧВ, системної склеродермії тощо.

Лікування залежить від клінічної картини і направлене на переважачі прояви захворювання.

Поліміозит (Код МКХ-10 M33.2) — автоімунне захворювання, що супроводиться ураженням скелетних м'язів. Захворювання може початися у будь-якому віці, проте найчастіше — у 50 - 70 років (ревматоїдний артрит і СЧВ розвиваються зазвичай у молодшому віці). Близько 70% хворих — жінки. Вважається, що у патогенезі захворювання беруть участь Т-лімфоцити і антитіла до тРНК-синтез — ферментів білкового синтезу, які забезпечують приєднання амінокислоти до тРНК.

Клінічна картина. Існує декілька класифікацій поліміозиту. Згідно однієї з них, виділяють 5 форм захворювання:

Первинний поліміозит (Код МКХ-10 M33.2) Захворювання починається раптово або поступово. Характерні слабкість проксимальних м'язів, міалгія, атрофія м'язів, артралгія, у деяких хворих захворювання починається з лихоманки, ознобу і синдрому Рейно. Першими найчастіше уражуються м'язи гомілок. Хворі скаржаться на те, що насилу встають із стільця. Потім приєднується ураження м'язів шії, плечей і стегон і виникає дисфагія — хворому важко ковтати рідину, і вона виливається через ніс. Дисфагія часто наводить до аспірації їжі. Кортикостероїди при цій формі поліміозиту помірно ефективні, інколи потрібне призначення імунодепресантів.

Дерматополіміозит (Код МКХ-10 M33). Початок захворювання такий ж, як при первинному поліміозиті. Проте для дерматополіміозиту характерний висип червоного або лілового кольору довкола очей,

на вилицях і над міжфаланговими суглобами (папули Готтрона). У важчих випадках висип поширюється на ділянку колінних, ліктювих і гомілковостопних суглобів, а також на шию і верхню частину спини у вигляді шалі. На пізніх стадіях захворювання виникають лущення, атрофія шкіри, можливий некроз. Ураження шкіри може передувати або супроводити ураженню м'язів, але практично ніколи не зустрічається без поліміозиту.

Дермато(полі)міозит при злоякісних новоутвореннях (Код МКХ-10 М36.0) Злоякісні новоутворення у чоловіків старше 40 років часто супроводяться поліміозитом, тому при розвитку захворювання у цьому віці потрібне ретельне обстеження. Найчастіше поліміозит зустрічається при раку легені, передміхурової залози, шлунку, товстої кишки, яєчників і молочної залози. Інколи поліміозит виникає при лімфомах. Кортикостероїди неефективні, поліпшення настає після лікування основного захворювання.

Юнацький дерматополіміозит (Код МКХ-10 М33.0) майже завжди супроводиться висипом і міалгією (більш вираженою, ніж у дорослих). Захворювання звичайно неухильно прогресує. Прогноз менш сприятливий, чим при інших формах поліміозиту. Часто розвиваються атрофія, звапніння і осифікація м'язів, контрактури. Характерна особливість дитячого дерматомиозиту — васкуліти і тромбози з ураженням ШКТ, що виявляються болем у животі, виразкою слизової оболонки, шлунково-кишковою кровотечею і навіть перфорацією кишечника.

Поліміозит при інших автоімунних захворюваннях: синдромі Шегрена, змішаному захворюванні сполучної тканини, СЧВ і ревматоїдному артриті.

Міозит з включеннями — рідкісна форма поліміозиту — виявляється слабкістю дистальних м'язів. При біопсії уражених м'язів виявляються включення у м'язових волокнах. Активність м'язових ферментів підвищена не сильно. Кортикостероїди при цій формі поліміозиту неефективні.

По класифікації МКХ-10 виділяють також: інші дерматомиозити (Код МКХ-10 М33.1), дерматополіміозит неуточнений (Код МКХ-10 М33.9), системні ураження сполучної тканини при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках (Код МКХ-10 М36.8) (наприклад дерматомиозит, як ускладнення іншого непухлинного захворювання).

Діагностика. Діагноз ставиться на підставі характерної клінічної картини, підвищення активності КФК, альдолази і трансаміназ у крові, результатів ЕМГ і біопсії м'язів. Проте поліміозит не можна виключити навіть у відсутність характерних лабораторних ознак захворювання.

Імунологічна лабораторна діагностика дозволяє виявити:

1. Міозитспецифічні антитіла до аміноацилсинтез транспортної РНК (антисинтезні антитіла).
2. Антитіла до гистидил – тРНК-синтезні (Jo-1) в 50% хворих дерматоміозитом.
3. Наявність антисинтезного синдрому (гострий початок, атитіла синтезні, інтерстиціальне ураження легенів, лихоманка, симетричний артрит, феномен Рейно, ураження шкіри кистей за типом «руки механіка»).

Електроміографія виявляє зміни, характерні для ураження як нервів, — спонтанні фібриляції, підвищена збудливість при введенні електродів і позитивні потенціали, — так і м'язів — низькоамплитудні поліфазні потенціали дії рухових одиниць

Гістологічне дослідження. Виявляються дегенерація, вакуолізація і некроз м'язових волокон. Уражуються переважно волокна, розташовані на периферії м'язових пучків. У м'язовій тканині і стінках судин незрідка виявляються інфільтрати, що складаються з лімфоцитів і нейтрофілів, периваскулярні інфільтрати з великою кількістю В-лімфоцитів. Інколи при дерматоміозиті спостерігається картина, характерна для васкулітів.

Серологічні дослідження у діагностиці поліміозиту малоінформативні. В невеликої частини хворих виявляється ревматоїдний чинник, антинуклеарні антитіла, антитіла до антигенів Pm-1, Scl-70 і Jo-1.

Лікування. Призначають **преднізон**, 60 мг/добу всередину, або інший кортикостероїд в еквівалентній дозі. У міру поліпшення стану дозу поступово знижують. За декілька тижнів до підвищення м'язової сили знижуються активність КФК і альдолази, а також ШОЕ. Підтримуючої дози преднізону в більшості випадків складають 10 - 20 мг/добу всередину. Для зменшення ризику побічної дії кортикостероїди призначають через день.

Якщо після 6 тижнів лікування кортикостероїдами стан не покращується або захворювання продовжує прогресувати, призначають **метотрексат**, 15 мг/тиждень всередину, поступово збільшуючи її до 50 мг/тиждень. Метотрексат у дозі більше 20 мг/тиждень зазвичай вводять парентерально.

Азатиоприн, 2 - 3 мг/кг/добу всередину. При лікуванні азатиоприном щомісячно проводять загальний аналіз крові і кожні 3 мес визначають біохімічні показники функції печінки. При неефективності лікування і після виключення злоякісних новоутворень призначають циклофосфамід, циклоспорін, хлорамбуцил або комбінацію цих препаратів.

Склеродермія і склеродермічні стани — група захворювань, для яких характерний підвищений вміст колагену в дермі і звуження просвіту дрібних судин. Розвитку цих захворювань сприяють спадкова схильність, контакт з деякими хімічними речовинами та інфекції.

Патогенез склеродермії остаточно не вивчений, проте для його пояснення запропоновано декілька механізмів: 1) повторне пошкодження ендотелію приводить до ураження дрібних судин і розвитку синдрому Рейно; 2) активна проліферація фібробластів приводить до синтезу надлишкових кількостей колагену і ущільнення шкіри; 3) підвищення активності Т-хелперів і функціональна недостатність Т-супресорів сприяють синтезу аутоантитіл.

Клінічна картина системної склеродермії Синдром Рейно часто буває першим проявом системної склеродермії. Хворі з цим синдромом повинні регулярно обстежуватися для раннього виявлення інших симптомів системної склеродермії.

Артрит, артралгія, обмеження рухливості пальців спостерігаються в третини хворих. У деяких хворих основним проявом захворювання буває м'язова слабкість.

Ураження шкіри відноситься до типових проявів склеродермії. Зміни шкіри починаються з набряку і ущільнення, при натисканні на шкіру не залишаються поглиблення. Згодом розвивається атрофія, інколи із звапнінням підшкірної клітковини. Спочатку уражується шкіра пальців. Якщо захворювання прогресує, до патологічного процесу залучається шкіра кистей, передпліч, обличчя, верхньої частини тулуба, рідше — ніг. Описані випадки генералізованого ураження шкіри. У шкірі накопичується колаген III типу.

Ураження стравоходу при системній склеродермії зустрічається частіше, ніж ураження інших внутрішніх органів, і може бути ізольованим. Основний прояв цього стану — дисфагія. Порушення моторики стравоходу при рентгеноконтрастному дослідженні. Серед ускладнень цього стану слід зазначити рефлюкс-езофагіт і стриктури стравоходу. У більшості хворих уражується нижня третина стравоходу.

Ураження легенів. Перший симптом ураження легенів при системній склеродермії — задишка при фізичному навантаженні. Потім приєднуються тривалий кашель і біль у боці, обумовлений плевритом. При рентгенографії грудної клітини у нижніх відділах легенів виявляється пневмосклероз. При дослідженні функції зовнішнього дихання на ранніх стадіях захворювання відмічається зменшення дифузійної здатності легенів, а потім — зниження податливості легких і рестриктивні (рідше — обструктивні) зміни, які виявляються збільшенням залишкового об'єму і зниженням життєвої ємкості легенів.

Ураження нирок — одне з найсерйозніших ускладнень системної склеродермії, яке у відсутність лікування приводить до смерті. Проліферація інтими дрібних артерій приводить до гіперпродукції реніну (внаслідок ішемії нирок) і розвитку злоякісної артеріальної гіпертонії. При гістологічному дослідженні виявляються запалення і фібриноїдний некроз клубочків. Ураження нирок може привести до гострої ниркової недостатності. При цьому показані інгібітори АПФ. Кортикостероїди, як правило, малоефективні.

Анемія може бути викликана наступними причинами: 1) зменшенням кількості споживаної їжі; 2) синдромом порушеного всмоктування, 3) шлунково-кишковою кровотечею; 4) дефіцитом вітаміну В12; 5) хронічним запаленням; 6) автоімунним гемолізом і мікроангіопатією.

Діагностичні критерії.

Американської ревматологічної асоціації (1980):

Великі критерії: проксимальна склеродермія: симетричне потовщення, натягнення і індурація шкіри пальців і шкіри проксимальніше п'ясно-фалангових і плюсне-фалангових суглобів. Можуть уражатися кінцівки, обличчя, шия, тулуб (грудна клітина і живіт).

Малі критерії: склеродактилія: описані вище зміни шкіри, що не виходять за межі пальців. Остеоліз кінчиків пальців, як результат ішемії. Фіброз базальних відділів легенів: ознаки компактного або кістозного фіброзу, переважно у базальних відділах обох легенів, що виявляються при стандартній рентгенографії грудної клітини; може набирати вигляду дифузного комірчастого малюнка або «стільникової легені». Ці зміни не мають бути пов'язані з первинним захворюванням легенів.

За наявності 1 великого або 2 малих критеріїв можна поставити діагноз системної склеродермії.

Лабораторні дослідження. Лабораторні дослідження при склеродермії зазвичай малоінформативні. ШОЕ, як правило, у нормі або ледве підвищена, незрідка відмічається гіпергаммаглобулінемія. Активність КФК у нормі. В 30% хворих виявляється ревматоїдний чинник.

Імунологічна діагностика: для склеродермії типове виявлення у крові методом імунофлюоресценції антинуклеарних антитіл (на клітинах культури тканин Her-2), при імуноферментному аналізі виявляють анти-DNS-топоізомеразу, анти-Centromer, анти-Fibrillarin, анти-Th(To), анти-RNS I, II, III, анти-Pm-1, анти-Scl-70 і анти-nRNP.

При CREST-синдромі — антицентромерні антитіла у помірному і високому титрі.

Класифікація склеродермії МКХ-10

- Системний склероз - М34;
- Прогресуючий системний склероз - М34.0;
- Системний склероз, викликаний лікарськими засобами і хімічними сполуками, - М34.2;
- Інші форми системного склерозу - М34.8;
- Системний склероз неуточнений - М34.9;
- CREST-синдром (Код МКХ-10 М34.1).

Характеристика окремих клінічних форм

1. Обмежена склеродермія

а) Лінійна склеродермія зазвичай починається у дитячому віці. Для неї характерна поява ділянок потовщеної шкіри у вигляді довгих смуг на руках і ногах або на шкірі лоба і волосистої частини голови («шабельний удар»). При гістологічному дослідженні уражених ділянок шкіри виявляють фіброз і лімфоцитарну інфільтрацію дерми. При лабораторному дослідженні можуть виявлятися ознаки, характерні для системної склеродермії. Ураження може приводити до контрактур, які інколи вимагають хірургічного лікування. Прогноз в основному сприятливий, у більшості випадків захворювання закінчується самостійно, лише у незначної частини хворих (менше 5%) розвивається системна склеродермія.

б) Бляшкова склеродермія. При цій формі склеродермії на шкірі з'являються жовтуваті або воскоподібні плями або бляшки, оточені рожевим або ліловим обідком, які з часом ущільнюються. Лімфоцитарна інфільтрація в уражених ділянках шкіри при бляшковій склеродермії виражена більше, ніж при інших формах захворювання. При загостреннях призначають пеніциламін. Бляшкова склеродермія рідко прогресує і зазвичай закінчується самостійно.

2. Системна склеродермія. Для постановки діагнозу застосовують критерії системної склеродермії, прийняті Американською ревматологічною асоціацією.

а). Дифузна склеродермія. Спостерігаються поява синдрому Рейно за 1 рік до появи шкірних змін (набряк або атрофія); акросклероз і ураження шкіри тулуба; відчуття крепітації у ділянці сухожилів при рухах; раннє і виражене ураження сполучної тканини легенів, нирок (ниркова недостатність), травного тракту, міокарду; при капіляроскопії виявляється дилатація капілярів нігтьового ложа і їх деструкція; у крові виявляють антитопоізомеразні антитіла, але відсутні антицентромерні антитіла.

б) Лімітована склеродермія. Синдром Рейно спостерігається протягом багатьох років (інколи десятиліття); виявляються ураження шкіри рук, обличчя, стоп і передпліч або їх відсутність; характерна пізня поява вираженої легеневої гіпертензії з ураженням (або без) інтерстиція легенів; невралгії трійчастого нерва, кальцифікації шкіри, телеангіоектазій, у крові виявляють антицентромерні антитіла; при капіляроскопії спостерігається дилатація капілярних петель нігтьового ложа.

Власне системна склеродермія — найважча форма склеродермії, перебігає з ураженням внутрішніх органів, протягом 10 років вмирає більше половини хворих.

Лікування хворих на системну склеродермію

Антифіброзні засоби: D-пеніциламін (купреніл): 150 - 300 мг/добу - 2 тижні, потім кожні 2 тижні дозу підвищують на 300 мг до макс. - 1800 мг; цю дозу призначають протягом 2 міс., потім зменшують до підтримуючої - 300-600 мг/добу;

- піаскледин по 1 капсулі 3 рази на день протягом 2 - 3 місяців;
- медекасол 10 мг 3 рази на день протягом 3 - 6 міс. або місцево у вигляді мазі;
- унітіол 5 % розчин по 5 - 10 мл в/м через день, 20 - 25 ін'єкцій 2 рази на рік;
- лідаза курсами по 64 УО підшкірно або в/м ч/д, 12-14 ін'єкцій;
- ронідаза - 0,5 г і більш на уражену ділянку шкіри; курс 15 - 60 днів;
- трипсин 5 - 10 мг в/м або методом електрофорезу;
- хімотрипсин 5 - 10 мг в/м або методом електрофорезу;
- папаїн 35 - 70 тис. Од в/м або методом електрофорезу.

НПЗЗ диклофенак 150 мг/добу при вираженому суглобовому синдромі у комбінації з амінохіноліновими препаратами або кортикостероїдами.

Системні глюкокортикостероїди при підгострому і гострому перебігу, II - III ст. активності. При III ст. активності – початкова доза преднізолону 30 мг/добу 1,5 - 2 міс., підтримуюча доза 10-20 мг; при II ст. – початкова доза 20 мг/добу; при фіброзуючому альвеоліті 40 мг/добу; при ураженні м'язів за типом поліміозиту - 50-60 мг/добу; або бетаметазон, початкова доза 1 - 2,5 мг/добу, підтримуюча 0,5 - 1,5 мг/добу

Імунодепресанти: азатиоприн 100 - 200 мг/добу, циклофосфан 100 - 200 мг/добу, хлорбутин 8 мг/добу, метотрексат 5 - 10 мг на тиждень.

Антагоністи кальцію: фелодипін 30 мг/добу, верапаміл 120 мг/добу.

Антиагреганти: пентоксифілін 300 мг/добу per os або в/в, дипіридабол 150 мг/добу, реополіглюкін 400 мл в/в крапельно ч/д № 8-12.

Ангіопротектори: пармідин 0,25 - 0,75 г 3 рази на добу, ксантинола нікотинат 0,15 г 3 рази на добу протягом 30 - 40 днів;

Інгібітори АПФ: каптоприл 50 - 150 мг/добу (макс. 450 мг/добу).

Простагландини: вазапростан (алпростадил) 20 мкг (1 амп.) в 250 мл фіз. розчину в/в крапельно протягом 3 год. Через день або щодня № 3-20 на курс.

Антикоагулянти: прями (гепарин 5-10 тис. Од кожні 6 годин підшкірно); непрямі (синку мар - у перший день 0,008 - 0,016 г 1 раз, надалі дозу зменшують залежно від протромбінового індексу, підтримуюча доза 1 - 6 мг/добу; фенілін - у перший день 0,12 - 0,18 г, у другий 0,09 - 0,15 г, потім 0,03 - 0,06 г/добу залежно від протромбінового індексу).

CREST-синдром (Код МКХ-10 М34.1). Термін є аббревіатурою, складеною з перших букв наступних слів: Calcinosis — звапніння, Raynaud's phenomenon — синдром Рейно, Esophageal dysmotility — порушення моторики стравоходу, Sclerodactyly — склеродактилія, Teleangiectasia — телеангіоектазія. Для CREST-синдрому характерний досить сприятливий перебіг. У окремих випадках спостерігається важкий синдром Рейно і виражена дисфагія.

Дифузний еозинофільний фасціїт (Код МКХ-10 М35.4) зазвичай розвивається підгостро. Захворюванню часто передують фізичне навантаження. Характерні болісність, припухлість і ущільнення шкіри кистей, передпліч, стоп і гомілок. Ущільнення і рубцеві зміни підшкірної клітковини приводять до контрактур і синдрому зап'ястного каналу. Інколи уражуються тулуб і обличчя. Для дифузного еозинофільного фасціїту, на відміну від системної склеродермії, синдром Рейно нехарактерний. При гістологічному дослідженні у шкірі, фасціях і м'язах виявляються клітинна інфільтрація і фіброз, у запальному інфільтраті багато еозинофілів. При дослідженні крові виявляють еозинофілію і гіпергаммаглобулінемію. Зазвичай через декілька місяців або років захворювання закінчується самостійно. Вживання кортикостероїдів у помірних дозах (преднізон, 10 - 20 мг/добу всередину, або інші кортикостероїди в еквівалентних дозах) дозволяє зменшити вираженість симптомів.

Синдром Шегрена (Код МКХ-10 М35.0)

Клінічна картина. Синдром Шегрена — це поєднання сухого кератокон'юнктивіту і ксеростомії (сухість у роті) з симптомами ревматоїдного артриту або інших автоімунних захворювань. Сухість слизових оболонок обумовлена лімфоцитарною інфільтрацією слізних,

слинних та інших екзокринних залоз по ходу ШКТ і дихальних шляхів. У половини хворих відмічаються скутість суглобів, артралгія і артрит. Якщо прояви захворювання не задовольняють критеріям ревматоїдного артриту, СЧВ, системної склеродермії або системних васкулітів, ставлять діагноз первинного синдрому Шегрена. Якщо захворювання задовольняє критеріям перерахованих захворювань, у цьому випадку говорять про вторинний синдром Шегрена.

Діагностика. Діагноз сухого кератокон'юнктивіту ставлять при зниженні секреції слізної рідини. Для цього використовують пробу Ширмера. Вона полягає у наступному. У нижній кон'юнктивальний мішок поміщають смужку фільтрувального паперу. У нормі за 5 хв просочується відрізок завдовжки не менше 15 мм (у людей старше 60 років — 10 мм), при синдромі Шегрена — не більше 5 мм. Ерозію рогівки виявляють при забарвленні бенгальським рожевим. Для хворих з синдромом Шегрена характерне зниження кількості слини, утруднення при жуванні і ковтанні сухої їжі.

Лабораторні дослідження. У половини хворих синдромом Шегрена підвищений рівень IgG у сироватці. Типова поява криоглобулінів. У 90% хворих з артритом виявляють ревматоїдний чинник, який інколи виявляється до появи артриту.

Методом імуофлюоресценції виявляють антинуклеарні антитіла.

Методом імуоферментного аналізу визначаються антитіла до однопоточної ДНК, до антигену Ro/SS-A, до La/SS-B, до тиреоглобуліну.

При біопсії нижньої губи виявляють лімфоцитарну інфільтрацію слинних залоз. Можливий розвиток лімфом (зазвичай В-клітинних або гістіоцитарних) і макроглобулінемії Вальденстрема. У цьому випадку знижується рівень IgG і титр ревматоїдного чинника.

Лікування. При сухості очей закачують 0,5% розчин метилцелюлози (зазвичай 5 раз на добу), при сухості у роті рекомендують запивати їжу водою. При вираженій сухості ротоглотки використовують пластикову пляшку-пульверізатор з 1% водним розчином гліцерину. Неприємні відчуття, пов'язані з сухістю слизових оболонок, можна зменшити, зволожуючи повітря у приміщенні. Оскільки при синдромі Шегрена підвищений ризик карієсу, необхідний ретельний догляд за зубами. При виразках кон'юнктиви і рогівки застосовують борну мазь, на уражене око накладають пов'язку. При загостренні показані кортикостероїди для місцевого вживання, проте їх часте використання підвищує ризик грибкових і бактерійних інфекцій. За попередніми даними, при синдромі Шегрена ефективно лікування гідроксихлорохіном протягом 1 - 3 років.

Серонегативні спондилоартропатії — група захворювань, до загальних проявів яких відносяться сакроїлеїт (Код МКХ-10 М46.1) і артрит (запальна поліартропатія, Код МКХ-10 М06.4) у відсутність ревматоїдного чинника у сироватці. При цих захворюваннях часто спостерігаються: 1) кісткові розростання у місцях прикріплення в'язок і сухожиль; 2) ураження очей і кишечнику; 3) пневмосклероз. Зустрічаються родинні випадки серонегативних спондилоартропатій, багато хворих — носії антигену HLA-B27. Можливо, саме цей антиген якимсь чином викликає активацію Т-лімфоцитів і розвиток аутоімунних реакцій. Патологічна імунна відповідь на власні антигени і приводить до артрити.

Анкілозуючий спондиліт, хвороба Бехтерева

Анкілозуючий спондиліт, хвороба Бехтерева (Код МКХ-10 М45) — це захворювання, для якого характерне ураження міжхребетних дисків і в'язок. Уражуються переважно крижово-клубові суглоби, поперековий, шийний і грудний відділи хребта, периферичні суглоби залучаються рідше. Поширеність анкілозуючого спондиліту серед дорослих чоловіків — 6:1000. Жінки складають лише 16% хворих.

Клінічна картина. На початку захворювання типові біль і скутість у попереку, які не проходять після відпочинку. Приблизно через 3 міс. з'являються характерні фізикальні і рентгенологічні ознаки захворювання, які дозволяють поставити діагноз.

Сакроїлеїт — найраніший прояв анкілозуючого спондиліту: рентгенологічно він виявляється до ураження хребта. У більшості хворих сакроїлеїт починається поступово, непомітно, повільно наростає обмеження рухів; у деяких хворих — з різкого болю в сідницях і стегнах, що посилюється при кашлі. Характерна напруга довгих м'язів спини, ниючий біль і скутість у спині.

Периферичний артрит розвивається, зазвичай, вже після ураження хребта. До патологічного процесу частіше залучаються плечові і тазостегнові суглоби, лобковий симфіз і синхондроз рукоятки грудини. Ураження дрібних (міжфалангових і плеснефалангових) суглобів незначна.

Ураження серцево-судинної системи відмінне від такого при ревматоїдному артриті. У деяких хворих розвивається аортит (зазвичай уражається висхідна аорта). Можливий склероз міжшлуночкової перегородки і стулок мітрального клапану. Розростання сполучної тканини у ділянці AV-вузла приводять до AV-блокади і аритмій. На пізній стадії захворювання може виникнути аортальна недостатність і гіпертрофія лівого шлуночку, інколи спостерігається перикардит.

Передній увеїт і катаракта — найчастіші позасуглобові прояви анкілозуючого спондиліту.

Ураження легенів виявляється зазвичай незначним пневмосклерозом у ділянці верхівок легенів. Дифузійна здатність легенів зазвичай у нормі, а податливість легенів понижена внаслідок ураження реберно-хребцевих зчленувань. На фоні пневмосклерозу може виникнути аспергілез.

Амілоїдоз нирок відноситься до рідкісних ускладнень.

Лабораторні дослідження. Визначення ШОЕ при анкілозуючому спондиліті менш інформативно, ніж при ревматоїдному артриті. Інколи виявляється помірна анемія. Автоантитіла при анкілозуючому спондиліті не виявляються. Антиген HLA-B27 виявляється у більшості хворих на анкілозуючий спондиліт, тоді як серед не страждаючих цим захворюванням — лише у 8%.

Рентгенографія суглобів. Для ранньої стадії анкілозуючого спондиліту характерні розмитість контурів крижово-клубових суглобів, склероз і ерозії підхрящового шару кістки. Розростання грануляційної тканини у синовіальних оболонках, тілах хребців і передній подовжній в'язці приводить спочатку до фіброзного, а потім і до кісткового анкілозу. Із-за фіброзу передньої подовжньої в'язки передня поверхня тіл хребців на рентгенограмах у бічній проекції виглядає сплюсненням. На краях фіброзних кілець формуються кісткові вирости — синдесмофіти, створюючи містки між тілами сусідніх хребців, при цьому хребет набуває вигляду бамбукової палиці. У деяких хворих уражуються міжхребетні диски з деструкцією тіл прилеглих хребців.

Медикаментозне лікування. При легкій формі захворювання застосовують НПЗЗ. Кортикостероїди при анкілозуючому спондиліті не застосовують. При неефективності НПЗЗ призначають сульфасалазин або метотрексат, зрідка — хлорохін, гидроксихлорохін або препарати золота.

Синдром Рейтера

Синдром Рейтера (Код МКХ-10 M02.3) - захворювання, що у типових випадках виявляється тріадою: артрит, кон'юнктивіт і неспецифічний уретрит. У відсутність одного з компонентів тріади говорять про неповну форму синдрому Рейтера. На синдром Рейтера хворіють переважно молоді чоловіки. У жінок, що страждають на це захворювання, майже в 100% випадків виявляється ген HLA-B27. Синдром Рейтера вперше був описаний як ускладнення кишкової інфекції. В даний час відомо, що його причиною може бути інфекція, викликана *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Chlamydia* spp. Проте у більшості випадків зв'язок між синдромом Рейтера і інфекцією встановити не вдається.

Клінічна картина

Уретрит зазвичай буває першим проявом захворювання і виникає за одну або декілька тижнів до появи інших симптомів. Характерні слизово-гнійні виділення з сечовипускального каналу, часто розвивається простатит, зрідка — геморагічний цистит. У посівах сечі бактерії не виявляються, у 20—40% хворих у сироватці виявляються антитіла до *Chlamydia spp.*

Кон'юнктивіт і передній увеїт зазвичай двобічні.

Артрит (зазвичай асиметричний) спочатку розвивається у тих суглобах, на які доводиться максимальне навантаження. Він може тривати від декількох тижнів до декількох місяців. Важкість ураження суглобів може бути різною — від незначної до вираженої деструкції. Найчастіше до патологічного процесу залучаються дрібні суглоби стопи, гомілковостопні і колінні суглоби, а також хребет. Більш ніж у половини хворих синдром Рейтера перебігає з ремісіями і загостреннями.

При рентгенографії виявляють асиметричний артрит дрібних суглобів, перш за все стопи. Характерні ерозії суглобових поверхонь (розвиваються не раніше чим через 2 міс. після появи артриту і подібні до таких при ревматоїдному артриті), потовщення окістя п'яти, плюсневих кісток і колінних суглобів. Інколи виявляють асиметричний сакроїлеїт.

Лабораторні дослідження. При дослідженні сечі виявляється лейкоцитурія, бактеріурія відсутня, при дослідженні крові — підвищення ШОЕ і лейкоцитоз. Синовіальна рідина може бути як прозорою, так і гнійною. Більшість хворих з синдромом Рейтера, що перебігає з ураженням хребта, — носії антигену HLA-B27.

Лікування. У першу чергу призначають НПЗЗ. Якщо НПЗЗ не ефективні, призначають сульфасалазин, при необхідності - хлорохін, гідроксихлорохін або метотрексат.

Псоріатичний артрит

Клінічна картина. Псоріатичний артрит розвивається у 5 - 7% хворих на псоріаз. Спостерігається ураження міжфалангових суглобів, яке передуює ураженню п'ясно-фалангових суглобів. Типове ураження нігтів у вигляді точкових поглиблень (симптом наперстка). Псоріатичний артрит зазвичай перебігає у вигляді моноартриту або асиметричного олігоартриту.

При рентгенографії виявляють обширні ерозії суглобових поверхонь, кісткові розростання; осифікацію передньої подовжньої в'язки хребта.

Класифікація псоріатичного артриту і спондиліту МКХ-10

- Псоріатична артропатія – M07;
- Дистальна міжфалангова псоріатична артропатія – M07.0;
- Псоріатичний спондиліт – M07.2.

Лабораторні дослідження. Автоантитіла при псоріатичному артриті відсутні. У частини хворих, особливо з ураженням хребта, є антиген HLA-B27.

Лікування при псоріатичному артриті таке ж, як при анкілозуючому спондиліті і синдромі Рейтера. Ефективність препаратів золота не доведена — навіть якщо захворювання схоже на ревматоїдний артрит. Є повідомлення про те, що при псоріатичному артриті препарати золота часто викликають токсидермію. Хлорохін і гідроксихлорохін застосовуються не часто, оскільки вони можуть викликати загострення шкірних проявів псоріазу. При неефективності інших лікарських засобів призначають метотрексат. Сульфасалазин ефективний при артриті, але не зменшує шкірні прояви псоріазу.

ВАСКУЛІТИ

Системні васкуліти — це захворювання, які характеризуються хронічним запаленням і деструкцією стінок кровоносних судин. Диференційна діагностика всіх системних васкулітів, про які йде мова у цьому розділі, ґрунтується головним чином на даних гістологічного дослідження. Зазвичай ці захворювання класифікують за калібром уражених судин.

Васкуліти з переважним ураженням крупних судин

Аортоартеріт (хвороба Такаясу) (Код МКХ-10 M31.4) - це рідкісне захворювання характеризується ураженням аорти і артерій, що відходять від неї і відсутністю пульсу. Може початися як у дитячому, так і в зрілому віці, велика частина хворих – жінки.

Патологічна анатомія. Уражуються аорта і артерії еластичного типу, що відходять від неї. Спочатку руйнується зовнішня еластична мембрана, потім відбувається некроз медії з тромбозами і рубцюванням, який приводить до стенозів і аневризм. Цьому сприяють також ураження *vasa vasorum* та інфаркти судинної стінки. У більшості хворих патологічний процес поширюється на дугу аорти та її гілки, у деяких хворих уражуються переважно черевна аорта, ниркові та брижові артерії, в інших — всі перераховані судини.

Клінічна картина. Характерний поступовий розвиток захворювання. На ранніх стадіях пульс збережений, провідні симптоми - за-

дишка, тахікардія і кашель - можуть приводити до помилкового діагнозу грипу або хронічної інфекції верхніх дихальних шляхів. Рідше ця стадія перебігає за типом гострого артеріїту, що характеризується болісністю при пальпації артерій. Інколи хвороба починається підгостро і супроводжується лихоманкою, пітливістю і нудотою, болісність при пальпації артерій виражена слабо або відсутня. Можливі загострення, що приводять до швидкого прогресу захворювання.

На пізніх стадіях захворювання з'являється ішемічний біль жувальних м'язів за типом «переміжної кульгавості», атрофія м'язів рук і жувальних м'язів, випадання волосся, виразки слизової оболонки носа і рота, непритомність. У середньому через 5 років прогресування припиняється, але у стінках артерій зберігаються рубцеві зміни, при аускультатії судин вислуховується шум.

Лабораторні дослідження. Специфічні лабораторні ознаки відсутні, при загостренні підвищується ШОЕ. Діагноз ставлять за даними фізикального дослідження, артеріографії, магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії. Біопсію не проводять, оскільки уражуються крупні артерії.

Лікування. Ефективність лікування кортикостероїдами тим вище, чим більш виражено запалення, тому їх краще призначати при загостренні захворювання. У деяких хворих ефективні імунодепресанти. Хворі вмирають унаслідок цереброваскулярних ускладнень.

Гігантоклітинний артеріїт і ревматична поліміалгія (Код МКХ-10 М31.5) зазвичай виникає у осіб старше 50 років (частіше 70 - 80 років).

Патологічна анатомія. При гігантоклітинному артеріїті уражаються в основному крупні і середні артерії еластичного і змішаного типів. Найчастіше – це гілки сонної артерії (у тому числі скроневої і очної артерії), рідше — брижові і ниркові артерії. Запалення починається в адвентиції, потім поширюється на всі оболонки судинної стінки, набряк приводить до сегментарного звуження просвіту і оклюзії артерії без тромбозів і аневризм. У клітинному інфільтраті виявляються гігантські клітини, проте для постановки діагнозу ця ознака необов'язкова. Ділянка звуження поступово рубцюється. При ревматичній поліміалгії судини зазвичай не змінені, у 20% хворих спостерігаються артрити суглобів кисті, променезап'ясткових і плечових суглобів.

Клінічна картина. Для гігантоклітинного артеріїту характерні припухлість, почервоніння і болісність при пальпації по ходу скроневої артерії, судинні шуми при аускультатії судин голови і шиї, зниження кровотоку по скроневої артерії. Інші типові симптоми — ішемічний біль жувальних м'язів за типом «переміжної кульгавості», атрофія

скроневих м'язів і м'язів язика, тривалий однобічний головний біль. У хворих гігантоклітинним артеріїтом відмічається скороминуща нечіткість зору, диплопія і біль в оці, у багатьох хворих розвивається необоротна сліпота.

Для ревматичної поліміалгії характерні лихоманка, нездужання, біль у м'язах плечового і тазового поясів. У деяких хворих гігантоклітинний артеріїт і ревматична поліміалгія спостерігаються одночасно.

Лабораторні дослідження. Характерне значне (більше 100 мм/год) підвищення ШОЕ. І для гігантоклітинного артеріїту, і для ревматичної поліміалгії типовою є нормохромна нормоцитарна анемія.

Імунологічні дослідження. Рівень імуноглобулінів у нормі, імунні комплекси відсутні.

РБТЛ. При гігантоклітинному артеріїті підвищена проліферативний відповідь лімфоцитів на антигени судинної стінки (наприклад, еластин) і скелетних м'язів.

При **біопсії** скроневої артерії виявляється сегментарний гранулематозний артеріїт, у клітинному інфільтраті часто присутні гігантські клітини, ділянки запалення перемежаються з незміненими ділянками судинної стінки. Зазвичай проводять біопсію потовщеної ділянки артерії. Якщо такий відсутній, резеціюють ділянку артерії завдовжки 4 см.

Лікування

Із-за високого ризику сліпоті при гігантоклітинному артеріїті якомога раніше призначають кортикостероїди у високих дозах. Хворим з типовою клінічною картиною гігантоклітинного артеріїту і високою ШОЕ обов'язково проводять біопсію скроневої артерії. При підтвердженні діагнозу призначають преднізон, 60 мг/добу всередину, до зникнення симптомів, після чого дозу поступово знижують до 10 мг/добу і нижче, а при загостренні збільшують не менше ніж до 10 мг/добу. Оскільки вірогідність загострення висока, хворий повинен застосовувати кортикостероїди принаймні протягом 2 років. При однобічній втраті зору кортикостероїди призначають негайно для збереження іншого ока. При двосторонній сліпоті вони застосовуються лише при загостреннях захворювання.

При ревматичній поліміалгії у відсутність гігантоклітинного артеріїту застосовують кортикостероїди у низьких дозах: преднізон, 10 мг/добу, зрідка 20 мг/добу всередину. При ізольованій ревматичній поліміалгії необхідне постійне спостереження за хворим, оскільки надалі у нього може розвинути гігантоклітинний артеріїт. Важкі порушення

зору розвиваються менш ніж у 5% хворих з ізольованою ревматичною поліміалгією. Середня тривалість лікування кортикостероїдами при ревматичній поліміалгії — 8 міс., інколи потрібний триваліший курс лікування (до 2 років).

Васкуліти з переважним ураженням дрібних і середніх судин

Вузликівий поліартеріїт (Код МКХ-10 М30.0) може початися в будь-якому віці, частіше — у 20—50 років.

Патологічна анатомія. Фібриноїдний некроз спочатку захоплює медію, а потім поширюється вогнищами на всі шари судинної стінки. Потім з'являються клітинні інфільтрати, в яких переважають нейтрофіли. У результаті патологічні зміни судин приводять до утворення стенозів і аневризм. При гістологічному дослідженні одночасно можуть виявлятися фібриноїдний некроз, клітинна інфільтрація, стенози і аневризми. Найчастіше уражуються нирки і серце, рідше – периферична нервова система, ШКТ, шкіра, ЦНС, печінка, селезінка, яєчка, надниркові залози і легені.

Клінічна картина. Захворювання зазвичай починається із загальних симптомів — лихоманки, стомлюваності, схуднення. Ураження серця може виявлятися стенокардією та інфарктом міокарду. При ураженні нирок спостерігаються протеїнурія і гематурія, у подальшому може розвинутися ХНН і артеріальна гіпертонія. Ураження ШКТ виявляються болем у животі, кровотечею, інфарктом кишечника. Часто спостерігаються міалгія, атрофія м'язів, ураження ЦНС, множинна мононейропатія і артрит. Вузликівий поліартеріїт у дітей характеризується наступними особливостями: ЦНС зазвичай не уражується, до патологічного процесу рідко залучаються судини шкіри, м'язів і нирок, зазвичай уражуються коронарні артерії з розвитком інфаркту міокарду.

Діагностичні критерії вузликового поліартеріїту

1. Втрата 4 кг маси тіла і більш з початку захворювання, не пов'язана з дотриманням дієти або іншими чинниками.
2. Сітчасте ліведо: комірчастий малюнок шкіри тулуба і кінцівок.
3. Біль або підвищена чутливість в яєчках, не пов'язана з інфекцією, травмою або іншими причинами.
4. Дифузна міалгія, м'язова слабкість, підвищена чутливість м'язів гомілок.
5. Мононейропатії або полінейропатія.
6. Артеріальна гіпертензія з діастолічним АТ > 90 мм рт. ст.
7. Підвищення рівня сечовини > 10 ммоль/л або креатиніну > 0,150 ммоль/л у крові, не пов'язане з дегідратацією або обструкцією.

8. Вірус гепатиту В. Наявність у сироватці крові поверхневого антигену вірусу гепатиту В або антитіл до нього.
9. Артеріографічні зміни. Виявлення на артеріограмі аневризм або оклюзії вісцелярних артерій, не пов'язаних з артеріосклерозом, фібромускулярною дисплазією або іншими запальними причинами.
10. Виявлення при біопсії дрібних або середніх артерій поліморфно-ядерних лейкоцитів.

За наявності не менше 3-х з перерахованих вище критеріїв можна поставити діагноз вузликowego поліартеріїту.

Лабораторні дослідження. Лабораторна діагностика заснована на даних гістологічного дослідження. У стінках судин виявляються імунні комплекси, що містять HBsAg, антитіла до нього і С3. Характерна ангіографічна ознака захворювання - аневризми судин середнього калібру. При дослідженні крові визначаються підвищення ШОЕ і анемія.

Імунологічні дослідження. В половини дорослих хворих знаходять HBsAg, проте етіологічна роль вірусу гепатиту В у розвитку захворювання не доведена. У хворих виявляються антитіла до цитоплазми нейтрофілів.

Лікування

1. Глюкокортикостероїди преднізолон 30 – 60 - 100 мг/добу до досягнення клінічного ефекту; підтримуюча доза 5 - 15 мг/добу; у хворих, резистентних до терапії, використовують пульс-терапію - 1000 мг в/в протягом 3 днів).
2. Цитостатики: азатиоприн 2 - 4 мг/кг/добу при всіх формах, окрім шкірної, підтримуюча доза 50 - 100 мг/добу; циклофосфан (у тому числі пульс-терапія при фульмінантному перебігу вузликowego поліартеріїту і швидкопрогресуючому гломерулонефриті). Найбільш доцільна поєднана терапія глюкокортикостероїдами і цитостатиками.
3. Еферентна терапія – плазмаферез
4. Антиагреганти і антикоагулянти: гепарин 5000 ОД 4 рази на добу підшкірно, пентоксифілін 300 - 600 мг/добу, дипіридамол 150-200 мг/добу, ксантинола никотинат 450 мг/добу протягом 30 - 40 днів
5. НПЗЗ: диклофенак 150 мг/добу
6. Амінохінолінові препарати (делагіл, плаквеніл).
7. Ангіопротектори: пармідин, починаючи з 0,25 г 3 рази на добу; при добрій переносимості дозу можна збільшити до 0,75 г 3 рази на день.

8. Симптоматичне лікування (лікування артеріальної гіпертензії, поліневриту, хронічної ниркової недостатності та ін.).

Поліартеріїт з ураженням легенів (синдром Черджа-Строса, Код МКХ-10 М30.0) зустрічається у людей різного віку і статі, частіше - страждаючих на atopічні захворюваннями.

Патологічна анатомія. Першими у патологічний процес залучаються артеріоли і венули, потім крупніші судини. Калібр уражених судин зазвичай менше, ніж при вузликовому періартеріїті. При гістологічному дослідженні виявляються ознаки однієї стадії патологічного процесу. Запалення починається в інтимі. Вже на ранніх стадіях захворювання виражена еозинофільна інфільтрація. Ураження венул може передувати ураженню артеріол, ураження артеріол інколи відсутнє. Патологічний процес захоплює ті ж органи, що при вузликовому періартеріїті, проте при синдромі Черджа-Строс на перший план виходить ураження легенів, інколи патологічний процес взагалі не зачіпає інші органи.

Клінічна картина. Захворювання зазвичай виявляється кашлем, нападами бронхіальної астми, еозинофілією, обмеженими затемненнями у легенях. Можливі симптоми, характерні для вузликового періартеріїту. Часто спостерігаються геморагічний висип і кропив'янка.

Лабораторні дослідження. Характерні висока ШОЕ і еозинофілія.

Імунологічні дослідження. Рівень IgE у сироватці часто підвищений.

Біопсія виявляє картину некротичного васкуліту дрібних судин з еозинофільними інфільтратами і гранулемами.

Лікування. Призначають глюкокортикоїди тривалим курсом. Відмінюють всі препарати, до яких сенсibilізовані хворі.

Гранулематоз Вегенера (Код МКХ-10 М31.3) може початися в будь-якому віці.

Патологічна анатомія. Спочатку уражуються дрібні артерії, артеріоли і венули. При біопсії виявляється картина некротичного гранулематозного васкуліту, причому в одному препараті одночасно можна спостерігати декілька стадій патологічного процесу (некроз, утворення гранулем, склероз). Типове ураження нирок, легких і додаткових пазух носа.

Клінічна картина. Ранні прояви захворювання — лихоманку і синусит — можна сплутати з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Через декілька тижнів або місяців з'являються симптоми ураження легенів і нирок. Поступово може приєднатися ураження периферичних нервів, ЦНС, суглобів, серця, очей, середнього вуха і шкіри.

Лабораторні дослідження. Відмічаються підвищення ШОЕ і лейкоцитоз. Типова анемія.

Імунологічні дослідження. Рівень IgA у сироватці може бути підвищений, а IgM — понижений. У половини хворих виявляють ревматоїдний чинник, в деяких — відкладення імуноглобулінів і С3 у клубочках. Більш ніж у 20% хворих виявляються антинуклеарні антитіла, що утрудняє диференційну діагностику ранніх стадій гранулематозу Вегенера і СЧВ. Серологічний маркер гранулематозу Вегенера — антитіла до протеази 3. Вони виявляються в 90% хворих. Титр цих антитіл залежить від активності захворювання.

Лікування. Ефективність кортикостероїдів низька. Вона значно зростає, якщо кортикостероїди поєднують з циклофосфамідом.

Васкуліт при ревматоїдному артриті (ревматоїдний васкуліт, Код МКХ-10 M05.2) Васкуліт спостерігається в 5% хворих на ревматоїдний артрит, зазвичай в тих, які не менше 10 років страждають важкою серопозитивною формою захворювання. Особливо часто васкуліт виникає при синдромі Фелті, для якого характерні ревматоїдний артрит, спленомегалія і лейкопенія.

Патологічна анатомія. Патологічний процес захоплює капіляри і артеріоли. Запалення, почавшись в адвентиції, приводить до фібриноїдного некрозу всієї судинної стінки. Клітинні інфільтрати, що складаються в основному з лімфоцитів, виявляються переважно у судинах шкіри, периферичної нервової системи і серозних оболонок.

Клінічна картина. Спостерігаються 1) геморагічний висип і виразки нижніх кінцівок, що повільно гояться; 2) асиметрична сенсорна і моторна нейропатія, невідчужлива лікуванню НПЗЗ; 3) перикардит, який може ускладнюватися гемоперикардом.

Лабораторні дослідження. Лабораторні дані, включаючи кріоглобулінемію і циркулюючі імунні комплекси, характерні для важкого серопозитивного ревматоїдного артрити.

Лікування. Васкуліт — одне з небагатьох показань до призначення високих доз кортикостероїдів при ревматоїдному артриті. Призначають кортикостероїди в/в і преднізон, 60 мг/добу всередину. Зрідка застосовують лише преднізон всередину. При поліпшенні дозу кортикостероїдів поступово знижують. В деяких випадках ефективні імунодепресанти.

Хвороба Кавасакі (слизово-шкірний лімфонулярний синдром, Код МКХ-10 M30.3) найчастіше зустрічається у дітей молодшого віку, хлопчики хворіють у 1,5 рази частіше, ніж дівчатка. Пік захворюваності доводиться на 1-й рік життя. Етіологія невідома. Можливо, патогенетичне значення мають антитіла до ендотелію.

Патологічна анатомія. В 70% хворих є фізикальні і електрокардіографічні ознаки ураження серця. Часто уражуються суглоби, нирки, ШКТ і ЦНС. У крупних судинах утворюються аневризми, найчастіше вони виявляються у коронарних артеріях. Летальність складає 1 - 2% , причиною смерті зазвичай буває тромбоз коронарних артерій. Смерть може настати і після одужання (опісля декілька тижнів і навіть років).

Клінічна картина. Захворювання починається гостро з появи наступних симптомів: 1) гектична лихоманка, що триває не менше 5 діб; 2) двобічний кон'юнктивіт; 3) ураження губ і слизової оболонки рота — сухість, тріщини і виражена гіперемія губ, гіпертрофія сосочків язика (суничний язик), розлита гіперемія слизової оболонки ротоглотки; 4) ураження дистальних відділів кінцівок - еритема долонь і підшов, набряк кистей і стоп, лущення шкіри, особливо на кінчиках пальців; 5) поліморфний висип; 6) гострий асептичний шийний лімфаденіт.

Інструментальна діагностика. При підозрінні на хворобу Кавасакі для виключення ураження серця проводять ретельні фізикальні та інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ) дослідження. При ураженні серця, особливо за наявності ЕхоКГ-ознак ураження коронарних артерій, проводять ангіографію коронарних артерій.

Лабораторні дослідження. Артеріїт при хворобі Кавасакі морфологічно не відрізняється від вузликового періартеріїту. Оскільки зміни часто обмежені коронарними артеріями, біопсія яких неможлива, діагноз хвороби Кавасакі засновується на даних фізикального дослідження, ЕКГ, ЕхоКГ та інколи ангіографії.

Лікування. У гострій стадії призначають аспірин, 100 мг/кг/добу всередину, курс лікування складає 2 міс. Ефективність цього препарату при хворобі Кавасакі індивідуальна. То ж стосується гепарину. Інколи ефективні кортикостероїди, проте слід пам'ятати, що вони можуть посилити ураження коронарних артерій. Раннє призначення високих доз нормального імуноглобуліну для в/в введення, 400 – 1000 мг/кг/добу протягом 4 діб, у поєднанні з аспірином зменшує ураження коронарних артерій і ризик летального результату. За хворим спостерігають протягом 6 міс. після одужання, оскільки у цей період зберігається небезпека тромбозу коронарних артерій. Зміни на ЕКГ, характерні для гострої фази захворювання, згодом зникають.

Хвороба Бехчета (Код МКХ-10 М35.2)

Клінічна картина

1) Виділяють три класичні ознаки хвороби Бехчета: а) рецидивуючі, чітко відмежовані, болісні виразки слизової оболонки рота; б) виразки зовнішніх статевих органів; в) передній увеїт.

2) Можливі також наступні симптоми: а) ураження шкіри - вузлувата еритема, висип папульозної пустули, поява пустул у місцях травм. б) Ураження очей — кон'юнктивіт, кератит, тромбофлебіт судин сітківки, атрофія зорового нерва. в) Артрит крупних суглобів. Характерний випіт у порожнину суглоба і набряк навколосуглобових тканин, деструкція суглобових поверхонь і деформація суглоба відсутня. Зазвичай уражуються колінні суглоби. Дрібні суглоби кистей і стоп до патологічного процесу не залучаються. г) Виразки тонкої і товстої кишки. д) Васкуліти, у тому числі тромбофлебіт підшкірних і глибоких вен, тромбози і аневризми крупних артерій. е) Ураження ЦНС — менінгіт, мієліт, енцефалопатія. ж) Множинні обмежені затемнення у легенях. з) Лихоманка.

Лабораторні дослідження. Лабораторні ознаки такі ж, як при інших васкулітах. Виявляються підвищення ШОЕ і рівня С-реактивного білка, анемія.

Імунологічні дослідження. Поліклональна гіпергаммаглобулінемія, циркулюючі імунні комплекси, у деяких хворих виявляються антитіла до клітин слизової оболонки рота, у 25% — кріоглобуліни.

При загостренні у мазках крові виявляються розетки, що складаються з нейтрофілів, оточених тромбоцитами.

Ревматоїдний чинник і антинуклеарні антитіла відсутні.

При хворобі Бехчета часто виявляють антиген HLA-B5.

Лікування. Якщо немає ураження внутрішніх органів, призначають колхіцин. Доза для дорослих і дітей старшого віку — 0,6 мг всередину 2 рази на добу. Інколи застосовують кортикостероїди коротким курсом. При ураженні внутрішніх органів під час загострення призначають кортикостероїди і імунодепресанти. Не зважаючи на лікування, захворювання часто прогресує. Слід уникати процедур, пов'язаних з травматизацією шкіри, зокрема ін'єкцій.

Рецидивуючий поліхондрит (Код МКХ-10 M94.1) - рідке захворювання, що вражує перш за все хрящі. Починається зазвичай у середньому віці, чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою.

Патологічна анатомія. Характерна інфільтрація хряща лімфоцитами, макрофагами і фібробластами з подальшою деструкцією і заміщенням сполучною тканиною.

Клінічна картина. Рецидивуючий поліхондрит — хронічне захворювання, що перебігає із загостреннями і ремісіями. Ураження зазвичай осередкове, асиметричне. Швидкість руйнування хрящів може бути різною. До патологічного процесу залучаються наступні хрящі: вушних раковин, носа, суглобів, трахеї, гортані, зовнішнього слухового проходу, реброві хрящі. У хворих спостерігається кон'юнктивіт, епісклерит і туговухість, вестибулярне запаморочення і аортальна недостатність.

Найчастіша причина смерті — дихальна недостатність унаслідок гострого звуження просвіту трахеї або інфекційних ускладнень. У диференційній діагностиці необхідно враховувати, що ураження хрящів вушних раковин зрідка спостерігається при СЧВ.

Лабораторні дослідження. Лабораторні ознаки неспецифічні: підвищуються ШОЕ і рівень імуноглобулінів, відмічається легка або помірна анемія. Інколи виявляється ревматоїдний чинник.

Лікування. При загостренні всім хворим призначають преднізолон, 60 мг/добу всередину, після стихання загострення дозу знижують до підтримуючої, 10 мг/добу. Деяким хворим преднізон доводиться призначати протягом декількох років. Єдиний ефективний метод лікування при аортальній недостатності — протезування аортального клапана.

ВАСКУЛІТИ З УРАЖЕННЯМ ДРІБНИХ СУДИН

Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна-Геноха, Код МКХ-10 D69) найчастіше розвивається на 3-му році життя. Після 50 років захворювання починається у край рідко.

Патологічна анатомія. Уражуються в основному капіляри. Характерні нейтрофільна інфільтрація, крововиливи і тромбози. Описані зміни спостерігаються, перш за все у шкірі, нирках, суглобах і ШКТ.

Клінічна картина. Характерні геморагічний висип, кропив'янка, лихоманка, артралгія і артрит. Частіше і найважче уражується шкіра нижніх кінцівок. Часті скарги на біль у животі. Інколи відмічаються гематурія і протеїнурія, у деяких хворих розвивається артеріальна гіпертонія. Найчастіше загострення буває єдиним у житті і захворювання минає безслідно, рідше протягом життя виникають ще 2 – 3 загострення. Друге загострення виникає, як правило, протягом 2 років після першого і незрідка виявляється лише геморагічним висипом. ХНН спостерігається рідко.

Імунологічні дослідження. Не зважаючи на запалення, гемолітична активність комплементу у нормі. Рівень IgA у сироватці підвищений, виявляються антинуклеарні антитіла у низькому титрі. При імуногістологічному дослідженні виявляють відкладення IgA у шкірі та ниркових клубочках.

Лікування зазвичай симптоматичне. При ураженні внутрішніх органів, особливо ШКТ, можуть бути ефективні кортикостероїди.

Есенціальна кріоглобулінемія (Код МКХ-10 D89.1)

Патологічна анатомія. При біопсії шкіри виявляють лейкокласичний васкуліт. Методом імунофлюоресценції в уражених ділянках

шкіри і нирках виявляються відкладення імуноглобулінів і комплекменту.

Клінічна картина. Характерні слабкість, стомлюваність, лихоманка, геморагічний висип, артралгія, ураження ЦНС. За своїми проявами захворювання часто нагадує геморагічний васкуліт і СЧВ. У багатьох хворих розвивається гломерулонефрит, який може стати причиною ХНН.

Імунологічні дослідження. У крові виявляються змішані кріоглобуліни, що містять моноклональні IgM і поліклональні IgG, причому IgM часто є ревматоїдним чинником. Рівень комплекменту в сироватці може бути понижений. У складі кріопреципітатів інколи виявляються антигени до вірусів гепатитів В і С, а також антигени *Coccidioides immitis*. Кріоглобулінемія відрізняє це захворювання від геморагічного васкуліту. На відміну від СЧВ, при змішаній кріоглобулінемії відсутні антитіла до дволанцюжкової ДНК і відкладення імуноглобулінів на межі дерми і епідермісу.

Лікування. Зазвичай ефективні кортикостероїди. При важкому ураженні нирок прогноз найменш сприятливий. При прогресуванні ХНН призначають імунодепресанти. У деяких хворих ефективні інтерферон-альфа і плазмаферез.

Уртикарний васкуліт

Патологічна анатомія. При біопсії шкіри виявляється лейкоцитарний васкуліт, при біопсії нирок — слабо виражені ознаки гломерулонефриту з відкладеннями імуноглобулінів і комплекменту в базальній мембрані клубочків.

Клінічна картина. Захворювання перебігає з періодичними заостреннями, для яких характерні кропив'янка, артрит, біль у животі. Можливе ураження нирок, яке, проте, не наводить до ХНН.

Лабораторні дослідження. Характерні зниження гемолітичної активності комплекменту в сироватці, підвищення ШОЕ і лейкоцитоз. Антинуклеарні антитіла відсутні.

Лікування. Зазвичай ефективні кортикостероїди.

Інші автоімунні хвороби

Періодична хвороба - захворювання, що успадковується за автосомно-рецесивним типом. Зазвичай зустрічається у вихідців з Середземномор'я: турок, вірмен, арабів, євреїв.

Клінічна картина. Захворювання зазвичай виникає у дітей або підлітків і характеризується періодичними нападами тривалістю від 4 днів до декількох місяців. Під час нападу спостерігаються лихоманка,

сильний біль у животі і грудях. Біль у животі може бути дуже інтенсивним, що вимагає виключення гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Суглобовий синдром (артралгія і артрити) на відміну від останніх проявів захворювання незрідка зберігається і у період між нападами.

Лабораторні дослідження поза нападом не виявляють відхилень від норми, під час нападу спостерігається лейкоцитоз, підвищення ШОЕ і рівня фібриногену.

Лікування. Кортикостероїди не призначають. Колхіцин, 0,6 мг всередину 2 – 3 рази в добу, в більшості випадків попереджає напади або значно ослабляє їх, під час нападу він неефективний. При болю у животі наркотичні анальгетики не застосовують, слід уникати і діагностичної лапаротомії. Сама по собі періодична хвороба не впливає на тривалість життя, проте при ній часто розвивається амілоїдоз — захворювання на сьогодні невиліковне. За деякими даними, довічний прийом колхіцину знижує ризик амілоїдозу.

Ревматична лихоманка – постінфекційне ускладнення А-стрептококового фарингіту (ангіни) у схильних осіб у зв'язку з розвитком автоімунної відповіді на епітопи стрептококу і перехресної реактивності з схожими епітопами тканин людини (у шкірі, суглобах, серці та мозку).

Етіологія і патогенез Ревматизм розвивається після інфекції, викликаной β-гемолітичним стрептококом групи А, характеризується ураженням різних органів, в першу чергу серця, суглобів, ЦНС, шкіри і підшкірної клітковини.

Передумови виникнення: переохолодження, молодий вік, спадковість. Встановлений полігенний тип успадкування. Показаний зв'язок захворювання з успадкуванням певних варіантів гаптоглобіну, алоантигену В-лімфоцитів. Виявлений взаємозв'язок з антигенами HLA A11, B35, DR5, DR7. При ураженні клапанів серця підвищена частота носійства HLA A3, при ураженні клапана аорти - B15.

Стрептокок виробляє речовини, з вираженою кардіотоксичною дією, які здатні пригнічувати фагоцитоз, ушкоджувати лізосомальні мембрани, основну речовину сполучної тканини: М-протеїн, пептидоглікан, стрептолізін-0 і S, гіалуронідазу, стрептокіназу, дезоксирибонуклеазу та ін. Існує певний імунологічний взаємозв'язок між антигенами стрептококу і тканинами міокарду. Токсини стрептококу викликають розвиток запалення у сполучній тканині серцево-судинної системи; наявність антигенної спільності між стрептококом і серцем приводить до включення автоімунного механізму – появи автоантитіл до міокарду,

антигенних компонентів сполучної тканини – структурних глікопротеїдів, протеогліканів, антифосфоліпідних антитіл, формуванню імунних комплексів і збільшенню запалення.

Гуморальні і клітинні імунологічні порушення при ревматизмі виражаються у підвищенні титрів антистрептолізину-0 (АСЛ-0), антистрептогіалуронідази (АСГ), антистрептокінази (АСК), дисімуноглобулінемії, зростанні процентної і абсолютної кількості В-лімфоцитів при зниженні процентної і абсолютної кількості Т-лімфоцитів.

Імунний запальний процес викликає дезорганізацію сполучної тканини (перш за все у серцево-судинній системі), що перебігає у формі послідовних стадій:

1. *Мукоїдне набрякання* (оборотний патологічний процес, який полягає у розволокненні сполучної тканини); у основі цієї стадії лежить деполімеризація основної речовини сполучної тканини з накопиченням переважно кислих мукополісахаридів.
2. *Фібриноідний некроз* (необоротний процес, який проявляється дезорганізацією колагенових волокон, набряканням їх, відкладенням фібриноїду, розпадом колагену).
3. *Формування специфічних ревматичних гранул* довкола вогнищ фібриноїдного некрозу (Ашоф-Талалаєвські гранулеми); гранулема представлена великими базофільними гістіоцитами, лімфоцитами, міоцитами та іншими клітинами. Справжня ревматична гранулема локалізується лише у серці.
4. *Стадія склерозу* – результат гранулематозного запалення. Ревматичний процес проходить вказаний цикл впродовж 6 міс.

Клінічна картина Ревматичній атаці (першій або повторній) завжди передують інфекція, викликана *Streptococcus pyogenes* (зазвичай фарингіт або ангіна).

У типових випадках ревматизм, особливо при першій атаці, починається у шкільному і підлітковому віці через 1 - 2 тижні після перенесеної гострої або загострення хронічної стрептококової інфекції (ангіни, фарингіту). Потім хвороба вступає у «латентний» період (тривалістю від 1 до 3 тижнів), що характеризується безсимптомним ходом або легким нездужанням, артралгіями, інколи субфебрильною температурою тіла. У цьому ж періоді можливе збільшення ШОЕ, зростання титрів АСЛ-0, антистрептокінази, антистрептогіалуронідази.

Другий період хвороби характеризується вираженою клінічною картиною, виявляється кардитом, поліартритом, іншими симптомами і змінами лабораторних показників.

Лабораторні дані:

Загальний аналіз крові: збільшення ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво.

Біохімічний аналіз крові: диспротеїнемія – збільшення рівня альфа-2 і гамма-глобулінів, серомукоїду, сілової кислоти, фібрину, гаптоглобуліну, АСАТ.

Імунологічні зрушення: зниження вмісту Т-лімфоцитів, особливо за рахунок Т-супресорів, підвищення рівнів Ig M, G, A, E, поява ЦІК.

Антистрептококові антитіла: зростання титрів антистрептокінази вище 1:300, антистрептогіалуронідази вище 1:600, антистрептолізину-0 вище 1:250.

Для постановки діагнозу ревматизму використовують модифіковані критерії Джонса (опубліковані Американською кардіологічною асоціацією у 1992 р.):

1. Великі критерії Джонса: кардит, поліартрит, хорея, підшкірні вузлики, кільцеподібна еритема.

2. Малі критерії Джонса: лихоманка, артралгія, подовження інтервалу PQ, підвищення ШОЕ і рівня С-реактивного білку, ревматична атака в анамнезі.

Діагноз ревматизму ставлять за наявності:

1. Два великі критерії + ознака попередньої стрептококової інфекції;

2. Один великий критерій + два малі критерії + ознака попередньої стрептококової інфекції.

Обов'язково проводять посів матеріалу, що відокремлюється із зіву, визначають титр антистрептококових антитіл і уточнюють, чи передувала захворюванню стрептококова інфекція, наприклад скарлатина. Це додатково підтверджує діагноз, поставлений на підставі клінічної картини.

Класифікація ревматизму МКХ-10

- Ревматична лихоманка без згадки про залучення серця - I00;
- Ревматична лихоманка із залученням серця - I01;
- Гострий ревматичний перикардит - I01.0;
- Гострий ревматичний ендокардит - I01.1;
- Гострий ревматичний міокардит - I01.2;
- Інші гострі ревматичні хвороби серця - I01.8;
- Гостра ревматична хвороба серця неуточнена - I01.9;
- Ревматична хорея - I02;
- Ревматична хорея із залученням серця - I02.0;
- Ревматична хорея без залучення серця - I02.9.

Лікування. Ліквідація джерела інфекції. Призначають бензатинбензилпеніцилін, 0,6 - 1,2 млн Од в/м однократно, при алергії до пеніцилінів — еритроміцин, 250 мг всередину 4 рази на добу протягом 10 діб.

При лихоманці і артриті застосовують аспірин. При ревматизмі він надає лише симптоматичну дію і не впливає на перебіг захворювання. Аспірин призначають у дозі 5 - 8 г/добу всередину в 4 - 6 прийомів (дітям 60 - 120 мг/кг/добу всередину в 4 - 6 прийомів) до стихання загострення (зазвичай протягом 6 - 12 тижнів). При підборі дози орієнтуються на ефективність препарату і концентрацію саліцилату в сироватці (вона повинна складати 20 - 30 мг%).

Кортикостероїди показані при кардиті. Призначають преднізон, 40 - 60 мг/добу всередину (дітям - 2 мг/кг/добу всередину) протягом 4 - 6 тижнів, потім дозу поступово знижують до повної відміни препарату.

При серцевій недостатності — діуретики і серцеві глікозиди.

Профілактика. При ревматизмі показана довічна профілактика рецидивів стрептококової інфекції. Вона абсолютно показана в групах ризику: військовослужбовці, працівники охорони здоров'я, особи, що часто контактують з дітьми. Призначають біцилін-6, 1,2 млн Од в/м 1 раз на місяць.

Лаймська хвороба

Етіологія. Збудник лаймської хвороби — *Borrelia burgdorferi*, переносниками якого служать кліщі: у північно-східних штатах і на півночі центральної частини США це *Ixodes dammini*, у західних штатах — *Ixodes pacificus*. Третина хворих — діти і підлітки.

Клінічна картина Через 1 - 8 тижнів після укусу кліща з'являється хронічна мігруюча еритема. Підтвердити факт укусу кліща або виявити хронічну мігруючу еритему вдається лише у 20 - 30% хворих. Можуть спостерігатися загальні симптоми — нездужання, лихоманка, збільшення лімфовузлів, міалгія і артралгія. Ураження суглобів: гострий та хронічний артрит, ерозії суглобових поверхонь переважно крупних суглобів. Пізні ускладнення: міокардит, менінгізм і ураження черепних нервів. Нездужання і когнітивні порушення можуть зберігатися тривало.

Лабораторні дослідження. Характерне підвищення ШОЕ, при дослідженні синовіальної рідини виявляється велика кількість лейкоцитів. У посівах крові збудник виявляється рідко.

Імунологічні дослідження експрес-діагностика заснована на визначенні титру антитіл до *Borrelia burgdorferi* за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (на ранніх стадіях визначають IgM, на пізніх - IgG). Для діагностики ураження ЦНС визначають титр антитіл у спинномозковій рідині.

Лікування. Доксициклін, 100 мг всередину 2 рази на добу, або амоксицилін, 500 мг всередину 3 рази на добу, або еритроміцин, 250 мг всередину 4 рази на добу або цефтриаксон, 2 г/добу в/в. Тривалість лікування - від 10 діб до 3 тижнів. Дітям з масою тіла більше 40 кг препарати призначаються у тих же дозах. Для дітей, які важать менше 40 кг, дози розраховують по масі тіла.

При артриті додатково призначають пробенецид, 500 мг всередину 4 рази на добу протягом 30 діб.

Гематологічні автоімунні захворювання

Найбільше значення у патогенезі й діагностиці цих захворювань мають IgG, IgM-антитіла і негайні реакції 2-го (цитотоксичні) і 3-го (імунокомплексні) типів.

Автоімунні гемолітичні анемії

Етіологія і патогенез. Автоімунна гемолітична анемія обумовлена появою антиеритроцитарних антитіл, які здатні руйнувати еритроцити, приводячи до розвитку анемії. Залежно від температурних характеристик активності антитіл виділяють дві групи автоімунних гемолітичних анемії. При холодовій формі анемії активність зв'язування антитіл з еритроцитами зростає при пониженні температури, при тепловій формі антитіла (на аглютиніни) активніше зв'язуються при температурі 37°C.

Клінічна картина. Основний клінічний прояв — це анемія з чергуванням загострень і ремісій, в основі якої лежать аглютинація і лізис еритроцитів, що відбуваються переважно в селезінці. Причиною цього процесу служать протиеритроцитарні автоантитіла, що зв'язуються з антигенами еритроцитів і активують комплемент. Теплові IgG-антитіла з'єднуються з різними антигенами при 37°C. Холодові антитіла можуть бути причиною автоімунної агресії та «хвороби холодкових антитіл», яка частіше виникає у літньому віці, при цьому гемолітичний криз починається після переохолодження тіла. Холодові автогенні аглютиніни виявляють у титрі від 1:14 до 1:224. Алергічні анемії обумовлені антитілами проти гаптенів – алергенів, що сорбовані еритроцитами.

Класифікація автоімунних гемолітичних анемії

1. Автоімунні гемолітичні анемії, що викликаються холодковими антитілами:
 - *хвороби холодкових аглютинінів:* ідіопатичні; вторинні (лімфопроліферативні захворювання, інфекційні захворювання (*Mycoplasma pneumoniae*), інфекційний мононуклеоз, інші віруси);

- пароксизмальна холодова гемоглобінурія: ідіопатична; вторинна (сифіліс, паротит, кір, інші віруси).
- 2. Автоімунні гемолітичні анемії, що викликаються тепловими антитілами: ідіопатичні; вторинні (лімфопроліферативні захворювання; інші малігнізуючі захворювання; автоімунні захворювання; вірусні інфекції; імунодефіцитні стани (СНІД)); лікарсько-індукована (лікарсько-адсорбційний тип (пеніцилін); неоантигенний або імунокомплексний тип (хінін, ізоніазид, фенацетин); автоімунний тип (метилдофа).
- 3. Автоімунні гемолітичні анемії, що викликаються холодowymi і тепловими антитілами (змішані).

Класифікація автоімунних гемолітичних анемії МКХ-10

- Медикаментозна автоімунна гемолітична анемія - D59.0;
- Інші автоімунні гемолітичні анемії - D59.1.

Автоімунні гемолітичні анемії, що викликаються холодowymi антитілами, періодично супроводжуються внутрішньосудинним (з активацією комплементу) і позасудинним гемолізом та оклюзією судин мікроциркуляції. Позасудинний гемоліз супроводжується переважним руйнуванням еритроцитів у печінці. В даний час вивчено два типи цієї хвороби.

Пряма проба Кумбса — антиглобуліновий тест (аглотинація у гелі), за допомогою якого визначають антитіла класу IgG і С3-компонент комплементу на поверхні еритроцитів. Позитивна пряма проба Кумбса вказує на наявність у хворого гемолітичної анемії. Приблизно у 10 % хворих є антитіла або компонент комплементу на мембрані еритроцитів, які не вдається визначити прямою пробю Кумбса. Тому хворі при підозрі на це захворювання повинні отримувати лікування як при автоімунній гемолітичній анемії. При пароксизмальній холодовій гемоглобінурії пряма проба Кумбса негативна.

Непряма проба Кумбса — непрямий антиглобуліновий тест дозволяє виявити атипіві антитіла у крові, у тому числі аллоантитіла, до чужих антигенів еритроцитів. Своєю назву — непряма — отримала внаслідок того, що реакція проходить у два етапи. Спочатку сироватка крові хворого, що містить неповні антитіла, взаємодіє з доданим антиген-діагностикумом без видимих проявів. На другому етапі внесена антиглобулінова сироватка взаємодіє з неповними антитілами, адсорбованими на антигені, з появою видимого осаду. Переливання еритроцитів або вагітність — найбільш часті причини утворення антиеритроцитарних антитіл, наприклад при резус-конфлікті у крові резус-негативної

матері, вагітній резус-позитивним плодом.

Автоімунні тромбоцитопенії

У патогенезі ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури і алергічних тромбоцитопенії, індукованих ліками, велику роль грають автоімунні реакції. У крові виявляються антитіла проти тромбоцитів і їх глікопротеїнів, виявляється сенсibiliзація лімфоцитів у тесті пригнічення міграції, а також підвищення ЦІК.

Класифікація тромбоцитопеній МКХ-10

- Пурпура та інші геморагічні стани - D69;
- Алергічна пурпура - D69.0;
- Якісні дефекти тромбоцитів - D69.1;
- Інша нетромбоцитопенічна пурпура - D69.2;
- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура - D69.3;
- Інші первинні тромбоцитопенії - D69.4;
- Вторинна тромбоцитопенія - D69.5;
- Тромбоцитопенія неуточнена - D69.6.

Автоімунний агранулоцитоз (Код МКХ-10 D70) і лейкопенія. Характерним симптомом є повна або майже повна відсутність в крові гранулоцитів (не вище $0,75 \times 10^9$ /л). Може бути два варіанти імунного агранулоцитозу: екзогенний (гаптенний) і ендogenousний.

Перший обумовлений прийомом ліків і по суті є проявом лікарської алергії. Антитіла, зв'язуючись з ліками, фіксованими на поверхні гранулоцитів, залучають до реакції комплемент, який їх і ушкоджує. При ендogenousному (істинно автоімунному) агранулоцитозі IgG- або IgM- автоантитіла направлені проти антигенів мембран гранулоцитів або лише нейтрофілів. Як ускладнення ендogenousний агранулоцитоз спостерігається при системних захворюваннях сполучної тканини.

Одним з поєднань нейтропенії і ревматоїдного артриту (РА) є синдром Фелті, при якому у хворих спостерігається нейтропенія, РА, спленомегалія. Автоантитіла до цитоплазматичних антигенів нейтрофілів зустрічаються при багатьох автоімунних захворюваннях. При синдромі Вегенера вони направлені проти серін-протеїнази азурофільних гранул; при РА, холангіті — проти лактоферину; при ідіопатичному гломерулонефриті, СЧВ, васкулітах — проти мієлопероксидази. Клінічною ознакою нейтропенії є інфекції, спленомегалія.

Автоімунні лімфоцитопенії зустрічаються як ускладнення вірусних і інших захворювань.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

- 11. Які імунокомпетентні клітини приймають участь у формуванні автоімунного процесу?**
- A. Нормальні автореактивні Т-лімфоцити.
 - B. Автореактивні В-лімфоцити.
 - C. Автореактивні Т-індуктори.
 - D. Автореактивні Т-хелпери.
 - E. Т-супресори.
 - F. Природні кілери.
- 12. Які фактори можуть обумовити активізацію Т-індукторів та служити пусковим механізмом розвитку автоімунного процесу?**
- A. З'явлення нових детермінант у макромолекулах у результаті аномальної модифікації власної тканини
 - B. З'явлення в організмі екзоалергенів, які мають перехресні антигенні детермінанти з тканинами власного організму.
 - C. Утворення комплексного автоантигену, який складається з власних макромолекул і антигенних детермінант вірусу.
 - D. Утворення комплексного автоантигену при з'єднанні власних макромолекул з антигенними детермінантами ліків.
 - E. Появлення антитіл до мікроорганізмів, які мають загальні з молекулами детермінанти.
 - F. Жоден з перерахованих факторів.
- 13. Які імунокомпетентні клітини та фактори можуть приймати участь у розвитку автоімунної патології?**
- A. Тільки автореактивні Т- і В-лімфоцити.
 - B. Тільки Т-супресори.
 - C. Тільки білки системи комплементу.
 - D. Тільки цитотоксичні Т-лімфоцити, імунні комплекти.
 - E. Тільки лімфоцитотоксичні чинники.
 - F. Тільки природні кілери.

14. Автоантітіла до клітин тканини щитовидної залози можуть приводити до:

- A. Автоантітіла не впливають на тканини щитовидної залози.
- B. Тільки до руйнування тканини щитовидної залози та зниження її функції.
- C. Тільки до стимуляції функції щитовидної залози.

15. Які захворювання обумовлені впливом імунних комплексів?

- A. Склеродермія.
- B. Системний червоний вовчак.
- C. Ревматоїдний артрит.
- D. Тиреоїдит Хасимото.
- E. Всі перераховані захворювання.

16. Які типи імунних реакцій частіше всього лежать в основі розвитку автоімунного процесу?

- A. Реагіновий тип.
- B. Цитотоксичні імунні реакції.
- C. Реакції імунних комплексів.
- D. Клітинні реакції.
- E. Автосенсибілізація, яка обумовлена антитілами
- F. Жодне з перерахованого.

17. Які препарати застосовуються при протизапальній терапії автоімунних захворювань?

- A. Стероїди.
- B. Саліцилати, індометацин, фенілбутазон.
- C. Фенопрофен, ібупрофен.
- D. Пеніциламін, солі золота, хлороквін.
- E. Жодне з перерахованого.

18. Які з нижче перерахованих препаратів, що мають імунодепресивні властивості, використовуються для лікування автоімунних захворювань?
- A. Циклоспорін А.
 - B. Азатиопрін.
 - C. Циклофосфамід.
 - D. Метотрексат.
 - E. Жодне з перерахованого.
19. При яких автоімунних захворюваннях методом вибору є імунодепресивна терапія?
- A. Автоімунній увеїт.
 - B. Хвороба Безеда.
 - C. Інсулінозалежний діабет.
 - D. Системний червоний вовчак.
 - E. Ревматоїдний артрит.
 - F. Жодне з перерахованого.
20. Хвора, 12 років, скаржиться на швидкі, розмахисті, мимовільні рухи м'язів обличчя і кінцівок. З анамнезу відомо, що дівчинка часто хворіє на ангіни, періодично скаржиться на болі у суглобах. Об'єктивно: астенична, емоційно лабільна. АТ - 100/70 мм рт.ст. Поступово з'явилися хореїчні гіперкінези, зниження м'язового тонусу. У крові – антистрептолізин-0 290 ОД., антигіалуронідаза 380 ОД., церулоплазмін - 0,27 г/л, мідь сироватки - 0,0030 г/л. Проба Манту - 1 мм. Яка найбільш можлива причина вказаної симптоматики?
- A. Ревматизм
 - B. Гепато-церебральна дистрофія
 - C. Невроз
 - D. Туберкульоз
 - E. Вегето-судинна дистонія

Вірні відповіді на питання:

11 ABCDE, 12 ABCDE, 13 ABCDE, 14 BC, 15 BC, 16 ABCDE, 17 ABCD, 18 ABCD, 19 ABDE, 20 A.

ТЕМА 13.

**ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ, АЛЕРГОТЕРАПІЇ
ТА АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ**

Актуальність теми. Клінічна алергологія посідає значне місце у сучасній медичній науці та у практичній охороні здоров'я. Актуальність її вивчення обумовлена такими факторами:

- виявленню захворювань, що пов'язані з ураженням імунної системи у вигляді її надмірної, патологічно зміненої активності та порушень регуляторних механізмів, з якими зустрічаються фахівці з різних галузей медицини, зокрема лікарі загальної практики;
- значним ростом розповсюдженості алергічних хвороб серед населення й перш за все, серед осіб молодого віку;
- неухильним підвищенням кількості хворих молодого віку на бронхіальну астму, захворювання, що потребує проведення специфічної імунодіагностики для виявлення причинних алергенів та специфічної імунотерапії, а також постійних терапевтичних зусиль для контролю його перебігу з метою попередження виникнення та полегшення загострень та ускладнень, зменшення випадків інвалідизації хворих;
- розширенням методичних можливостей клінічної алергології щодо ранньої діагностики, лікування та профілактики алергопатології у молодому віці з метою покращення якості життя;
- впровадження алергологічних тестів і методів імунологічного дослідження, які сприяють якійсь та ранній діагностиці захворювань, контролю ефективності їх лікування;

У зв'язку з викладеним стає очевидним, що роль клінічної алергології як науки на сучасному етапі дуже важлива, а необхідність у фахівців з клінічної алергології постійно зростає.

Загальна мета: оволодіння принципами клінічних методів обстеження (збір алергологічного анамнезу, виявлення симптомів і синдромів алергопатології), лабораторними методами дослідження алергічного процесу, уміння виявляти основні чинники формування алергії, знання основ алерготерапії та алергопрофілактики.

Конкретні цілі:

1. Знання особливостей алергологічного анамнезу при різних видах алергопатології.
2. Проводити фізикальне обстеження пацієнтів з алергічними захворюваннями.

3. Визначати етіологічні (групи алергенів) і патогенетичні (типи імунних реакцій) чинники алергологічних захворювань.
4. Використання клінічних і лабораторних методів оцінки імунної системи при алергозах.
5. Методики специфічної імунодіагностики при atopічних захворюваннях.
6. Методики специфічної імунотерапії atopічних захворювань.
7. Комплексна терапія алергічних захворювань.
8. Оволодіння методами алергопрофілактики.

Початковий рівень знань – умінь:

1. Уміння збирати алергологічний анамнез.
2. Знання основних симптомів і синдромів алергічних захворювань.
3. Розуміння основних зрушень показників аналізу крові клінічного при алергологічному процесі.
4. Знання рівнів загального і специфічних імуноглобулінів Е у нормі і при алергічних захворюваннях.
5. Поняття результатів оцінки проведення методик специфічної імунодіагностики (аплікаційний тест, прік-тест, скарифікаційний тест).
6. Знання основних протиалергічних препаратів.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Які речовини можуть бути гаптенами?
 - А. Деякі препарати
 - В. Прості хімічні речовини
 - С. Білки
2. Що утвориться після з'єднання гаптenu з білками крові та клітин?
 - А. Антиген
 - В. Антитіло
3. Які з перерахованих реакцій відносяться до реакцій реагінового типу?
 - А. Алергічні реакції імунокомплексного типу
 - В. Алергічні реакції уповільненого типу
 - С. Реакції типу Артюса-Сахарова
 - Д. Реакції цитотоксичного типу
 - Е. Алергічні реакції негайного (анафілактичного) типу

4. На протязі якого часу розвивається реакція негайного типу?
- A. 1-2 хв
 - B. 5-30 хв
 - C. 50-90 хв
 - D. До 10-12 годин
 - E. До 24-72 години
5. На протязі якого часу звичайно розвивається реакція гіперчутливості уповільненого типу?
- A. 1-2 хв
 - B. 5-20 хв
 - C. 10-12 годин
 - D. 24-72 години
6. Яким клітинам належить основне значення у розвитку патохімічної стадії алергії реакінового типу?
- A. Базофілам
 - B. Опасистим клітинам
 - C. Т-лімфоцитам
7. Щорічно, у період цвітіння амброзії, у хворого 18 років з'являється нежить, слезотеча, світлобоязнь, слабкість, головний біль. Напади чхання рідким носовим секретом чергуються з нападами майже повного закладання носу. Одночасно спостерігається сильне свербіння у ділянці носа і носоглотки, порушення нюху. Найбільш вірогідний діагноз?
- A. Хронічний риносинусит
 - B. Поліноз
 - C. Вазомоторний риніт
 - D. Гострий гайморит
 - E. Гостре респіраторне захворювання
8. Зазначте алергени, спроможні викликати розвиток цілорічного алергічного риніту:
- A. Домашній і виробничий пил
 - B. Епідерміс і хутро тварин
 - C. Спори грибів
 - D. Пилок рослин

9. Які зміни спостерігаються у аналізі крові при алергічному риніті?

- A. Лейкоцитоз
- B. Нейтропенія
- C. Еозинофілія
- D. Тромбоцитопенія

10. Які з перерахованих мікрочастинок, що знаходяться в повітряному середовищі, викликають поліноз?

- A. Мікроби
- B. Облігатні паразити
- C. Віруси
- D. Пилок рослин

Правильні відповіді:

1 АВ; 2 А; 3 Е; 4 АВ; 5 D; 6 АВС; 7 В, 8 АВС, 9 С, 10 D,.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. *Казмірчук В. Є.* Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. *Андрейчин М.А.* Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Алергологія: підручник [Вороненко Ю.В., Кузнецова Л.В., Пухлик В.М. та ін.]; за ред. Вороненка Ю.В., Кузнецової Л.В.- К., 2008.- 366 с.
6. Пухлик Б.М. Елементарна алергологія / Пухлик Б.М. – Вінниця: Велес, 2002.- 148 с.
7. Клинические рекомендации: Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной.- М.: ГЭОТАР- Медицина, 2006,.- 240 с.
8. Наглядная аллергология / М. Рёкен, Г. Греверс, В. Бургдорф; пер с англ.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.- 238 с.
9. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології [Кузнецова Л.В., Альошина Р.М., Фролов В.М. та ін.]; за ред. Кузнецової Л.В.- К., 2009.- 56 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

МЕХАНІЗМИ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Алергія — це стан, імунна відповідь при якому різко посилена і супроводжується пошкодженням власних клітин і тканин. Алергічна реакція — це імунна реакція, при якій контакт з антигеном приводить до надмірної продукції антитіл або проліферації Т-лімфоцитів.

За класифікацією Джелла і Кумбса виділяють чотири типи алергічних реакцій. На даний час використовують модифіковану класифікацію алергічних реакцій з виділенням, принаймні, 5 типів реакцій (табл. 1.).

Таблиця 1.

Класифікація алергічних реакцій (за П. Джеллом і Р. Кумбсом з доповненнями)

Тип алергічної реакції, клас гіперчутливості (ГЧ), час реалізації	Імунологічний механізм	Медіатори процесу	Клінічні приклади
Тип I. Реагінний (анафілактичний) тип, ГЧ негайного типу Від секунд – до 30 хв (реакції пізньої фази)	Фіксація комплексів алерген-антитіло (IgE і IgG4), на мастоцитах (алергоцитах) і базофілах. При повторному контакті з алергеном -дегрануляція клітин	Гістамін, серотонін, гепарин, тромбоцитоактиваційний чинник, лейкотрієни (поволі реагуюча субстанція і ін.), чинники хемотаксису еозинофілів, нейтрофілів, простагландіни	Анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, atopічна бронхіальна астма, поліноз, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, алергічна кропив'янка, набряк Квінке, інсектна алергія
Тип II. Цитотоксичний (цитологічний) тип, ГЧ негайного типу. До 24 годин	Фіксація антитіл класу IgG (окрім IgG4) і IgM до структур, розміщених на поверхні власних клітин або конформаційно змінених власних білків за рахунок активації комплекменту, фагоцитозу або антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності	Комплемент, супероксидний аніон-радикал, лізосомальні ферменти у поліморфноядерних клітинах	Автоімунна гемолітична анемія, гемолітична хвороба новонароджених, автоімунний тиреоїдит, хвороба Гудпасчера, алергічний медикаментозний агранулоцитоз, тромбоцитопенія, сироваткова хвороба, системний червоний вовчак та ін.
Тип III. Імунокомплексний тип, феномен Артюса, ГЧ негайного типу. 3-8 години	Утворення циркулюючих комплексів алергенів і автоалергенів з IgG або IgM-антитілами і C3b – компонентом комплекменту	Комплемент, лізосомальні ферменти, кініни, супроксидний аніон радикал, гістамін, серотонін	Сироваткова хвороба, місцеві реакції за типом феномену Артюса, алергічні альвеоліти ("легені фермера" та ін.), гломерулонефрит, артеріїт, ендокардит

Продовження табл. 1

Тип IV. Сповільнений тип, (клітинно-опосередковані реакції туберкульозного типу), ГЧ сповільненого типу. 24-48 годин і більше	Взаємодія алергену з лімфоцитами (Т-ефекторами ГЧСТ), цитотоксична дія сенсибілізованих Т-ефекторів через лімфокини	Лімфокини (чинник перенесення, трансформації, чинник гальмування міграції макрофагів, інтерферон та ін.) лімфоцити	Алергічний контактний дерматит, реакція відторгнення алотрансплантату, інфекційно-алергічні захворювання (туберкульоз, лепра, бруцельоз, сифіліс, грибові захворювання шкіри і легенів, протозойні інфекції)
Тип V. Рецепторно-опосередкована ауто-сенсибілізація обумовлена антитілами (дією антирецепторних або антиефекторних антитіл), ГЧ негайного типу. До 24 годин	Взаємодія IgG ауто-антитіл з рецепторами власних клітин, антитіл до гормонів або цитокінів. Як результат – гіперстимуляція або блокування специфічної активності клітин (щитоподібної або підшлункової залоз, Т-лімфоцитів	Ауто-антитіла до рецепторів або конформаційно сполучених з рецепторами детермінант	Тиреотоксикоз, інсулінозалежний цукровий діабет, виразкова хвороба, резистентна до H1-блокаторів
* Антитілозалежна клітинна цитотоксичність	Багато клітин, зокрема мононуклеарні, еозинофіли, поліморфноядерні		Протипухлинний захист
** Шкірна базофільна гіперчутливість	Базофіли, лімфоцити		Контактний дерматит

*/** На думку багатьох фахівців ці реакції не укладаються у стандартні типи алергічних реакцій оскільки мають свої істотні особливості (Ліберман, Кроуфорд, 1986; Л.Йегер, 1990).

Алергічні реакції негайного типу, типу анафілаксії, реагінові реакції, IgE-залежні реакції, atopічні реакції (Тип I)

Імунопатологічний механізм, обумовлений підвищенням продукції специфічних антитіл класу IgE у відповідь на контакт з певним алергеном.

Алергічна реакція негайного типу має ряд фаз:

1) імунологічна фаза: а) контакт з антигеном на поверхні шкіри, слизової оболонки носу, бронхів, ШКТ чи безпосередньо з макрофагом; макрофаг поглинає алерген і представляє його Т-хелперам 2 типу, котрі починають виробляти цитокіни, які стимулюють проліферацію В-лімфоцитів, їх трансформацію у плазматичні клітини з подальшою продукцією IgE антитіл; б) синтез IgE; в) фіксація IgE на поверхні опасистих клітин і базофілів крові; г) повторний контакт з тим же антигеном; д) зв'язування антигену з IgE на поверхні опасистих клітин чи базофілів.

2) **патохімічна фаза**, що полягає у вивільненні раннє синтезованих медіаторів з опасистих клітин після утворення на їх поверхні імунних комплексів і викид з опасистих клітин медіаторів.

3) **патофізіологічна фаза**, що полягає у дії цих медіаторів на відповідні рецептори органів і тканин.

Стимулювати вироблення IgE антитіл здатні білкові речовини або комплекс білка з вуглеводом чи з іншою сполукою. Для алергічної реакції анафілактичного типу не має значення кількість антигену. За молекулярною масою і імуногенністю антигени діляться на дві групи: повні антигени і гаптени. До повних антигенів відносяться антигени пилку, епідермісу і сироватки тварин. Ці антигени самі здатні викликати синтез IgE антитіл. Основу повного антигену складає поліпептидний ланцюг. До гаптенів належать полісахариди, органічні та неорганічні сполуки, метали. Гаптени не здатні самі викликати утворення IgE.

T-хелпер 2 типу розпізнає антиген у вигляді пептиду, що представляється антиген-презентуючою клітиною (АПК) на молекулі головного комплексу гістосумісності II класу (МНС II класу). Антигенні детермінанти розпізнаються В-лімфоцитами, які починають диференціюватися і виробляти IgE під дією активованих T-хелперів 2 типу.

Синтезовані в організмі IgE антитіла зв'язуються переважно з опасистими клітинами або базофілами крові. Опасисті клітини присутні у слизових оболонках, органах і тканинах, в тому числі у рихлій сполучній тканині, що оточує судини.

IgE зв'язуються з рецепторами до Fc-фрагменту, що експресовані на поверхні опасистих клітин. На поверхні опасистої клітини одночасно присутні IgE, направлені проти різних антигенів. Кількість молекул IgE, пов'язаних з опасистими клітинами, залежить від рівня IgE у крові. Опасисті клітини хворих на алергію несуть на 30% більше молекул IgE, ніж опасисті клітини здорових.

При IgE-залежній активації антиген повинен з'єднатися принаймні з двома молекулами IgE на поверхні опасистої клітини, тому антигени, що несуть одну ділянку зв'язування з антитілом, не активують опасисті клітини. Зв'язування двох сусідніх молекул IgE алергеном, стягує Fc-рецептори на мембрані, що приводить до її конформації, активації клітини і її дегрануляції з вивільненням медіаторів, перш за все гістаміну. Здатність опасистих клітин вивільняти гістамін під дією антигенів у різних людей виражена неоднаково, причини цієї відмінності невідомі. Вивільнення медіаторів з опасистих клітин не приводить до руйнування самої клітини (табл. 2.). У алергічних реакціях негайного типу беруть участь і цитокіни.

Таблиця 2.

Медіатори алергічних реакцій негайного типу

Медіатори	Ефекти
Медіатори гранул опасистих клітин і базофілів	
Гістамін	Розширення судин і підвищення їх проникності, скорочення гладеньких м'язів, бронхоспазм, підвищення секреції слизу
Нейтральні протеази	Роль у патогенезі алергічних реакцій не вивчена
Триптаза	Розщеплювання С3 з утворенням С3а, активація чинників згортання крові
Хімаза	Те саме
Карбоксипептидаза А	Те саме
Інші ферменти	
Супероксиддисмутаза	Інактивація супероксидного радикалу
Пероксидаза	Розщеплювання перекису водню
Чинники хемотаксису	
Анафілактичний чинник хемотаксису еозинофілів	Хемотаксис еозинофілів
Високомолекулярний чинник хемотаксису нейтрофілів	Хемотаксис нейтрофілів
Протеоглікани	
Гепарин	Зв'язування гістаміну і нейтральних протеаз
Медіатори, що синтезуються при активації опасистих клітин	
Лейкотрієни В4, С4, D4, Е4	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їх проникності, хемотаксис, бронхоспазм, підвищення секреції слизу
Простагландіни D2, I2, E2, F2a	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їх проникності, хемотаксис
Тромбоксан А2	Звуження судин
Чинник активації тромбоцитів	Активация тромбоцитів, нейтрофілів і еозинофілів, розширення судин, бронхоспазм
Аденозін	Бронхоспазм, посилення дегрануляції опасистих клітин, викликаної зв'язуванням IgE з антигеном
Цитокіни	
Інтерлейкіни-1, 2, 3, 4, 5, 6, гранулоцитарно-моноцитарний колоніестимулюючий чинник	Див. таблицю 3.
Чинники хемотаксису і активації макрофагів	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їх проникності, хемотаксис моноцитів і макрофагів
Чинник некрозу пухлин альфа	Активация нейтрофілів, хемотаксис моноцитів і макрофагів, стимуляція продукції цитокінів Т-лімфоцитами

Механізми вивільнення медіаторів Звільнення біологічно-активних речовин з опасистих клітин підрозділяють на імунне (IgE-залежне) і неімунне (незалежне). До незалежних активаторів опасистих клітин

відносяться рентгеноконтрастні речовини, деякі фракції комплементу (анафілатоксини С3а, С4а, С5а), нейропептиди (субстанція Р), АТФ, інтерлейкіни-1, 3. Неіммунне вивільнення біологічно активних речовин з опасистих клітин відбувається під дією фізичних чинників: холоду (холодова кропив'янка), механічного подразнення (уртикарний дермографізм, контактна кропив'янка), сонячного світла (сонячна кропив'янка), тепла і фізичного навантаження (холінергічна кропив'янка).

До речовин, пригнічуючих дегрануляцію опасистих клітин, відносяться цАМФ, ЕДТА, кромолін.

Медіатори гранул опасистих клітин

1. Гістамін, перший встановлений медіатор алергії, синтезується з амінокислоти гістидину шляхом декарбоксілювання. Гістамін депонується у гранулах опасистих клітин і базофілів у вигляді комплексу з протеогліканами. Концентрація гістаміну в опасистих клітинах слизових оболонок висока, а у тромбоцитах і базофілах істотно менше. Вміст гістаміну в крові коливається протягом доби і в середньому складає 300 пг/мл. Пік дії гістаміну спостерігається через 1 - 2 хв після його вивільнення, тривалість дії — до 10 хв. Основний шлях інактивації гістаміну – дезамінування гістаміназою і метилування N-метилтрансферазою. Частина гістаміну зв'язується з білками сироватки крові, що дозволяє вирахувати гістамінопектичний індекс. Вивільнений з депо гістамін діє через H1-, H2- і H3- рецептори. H1-рецептори переважають у шкірі і гладких м'язах, H2-рецептори – у слизовій оболонці шлунку, а H3-рецептори – у головному мозку. Стимуляція H1-рецепторів викликає скорочення гладких м'язів бронхів і ШКТ, підвищення проникності судин, посилення секреції слизу залозами слизової оболонки носа, набряк слизових оболонок, шкіри та підшкірної клітківки, парез периферичних прекапілярів шкіри, подразнення нервових закінчень і свербіння. Стимуляція H2-рецепторів приводить до підвищення секреції шлункового соку і підвищення його кислотності, скорочення гладких м'язів стравоходу, підвищення проникності і розширення судин, утворення слизу в дихальних шляхах і свербіння. Через H2-рецептори відбувається і пригнічення вивільнення медіаторів з базофілів і опасистих клітин шкіри (але не легенів) – це так званий механізм саморегуляції дегрануляції опасистих клітин. Через H3-рецептори відбувається пригнічення синтезу гістаміну в ЦНС. Гістамін грає важливу роль у регуляції імунної відповіді, оскільки H2-рецептори присутні на цитотоксичних Т-лімфоцитах і базофілах, а стимуляція цього рецептора гістаміном приводить до активації Т-супресорів.

2. Медіатори з ферментативними властивостями. У гранулах опасистих клітин шкіри і власної пластинки слизової оболонки кишечника

міститься *хімаза* (хімотриптична протеаза), а у гранулах опасистих клітин легенів — *триптаза*. *Хімаза* перетворює ангіотензиноген на ангіотензин і активує ІІ-1. *Триптаза* розщеплює кініноген до кініну ІІ і знижує згортаючу активність крові, розщеплює С3а компонент комплементу. Вивільнення протеаз з гранул опасистих клітин викликає: 1) пошкодження базальної мембрани судин і вихід клітин крові у тканини; 2) підвищення проникності судин; 3) руйнування уламків клітин; 4) активацію чинників зростання, що беруть участь в загоєнні ран. Триптаза досить довго зберігається у крові, у зв'язку з чим у клінічній практиці може використовуватися для діагностики хворих системним мастоцитозом. При дегрануляції опасистих клітин вивільняються й інші ферменти — арилсульфатаза, калікреїн, супероксиддисмутаза і екзоглюкозидази.

3. Структурні протеоглікани. Гранули опасистих клітин містять: *гепарин* – протеоглікан, антикоагулянт, що пригнічує активність комплементу, і *хондройтинсульфати* — протеоглікани із сильним негативним зарядом, що не мають антикоагулянтної активності. Вони зв'язують позитивно заряджені молекули гістаміну і нейтральних протеаз та інактивують їх.

4. Хемотаксичні медіатори. Дегрануляція опасистих клітин приводить до вивільнення чинників хемотаксису із залученням у місце алергічного запалення еозинофілів, нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів. Міграцію еозинофілів викликають анафілактичний чинник хемотаксису еозинофілів (ЕХФ-А) та чинник активації тромбоцитів (ЧАТ). При алергічних реакціях негайного типу з опасистих клітин вивільняються й інші медіатори, що викликають направлену міграцію нейтрофілів, наприклад високомолекулярний чинник хемотаксису нейтрофілів і лейкотрієн В4. Привернуті у вогнище запалення нейтрофіли виробляють вільні радикали кисню, які викликають пошкодження тканин.

Медіатори, що синтезуються при активації опасистих клітин

1. Метаболіти арахідонової кислоти. Циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти приводить до утворення простагландинів і тромбоксану А2, ліпоксигеназний — до утворення лейкотрієнів. Під впливом циклооксигенази утворюється простагландин І2 (простациклін), простагландин F2 α , простагландин E2, простагландин D2, тромбоксан А2. В опасистих клітинах легенів синтезуються як простагландини, так і лейкотрієни, у базофілах — тільки лейкотрієни. Поява простагландину D2 у сироватці свідчить про дегрануляцію і розвиток ранньої фази алергічної реакції негайного типу. По ліпооксигеназному

шляху спочатку утворюється лейкотрієн А₄, подальший метаболізм якого приводить до утворення лейкотрієну В₄ і лейкотрієну С₄. З останнього утворюється лейкотрієн D₄ і лейкотрієн Е₄. Лейкотрієн В₄ — це основний чинник активації і хемотаксису лейкоцитів у алергічних реакціях негайного типу. Суміш лейкотрієнів С₄, лейкотрієну D₄ лейкотрієну Е₄, раніше була відома як поволі реагуюча субстанція анафілаксії (ПРСА), викликає тривалий і могутній спазм гладенької мускулатури у бронхах і ШКТ. При цьому лейкотрієни, на відміну від гістаміну, який діє переважно на дрібні бронхи, діють і на крупні бронхи. Лейкотрієни С₄, D₄ і Е₄ стимулюють скорочення гладких м'язів бронхів, секрецію слизу і підвищують проникність судин.

Біологічні ефекти лейкотрієнів опосередковані дією на специфічні рецептори, антагоністи яких застосовуються при лікуванні бронхіальної астми (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст).

2. Фактор активації тромбоцитів (ФАТ) синтезується в опасистих клітинах, нейтрофілах, моноцитах, макрофагах, еозинофілах і тромбоцитах. Руйнує ФАТ ацетилгідролаза. Внутрішньошкірне введення ФАТ приводить до появи еритеми і пухиря, а інгаляція ФАТ викликає сильний бронхоспазм, еозинофільну інфільтрацію слизової оболонки дихальних шляхів і підвищення реактивності бронхів. ФАТ стимулює агрегацію тромбоцитів з подальшою активацією фактора Хагемана і калікреїн-кінінової системи з утворенням брадикініну.

3. Брадикінін розширює судини і підвищує їх проникність, викликає тривалий бронхоспазм, подразнює больові рецептори, стимулює утворення слизу в дихальних шляхах і ШКТ.

4. Аденозин утворюється з АТФ при IgE-опосередкованій дегрануляції опасистих клітин. У хворих на екзогенну бронхіальну астму після контакту з алергеном рівень аденозину в сироватці підвищується. Інгаляція аденозину в хворих на бронхіальну астму приводить до появи бронхоспазма. Зв'язування аденозину з рецепторами призводить до зниження рівня цАМФ у клітині та посилення її дегрануляції. Ці рецептори можна блокувати за допомогою похідних метилксантину, що і пояснює один з можливих терапевтичних ефектів еуфіліну при астмі.

5. Серотонін вивільняється з тромбоцитів при їх агрегації і викликає нетривалий бронхоспазм.

6. Комплемент. Активація комплекменту можлива як за альтернативним — комплексами IgE з антигеном, — так і за класичним шляхом — плазміном (він, у свою чергу, активується чинником Хагемана). У обох випадках у результаті утворюються анафілатоксини — С₃а, С₄а і С₅а.

7. Цитокіни. Опасисті клітини продукують велику кількість цитокинів, зокрема фактор некрозу пухлин - альфа (TNF- α), інтерлейкіни-3, 4, 5, 6 і GM-CSF, регулюючи основні взаємодії між Т-хелпером 2 типу, В-лімфоцитом, еозинофілом і опасною клітиною (табл. 3.).

Таблиця 3.

Цитокіни

Цитокін	Основні джерела	Основні функції
Інтерлейкін-1	Макрофаги	Бере участь в імунних і запальних реакціях. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення. Активує Т-лімфоцити в стані спокою
Інтерлейкін-2	Т-лімфоцити	Чинник зростання Т-лімфоцитів
Інтерлейкін-3	Т-лімфоцити	Поліпотентний колоніестимулюючий фактор — стимулює всі паростки кровотворення
Інтерлейкін-4	Т-лімфоцити	Поліпотентний колоніестимулюючий фактор — стимулює всі паростки кровотворення
Інтерлейкін-5	Т-лімфоцити	Фактор зростання і диференціювання В-лімфоцитів. Стимулює синтез IgA. Фактор зростання і диференціювання еозинофілів
Інтерлейкін-6	Макрофаги і Т-лімфоцити	Чинник диференціювання В-лімфоцитів. Бере участь у запальних реакціях. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення

Роль еозинофілів у алергічних реакціях 1 типу. Привернуті у місце алергічного запалення і активовані еозинофіли вивільняють накопичені і знов синтезовані медіатори. При загостренні багатьох алергічних захворювань, що перебігають за участю реакінових антитіл (бронхіальної астми, атопічного дерматиту) у хворих виявляють підвищення еозинофільного катіонного протеїну. Завдяки медіаторам еозинофілів відбувається пошкодження епітеліальних клітин, набряк слизової оболонки бронхів, скорочення гладкої мускулатури бронхів і з'являються інші ознаки алергічного запалення дихальних шляхів. Еозинофіли — одні з основних продуцентів ФАТ, що має бронхозвужуючий ефект. Крім того, ФАТ виступає як хемоатрактант для еозинофілів і нейтрофілів; вивільняючись з цих клітин за принципом позитивного зворотного зв'язку, ФАТ залучає до запального процесу нові клітини. Крім того, еозинофіли можуть активувати опасисті клітини і, можливо, фібробласти. IL-5, що виділяється еозинофілами, впливає на лімфоцити і приводить до самопідтримки підвищеної активності еозинофілів. Еозинофіли хворих на бронхіальну асму продукують значні кількості лейкотрієн С4. Рівень еозинофільного катіонного білку в біологічних середовищах організму є одним з маркерів алергічного запалення.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Таким чином, взаємодія антигену з фіксованими антитілами IgE приводить до вивільнення медіаторів запалення — гістаміну, лейкотрієнів, цитокінів і ферментів. Алергічні реакції цього типу лежать в основі анафілактичного шоку, атопічної форми бронхіальної астми, атопічного дерматиту, полінозу, алергічного риніту, більшості набряків Квінке і кропив'янок, деяких форм медикаментозної алергії (Табл. 4.).

Таблиця 4.

Хвороби, що супроводжуються зміною рівня IgE в сироватці

Хвороби, що супроводжуються підвищенням рівня IgE в сироватці
Часті
Атопічні захворювання
Гельмінтози
Алкогольний цироз печінки
Інфекційний мононуклеоз
Менш часті
Ізольований дефіцит IgA
Бронхолегеневий аспергільоз
Дія деяких ліків (особливо - що містять золото)
Медикаментозний інтерстиціальний нефрит
Бульозний пемфігус
Гранулематоз Вегенера
Вузликосий періартеріїт
Ранній період після трансплантації кісткового мозку
Синдром Віськота-Олдріджа
Тимусна аплазія (Синдром Ді-Джорджі)
Рідкісні
Синдром гіперпродукції IgE (Синдром Джоба)
Хвороби, що супроводжуються зниженням рівня IgE у сироватці
Атаксія-телеангіоектазія (Синдром Луї-Бар)

Генетичні основи IgE-залежних алергічних захворювань. Алергічні хвороби можна віднести до захворювань з адитивно-полігенним типом успадкування з пороговим ефектом, при якому клінічна картина хвороби виявляється тоді, коли сумарна дія генетичних і оточуючих чинників досягає або перевищує порогове значення. При високому ступені генетичної обтяженості поріг досягається у звичайних для більшості людей умовах. З іншого боку, тривала і масивна дія агресивних

зовнішніх чинників може реалізувати і мінімально виражені генетичні дефекти. Такий підхід припускає наявність у популяції значного числа фенотипічно здорових осіб з підпороговим рівнем дефектів, які можуть бути реалізовані надалі.

Клініко-генеалогічний аналіз дозволяє оцінити ступінь ризику виникнення бронхіальної астми. Відомо, що якщо хворий один з батьків, вірогідність захворювання на бронхіальну астму дитини складає 20 - 30%, а якщо хворі обидва батьки, то вона досягає 75%. Близькі дані наводяться і відносно інших алергічних захворювань.

Атопія визначається як здатність організму до продукції підвищеної кількості IgE у відповідь на дію алергенів навколишнього середовища і виявляється за збільшенням рівня загального або специфічного IgE у сироватці, позитивними результатами шкірного прік-тесту із стандартизованими алергенами, найбільш поширеними у відповідній географічній зоні. Атопія є найбільш важливим внутрішнім чинником, що приводить до розвитку атопічних захворювань. У епідеміологічних дослідженнях популяцій було показано, що 50% випадків бронхіальної астми має відношення до атопії.

Виділяється декілька основних класів генів, що контролюють вироблення IgE антитіл. Їх можна розділити на 2 групи: 1-а — гени, що визначають продукцію загального IgE, базальний його рівень; 2-я — гени, що асоціюються з виробленням специфічних антитіл IgE до різних алергенів. Вироблення специфічних антитіл IgE не пов'язане із загальним рівнем IgE і може істотно позначатися на його концентрації лише у хворих з низьким базальним рівнем IgE.

Цитотоксичні алергічні реакції (Тип II)

Цитотоксичні реакції обумовлені взаємодією IgG або IgM з антигенами, фіксованими на мембранах власних клітин. Це можуть бути змінені ділянки власної мембрани клітини або комплекс мембрани з повним або частіше неповним антигеном (гаптенем). Для того, щоб включився цей механізм, клітини тканин повинні набути автоімунних властивостей. Багато причин приводять до зміни властивостей мембрани клітини. Хімічні речовини (в основному ліки), потрапляючи в організм, міняють антигенні властивості за рахунок як конформаційних змін, так і за рахунок прямого пошкодження ділянки мембрани. Ензими і віруси бактерій можуть ушкоджувати клітинну мембрану, тому багато паразитарних, бактерійних і вірусних захворювань супроводжуються утворенням автоантитіл до власних клітин і тканин організму. Наприклад, при вірусному гепатиті виявлені антитіла до поверхневих детермінант гепатоцитів, що є антигенами вірусу В.

Взаємодія циркулюючого антитіла і фіксованого антигену приводить до наступних подій:

- активація комплементу за класичним шляхом з подальшим лізисом клітини-мішені;
- фагоцитоз клітин-мішеней пов'язаних або не пов'язаних з активацією системи комплементу. Елімінація відбувається за рахунок клітин ретикуло-ендотеліальної системи, переважно у селезінці;
- руйнування клітин за рахунок ефекторних клітин і антитілозалежної цитотоксичності.

Основними медіаторами цитотоксичних реакцій є *комплемент, супероксидний аніон радикал і лізосомальні ферменти фагоцитів.*

Такий патогенез імунних гемолітичних анемії і тромбоцитопенії, гемолітичної хвороби новонароджених. Багато проявів медикаментозної алергії перебігають за цим типом реакцій. Наприклад, реакції на пеніцилін, сульфаніламід, хінідин, антигістамінні препарати.

Руйнування клітин за рахунок ефекторних клітин відбувається з активацією Т-клітинної ланки. Процес руйнування зміненої клітини цитотоксичними Т-клітинами (Т-кілери) здійснюється шляхом лізису при прямому контакті. Активною молекулою є цитолізін, який не ушкоджує власну мембрану Т-клітини, але розчиняє мембрану клітини-мішені. Для того, щоб розвернулася цитотоксична реакція з лізисом потенційної клітини-мішені, спочатку відбувається розпізнавання антигену. На Т-клітинах є спеціальні рецептори TCR, що розпізнають антиген. Рецептори CD8⁺-Т-клітин розпізнають і зв'язують антиген, тільки якщо він асоційований з молекулами МНС класу I, а CD4⁺-Т-клітини розпізнають і зв'язують антиген, що асоціюється з молекулами МНС класу II (Рис. 1.). Рецептори Т-лімфоцитів розпізнають антиген не в його натуральному вигляді, а взаємодіють з епітопом, що пройшов переробку і представлений на поверхні відповідних антигенів клітин. Ці фагоцитуючі клітини поглинають антиген, піддають його ферментативній переробці з фрагментацією і повертають фрагменти на поверхню клітини у комплексі з молекулами МНС класів I і II. Антиген-представляючими клітинами (АПК) є моноцити, макрофаги, клітини Лангерганса шкіри, купферовські клітини печінки та інші. Здатність до переробки антигену мають і В-лімфоцити, які у нормі експресують антигени МНС II класу.

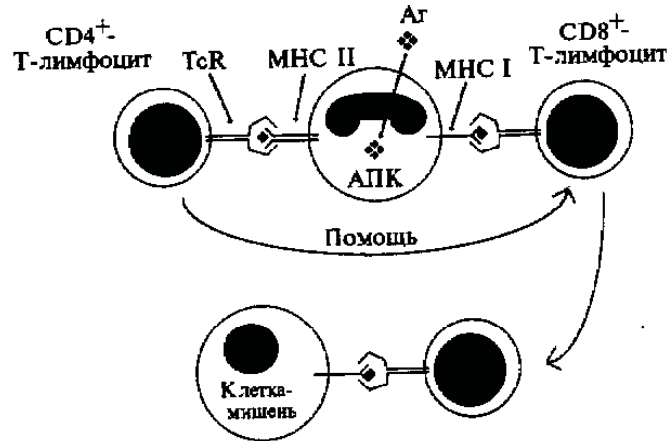


Рисунок 1. Схема клітинної цитотоксичності (Р. Патерсон з співавт., 2000).

Імунокомплексні алергічні реакції (Тип III)

Синонімом цього типу реакції є феномен Артюса. Потрапляючи до кровотоку, антигени зв'язуються з антитілами з утворенням імунних комплексів, які в нормі поглинаються фагоцитами. Це звичайна захисна реакція організму на проникнення в організм чужорідних антигенів. Ця реакція необхідна для підтримки гомеостазу і не закінчується пошкодженням тканин. Проте за певних умов комплекс антиген-антитіло може викликати пошкодження тканин і розвиток захворювання, яке і називатиметься імунокомплексним.

Основні причини відкладення імунних комплексів у тканинах — це збільшення концентрації імунних комплексів у крові і підвищення проникності судин. Фіксовані у тканинах імунні комплекси можуть активувати комплемент і викликати утворення анафілатоксинів, стимулюють хемотаксис нейтрофілів і фагоцитоз.

Властивості комплексу визначаються співвідношенням числа молекул антигену і антитіла, якісним складом антигену і класом (підкласом) антитіла. Крупні і дуже дрібні комплекси, утворені при надлишку антитіла, дуже швидко віддаляються з кровотоку і в цілому з організму через ретикуло-ендотеліальну систему. Нерозчинні преципітуючі комплекси, утворені при еквівалентному співвідношенні антигену і антитіла, віддаляються за допомогою фагоцитозу і не викликають пошкодження за невеликим винятком (наприклад при великій кількості при проходженні через фільтруючі мембрани у гломерулах). Невеликі комплекси, утворені при великому надлишку антигену циркулюють тривалий час, але мають слабку ушкоджуючу здатність. Патологічні комплекси, що утворюються при деякому надлишку антигена над антитілом, будучи

розчинними, уникають елімінації за допомогою фагоцитозу. Вони мають здатність проникати через ендотелій судин і відкладатися на базальній мембрані судин.

Патологічні імунні комплекси можуть активувати систему комплементу за класичним шляхом. Ці активовані фрагменти системи комплементу володіють хемотаксичними властивостями і привертають в місце відкладення комплексу інші клітини (нейтрофіли, тромбоцити, еозинофіли, макрофаги). Секретуючі лізосомальні ферменти руйнують мембрану судин. Причинними антигенами можуть стати бактерійні, грибкові і вірусні антигени, чужорідні білки і аутоантигени. Необхідно відзначити, що IgG4 і IgE комплемент не активують.

Таким чином, для формування патологічного імунного комплексу потрібний ряд умов: 1) утворення комплексу в деякому надлишку антигена над антитілом; 2) комплекс повинен складатися з антигена і антитіла класу G або M; 3) комплекс повинен бути розчинним, що дозволяє уникнути елімінації за допомогою фагоцитозу; 4) обов'язкова активація імунним комплексом системи комплементу; 5) тривала циркуляція імунного комплексу на фоні підвищеної судинної проникності.

Алергічні реакції цього типу лежать в основі сироваткової хвороби, професійних алергічних альвеолітів, інфекційного ендокардиту і деяких форм гломерулонефриту. Імунокомплексні реакції ускладнюють перебіг стрептококових інфекцій, вірусного гепатиту В, інфекційного мононуклеозу. Імунокомплексні реакції лежать в основі і більшості аутоімунних захворювань (більшість колагенозів).

Алергічні реакції сповільненого типу (Тип IV)

Алергічні реакції сповільненого типу є не гуморальними, а клітинними реакціями. Ці реакції обумовлені взаємодією сенсibilізованих Т-лімфоцитів з причинними антигенами. Гіперчутливість сповільненого типу (ГЧСТ) позначає групу алергічних реакцій, що розвиваються у сенсibilізованому організмі через 24–48 годин після контакту з алергеном.

Взаємодія сенсibilізованих Т-лімфоцитів із специфічним антигеном приводить до секреції ефекторних молекул – лімфокінів, які опосередковують пряму цитотоксичну дію, мобілізацію і активацію макрофагів.

Імунна відповідь при алергічних реакціях сповільненого типу опосередкована CD4⁺-Т-хелперами 1 типу, раніше сенсibilізованими до комбінації антигену з МНС класу II (головний комплекс гістосумісності – HLA-DR). При повторній дії того ж антигену в комплексі з молекулами МНС класу II Т-хелпери 1 типу відповідають секрецією цитокінів, що привертають і активують макрофаги. Активовані макрофаги погли-

нають антигени, але у зв'язку з відсутністю антигенної специфічності можуть так само ушкоджувати і нормальні клітини. Цитотоксичні Т-кілери розпізнають чужорідний антиген у поєднанні з МНС I класу (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Т-хелпери 1 типу сприяють проліферації і активації інших Т-клітин за рахунок продукції ІЛ-2.

Класичні приклади алергічних реакцій сповільненого типу — це туберкулінові проби і алергічний контактний дерматит. Гіперчутливість сповільненого типу грає певну роль у протипухлинному імунитеті, у реакціях відторгнення трансплантату й автоімунних захворюваннях.

Шкірна базофільна гіперчутливість. Шкірною базофільною гіперчутливістю називають опосередковану лімфоцитами, сповільнену алергічну реакцію з *великою кількістю базофільних клітин (алергічна реакція Джонса—Мота)*. Індукувати цю реакцію можуть білок, контактні алергени, вірусні вакцини, пухлинні клітини, алотрансплантати і укуси кліща. Головну роль при цьому типі імунологічного реагування грають Т-клітини. Цей тип реакції може переходити у реакцію клітинного типу.

При антигенній стимуляції, крім звичайних лімфокінів, виділяється особливий медіатор, що надає базофілам хемотаксичну дію - *фактор хемотаксису базофілів (ФХБ)*. Часто це тільки перехідна стадія. Поки не відомо, чому виділення цього чинника припиняється з виробленням антитіл. В деяких випадках ця реактивність може зберігатися на протязі тижнів і навіть місяців, особливо, якщо вона обумовлена антигенами, які не викликають утворення антитіл (наприклад, вірусна вакцина).

За тривалістю така реакція може бути віднесена до клітинно-опосередкованих. Маркером цього типу реакції є виявлення великої кількості базофілів, концентрація яких через 24—48 годин досягає максимуму. При хронічному перебігу захворювання у місці імунологічного конфлікту виявляють велику кількість опасистих клітин. *На відміну від atopічних реакцій у цьому випадку спостерігається лише незначна дегрануляція опасистих клітин*

Цей тип імунологічного реагування бере участь у патогенезі контактного дерматиту і у відторгненні трансплантату.

Хвороба, індукована дією антирецепторних або антиефекторних антитіл (Тип V)

Для цього типу реакцій характерна наявність антитіл до фізіологічно важливих детермінант клітинної мембрани (рецептори). Антитіла до цих рецепторів можуть певним чином брати участь в імунній реакції: від блокади до патологічної стимуляції. Іншою особливістю цього типу реакції є відсутність участі системи комплементу в цьому процесі.

Важливу роль у реакціях 5-го типу грають речовини, що є медіаторами у центральній і периферичній нервовій системі, в ендокринній системі, антитіла до яких можуть блокувати ефекторну ланку. Виявляються головним чином антитіла класу IgG. Реакція антиген-антитіло може вести або до стимуляції, або до блокади фізіологічного ефекту. Найбільш відомий приклад першого ефекту — антитіла до рецепторів для тиреотропного гормону, сюди слід також віднести стимуляцію лімфоцитів антиідіопатичними антитілами. У разі прикріплення антитіл до інших рецепторів виникає блокуючий ефект, як це характерно для рецепторів до ацетілхоліну та інсуліну. Ці механізми грають особливу роль при аутоімунних захворюваннях. Типовим прикладом участі 5-го типу імунопатологічних реакцій є дифузний токсичний зоб та інсулінозалежний цукровий діабет.

МЕТОДИ АЛЕРГОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

Завданням алергологічного обстеження є встановлення причинного чинника (алергену) з визначенням конкретного механізму реалізації алергічної реакції. Від цих даних залежить вибір раціональної терапії хворого.

Схема алергологічного обстеження складається з декількох етапів:

1 етап. Збір алергологічного анамнезу.

2 етап. Фізикальне обстеження хворого.

3 етап. Діагностика алергічних захворювань з постановкою шкірних діагностичних проб (застосовується коли є аналоги алергену, що викликав захворювання).

4 етап. Проведення провокаційних проб (застосовується коли відомі та є аналоги алергену, що викликав захворювання).

5. етап. Лабораторні методи діагностики.

6. етап. Використання необхідних функціональних, інструментальних, рентгенологічних, генетичних та інших методів дослідження.

1 етап. Алергологічний анамнез

Збір докладного анамнезу — основне джерело відомостей, необхідних для діагностики і лікування atopічних захворювань. При обстеженні хворих з алергічними захворюваннями особливу увагу слід приділити *прямим і непрямим ознакам*, що вказують на сенсibilізацію до неінфекційних алергенів.

До найбільш важливих питань відносяться:

1. Час появи симптомів захворювання: час доби, день тижня (у будь-який день або тільки у буденні дні), пора року. Як довго вони зберігаються?

2. Місця появи симптомів: удома, на вулиці, в школі, на відпочинку.
3. Наявність прямих і непрямих ознак, що вказують на сенсibiliзацію до неінфекційних алергенів.
4. Зв'язок появи симптомів захворювання з палінням, рівнем фізичної активності і родом занять (наприклад, роботою з фарбами), дією фізичних чинників: холоду, тепла, зниженої або підвищеної вологості.
5. Ефект елімінації алергену.
6. Ефект медикаментозних засобів, що умовно відносяться до групи так званих «протиалергічних».
7. Наявність обтяженої спадковості по алергічним захворюванням серед родичів пацієнта.

Схема алергоанамнезу хворого з алергічним захворюванням

1. Скарги.
2. Яка за рахунком вагітність, результат попередніх вагітностей, перебіг вагітності (захворювання, прийом ліків, наявність токсикозу 1-ї або 2-ї половини вагітності, професійні шкідливості, характер харчування).
3. Як перебігали пологи, вага і ріст при народженні. Особливості періоду новонародження.
4. Вигодовування (тривалість годування грудьми, терміни введення і склад прикорму, соків, реакція дитини на введення прикорму, соків).
5. Стан шкіри на першому році життя, зв'язок шкірних змін з харчуванням.
6. Стан шкіри після першого року життя, зв'язок шкірних змін з харчуванням.
7. Стан шлунково-кишкового тракту на першому році життя, зв'язок патологічних симптомів з харчуванням.
8. Стан шлунково-кишкового тракту після року, зв'язок патологічних симптомів з харчуванням.
9. Реакції хворого на щеплення, реакції Манту і гамма-глобулін.
10. На які ліки відмічена реакція? У чому вона виявляється?
11. Які харчові продукти викликають реакцію, і в чому вона виявляється?
12. Відомості про перенесені захворювання:
 - а) дитячі інфекції;
 - б) респіраторно-вірусні інфекції (частота, наявність обструктивних змін);

- в) бронхо-легеневі (кількість, клінічна картина);
 - г) шлунково-кишкові (частота, клінічна картина).
13. Тубанемез (відомості про туберкулінові проби).
 14. Основне захворювання (коли почалося, клінічні прояви, зв'язок загострень з часом року, часом доби, з фізичними або емоційними навантаженнями, з різкими запахами, з охолодженням, з інфекційними респіраторними захворюваннями, з перебуванням у певних побутових умовах).
 15. Які ліки використовують для припинення загострення основного захворювання?
 16. Де частіше виникають загострення — вдома, у дитячій установі, на вулиці, у селі, у місті, у полі, у лісі?
 17. Житлово-побутові умови: будинок — кам'яний, дерев'яний, новий, старий; квартира (кімната) — суха, сира, тепла, холодна.
 18. Чи є у квартирі (кімнаті) килими, старі м'які меблі, квіти, півчі птахи, акваріум, кішка, собака, інші домашні тварини (які), відкриті книги?
 19. Постільне приладдя дитини містить пух, перо, шерсть, синтепон? Метраж квартири (кімнати), кількість проживаючих членів сім'ї.
 20. Спадковість обтяжена по алергічних захворюваннях (отець, мати і найближчі родичі).

Анамнестичні ознаки побутової алергії:

1. Ефект елімінації, що полягає у зменшенні або зникненні симптомів хвороби, коли хворі знаходяться поза домашньою обстановкою (у лікарні, на дачі, у санаторії, тощо).
2. Цілорічний перебіг захворювання із загостреннями у холодну пору року (восени, зимою, ранньою весною). Це пов'язано з тим, що у цей період підвищується насиченість пилом житла і збільшується чисельність у ньому кліщів.
3. Поява симптомів вночі, особливо у першу її половину. Причиною цього є тісний контакт хворих з алергенами з постільного приладдя.
4. Виникнення клінічних проявів захворювання під час прибирання квартири, під час гри з м'якими іграшками

Особливості алергологічного анамнезу при епідермальній алергії:

1. Виникнення симптомів при контакті з тваринами, при відвідині цирку або зоопарку. У зв'язку з високою активністю алергенів хворі або їх батьки нерідко самі указують лікареві на цю ознаку.

2. Клінічні прояви можуть виникати при носінні одягу з шерсті і хутра (дублянки, пуховики, хутряні шапки, вироби з шерсті).
3. Непереносимість препаратів, що містять білки тварин (гетерологічні сироватки, імуноглобуліни тощо).

Анамнестичні ознаки пилкової алергії:

1. Сезонність загострень (поява ознак хвороби у теплу пору року – навесні, влітку, восени у період пилкування рослин, при контакті з квітучими рослинами).
2. Поява загострення (або посилення ознак захворювання) при користуванні парфумерією з квітковим пилком, використанні фітотерапії.
3. Метеозалежність (погіршення самопочуття хворих у суху погоду з вітром, коли створюються умови для розповсюдження пилку, і поліпшення стану після дощу).
4. Перехресна харчова сенсibiliзація, при споживанні меду, горіхів, яблук, груш, сливи, тощо і непереносимість фітопрепаратів. У цьому випадку захворювання може набувати цілорічного перебігу.

Особливості алергологічного анамнезу при харчовій алергії:

1. Поява або прогрес симптомів захворювання після прийому їжі (через декілька хвилин або годин). Іноді реакція може виникати на запахи їжі або при контакті з нею (наприклад, риби).
2. Поєднання алергічних захворювань шкіри (атонічного дерматиту, хронічної рецидивуючої кропив'янки, набряків Квінке) і бронхіальної астми.
3. Наявність хронічних захворювань органів травлення (хронічного гастриту, холециститу, панкреатиту, коліту, дисбактеріозу кишечника та ін.).

Медикаментозна алергія

За наявності у хворого вказівок на непереносимість медикаментів слід пам'ятати про наступні закономірності її розвитку:

1. Алергічні реакції виникають у невеликого числа хворих (приблизно у 2–3%, що отримували препарат).
2. Медикаментозна алергія може розвиватися тільки у тому випадку, якщо хворий сенсibiliзований даним препаратом або засобом, що має з ним загальні антигенні детермінанти. Її розвиток викликають ті медикаменти, які пацієнт отримував раніше. Виняток становлять випадки латентної сенсibiliзації (вживання

їжі, що містить антибіотики, спори плісняви, наявність грибкових захворювань шкіри та її придатків).

3. Як правило, сенсibilізація до ліків розвивається протягом тривалого часу (тижні і місяці). Проте у хворих алергічними захворюваннями вона може з'являтися через 4 - 9 днів після прийому препарату. Найчастіше гіперчутливість розвивається при парентеральному введенні ліків.
4. Медикаментозна алергія не нагадує фармакологічну дію препаратів.
5. Алергічна реакція не залежить від дози препарату і може виникати від його мінімальної кількості.
6. Медикаментозна алергія виявляється класичними симптомами алергічних захворювань (кропив'янка, набряк Квінке, бронхіальна астма, анафілактичний шок та ін.).

Особливості анамнезу при грибковій сенсibilізації:

1. Непереносимість продуктів, що містять дріжджі (пива, квасу, сухих вин, молочнокислих продуктів і антибіотиків ряду пеніциліну).
2. Погіршення стану у вологу погоду, а так само при відвідинах сирих, погано провітрюваних приміщень.
3. Сезонний або цілорічний перебіг хвороби, що пов'язане з особливостями грибів, що викликають її розвиток. Відомо, що концентрація грибів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida* збільшується навесні, влітку і на початку осені. Тому самопочуття хворих погіршується у теплу пору року, у дощаний період, при прибиранні пожухлого листя. Кількість грибів роду *Penicillium* і *Aspergillus* у повітрі залишається високою протягом всього року. У сенсibilізованих хворих відмічається цілорічний перебіг хвороби.
4. Наявність осередків грибової інфекції (онихомікози, грибовий дисбактеріоз та ін.).

2 етап. Фізикальне дослідження по системах згідно стандартної схеми обстеження. Особливо уважно досліджують ті системи, на ураження яких указують дані алергологічного анамнезу.

3 етап. Шкірні проби — це достовірний метод виявлення сенсibilізації. Найчастіше цей метод використовується у діагностиці алергічних реакцій 1 типу (реагінових реакцій). Проте можлива участь 3 і 4 типу при постановці шкірних проб (діагностика грибової сенсibilізації, туберкулінові проби). Виділяють аплікаційні проби, тест уколом, скарифікаційні та внутрішньошкірні проби.

Показання і вибір алергенів. Основне показання для проведення шкірних проб — виявлення алергенів, контакт з якими викликає захворювання. При виборі алергенів для проведення проб слід враховувати дані анамнезу. Існують діагностичні препарати алергенів для шкірних проб.

Загальні вимоги

1. Шкірне тестування проводять тільки у період ремісії захворювання.
2. Будь-яке шкірне тестування може дати системну реакцію у вигляді анафілактичного шоку або загострення з боку шокового органу.
3. Шкірні проби може проводити лише спеціально підготовлена медична сестра, але лікар обов'язково присутній під час проведення проб і оцінює результати .
4. Перед постановкою проб слід заздалегідь відмінити прийом антигістамінних препаратів, причому цей час багато в чому залежить від групи, до якої відноситься цей препарат. Прийом більшості H_1 -блокаторів припиняють за 48 годин, лоратадину, цетиризину - за 96 годин, астемізолу - за 4 тижні, глюкокортикоїдів – за 10 діб до дослідження. Теофілін, адrenomіметики (інгаляційні і для прийому всередину), препарати з групи кромонів і недокромілу не впливають на шкірну чутливість. Єдиної думки про вплив інгаляційних кортикостероїдів на шкірну чутливість немає.

Техніка проведення шкірних проб

1. Скарифікаційні тести. Метод чутливіший, ніж прік-тест, але дає більше псевдопозитивних результатів. Вибір алергенів для постановки шкірних тестів диктується даними, отриманими при зборі алергологічного анамнезу.

При скарифікаційному тесті на шкіру передпліччя наносять у вигляді крапель різні алергени на відстані 2 - 2,5 см і через кожну краплю окремим для кожного алергену скарифікатором проводять пошкодження епідермісу так, щоб не пошкодити кровоносних судин.

Через 10 хвилин краплі видаляють, а ще через 10 хвилин (всього через 20 хвилин після початку скарифікацій) перевіряють, чи не з'явилися еритема і пухир. Вимірюють найбільший діаметр пухиря і віночок гіперемії у міліметрах. Паралельно з тестуванням алергенів ставиться контроль з розводящою рідиною (проба негативна) і з 0,01% розчином гістаміну (проба позитивна). Проби можна оцінювати, тільки якщо контроль оцінюється негативно, а реакція на гістамін – позитивна. Одномоментно дітям раннього віку допустима постановка не більше 5 проб з неінфекційними алергенами і не більше 10 у дітей старшого віку

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

і дорослих. Для виявлення неінфекційної сенсibilізації використовуються набори пилоквих, побутових, епідермальних, харчових алергенів, що є водними екстрактами з концентрацією білка 1000 – 10 000 од., білкового азоту (Protein-Nitrogen Unit — PNU) у 1 мл.

Скарифікаційні шкірні проби застосовують у випадках, коли припускають наявність реакіюного типу алергічної реакції (при полінозах, атопічній формі бронхіальної астми або риніту, набряку Квінке, кропив'янці). Вони виявляють тільки реакіюний тип алергії. Їх оцінку проводять через 15 - 20 хв.

У таблиці 5 представлені критерії оцінки інтенсивності скарифікаційних проб з неінфекційними алергенами.

Таблиця 5.

Оцінка скарифікаційних проб

Позначення реакції	Позначення реакції Виразеність реакції	Оцінка Позначення реакції Виразеність реакції Оцінка реакції
Негативна	–	-
Сумнівна	Гіперемія	±
Слабо позитивна	Пухир 2–3 мм, гіперемія	+
Позитивна	Пухир 3–5 мм, гіперемія	++
Різко позитивна	Пухир 5 – 10мм, псевдоподії, гіперемія	+++
Гіперергічна	Пухир більш 10мм, псевдоподії, гіперемія	++++

Для висновку про достовірну діагностичну значущість шкірних проб з неінфекційними алергенами достатній збіг анамнестичних відомостей з шкірними реакціями від ++ і вище для дітей до 3 років, і від +++ і вище для дітей після 3 років і дорослих.

Нерідко крім місцевої реакції при постановці шкірних проб виникають і загальні реакції з боку шокового органу, як правило, через 10 хв – 3 годин після тестування. Наявність загальних реакцій служить абсолютним підтвердженням діагностичної значущості тестових алергенів.

Отримання сумнівних результатів шкірного тестування, розбіжність даних анамнезу з даними, отриманими при шкірно-скарифікаційному тестуванні, вимагає поглиблення алергологічного обстеження.

2. Внутрішньошкірні проби проводяться при сумнівних результатах скарифікаційних проб. Для розвитку позитивної реакції при внутрішньошкірних пробах потрібна нижча доза алергену. Алерген, що викликав сумнівну скарифікаційну пробу, при внутрішньошкірному введенні може привести до вираженої місцевої і навіть до системної реакції.

У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку системної реакції внутрішньошкірну пробу проводять з використанням розведеного (у 100 разів і більш у порівнянні з використанням для скарифікаційного тесту) розчину алергену. Ці проби чутливіші, ніж скарифікаційні, але і менш специфічні. Застосовуються для виявлення сенсibiliзації до алергенів грибкового походження, а також для визначення ступеня чутливості до алергенів неінфекційної природи.

Як позитивний контроль так само використовується 0,01% розчин гістаміну, реакція на який повинна бути позитивна, як негативний контроль – розводяча рідина. Відстань між ділянками введення алергенів і контрольними пробами повинна бути більше, ніж при проведенні скарифікаційних проб. Для проведення внутрішньошкірної проби використовують внутрішню поверхню передпліччя. У заздалегідь знежирену спиртом ділянку шкіри внутрішньошкірно вводяться алергени, відстань між якими повинна бути не менше 2,5 см. У туберкуліновій шприц набирають 0,1 мл екстракту алергену та розчинну рідину до 1 мл. Оскільки поява пухиря при внутрішньошкірному введенні повітря можна прийняти за позитивну реакцію, необхідно повністю видалити бульбашки повітря зі шприца. Шкіру розтягують і вводять голку під кутом 45° зрізом вниз. Зріз голки повинен повністю зануритися в шкіру. Після введення приблизно 0,02 мл розчину повинна утворитися папула діаметром 1 - 3 мм. Якщо розчин потрапляє під шкіру або витікає назовні, папула відсутня. В цьому випадку алерген вводять повторно в інше місце. Реакцію оцінюють через 20 хв. Щоб межі пухиря були видні виразно, шкіру навколо нього декілька розтягують двома пальцями. При оцінці результатів звертають увагу на форму пухиря. У разі нерівних меж пухиря, це відзначають у результатах дослідження як псевдоподії.

У таблиці 6 представлені результати оцінки внутрішньошкірних проб.

Таблиця 6.

Результати оцінки внутрішньошкірних проб

Позначення реакції	Вираженість реакції негайного типу	Вираженість реакції сповільненого типу	Оцінка реакції
Негативна	–	–	-
Сумнівна	Гіперемія, або пухир розсмоктується повільніше чим в контролі	Слабка гіперемія	±
Слабо позитивна	Пухир 4–8 мм, гіперемія	Інфільтрат до 5 мм, гіперемії	+
Позитивна	Пухир до 15 мм, гіперемія	Інфільтрат 5-10 мм, гіперемія	++
Різко позитивна	Пухир 15 - 20мм, псевдоподії, гіперемія	Інфільтрат 10-20 мм, гіперемія	+++
Гіперергічна	Пухир більше 20 мм, псевдоподії, гіперемія, можливі реакції з боку шокового органу	Інфільтрат більше 20 мм, гіперемії, можлива везикуляція	++++

Для діагностики медикаментозної алергії шкірне тестування використовується рідко, оскільки зазвичай алергію викликає не сам препарат, а його метаболіти, визначити які неможливо. Шкірні проби проводяться тільки з білковими алергенами, наприклад з інсуліном, сироватками, і пеніцилінами.

Тільки збіг позитивних результатів шкірного тестування з алергологічним анамнезом, підтверджуючим наявність сенсibiliзації, дозволяє точно визначити причинно-значущий алерген. Негативні результати шкірних тестів і відсутність анамнестичних даних виключають участь даного алергену в розвитку патології. Причиною псевдонегативних результатів може бути знижена реактивність шкіри у дітей раннього віку (до 5 років).

3. Прік-тест. Техніка prick-тестів відрізняється тим, що алергени, гістамін і розводяча рідина вносяться до епідермісу шкіри уколом за допомогою спеціальних одноразових ланцетів. Місце постановки і дезинфекція шкіри така ж, як і у скарифікаційних тестів. (табл. 7.).

Тестування зазвичай проводять на долонній поверхні передпліччя. Шкіру знежирюють спиртом. Далі наносять по 1 краплі алергенів на відстані 4 - 5 см один від одного. Як негативний контроль використовують розводящу рідину, позитивний - гістамін. Можна використовувати різний інструмент, зазвичай застосовують скарифікатор або спеціальний шприц для прік-тесту, якими і проколюють шкіру через краплю розчину алергену. Прокол повинен бути достатнім по глибині, але не до крові. Оцінку реакції проводять через 15 - 20 хв; якщо до закінчення цього часу розвивається виражена реакція, то краплю алергену слід видалити, щоб уникнути загальних реакцій. У таблиці 7 представлені результати оцінки prick-тестів.

Таблиця 7.

Результати оцінки prick-тестів

Позначення реакції	Умовні позначення	Описання реакції	
		Пухир (мм)	Еритема (мм)
Негативна		<3	0,5
Слабо позитивна	+	3-5	0-10
Позитивна	++	5-10	5-10
Різко позитивна	+++	10-15	>10
Дуже різко позитивна	++++	>15 (або з псевдоподіями)	>20

4. Аплікаційний тест. Аплікаційні шкірні тести (path-тести) використовуються для діагностики контактної алергічного дерматиту і

фотоалергічних реакцій. Останніми роками обговорюється можливість їх використання у хворих atopічним дерматитом.

Застосовують при алергічних захворюваннях на ділянках шкіри, які не пошкодженні. Алергенами частіше всього служать різні хімічні речовини, у тому числі і ліки. Їх застосовують у чистому виді або у розчинах у концентраціях, що не викликають подразнення шкіри у здорових людей.

Механізм реакції полягає в тому, що нанесений на шкіру хворого алерген взаємодіє з Т-лімфоцитами і антиген-презентуючими клітинами (клітинами Лангерганса і макрофагами). За наявності сенсibiliзації це приводить до розвитку запалення, вираженість якого оцінюється за спеціальною шкалою (табл. 8.).

Для постановки і оцінки шкірних тестів потрібно 3 – 4 візити хворого до лікаря. У перший раз здійснюється нанесення алергену на шкіру за допомогою клаптів марлі. Через 48 годин клапті знімають і через 15–20 хв. оцінюють місцеву реакцію. Остаточний висновок роблять при огляді через 72 години. Якщо у місці аплікації алергену виникає виражене печіння і свербіння, то пацієнт повинен звернутися до лікаря. У цьому випадку клапоть знімають раніше 2-ої доби. Реакцію оцінюють, користуючись спеціальною шкалою.

Таблиця 8.

Оцінка аплікаційних шкірних тестів з алергенами.

Позначення реакції	Умовні позначення	Опис реакції
Негативна	–	Зміни шкіри відсутні
Сумнівна	±	Невелика еритема без набряку
Слабо позитивна	+	Еритема і набряк в місці аплікації
Позитивна	++	Еритема, набряк, папули
Різко позитивна	+++	Еритема, набряк, папули, ізольовані везикули
Дуже різко позитивна	++++	Еритема, набряк, папули, зливні везикули

Слід зазначити, що топічні і системні стероїди можуть істотно вплинути на результати тестування і не повинні застосовуватися протягом 2 тижнів перед його проведенням.

Техніка постановки шкірних проб варіює. Зазвичай розчином алергену змочують шматочок марлі розміром близько 1–2 см і накладають його на шкіру передпліччя, живота або спини. Потім прикривають целофаном і закріплюють лейкопластирем. Результати оцінюють через 20 хв., 5 - 6 годин і 1 - 2 доби. За кордоном використовують стандартизовані тест-системи. Вони виготовляються з поліефірної плівки з введеними у гідрофільний полімер алергенами. Коли смужки прикріплюються до шкіри, піт розм'якшує плівку і сприяє виділенню алергенів.

Причини помилково-негативних результатів: 1) неправильне зберігання алергенів; 2) неправильна техніка виконання проб; 3) зниження реактивності шкіри (літній вік, низька температура при охолодженні, індивідуальні особливості та ін.); 4) рефрактерний період після системної алергічної реакції, пов'язаний із споживанням IgE і зменшенням його концентрації на опасистих клітинах шкіри. Тому шкірне тестування доцільно виконувати не раніше, чим через 3 - 4 тижні після системної алергічної реакції; 5) прийом препаратів, що гальмують розвиток реакцій негайного типу (табл. 10.).

Таблиця 9.

Лікарські препарати, що гальмують розвиток шкірних реакцій негайного типу (Slavin R.G., 1999)

Назва препаратів	Терміни дії на шкірну реакцію
Антигістамінні препарати I покоління	2 – 4 дні
Антигістамінні препарати II покоління	1 тиждень
Астемізол	6–8 тижнів
Кетотифен	1 тиждень
Фенотіазини	48 годин
Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін, триміпрамін та ін.)	4 тижні
Топічні (шкірні) стероїди	2 – 3 місяця

Причини помилково-позитивних результатів: 1) порушення техніки постановки шкірних проб і зміна властивостей алергенів (низький рН, зміна осмолярності розчинів, ін'єкції великого об'єму та ін.); 2) прийом препаратів і харчових продуктів, що є лібераторами гістаміну; 3) виражений шкірний дермографізм.

Результати тестування повинні обов'язково зіставлятися з клінічними даними. Можлива поява позитивних шкірних проб у пацієнтів, що не мають клінічних симптомів захворювання. Причинами цього є латентна сенсibilізація або сенсibilізація до алергенів у хворих, що мали раніше клінічні симптоми.

У випадках розбіжності даних шкірного тестування з даними анамнезу, клінічних даних і лабораторної діагностики проводять провокаційні проби.

4 етап. Провокаційні проби — метод виявлення сенсibilізації, заснований на введенні алергену в орган-мішень або виявлення підвищеної реактивності бронхів при інгаляції медіаторів анафілаксії.

Провокаційні тести — найбільш достовірний метод алергологічної діагностики, проте і найбільш небезпечний, тому проводиться рідко. Передбачити реакцію хворого на провокацію неможливо, що вимагає наявності строгих показань для їх проведення.

Показаннями до проведення провокаційних проб з алергенами є: а) розбіжності між даними алергологічного анамнезу, результатами шкірного тестування і лабораторними тестами; б) сумнівні результати шкірних проб з неінфекційними алергенами при виразних анамнестичних даних.

Так само, як і шкірні проби з алергенами, провокаційні проби можуть проводитися тільки у період повної ремісії захворювання.

За способом введення алергену розрізняють назальні, кон'юнктивальні, інгаляційні провокаційні проби. У хворих з харчовою алергією підозрюваний харчовий продукт дається хворому через рот.

Основна перевага провокаційних проб перед шкірними полягає у більшій достовірності їх результатів.

Основні недоліки провокаційних проб полягають у наступному: у один день можна провести пробу тільки з одним алергеном; результати дослідження важко піддаються кількісній оцінці, особливо при алергічному риніті або кон'юнктивіті; погано піддаються стандартизації; пов'язані з високим ризиком важких алергічних реакцій, наприклад бронхоспазму, в зв'язку з цим їх повинен проводити тільки лікар.

Провокаційні проби протипоказані, якщо в анамнезі є вказівки на негайний розвиток кропив'янки, набряку Квінке, бронхоспазму або анафілактичного шоку при контакті з даним алергеном.

1. Назальний провокаційний тест проводиться при алергічному риніті у фазі ремісії. Перед проведенням провокаційного тесту для виключення неспецифічної реакції слизової оболонки носа в один носовий хід закачують розводящу рідину, якщо через 10 - 20 хв. не з'являється закладеність носа, виділення, чхання, у протилежну ніздрю послідовно, через кожних 15 - 20 хв., закачують декілька крапель алергену в зростаючих концентраціях (від 1/100000 до 1/10). Тест вважається позитивним при появі через 10 - 20 хв. після нанесення чергового розведення випробовуваного алергену закладеності носа, ринореї, чхання. Після отримання позитивної назальної провокаційної проби необхідно відразу ж промити слизову оболонку носа фізіологічним розчином і закапати судинозвужувальні препарати. У разі генералізованої реакції окрім вказаних заходів показано парентеральне введення гормонів, антигістамінних препаратів і адреноміметиків.

2. Кон'юнктивальний тест проводиться при підозрі на наявність у хворого алергічного кон'юнктивіту. Для проведення проби використовуються двократні розведення підозрюваного алергену від 1/1200 до 1/2. Спочатку закапується розводяща рідина для виявлення неспецифічної реакції. За відсутності гіперемії кон'юнктиви, сльо-

зотечі починають закапувати у протилежну очну щілину алерген у поступово зростаючій концентрації кожні 15 - 20 хвилин. Проба вважається позитивною, якщо після закапування чергового розведення з'являється свербіння і набряк повіки, гіперемія кон'юнктиви, слезотеча, світлобоязнь. У цьому випадку кон'юнктива промивається фізіологічним розчином, у кон'юнктивальний мішок закачують краплі з глюкокортикоїдами, адреналін, всередину даються антигістамінні препарати.

3. Інгаляційні провокаційні тести з гістаміном і дистильованою водою. Ці тести використовують для виявлення неспецифічної гіперреактивності бронхів. Досліджувана речовина вводиться у дихальні шляхи за допомогою аерозольного інгалятора у трьох послідовних концентраціях: для гістаміну – 0,01; 0,05 і 0,1 мг/мл. Час кожної інгаляції – 3 хвилини. Перерва між інгаляціями (при негативному результаті найменшої концентрації) – 15 хвилин. Інгаляції з дистильованою водою дозують або часом (при цьому швидкість потоку залишається незмінною) або використовують один і той же час інгаляції, але міняють швидкість повітряного струменя. Позитивною інгаляційна провокаційна проба вважається при появі аускультативних ознак бронхіальної обструкції, падінні ОФВ1 більш ніж на 20%.

4. Тест з фізичним навантаженням на велоергометрі проводять для оцінки ступені гіперреактивності бронхів. Фізичне навантаження дозується з розрахунку 1,5–2 Вт/кг (залежно від важкості захворювання). Час навантаження - 6 хв. Частота серцевих скорочень не повинна перевищувати 160 уд/хв. Позитивна провокаційна проба вважається при появі фізикальних ознак порушення бронхіальної прохідності, падінні ОФВ1 не менше ніж на 20 % від початкового рівня.

5 етап. Лабораторні методи діагностики сенсibilізації

Круг обстеження повинен включати лише ті дослідження, які можуть допомогти виявити спектр сенсibilізації і виявити зміни з боку задіяних у патологічному процесі органів і систем.

Загальний аналіз крові. Найбільш інформативними є визначення числа лейкоцитів і еозинофілів. Число лейкоцитів при atopічних захворюваннях зазвичай нормальне. Виняток становлять ті випадки, коли atopічне захворювання супроводжується інфекцією або стресом. У нормі абсолютне число еозинофілів у новонароджених складає 20 - 850 мкл⁻¹, у дітей 1 - 3 років 50 - 700 мкл⁻¹, у дорослих 0 - 450 мкл⁻¹.

Незначне підвищення числа еозинофілів до 5 - 15% не патогномонічно для atopічних захворювань, але дозволяє припустити цей

діагноз. Помірна еозинофілія (15 - 40% від загального числа лейкоцитів) зустрічається не тільки при atopічних захворюваннях, але і при злоякісних новоутвореннях, наприклад при лімфогранулематозі, імунодефіцитах, вроджених вадах серця, цирозі печінки, вузликовому періартеріїті, герпетиформному дерматиті, а також підчас застосування деяких препаратів.

Виражена еозинофілія (50 - 90% від загального числа лейкоцитів) зазвичай спостерігається при гельмінтозах. Особливе значення має визначення еозинофілів у мазках харкотиння і відокремлюваного з носа або очей. Вибір методів лабораторного підтвердження сенсibiliзації обумовлений механізмом реалізації алергічної реакції у хворого.

Імунологічні лабораторні методи. Лабораторна діагностика алергологічних захворювань спрямована на визначення провідного механізму розвитку хвороби. Головним завданням діагностики є визначення винного алергену або декількох алергенів, а також відповідь на питання до якого класу вони відносяться. Найпоширенішим лабораторним методом є імуноферментний аналіз (ІФА), що характеризується високою чутливістю (>90%), специфічністю і ефективністю. За допомогою ІФА робиться кількісне визначення алергенспецифічних імуноглобулінів класів IgE, IgG4 і IgG в крові обстежуваного.

Метод множинної хемілюмінесценції (МАСТ-CLA-system) Алерготест МАСТ розроблений на основі принципу множинного скринінгового дослідження, який втілений в МАСТ-панелях. Широкий спектр алергенів і композицій цих панелей дозволяють достовірно діагностувати не лише полівалентні форми алергії, латентні (приховані) форми алергії, але і перехресні реакції між різними групами алергенів. У МАСТ-панелях застосовуються стандартизовані антитіла до IgE, IgG та IgG4, що дозволяє визначити різні механізми алергії. МАСТ-тест є золотим стандартом алергодіагностики *in vitro*.

Діагностика алергічних реакцій реакінового типу, IgE залежних (I тип) У лабораторній діагностиці алергічних реакцій I типу основними методами є визначення підвищеного рівня загального IgE у крові, хоча нормальний рівень IgE не виключає наявності цього типу реакцій.

Концентрація загального IgE виражається у кО/л (кО – кілоодиниця). У нормі загальний IgE складає менше 0,001% від всього імуноглобуліну сироватки крові. Його концентрація у сироватці крові дорослої людини (табл. 10.) складає менше 0,05 г/л (близько 100 кО/л), що набагато нижче за концентрацію IgG у сироватці (близько 10 г/л).

Таблиця 10.

Вміст загального IgE у сироватці крові здорових

Вікова група	Вміст IgE (кО/л)
Новонародженні	0–2
Діти: 3–6 місяців	3–10
1 рік	8–20
5 років	10–50
10 років	15–60
Дорослі	20–100

Для визначення специфічного IgE існують тест-системи для пилок, побутових, харчових, медикаментозних і професійних алергенів, рівень яких також визначається кількісно (у кО/л) або напівкількісно.

У тому випадку, якщо список алергенів налічує 15 - 20 і більш, доцільно проводити визначення специфічного IgE у два етапи. Етап 1 припускає використання скринінгових панелей – суміші з 4 – 6 алергенів. У разі наявності позитивного результату необхідно перейти до етапу 2, під час якого специфічний IgE визначається до самостійних алергенів, що входять у дану панель.

Особливості інтерпретації і діагностичні обмеження загального IgE: 1. Приблизно 30% хворих на atopічні захворювання мають рівень загального IgE у межах норми. 2. Деякі хворі на бронхіальну астму можуть мати підвищену чутливість тільки до одного алергену (антигену), внаслідок чого загальний IgE може бути у межах норми, тоді як шкірна проба і специфічний IgE будуть позитивними. 3. Концентрація загального IgE у крові також підвищується при неатопічних станах (особливо при глистовій інвазії, деяких формах імунодефіцитів і бронхопульмональному аспергільозі) з подальшою нормалізацією після відповідного лікування. 4. Хронічна рецидивуюча кропив'янка і ангіоневротичний набряк не є обов'язковими показаннями для визначення загального IgE, оскільки зазвичай мають неімунну природу. 5. Межі норми, визначені для європейців, не можуть бути застосовані для представників зон, ендемічних по гельмінтозах.

При лабораторній імунологічній діагностиці **цитотоксичних алергічних реакцій (II типу)** найбільш інформативними можуть бути наступні імунологічні зрушення:

- виражене зниження кількості циркулюючих еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів;

- наявність у крові антитіл класів IgG і IgM проти еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів (реакції пасивного гемолізу і цитотоксичний тест);
- наявність антитіл IgG на поверхні еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів, що виявляється за допомогою антиглобулінового тесту (реакція Кумбса) або тесту споживання антиглобуліну (тест Штеффена);
- наявність формених елементів крові, покритих антитілами або комплекментом, що визначаються різними методами: імуофлюоресценції і радіоімунологічним.

При лабораторній діагностиці **реакцій імунокомплексного типу (III тип)** найбільш інформативними можуть бути наступні імунологічні зрушення:

- підвищення рівня IgG і IgM у крові;
- зниження рівня комплекменту в крові у поєднанні з реакцією споживання комплекменту (реакція зв'язування комплекменту);
- наявність циркулюючих імунних комплексів (реакція преципітації ЦІК з поліетиленгліколем);
- виявлення при біопсії відкладення імунних комплексів у органах-мішенях (імуоцитохімічні реакції).

При лабораторній діагностиці **реакцій гіперчутливості сповільненого типу (IV тип)** найбільш інформативними можуть бути наступні імунологічні зміни:

- позитивна шкірно-алергічна проба з причинним антигеном враховується через 24 - 48 годин після введення алергену за величиною мононуклеарного інфільтрату на місці введення;
- посилена проліферація лімфоцитів у відповідь на контакт з причинним антигеном – реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) враховується за посиленням включенням міченого тимідину;
- позитивна реакція пригнічення міграції лейкоцитів (макрофагів) при інкубації мононуклеарів крові з причинним антигеном відображає активність продукції і секреції Т-лімфоцитами МІФ.

6 етап. Функціональні, інструментальні і рентгенологічні методи дослідження.

Дослідження функції зовнішнього дихання застосовується для диференційної діагностики алергічних і неалергічних захворювань легенів, оцінки реактивності бронхів, важкості цих захворювань і ефективності їх лікування.

На початку лікування проводять спірометрію і пікфлоуметрію. За допомогою спірометрії визначають тип вентиляційних порушень - обструктивний чи рестриктивний. Легеневі об'єми і показники повітряного потоку (ОФВ1) визначають до і після інгаляції бронходилататорів. Потім зазвичай визначають тільки пікову об'ємну швидкість і ОФВ1.

2. Пікфлоуметрія. Вимірювання пікової швидкості видиху за допомогою портативних приладів сьогодні став основним методом контролю за станом пацієнта у домашніх умовах. При проведенні дослідження хворий вдихає максимально можливий об'єм і проводить потім максимальний видих у прилад. Вимірювання слід провести три рази підряд і вибрати максимальне значення з трьох. Вимірювання можливе тільки у дітей старше 5 років. Хворий самостійно у домашніх умовах веде графік динаміки зміни показників ПОШвид. день за днем відзначаючи уранішні і вечірні виміри. Отримані дані порівнюються із середніми значеннями згідно номограми. За отриманими даними проводять розрахунок ряду вторинних показників.

Показник добових коливань пікової швидкості видиху (Д):

$$D = \frac{\text{ПШВ макс.} - \text{ПШВ хвил.}}{\text{ПШВ макс.}} \times 100\% = \quad \quad \quad \%$$

При значеннях ПШВ 80% і Д менше 15-20% астма вважається «під контролем» – зелена зона. При значеннях ПШВ до 60% і Д до 30% має місце загострення захворювання – «зона уваги», і при ПШВ нижче 60% і Д вище 30% – «зона тривоги».

3. Рентгенологічне дослідження. Рентгенографію грудної клітини при первинному обстеженні проводять усім хворим з алергічними захворюваннями легенів. При бронхіальній астмі у період між нападами рентгенограма грудної клітини зазвичай нормальна, лише при тривалому перебігу захворювання виявляються посилення легеневого малюнка і підвищення прозорості легневих полів. Рентгенографія грудної клітини дозволяє виключити пневмонію, ателектаз і пневмоторакс, які можуть ускладнювати важкий напад бронхіальної астми, об'ємні процеси у середостінні, чужорідні тіла тощо. При проведенні диференційного діагнозу з ХОЗЛ застосовують комп'ютерну томографію.

Методи специфічної імунотерапії алергічних захворювань

Специфічна гіпосенсибілізація була запропонована вперше Noon у 1911 році для лікування полінозу. Механізм специфічного лікування зв'язаний з утворенням блокуючих антитіл, які відносяться до імуноглобулінів G4 .

Принцип специфічної гіпосенсибілізації полягає у введенні в організм хворого наростаючих доз “винного” алергену або декількох алергенів найчастіше підшкірно чи перорально. Методи специфічної гіпосенсибілізації неінфекційними алергенами можна розподілити на наступні варіанти:

1. Класичний метод передсезонної гіпосенсибілізації (Freeman, 1911; Noon, 1911).
2. Цілолітня безперервна гіпосенсибілізація (Feinberg, 1946).
3. Прискорена гіпосенсибілізація (Sheppergrell, 1964).
4. Метод сезонної гіпосенсибілізації “шкірних квадратів” (Blamoutoer, 1959).
5. Блискавичний метод (Freeman, 1930; Broun, 1958).
6. Schock-метод (Bray, 1958).

Найбільш широке застосування знайшли методи класичної передсезонної профілактичної гіпосенсибілізації при полінозах та цілолітньої безперервної гіпосенсибілізації при побутовій алергії. Частіше застосовують водні екстракти алергенів. Як правило на курс лікування – 36 - 40 ін’єкцій. В останні роки запропонований метод лікування депонованими алергенами.

Найбільш ефективна специфічна гіпосенсибілізація при пилковій, побутовій та епідермальній алергії. При харчовій та медикаментозній – метод специфічної імунотерапії не знайшов свого застосування.

Показання: Сезонний алергічний риніт, атопічний дерматит, побутова, пилкова алергія.

Специфічна гіпосенсибілізація показана у тих випадках, коли клініка захворювання дозволяє передбачити, що алергічні механізми на даному етапі захворювання є провідними, коли існують чіткі результати специфічної діагностики і коли відсутні ускладнення – емфізема легень, пневмосклероз, легеневе серце та ін.

Противопоказання: системні захворювання, ускладнення (емфізема легень, пневмосклероз, легеневе серце), тяжкі органічні ураження з боку других органів та систем.

Необхідні медикаменти, обладнання: розчин «винного» алергену, який був з’ясований за допомогою шкірних алергологічних проб, шприци по 1,0 мл, набір медикаментів для надання допомоги при анафілактичному шоку.

Техніка проведення: Для кожного хворого здійснюється підбір індивідуальної схеми лікування. Вибір першої дози проводиться за допомогою алергометричного титрування на шкірі хворого. Лікування починають з підшкірного введення 0,1 мл такого розведення, яке дало мінімальну позитивну реакцію.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Специфічна гіпосенсибілізація протипоказана при вагітності, хронічних інфекціях у стадії загострення, загостренні ревматизму, важких захворюваннях внутрішніх органів, нервової та ендокринної систем, при наявності ускладнень основного захворювання, при тривалому лікуванні кортикостероїдами.

Специфічна імунотерапія при сенсibiliзації пилоквими алергенами

Для лікування складають суміші алергенів, з'ясованих при специфічній діагностиці. Якщо у хворого полівалентна сенсibiliзація, наприклад алергія до пилку дерев, злаків та бур'янів то роблять суміш із окремих груп алергенів. Алергени у концентрації 10 000 PNU змішують у рівних кількостях та готують десятикратні розведення: 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} . Для визначення першої дози проводять алергометричне титрування. Для цього у ділянці передпліччя хворого внутрішньошкірно на відстані 2 см одне від одного вводять 0,02 мл тест-контрольної рідини і різноманітних розведень алергенів, починаючи з 10^{-7} (як правило вводять 4 - 5 розведень).

Результат реакції враховують через 20 хв. Початкова доза для специфічної гіпосенсибілізації та, яка дала слабо позитивну реакцію. В подальшому ін'єкції роблять у нижню третину плеча. Доза та концентрації алергену поступово ростуть. Схема передсезонної специфічної гіпосенсибілізації представлена у таблиці 11.

Таблиця 11.

Схема передсезонної специфічної гіпосенсибілізації

Розведення алергену	Кількість PNU в 1 мл алергену	Доза алергену	Примітки
1: 10000000	0,001	0,1; 0,2; 0,4; 0,8	Специфічну гіпосенсибілізацію краще починати одразу після звернення хворого до лікаря і не пізніше, ніж за 1,5 міс., до початку цвітіння відповідних рослин. Перші ін'єкції (1: 10000000, 1: 1000000, 1:100000, 1: 10000, 1: 1000) роблять кожен день, або через день, розведення 1:100 – 2 рази на тиждень, розведення 1:10 – 1 раз на тиждень. Один шприц має містити не більше 0,3 мл розчину з алергенами. Об'єм, що перевищує 0,3 мл вводиться іншим шприцем у іншу ділянку кінцівки. Ін'єкції алергену слід закінчити за 1-2 тижні до початку цвітіння рослин.
1: 1000000	0,01	0,1; 0,2; 0,4; 0,8	
1: 100000	0,1	0,1; 0,2; 0,4; 0,8	
1: 10000	1,0	0,1; 0,2; 0,4; 0,8	
1: 1000	10	0,1; 0,2; 0,4; 0,8	
1: 100	100	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0.	
1: 10	1 000	0,1; 0,2; 0,3 , додаючи по 0,1 мл кожний тиждень до 1,0 мл	

Як правило, проводиться декілька курсів специфічної гіпосенсибілізації на протязі 5 - 6 років. У хворих з добрими та відмінними результатами лікування можна робити перерву на 1 - 2 роки, а потім знову проводити передсезонну гіпосенсибілізацію. Поступово поширюється пероральний метод специфічної гіпосенсибілізації.

Якщо хворому по яким-небудь причинам не вдалося провести передсезонну гіпосенсибілізацію, то застосовують сезонну специфічну терапію. Найбільш ефективним методом є метод шкірних квадратів Бламуат'є. Алерген наносять на скарифіковану у вигляді квадратів шкіру передпліччя. Скарифікації у довжину дорівнюють 10 см, у ширину – 5 см, відстань між ними 0,5 см. На скарифікаціях не повинно бути крапель крові. На таку сітку наносять 0,2 мл того розведення алергену, яке при алергометричному титруванні дало позитивну реакцію, і шпателем розподіляють алерген на поверхні. Через 10 - 15 хв. лінії скарифікації дають реакцію у вигляді пухирців. Зазвичай покращення стану відзначається у хворого через декілька годин. Тому сітку скарифікації повторюють через 3 - 4 дні, а потім через 5 - 7 днів, поступово підвищуючи концентрацію алергену.

Специфічна терапія при сенсибілізації побутовими та епідермальними алергенами

Основним показанням для проведення специфічної гіпосенсибілізації хворим з алергією з побутовою та епідермальною сенсибілізацією є характерна клініка захворювання, яка підтверджується специфічним алергологічним дослідженням при відсутності протипоказань для лікування. Лікування повинно бути індивідуальним.

Перш за все необхідно прослідкувати за можливістю елімінації алергену з побуту хворого, та зупинити контакт з кішкою, собакою чи іншою твариною, сенсибілізація до епідермісу якої встановлена.

Специфічну гіпосенсибілізацію при побутовій алергії, як правило, проводять за схемою класичної специфічної гіпосенсибілізації.

Якщо у хворого є побутова та пилкова алергія, то суміші для лікування готують окремо з кожною групою алергенів.

Після закінчення основного курсу лікування хворому продовжують вводити останню дозу, яку він переносить, один раз на 10 днів, а потім 1 раз на 3 тижні, на протязі 3 - 4 років. Якщо хворий не може проводити курс специфічної терапії на протязі всього року, то йому в умовах стаціонару проводять курс специфічної терапії кожен рік, протягом 4 - 5 років.

Всі види побічних реакцій у процесі лікування неінфекційними алергенами можна розподілити на загальні та місцеві. Загальні, у свою чергу, ділять на системні та конституціональні. Місцеві реакції виявляються у вигляді утворення на місці ін'єкції алергену набряку, який

іноді розповсюджується на всю ділянку плеча, як правило, без болю. Шкіра у ділянці набряку гіперемована, може бути незначне свербіння. Місцеві реакції з'являються одразу після ін'єкції, або через декілька годин, та проходять самі, або після прийому блокаторів H1-гістамінових рецепторів. Якщо місцеві реакції не проходять на протязі доби, то на другий день ін'єкцію робити не можна. Алерген вводять тільки після зникнення місцевої реакції, не підвищуючи дозу.

Системні реакції спостерігаються через 10 - 40 хв. після введення алергену і можуть проявитися у вигляді гострої кропив'янки, набряку Квінке та синдромної реакції збоку шоківих органів (кон'юнктивіт, риніт, напад бронхіальної астми). При цьому проводиться симптоматична терапія. Системні побічні реакції зустрічаються рідко, до 5% при проведенні специфічної гіпосенсибілізації полінозу та до 0,5% при лікуванні побутової алергії.

ПОЛІНОЗ

Коди МКХ-10:

J30.1 Алергічний риніт, що викликаний пилком рослин.

J30.2 Інші сезонні алергічні риніти.

Поліноз – це алергічне захворювання переважно слизових оболонок (у першу чергу носа, кон'юнктиви очей), яке обумовлене гіперчутливістю до пилку рослин, концентрація якого у повітрі періодично стає причиною значущою.

Риніт є основним проявом полінозу. Другим за частотою симптомом полінозу є кон'юнктивіт, менш частими проявами полінозу є алергічний фарингіт, отит (особливо у дітей), пилкова бронхіальна астма, дерматит, ентерит. Описані випадки пилкової інтоксикації, мозкові явища типу епілепсії, синдром Мен'єра, а також вісцеральні ураження – печінки, серця, легень (еозинофільний інфільтрат), статевих органів (особливо – у жінок), сечовивідних шляхів.

У залежності від строків полінації рослин виділяють:

- весняні полінози, що обумовлені пилком дерев,
- весняно-літні полінози, що обумовлені пилком лучних та злакових трав,
- літньо-осінні полінози, що обумовлені пилком бур'янів (амброзії).

В різних регіонах України структура рослин, що може викликати поліноз, а також строки їх пилкування можуть дещо відрізнятися.

Полінози можуть бути обумовлені також сенсibiliзуючим впливом спор грибів. В цьому випадку поліноз може мати інтермітуючий характер (строки викиду спор грибів в Україні є невизначеними).

Діагностика.

Обов'язкові обстеження.

1. Збирання скарг, анамнезу (сезонне виділення з носу, його закладення; свербіння очей, носу, що погіршується за межами приміщення, обтяжена спадковість щодо алергії).
2. Огляд алерголога (уточнення скарг і анамнезу з метою виключення неалергічних захворювань носу і очей).
3. Шкірне тестування (прік-тест) набором мікст-алергенів з наступним дообстеженням відповідною групою алергенів (уточнення етіологічного фактору).
4. Огляд отоларинголога (виключення неалергічних захворювань носу, ускладнень).
5. Огляд офтальмолога (виключення неалергічних захворювань очей, визначення ступеню їх ураження).

Додаткові обстеження.

1. Цитологічне дослідження мазку-відбитку зі слизової оболонки носу (виявлення гіпереозинофілії).
2. В окремих випадках – провокаційні (назальні) проби з алергенами, при умові сумнівного прік-тесту з відповідними алергенами:
 - а) з суб'єктивною реєстрацією погіршення носового дихання;
 - б) з реєстрацією підвищення назального опору за допомогою риноманометрії.
3. При наявності (у період пилкування рослин) скарг з боку інших органів і систем (шкіри, сечовивідних шляхів, серця, нервової системи, тощо) консультація відповідних фахівців і відповідне інструментальне і лабораторне дообстеження.

Профілактично-лікувальні заходи

Елімінаційні заходи включають максимальний захист дихальних шляхів, слизових оболонок і шкіри від дії аероалергенів.

Лікування.

У сезон пилкування. При ураженні тільки носу – застосування топічних антигістамінних препаратів, кромонів, при недостатній ефективності антигістамінних препаратів 2-го та 3-го поколінь та кромонів призначають топічні глюкокортикостероїди у вигляді назального спрею. При комбінованому ураженні (рино-кон'юнктивіт) додатково призначають очні краплі з антигістамінними або глюкокортикостероїдами.

У якості допоміжних засобів можуть використовуватися деконгестанти (короткостроково), фізіотерапія та інші сертифіковані в Україні методи лікування, при умові об'єктивного контролю за їх ефективністю.

Хірургічні засоби як самостійні методи лікування не застосовуються. Вони можуть бути виконані хворим на алергічний риніт при деформації внутрішньоназальних структур, розвитку гіпертрофічного риніту, поліпозу носу тощо.

Поза сезоном пилкування. Призначення специфічної імунотерапії (СІТ) парентеральним чи пероральним методами. Бажано, щоб загальний курс СІТ сягав (включаючи підтримуючу терапію) 3 - 5 років. Основний курс СІТ проводиться виключно лікарем-алергологом, підтримуючий – може проводитися підготовленими з цих питань лікарями (ЛОР, сімейними лікарями, терапевтами, педіатрами) під дистанційним контролем алергологів.

Загальні вимоги до результатів терапії полінозу: ліквідація чи значне зменшення проявів алергічного риніту (закладення і виділень з носа, свербіння, чхання); очних симптомів (кон'юнктивіту, блефариту); інших проявів полінозу (шкірних, урологічних, неврологічних, тощо); поліпшення якості життя хворих; недопущення трансформування алергічного риніту у бронхіальну астму, порушення функцій органів зору; запобігання розвитку нових захворювань, або ускладнень (медикаментозний риніт, медикаментозна алергія, грибкові ураження).

Як приклад алергічної реакції реакінового типу з пилковою сенсibilізацією (Приклад 16) приводимо історію хвороби хворої З., 19 років, що знаходилася на лікуванні у алергологічному відділенні з діагнозом: Поліноз з клінічними проявами риніту, ремісія. Сенсibilізація до пилку амброзії, полині, соняшника.

Приклад 16. Хвора З., 19 років, звернулась до алерголога в кінці осені. Скаржиться на появу заложеності носа, чхання, рясні слизисті виділення з носа, напади першіння в горлі, які з'являються щорічно впродовж останніх 4 років в кінці липня і тривають до початку вересня, частіше в суху, жарку погоду, особливо коли хвора виїжджає за місто. У інші пори року, в наступний час відчуває себе добре. Оглянута отоларингологом встановлено наявність хронічного риніту в стадії ремісії.

Аналіз крові: еритроцити - $4,1 \times 10^{12}$ /л, Нв - 120 г/л, лейкоцити - $4,4 \times 10^9$ /л, еозинофіли - 14%, сегментоядерні - 46%, палочкоядерні - 2%, лімфоцити - 30%, моноцити - 8%, ШОЕ - 10мм/год.

Шкіряні скарифікаційні тести хворої З, 19 років.

СКАРИФИКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ	ПИЛКОВІ АЛЕРГЕНИ
тест-контроль _____ - _____	Береза _____ - _____
р-р гістаміну _____ +++ _____	Ліщина _____ - _____
Побутові алергени	Вільха _____ - _____
Домашній пил серія №_16 _____ - _____	Дуб _____ - _____
Домашній пил з кліщами _____ - _____	Тополя _____ - _____
Перо подушки _____ - _____	Овсяниця _____ - _____
Бібліотечний пил _____ - _____	Їжа _____ - _____
Епідермальні алергени	Мятлик _____ - _____
Шерсть собаки _____ - _____	Райграс _____ - _____
Шерсть кішки _____ - _____	Костриця _____ - _____
	Стоколос _____ - _____
	Тимофіївка _____ - _____
	Жито _____ - _____
	Кукурудза _____ - _____
	Соняшник _____ +++ _____
	Кульбаба _____ - _____
	Полин _____ +++ _____
	Лобода _____ - _____
	Амброзія _____ +++++ _____

Заключення шкіряних скарифікаційних тестів: Сенсibilізація до пилоквих алергенів (соняшник, полинь, амброзія).

Діагноз: Поліноз з клінічними проявами риніту, ремісія. Сенсibilізація до пилку амброзії, полині, соняшника.

Показане проведення специфічної імунотерапії з пилком амброзії, полині, соняшника у співвідношенні 2:1:1.

Алергічний риніт (Коди МКХ-10)

J30 Вазомоторний та алергічний риніт.

J30.1 Алергічний риніт, що викликаний пилом рослин.

J30.2 Інші сезонні алергічні риніти.

J30.3 Інші алергічні риніти.

J.30.4 Алергічний риніт не уточнений.

J31.0 Хронічний риніт.

Алергічний риніт – інтермітуюче чи постійне запалення слизової оболонки носа і його пазух, обумовлене дією алергенів, що характеризується закладенням, виділенням, свербінням носа, чханням (можлива наявність тільки декількох симптомів). Поширеність серед населення коливається між 7% - 22%.

Виділяють 2 основних форми алергічного риніту: **сезонний (або інтермітуючий)** (при полінозі) та **цілорічний (або персистуючий)**.

У свою чергу ці форми поділяються в залежності від виду «причинного» алергену: **сезонний алергічний риніт** – на *пилковий* алергічний риніт та *грибковий*, **цілорічний алергічний риніт** – на *побутовий*, *епідермальний*, *харчовий та професійний*.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Алергічний риніт може мати легкий, середньо-важкий і важкий перебіг, а також бути неускладненим і ускладненим (Табл. 12.).

Таблиця 12.

Характеристика перебігу алергічного риніту

Перебіг	Характеристика
Легкий	відсутність впливу захворювання на загальний стан, працездатність чи відпочинок хворих. Застосування медикаментозних препаратів - епізодичне.
Середньо-важкий	симптоматика АР ліквідується чи мінімізується, якість життя нормалізується при застосуванні відповідних медикаментозних препаратів.
Важкий	застосування препаратів не ліквідує клінічні прояви (чи впливає у незначній мірі на клінічні прояви) і суттєво не поліпшує якість життя хворих.
Ускладнення	полісенсibiliзація (коли виникає гіперчутливість до алергенів різного походження), неспецифічна гіперреактивність, синусит, поліпоз носа, гострий та хронічний середній отит. Можлива трансформація АР у бронхіальну астму або одночасне існування обох захворювань.

Обов'язкові та додаткові обстеження такі ж, як при полінозі за виключенням огляду офтальмолога.

Алергодіагностика проводиться з використанням скарифікаційних чи прік-тестів з побутовими чи епідермальними алергенами. При неможливості постановки тестів *in vivo*, постановка тестів *in vitro* (визначення специфічного IgE).

Рентгенологічне (рентгенографія, звичайна чи комп'ютерна томографія) дослідження носа і навколоносових пазух.

Бактеріологічне дослідження зі слизової оболонки носа (для виключення інфекційного риніту).

Профілактично-лікувальні заходи

Елімінаційні заходи. Комплекс заходів, спрямованих на усунення чи обмеження контакту з відповідними алергенами (побутовими, епідермальними, тощо). При ідентифікації професійного алергічного риніту слід рекомендувати зміну професійної діяльності.

Лікування.

При легкому перебігу цілорічного АР в період загострення захворювання проводять лікування антигістамінними препаратами 2-го та 3-го покоління, кромонами, назальними спреями глюкокортикостероїдів. Після досягнення ремісії захворювання у разі виявлення обмеженого кола причинних алергенів призначають специфічну імунотерапію (СІТ) алергенами. Основні групи препаратів, які використовуються у лікуванні ринітів представлені у табл. 13-18.

При середньо-важкому та важкому перебігу алергічного риніту призначають назальні спреї з глюкокортикостероїдами. При затиханні клі-

нічних проявів АР на фоні поступової відміни кортикостероїдів – призначення СІТ різними методами. При неефективності СІТ (визначається після закінчення основного курсу імунотерапії) – постійне чи періодичне лікування кромонами, назальними спреями глюкокортикостероїдів.

При ускладнених формах АР слід проводити комплексне лікування АР таким чином:

1) при ускладненні алергічного риніту інфекційними синуситами – комплексне антибактеріальне лікування з наступним алергологічним та імунологічним обстеженням (при імунній недостатності – імунокорекція бактеріальними лізатами), проведення спроби СІТ;

2) при ускладненні алергічного риніту поліпозом – хірургічне втручання; лікування ускладнень, протизапальне лікування назальними спреями глюкокортикостероїдів;

3) при одночасному лікуванні алергічного риніту і бронхіальної астми слід дотримуватися протоколів лікування цих захворювань (окремо), що прийняті в Україні. Зважаючи на спорідненість цих захворювань, перевагу слід віддавати нешкідливому системному лікуванню (СІТ, антигістамінним, бажано 2 покоління, антилейкотриєновим препаратам), при неефективності – топічними кортикостероїдами (назальними та ендобронхіальними), в окремих випадках - системними кортикостероїдами (курсами).

Вимоги до фармакотерапії. З антигістамінних засобів застосовують препарати 2-го та 3-го поколінь та кромони. При неефективності цих засобів додатково призначають назальні спреї глюкокортикостероїдів на термін від 1 до 2-х місяців, з періодичним оглядом порожнини носа ЛОР-фахівцем для попередження запобігання ускладнень (атрофії слизової оболонки носу).

В якості допоміжних засобів можуть використовуватися деконгестанти (короткостроково), місцева імунокорекція бактеріальними лізатами, фізіотерапія та інші методи лікування, при умові об'єктивного контролю за їх ефективністю.

Лікування алергічного риніту повинно проводитися в амбулаторних умовах. Початковий курс СІТ (при проживанні хворого у сільській місцевості) може проводитися в умовах стаціонару.

Критерії ефективності та очікувані результати лікування.

Загальні вимоги до результатів терапії алергічного риніту: ліквідації чи значного зменшення проявів алергічного риніту; поліпшення якості життя хворих; недопущення трансформування алергічного риніту у бронхіальну астму; недопущення розвитку нових захворювань, або ускладнень (медикаментозний риніт, медикаментозна алергія, грибкові ураження тощо).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Таблиця 13.

**Основні групи антигістамінних препаратів, які використовуються
у лікуванні ринітів**

Фармакологічна назва	Комерційна назва	Форма випуску, добова і разова дози, кратність прийому, деякі особливості застосування
Антигістамінні препарати		
1-е покоління: короткочасна терапевтична дія, виражений седативний ефект, розвиток толерантності при тривалому прийомі; призначаються 10-денними курсами по 1 пігулці 2-3 рази на добу.		
Хлоропірамін	Супрастин	Пігулки по 0,025 г по 20 шт. По 1 пігулці 3 - 4 рази на добу під час їди. Максимальна добова доза - до 0,15 г. Ампули 2% розчину по 1,0 мл по 5 шт.
Клемастин	Тавегіл	Пігулки по 0,001 г по 30 шт. Ампули по 2,0 мл по 5-10 шт. По 1 пігулці 2 рази на добу або по 2 мл в/м 2 рази на добу. Максимальна добова доза - до 0,006 г.
Діфенгідрамін	Димедрол	Пігулки по 0,05 г по 10 шт. Ампули 1% розчину по 1,0 мл по 10 шт. По 1 пігулці 1 - 3 рази на добу, або по 1 - 5 мл 1% розчину в/м. Максимальна добова доза - 0,15 г.
Хіфенадін	Фенкарол	Пігулки по 0,025 г по 20 шт. По 1 таб. 2—3 г. на день.
Прометазін	Дипразин Піпольфен	Драже по 0,025 г по 20 шт. Ампули по 2 і 5 мл 2,5% розчину по 10 шт. По 0,5-1 ін. 3-4 рази на добу після їди або по 1-2 мл в/м. Максимальна добова доза - 0,1 г.
Меггідролін	Діазолін	Драже по 0,05 г і по 0,001 г. По 0,05 - 0,2 г 1 - 2 р. на день.
Кетотифен	Задитен Астафен	Пігулки (капсули) по 0,001 г. Сироп (1 мл - 0,2 мг активної речовини). По 0,001 г 2 рази на добу рано і увечері під час їди. Максимальна добова доза - 0,004 г. Призначають тривалим курсом, до 3 міс.
2-е покоління: незначний або відсутній седативний ефект, швидка (впродовж 1 години) і тривала (до 24 годин) терапевтична дія, відсутність звикання, можливість кардіотоксичного ефекту, призначають курсом протягом 10 - 28 днів.		
Цетиризін	Алертек, зиртек, цетрин	Пігулки по 0,01 г. Краплі для внутрішнього прийому по 10-20 мл. По 0,01 г. 1 раз на добу, увечері.
Лоратадін	Лорано Лоратадін	Пігулки по 0,01 г по 10 і 20 шт. по 1 т 1 раз на день.
Акривастін	Семпрекс	Капсули по 0,008 г від 1 до 3 рази на добу. Найбільш швидкодіючий, придатний для невідкладної допомоги.
Азеластін	Алергоділ	Назальний спрей (1 доза - 0,0014). 1 вприскування 2 рази на добу або за показаннями частіше.
Левакабастін	Гістімет	Назальний спрей. По 1 вприскуванню 2 рази на добу в кожен носовий хід.

**Загальні питання алергологічної діагностики, алерготерапії
та алергологічної профілактики**

13

3-є покоління: відсутній седативний і кардіотоксичний ефекти, швидка (впродовж 1-ї години) та тривала терапевтична дія, відсутність звикання, призначають тривалими курсами.		
Фексофенадін	Телфаст Тігофаст	Пігулки по 0,12 г і по 0,18 г, по 1 пігулці 1 раз на добу. Найбільш безпечний, придатний для дітей старше 12 років.
Діслоратадін	Еріус, Фрібріс	Пігулки по 0,005 г по 10 шт., по 1 т. 1 раз на добу.

Таблиця 14.

Препарати кромогліцевої кислоти (кромони)

Назва	Форма випуску	Дозування
Кромогексал	2% розчин у вигляді інтраназального дозованого спрею, 15 мл.	По 1 дозі в кожен носовий хід 4-6 разів на добу, призначають тривалими курсами, до 3 - 6 міс.
Іферал	Інтраназальний дозований спрей у флаконах по 15 мл.	
Оптикром	2% розчин по 13,5 мл у флаконі у вигляді очних крапель.	
Хайкром	2% розчин по 10 мл, очні краплі.	По 1-2 краплі у кожне око 4 рази на добу, призначають тривалими курсами, до 3 – 6 міс.

Таблиця 15.

Судиннозвужуючі препарати (похідні імідазоліну)

Фармакологічна назва	Комерційна назва	Форма випуску, добова і разова дози, кратність прийому
Оксиметазолін	Нокспрей Афрін Назол	0,05% розчин у вигляді назального спрею. 1-2 рази на добу
Ксилометазолін	Галазолін Отривін	0,1% розчин по 2-3 краплі в обидва носові ходи 2-3 рази на добу
Нафазолін	Нафтизин Санорин Фармазолін	0,1% і 0,05% розчин для дорослих і дітей по 2-3 краплі в обидва носові ходи через 4 - 6 годин.
Трамазолін гідрохлорид	Лазолназал плюс	Розчин, 1 мл якого містить 18 мг трамазоліну гідрохлориду у вигляді назального спрею, по 1-2 рази на добу

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Таблиця 16.

Топічні антигістамінні препарати

Фармакологічна назва	Комерційна назва	Форма випуску, добова і разова дози, кратність прийому
Левокабастин	Гістимет	0,1% розчин у вигляді назального спрею. По 2 дози 2 рази на добу
Азеластин	Алергодил	

Таблиця 17.

Комбіновані препарати (деконгестанти)

Назва	Склад	Дозування
Актифед Трайфед	Трипролідин 0,0025 г + псевдоефедрін 0,06 г. Сироп по 100 мл у половинчатій дозі відповідно.	По 1 пігулці 3 рази на добу або по 10 мл (1 чайна ложка) сиропу 3 рази на добу (для дітей 1/2 чайної ложки).

Таблиця 18.

Інтраназальні спреї глюкокортикостероїдів

Оригінальна назва	Комерційна назва	Форма випуску, дозування
Беклометазон	Насобек Альдецин Беконазе	Інтраназальний спрей на 200 доз (по 50 мкг у дозі). По 2 вприскування у кожен носовий хід 2-3 рази на добу.
Будесонід	Рінокорт Тафен	Інтраназальний спрей по 20 мл на 200 доз (по 25 мкг у дозі). По 2 вприскування у кожен носовий хід 2 рази на добу (до 3 разів на добу).
Флунізолід	Синтаріс	Інтраназальний спрей по 20 мл на 200 доз (по 25 мкг у дозі). По 2 вприскування у кожен носовий хід 2 рази на добу (до 3 разів на добу).
Тріамцинолон	Назакорт	Інтраназальний спрей на 200 доз (по 55 мкг у дозі). По 2 вприскування у кожен носовий хід 1 раз на добу.
Флутіказон	Фліксоназе	Інтраназальний спрей на водній основі на 120 доз (по 50 мкг у дозі) по 1-2 вприскування у кожен носовий хід 1 раз на добу.
Мометазон	Назонекс	Інтраназальний спрей на водній основі на 120 доз (по 50 мкг) 1-2 рази на добу.
Дексаметазон	Дексаметазон	Очні краплі. По 1 - 2 краплі кожні 4 - 6 годин.

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Бронхіальна астма - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке спричинене значною кількістю клітин та медіаторів запалення. Хронічне запалення призводить до гіперреактивності бронхів, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скованості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою, але варіабельною бронхообструкцією, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії.

В основі патогенезу бронхіальної астми лежить *гіперреактивність бронхів*, що є прямим наслідком запального процесу в бронхіальній стінці. Гіперреактивність бронхів - це властивість дихальних шляхів відповідати бронхоспастическою реакцією на різноманітні специфічні (алергічні) і неспецифічні (холодне, вологе повітря, різкі запахи, фізичне навантаження, сміх, аерополютанти, виробничі шкідливості, нервово-психічні, ендокринні порушення, лікарські препарати, інфекції, шлунково-стравохідний рефлюкс) стимули, індиферентні для здорових людей.

Несвоєчасно взятий під контроль запальний процес в бронхах сприяє збільшенню чутливості бронхіального дерева до різноманітних стимулів з розвитком стану хронічної гіперреактивності бронхів і прогресуванням ознак бронхіальної обструкції. Неспецифічна гіперреактивність бронхів є універсальною ознакою астми, чим вище гіперреактивність - тим важче бронхіальна астма.

Бронхоспастический відповідь на антигенну дію протікає в дві фази: ранню і пізню. У основі появи ранньої реакції, що розвивається через декілька хвилин після антигенної стимуляції, лежить бронхоспазм, обумовлений виходом з мастоцитів біологічно активних речовин (гістамін, лейкотрієни і ін.). Пізня реакція характеризується підвищенням неспецифічної реактивності бронхів і пов'язана з міграцією в стінку бронхів кліток запалення (еозинофіли, тромбоцити), виділенням ними прозапальних цитокинов і розвитком набряку слизової оболонки бронхів.

У значної частини хворих бронхіальною астмою зміна реактивності і чутливості бронхів відбувається в результаті алергічної реакції в бронхіальному дереві. При бронхіальній астмі розвиваються в основному алергічні реакції I, III і IV типів (по Cell і Coombs).

I тип імунологічного реагування (анафілактичний тип) пов'язано з підвищеним виробленням IgE при пригніченні супресорної функції T-лімфоцитів. Одночасно з цим відбувається підвищення чутливості тканин до антитіл IgE. Особливо високий рівень IgE при атопічній астмі.

Пригнічення функції Т-супресорів відбувається під впливом вірусної інфекції, при дії алергенів, метеорологічних і інших чинників.

Алергічні реакції III типу (імунокомплексний тип) формуються циркулюючими антитілами IgG, IgA, IgM і антигенами у присутності комплементу і при надлишку антигена. Цей тип імунного реагування частіше зустрічається при пиловій (домашній пил) сенсibiliзації, а також при інфекційному (бактерійному, грибовому) процесі.

Участь алергічних реакцій IV типу найчастіше пов'язана з мікробною алергізацією.

При бронхіальній астмі відбуваються зміни і місцевого імунітету - зменшення концентрації імуноглобуліну в секреті бронхів.

У патогенезі бронхіальної астми мають значення і порушення ендокринної системи - дисгормональні механізми. Найбільш вивченими гормональними порушеннями, сприяючі бронхіальній обструкції, є глюкокортикоїдна недостатність, гіперестрогенемія, гіпопрогестеронемія, гіпертиреоз.

Основними клітинними елементами запалення є еозинофіли, опастисті клітини, Т-лімфоцити, макрофаги. Бронхообструктивний синдром при бронхіальній астмі зумовлений спазмом гладкої мускулатури бронхів, набряком слизової оболонки бронхів, дискринією.

Для бронхіальної астми характерний оборотний характер бронхіальної обструкції. Обструкція настає внаслідок (1) спазму гіпертрофованих гладких м'язів, (2) еозинофільного запалення слизистого і підслизового шарів, потовщення базальної мембрани, (3) дискринії, утворення слизистих пробок, десквамації епітелію. При тривалому і важкому перебігу захворювання розвивається (4) склероз стінки бронхів і базальної мембрани, що може приводити до формування необоротної обструкції.

Для більшості хворих бронхіальною астмою (більше 50%) характерна наявність генетичної схильності до продукції імуноглобулінів класу E – атопії.

Діагностика бронхіальної астми

Провідні фактори розвитку бронхіальної астми: генетична схильність, атопія, гіперреактивність бронхів.

Фактори оточуючого середовища, що сприяють розвитку бронхіальної астми у схильних до цього захворювання осіб:

1. Домашні алергени: алергени домашнього пилу, алергени свійських тварин, алергени тарганів, алергени грибів, плісняви, дріжджів.
2. Зовнішні алергени: пилок рослин, гриби, пліснява, дріжджі.

3. Професійна сенсibiliзація.
4. Паління тютюну: активне та пасивне паління.
5. Повітряні поллютанти: зовнішні та домашні.

Внутрішні фактори, що сприяють розвитку бронхіальної астми: респіраторні інфекції, вади у дієті, деякі ліки (нестероїдні протизапальні, бета1-адреноблокатори), ожиріння.

Фактори, що сприяють розвитку загострень та/або хронізації симптомів бронхіальної астми:

1. Домашні та зовнішні алергени і повітряні поллютанти.
2. Респіраторні інфекції.
3. Фізичні справи та гіпервентиляція.
4. Зміни погоди.
5. Двооксид сірки.
6. Окремі види їжі, харчових добавок, медикаментів.
7. Надмірні емоції.
8. Паління тютюну (активне та пасивне).
9. Іританти у домашньому побуті.

Клінічні симптоми бронхіальної астми:

- епізодичне свистяче дихання з утрудненням при видиху;
- кашель, більше вночі та при фізичному навантаженні;
- епізодичні свистячі хрипи у легенях;
- повторна скованість грудної клітини.

Прояви симптомів здебільшого посилюються вночі та у ранній ранковий час і пробуджують хворого. Прояви симптомів бронхіальної астми також виникають або погіршуються при: фізичному навантаженні, вірусній інфекції, впливі алергенів (харчових, домашніх тварин, домашнього пилу, пилку рослин), палінні, перепаді зовнішньої температури, сильних емоціях (плачу, сміху), дії хімічних аерозолів, прийманні деяких ліків (нестероїдні протизапальні препарати, бета1-блокатори).

Критерії порушення функції зовнішнього дихання:

- Наявність ознак бронхіальної обструкції — значення пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) < 80 % від належних.
- Добова варіабельність ПОШвид та ОФВ1 > 20 %
- Виражена зворотність бронхіальної обструкції — підвищення рівню ПОШвид та ОФВ₁ > 15 % або 200 мл за результатами фармакологічної проби з бета₂-агоністом короткої дії (сальбутамолом).

Алергологічне дослідження:

- алергологічний анамнез — наявність у хворого екземи, сінної лихоманки; або бронхіальної астми і atopічних захворювань у членів його родини
- позитивні шкірні проби з алергенами
- підвищений рівень загального та специфічного IgE.

Гіперреактивність бронхів констатують при позитивному результаті провокаційного тесту з: гістаміном та при фізичному навантаженні.

Фармакотерапія хворих на бронхіальну астму

Медикаментозну терапію хворих на бронхіальну астму проводять з використанням різних шляхів введення препаратів — інгаляційного, перорального та парентерального. Найбільшу перевагу має інгаляційний шлях, що забезпечує виражену місцеву дію ліків у легенях, не спричиняє їхньої небажаної системної дії, дає можливість прискорити позитивний ефект лікування за рахунок менших доз ліків.

Препарати для базисної терапії, які контролюють перебіг бронхіальної астми, застосовують щоденно, протягом тривалого часу, що допомагає досягти та підтримувати ремісію захворювання. До профілактичних, контролюючих перебіг бронхіальної астми, належать протизапальні препарати (найбільш ефективні інгаляційні глюкокортикостероїди) та бета₂-агоністи пролонгованої дії.

Препарати швидкої допомоги застосовують для зняття гострого бронхоспазму та інших симптомів бронхіальної астми. Найбільш ефективними і вживаними являються бета₂-агоністи короткої дії (сальбутамол).

Незважаючи на те, що бронхіальна астма є хронічним захворюванням, контроль за його перебігом може бути досягнутий у багатьох хворих.

Ознаки контрольованого перебігу бронхіальної астми:

- мінімально виражені (в ідеалі відсутні) хронічні симптоми, включаючи нічні;
- мінімальні (нечасті) загострення;
- відсутність стану, який вимагає невідкладної допомоги;
- мінімальна (в ідеалі відсутня) необхідність у застосуванні бета₂-агоністів короткої дії;
- відсутність зниження активності, у тому числі фізичної;
- варіабельність ПОШвид впродовж доби менше 20 %;
- близькі до нормальних значень (кращих для хворого) показники ПОШвид,
- мінімальні (або відсутні) побічні ефекти терапії.

Класифікація бронхіальної астми за ступенем контролю

Характеристики	Контрольована (усі ознаки)	Погано контрольована (будь-яка ознака)	Неконтрольована
Денні симптоми	Нема (два або менш на тиждень)	Більше двох разів на тиждень	Три і більше симптомів погано контрольованого перебігу в будь-який тиждень
Обмеження активності	Нема	Є	
Нічні симптоми/ пробудження	Нема	Є	
Необхідність в скоропомічних інгаляторах	Нема (два або менш на тиждень)	Більше двох разів на тиждень	
Функція легенів (ОФВ1, ПОШвид)	нормальна	<80%	
Загострення	Нема	Одно або більше на рік	Одне або більше на рік

Клінічна класифікація бронхіальної астми та ступінчастий підхід до фармакотерапії хворих

У разі наявності у хворого 1-ї або більше клінічних ознак певного ступеню важкості перебігу захворювання призначають відповідну схему лікування. Слід дотримуватись ступінчастого підходу до призначення ліків — збільшувати кількість та частоту прийому ліків по мірі зростання важкості перебігу бронхіальної астми.

Ступінь 1 — Бронхіальна астма інтермітуюча

Клінічні симптоми до початку лікування:

- короткотривалі симптоми виникають рідше 1 разу на тиждень;
- короткотривалі загострення (від декількох годин до декількох днів);
- нічні симптоми виникають не частіше 2 разів на місяць;
- нормальні значення показників ФЗД між загостреннями;
- ОФВ1 або ПОШвид > 80 % від належних;
- добові коливання ПОШвид або ОФВ1 < 20 %.

Лікування

Інгаляційні бета₂-агоністи короткої дії у разі необхідності (за наявності симптомів).

Сальбутамол (вентолін) дозований аерозоль, інгаляційна доза 100 мкг епізодично, але не більше 200 мкг 4 - 6 раз на добу.

Формотерола фумарат (зофірон) – турбухалер, порошок для інгаляцій, інгаляційна доза 4,5 - 9,0 мкг 1 - 2 рази на добу. Препарат швидко починає діяти та ефект має тривалий характер (до 12 год.).

Профілактичні інгаляції бета₂-агоністів короткої дії перед фізичним навантаженням або перед імовірним впливом алергену. Можна додатково використовувати кромони, модифікатори лейкотриєнів.

Препарати кромогліцевої кислоти

Кромоглікат натрію (інтал) - порошок для інгаляцій, капсули по 20 мг кромогліцевої кислоти дінатрієвої солі, по 4 - 8 капсул на добу, інгалюється через спіналер у 4 прийоми;

Інтал плюс - комбінований дозований аерозоль, інгаляційна доза містить 1 мг кромоглікату натрію і 100 мкг сальбутамолу, по інгаляції 2 - 4 рази на добу.

Недокроміл натрію (тайлед) – дозований аерозоль, інгаляційна доза 2 мг, по 2 інгаляції 2 - 4 рази на добу).

Антигістамінні препарати із стабілізуючою дією на опасисті клітини

Кетотифен (задитен) - пігулки по 1 мг, по 1 пігулці 2 рази на добу.

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів

- Зафірлукаст (аколат) - пігулки по 20 мг, доза 20 мг 2 рази на добу.
- Монтелукаст (сингуляр) - пігулки по 10 мг, доза 10 мг в 1 прийом на ніч.

Ступінь 2 — Бронхіальна астма легка, персистуюча.

Клінічні симптоми до початку лікування:

- симптоми виникають частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на день;
- загострення можуть порушувати активність і сон;
- нічні симптоми виникають частіше 2 разів на місяць;
- ОФВ1 або ПОШвид > 80 % від належних;
- добові коливання ПОШвид або ОФВ1 — 20 - 30 %.

Лікування. Щоденне тривале лікування протизапальними засобами для контролю за симптомами бронхіальної астми.

Перевагу надають призначенню інгаляційних глюкокортикостероїдів (беклометазон або будесонід у дозі 200-500 мкг на добу, або флутиказон - 100-250 мкг на добу). Кожен раз після інгаляції рекомендується полоскати порожнину рота содовим розчином.

У випадку недостатнього контролю за захворюванням замість підвищення дози інгаляційних глюкокортикостероїдів додатково призначають бета₂-агоніст пролонгованої дії салметерол у дозі 50 - 100 мкг на добу. Перевагу матиме призначення фіксованої комбінації в одній формі бета₂-агоністу пролонгованої дії: салметеролу (25 мкг в 1 дозі) та

інгаляційного глюкокортикостероїду флутіказону (50 – 125 мкг в 1 дозі) — препарат Серетид 25/50, 25/125 - 1 - 2 дози 2 рази на добу; будесонід (100 мкг в 1 дозі) та формотерол (4,5 мкг в 1 дозі)– препарат Сімбікорт 100/4,5 – 1 - 2 дози 2 рази на добу.

Менш ефективним є застосування теофілінів (потребують моніторингу вмісту в сироватці крові), кромонів, модифікаторів лейкотриєнів.

Метілксантіни

- Амінофілін (еуфілін) - пігулки по 0,15 г, по 1 пігулці 3 рази на добу.
- Теофілін - пігулки по 0,2 г, по 1 пігулці 2 рази на добу.

У разі необхідності — бета2-агоністи короткої дії, але не більше 3-4 разів на добу.

Ступінь 3— Бронхіальна астма середньої важкості, персистуюча.

Клінічні симптоми до початку лікування:

- симптоми виникають щоденно;
- загострення призводять до порушення активності та сну;
- нічні симптоми астми виникають частіше 1 разу на тиждень;
- необхідність у щоденному прийомі бета2-агоністів короткої дії;
- ОФВ₁, або ПОШвид у межах 60 - 80 % від належних;
- добові коливання ПОШвид або ОФВ₁ > 30 %.

Лікування. Щоденне тривале лікування протизапальними засобами для контролю за симптомами бронхіальної астми.

Перевагу має поєднаний прийом інгаляційних глюкокортикостероїдів (беклометазон у дозі 500-1000 мкг на добу або будесонід у дозі 400-800 мкг на добу, або флутіказон — 500 мкг на добу) та інгаляційних бета₂-агоністів пролонгованої дії (салметерол у дозі 50-100 мкг на добу), або ж фіксованої комбінації сальметеролу (25 – 50 мкг в 1 дозі) та флутіказону (250 – 500 мкг в 1 дозі) — препарату Серетид 25/250 мкг та 50/250 мкг — 1 - 2 дози 2 рази на добу; будесонід (100 мкг в 1 дозі) та формотерол (4,5 мкг в 1 дозі)– препарат Сімбікорт 100/4,5 - 2 дози 2 рази на добу.

Препарати рекомендується призначати у 2 прийоми на добу.

Додатково призначають теофіліни пролонгованої дії (з контролем концентрації препарату в сироватці крові). У разі необхідності призначають бета₂-агоністи короткої дії (сальбутамол), але не більше 3 - 4 разів на добу.

Ступінь 4 - Бронхіальна астма тяжка, персистуюча.

Клінічні симптоми до початку лікування:

- постійна наявність денних симптомів;
- часті загострення;

- часті нічні симптоми;
- обмеження фізичної активності, зумовлене бронхіальною астмою;
- ОФВ1 або ПОШвид < 60 % від належних;
- добові коливання ПОШвид або ОФВ1 > 30 %.

Лікування

Щоденне тривале лікування значною кількістю препаратів для контролю за симптомами бронхіальної астми

Призначають інгаляційні глюкокортикостероїди у високих дозах (беклометазон 1000-2000 мкг на добу або будесонід - 800-1600 мкг на добу, або флутиказон - 500-1000 мкг на добу) в поєднанні з інгаляційними бета2-агоністами пролонгованої дії (сальметерол) або ж фіксовану комбінацію сальметеролу (25 - 50 мкг в 1 дозі) та флутиказону (500 мкг в 1 дозі) – препарат Серетид 25/500 - 50/500 мкг – 1-2 дози 2 рази на добу.

Можливе призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів 3 - 4 рази на добу, що інколи підвищує контроль за захворюванням.

Додатково можуть призначатися теофілін, модифікатори лейкотриєнів.

У разі необхідності призначають пероральні глюкокортикостероїди у мінімально можливих дозах для досягнення ефекту, бажано 1 раз на добу, вранці. У такому випадку бронхіальну астму вважають гормонозалежною.

Системна протизапальна терапія глюкокортикостероїдами

Преднізолон по 0,005 г, добова доза 0,01 - 0,04 г.

Метилпреднізолон (метипред) - 0,004 г, добова доза 0,008 - 0,04 г).

Дексаметазон (дексазон) - по 0,0005 г, добова доза 0,001 - 0,006 г.

Тріамцинолон (полькортолон) - по 0,004 г, добова доза 0,008 - 0,016 г.

При необхідності застосовують бета 2-агоністи короткої дії.

У разі наявності на протязі 3-х місяців контролю за перебігом захворювання від лікування за схемою, яка відповідала визначеному у хворого класифікаційному ступеню бронхіальної астми, можливо обережно перейти до лікування за схемою більш низького ступеню (дещо ослабити терапію). В ситуації, коли у хворого призначене лікування не дало належного контролю симптомів і функціональних порушень, слід посилити терапію - перейти до лікування за схемою більш вищого класифікаційного ступеню.

У частини хворих утримання контролю за перебігом бронхіальної астми можливе лише за умови постійного прийому протизапальних

препаратів у необхідних дозах. У таких пацієнтів важкість перебігу захворювання визначають за відповідністю вживаних ними доз препаратів тим, що призначають для лікування певного кваліфікаційного ступеня бронхіальної астми.

Новим напрямком в лікуванні тяжкої бронхіальної астми, в патогенезі якої провідну роль грають алергічні IgE залежні механізми, стало призначення *ксолару* (омалізумабу) – гуманізованого моноклонального антитіла проти IgE. Омалізумаб зв'язується з ділянкою молекули IgE, який зазвичай взаємодіє з високоафінними рецепторами мастоцитів і базофілів, чим блокує скріплення IgE і перериває запальний каскад в стінці бронхів. Ксолар приводить до зменшення щільності рецепторів до IgE на ефекторних клітках (мастоцити, базофіли, дендритні клітки і ін.); до апоптозу еозинофілів в бронхіальній стінці; зменшує рівні маркерів запалення (IL-2 -4, -5, -13, кількість Т-лімфоцити і В-лімфоцитів в слизистій оболонці і підслизовому шарі бронхів); пригнічує реакції ранньою і пізньою фази алергічної відповіді при провокації алергенами. Дозу і частоту введення ксолара визначають на підставі початкової концентрації IgE, зміряної до початку лікування, і маси тіла хворого. Доза препарату, що рекомендується, складає 75 – 375 міліграм 1 раз в 2 або 4 тижні. Ксолар випускають у флаконах по 150 мг, вводять п/шк. 1 раз на 2 – 4 тиждня.

Розробка індивідуального плану терапії

- Після досягнення контролю бронхіальної астми його збереження протягом 3 місяців слід поступово зменшити підтримуючу терапію, для встановлення мінімального об'єму лікування, потрібного для підтримки контролю.
- СІТ при бронхіальній астмі слід призначати тільки після того, як були зроблені заходи для усунення провокуючих чинників в навколишньому середовищі, а протизапальна терапія не дозволила досягти контролю бронхіальної астми.
- СІТ може проводитися тільки фахівцем.

Як приклад побутової сенсibilізації у хворої з бронхіальну астму (Приклад 17) приводимо історію хвороби хворої Ж., 18 років, що знаходилася на лікуванні в алергологічному відділенні з діагнозом: Бронхіальна астма, II ступінь, легкий, персистуючий перебіг, контрольована. Сенсibilізація до побутових алергенів (домашній пил та перо подушки).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

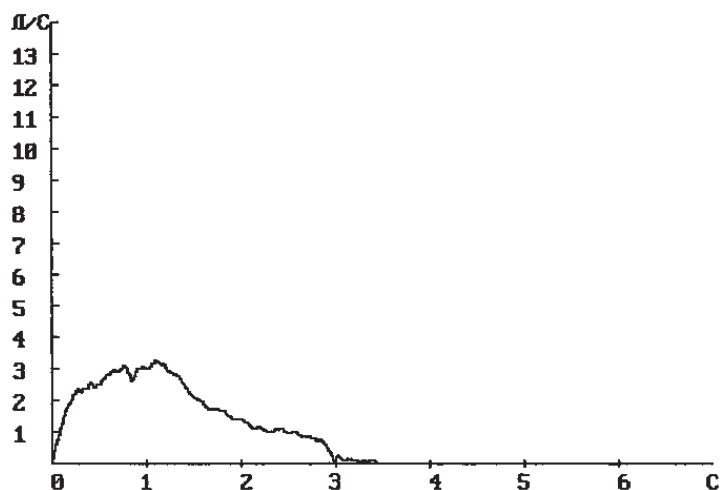
Приклад 17. Хвора Ж., 28 років, скаржиться на приступи ядухи з затрудненням видиху, що виникають переважно у приміщенні (вдома). Приступи ядухи спостерігаються на протязі 1 року, 1 - 2 рази на тиждень, провокуються при прибиранні квартири, припинюються після інгаляції сальбутамолу. При аускультатії легень відмічаються поодинокі свистячі хрипи у нижніх ділянках.

Аналіз харкотиння хворої Ж, 28 років: кількість 5 мл, прозоре, скло-видне, без сторонніх домішок, лейкоцити – 30 - 40 у п/з, еозинофіли – 8 - 10 у п/з, еритроцити – 1 - 2 у п/з, епітел. клітини – 1 - 2 у п/з, спіралі Куршмана – 2 - 3 у п/з, кристали Шарко-Лейдена – 4 - 6 у п/з.

БК не виявлено.

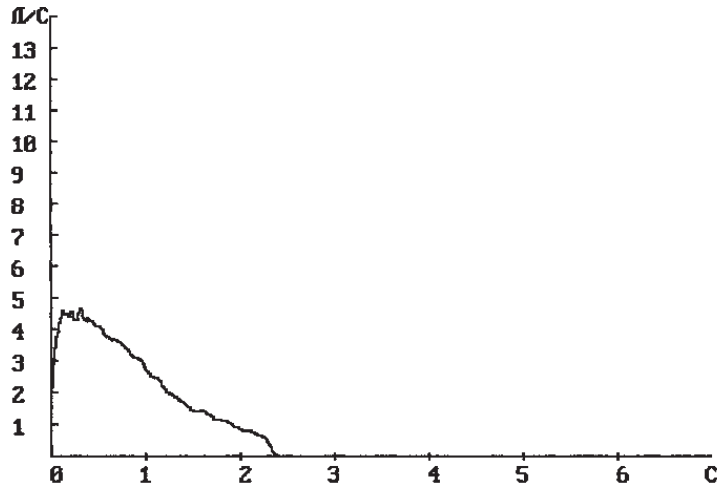
Спірометрія хворої Ж, 28 років. Проба з інгаляцією 100 мкг сальбутамолу

Графік потік-час до інгаляції



Найменування	Фактично	Належно	%	Коментарій
ЖЄЛ(л)	5.10	5.46	93	Норма
ФЖЄЛ(л)	5.54	5.32	104	Норма
ОФВ1 (л)	2.34	4.59	51	Різде зниження
ОФВ1/ЖЄЛ	45.91	85.44	53	Значне зниження.

Графік потік-час через 30 хвилин після інгаляції 100 мкг сальбутамолу



Найменування	Фактично	належно	%	Коментарій
ЖЄЛ(л)	5,60	5,46	102	Норма.
ФЖЄЛ(л)	5,69	5,32	106	Норма.
ОФВ1 (л)	3,96	4,51	85	Умовна норма
ОФВ1/ЖЄЛ	67,15	85,44	70	Легке зниження.

Шкіряні скарифікаційні тести хворої Ж, 28 років.

СКАРИФІКАЦІЙНІ ТЕСТИ	ПИЛКОВІ АЛЕРГЕНИ
тест-контроль _____	Береза _____
р-р гістаміну _____+++_____	Ліщина _____
Побутові алергени	Вільха _____
Домашній пил серія № 16 _____+++_____	Дуб _____
Домашній пил з клещами _____++++_____	Тополя _____
Перо подушки _____	Овсяниця _____
Бібліотечний пил _____	Їжа _____
Епідермальні алергени	Мятлик _____
Шерсть собаки _____	Райграс _____
Шерсть кішки _____	Костиця _____
	Стоколос _____
	Тимофіївка _____
	Жито _____
	Кукурудза _____

Результати клінічного аналізу крові: Відносна еозинофілія, незначне підвищення ШОЕ.

Заключення спірометрії: Різке порушення бронхіальної прохідності. Життєва ємкість легенів у межах норми. Після інгаляції спостерігається відновлення бронхіальної прохідності, підвищення ОФВ1 на 32 %.

Заключення шкіряних скарифікаційних тестів: Сенсibilізація до побутових алергенів (домашній пил та перо подушки).

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Діагноз хворої Ж, 28 років: Бронхіальна астма, II ступінь, легкий, персистуючий перебіг, контрольована. Сенсibilізація до побутових алергенів (домашній пил та перо подушки).

Лікування: Рекомендується проведення специфічної імунотерапії з алергенами домашнього пилу та пера подушки.

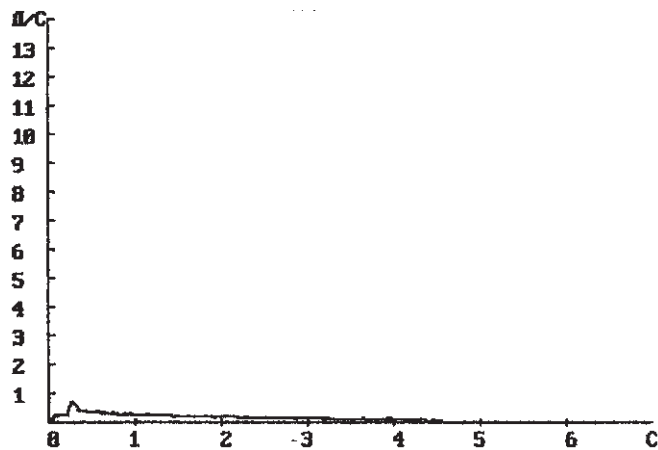
Як приклад приводимо історію хвороби хворої Б., 49 років (приклад 18), що знаходилася на лікуванні в алергологічному відділенні з діагнозом: Бронхіальна астма, III ступінь, персистуючий перебіг, неконтрольована, загострення середньої тяжкості. Хронічний бронхіт, загострення. ЛН II ст.

Приклад 18. Хвора Б., 49 років, страждає на приступи ядухи, що виникають майже кожний день на протязі 10 років. Для припинення приступів хвора користується інгаляціями салбутамола. Відмічає погіршення стану на протязі останніх 2-х тижнів, пов'язує з цвітінням аброзії. При огляді відмічається помірний дифузний цианоз. Перкуторно коробчатий відтінок перкуторного звуку, аускультативно – над всією поверхнею легень на фоні жорсткого дихання відмічається велика кількість різнотональних, здебільшого свистячих, хрипів.

Аналіз харкотиння: кількість 5 мл, прозоре, скловидне, без сторонніх домішок, лейкоцити – 50 - 60 у п/з, еозинофіли – 20 - 35 у п/з, еритроцити – 1 - 2 у п/з, пітел.клітини – 1 - 2 у п/з, спіралі Куршмана – 4 - 6 у п/з, кристали Шарко-Лейдена – 4 - 6 у п/з. Бактерій не виявлено.

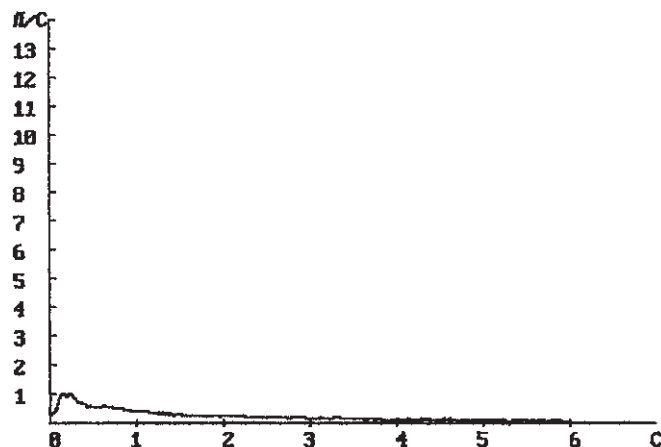
Спірометрія хворої Б, 49 років. Проба з інгаляцією 100 мкг салбутамолу.

Графік потік-час до інгаляції



Найменування	Фактично	Належно	%	Коментарій
ЖЄЛ(л)	0,81	3,18	26	Вкрай різке зниження
ФЖЄЛ(л)	0,93	2,92	32	Вкрай різке зниження
ОФВ1 (л)	0,32	2,39	13	Вкрай різке зниження
ОФВ1/ЖЄЛ	40,58	70,03	51	Різке зниження.

Графік потік-час через 30 хвилин після інгаляції



Найменування	Фактично	Належно	%	Коментарій
ЖЄЛ(л)	1,31	3,10	42	Різке зниження
ФЖЄЛ(л)	1,56	2,92	54	Різке зниження
ОФВ1 (л)	0,59	2,39	24	Вкрай різке зниження
ОФВ1/ЖЄЛ	45,27	76,83	57	Значне зниження.

Приклад 18. Імунограма хворої Б., 49 років. Діагноз: Бронхіальна астма, III ступінь, персистуючий перебіг, неконтрольована, загострення середньої тяжкості. Хронічний бронхіт, загострення. ЛН II ст.

Показник		Результат		Норма							
Гемоглобін		136		Ж - 115 - 145, Ч - 132 - 164 г/л							
Еритроцити		4,8		Ж - 3,7 - 4,7, Ч - 4,0 - 5,1 · 10 ¹² /л							
Тромбоцити		228		150 - 320 · 10 ⁹ /л							
ШОЕ		27		2 - 15 мм /год							
Лейкоцити		10,6		4 - 9 Г/л							
Нейтр. 43 - 71 % 2000-6500	П\я 1 - 4 % 80-400	С\я	Еоз. 0,5 - 5% 80-370	Баз. 0 - 1% 20-80	Мон. 3 - 9% 90-720	Лімф. 25 - 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 - 1% 20-80			
58	4	54	12	1	3	26	0	0			
6150	420	5730	1270	100	320	2760					
Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)		Імунологічні показники		Результат		Норма (ОД СІ)	
Т- лімф. CD-3		%	58	50 - 80		Ig G		17,5		8,0-18,0 г\л	
		Абс. число	1600	1100-2200							
Т- хелп. CD-4		%	49	33-46		Ig M		1,3		0,2-2,0 г\л	
		Абс. число	1352	309-650							
Т- цито-токс. CD-8		%	15	20-33		Ig A		3,5		0,3-3,0 г\л	
		Абс. число	414	282-999							

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

ІРІ	CD-4/CD-8	3,2	1,4-2,0	ЦКК		156	30 – 50 од. опт. щільн.
НК-клітини CD-16	%	18	16 – 22	Погли-нальна актив-ність	ФІ	64	60 – 80%
	Абс. число	497	72-543		ФЧ	3,3	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	24	10-20	НСТ-тест	Сп	6	До 10%
	Абс. число	662	109-532		Інд	18	-
РБТЛ	Сп.	10	До 10%	Компле-мент	рез	12	≥16%
	Інд.	40	50-70%		СН-50	50	30 – 60 гем. од/мл

ІФА ІgЕ=290 ОД (в нормі 70-120 ОД)

Заключення спірометрії: Виражені порушення зовнішнього дихання переважно по обструктивному типу. Значне зниження життєвої ємкості легенів. Після інгаляції сальбутамолу бронхіальна прохідність покращається на 22 %.

Заключення імунограми: Відносний лейкоцитоз еозинофільного типу з незначним прискоренням ШОЕ. Дисбаланс імунорегуляторних клітин за рахунок гіперактивації CD4-Т-хелперного популяції. Зниження CD8-цитотоксичних Т-лімфоцитів, тобто кілерно-супресорної активності. Підвищення рівня В-лімфоцитів. ІРІ 3,2. Підвищення титрів ІgА, що свідчить про наявність запального процесу слизових оболонок. НК-клітини у нормі. Поглинальна здатність нейтрофілів (ФІ, ФЧ) не порушені, при зниженні функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), що свідчить про незавершеність фагоцитозу.

Результати ІФА ІgЕ свідчать про наявність алергічного процесу реактивного типу у слизових оболонках.

В аналізі харкотіння присутні прямі морфологічні ознаки бронхіальної астми – наявність спіралів Куршмана та кристалів Шарко-Лейдена. Підвищений рівень еозинофілів.

Висновок: Запально-алергічний процес слизових оболонок реактивного типу, що обумовлює тяжкий бронхо-обструктивний синдром.

Заключний діагноз: Бронхіальна астма, III ступінь, персистуючий перебіг, неконтрольована, загострення середньої тяжкості. Хронічний бронхіт, загострення. ЛН II ст.

Для лікування бронхіальної астми, III ступені, треба призначити наступну терапію:

- 1) преднізолон 60 мг на 200 мл фізіол. р-ру в/в краплиним методом;
- 2) еуфілін 2 % 10 мл на на 200 мл фізіол. р-ру в/в краплиним методом;
- 3) сода 4% 100 мл в/в краплиним методом, ч/д;
- 4) лоратадин 10 мг 1 раз на день всередину;

5) небулайзерна терапія з фліксотидом 2000 мкг у небулі та з вентоліном 2,5 мг у небулі;

6) ксолар (омализумаб) 225 мг п/шк. 1 раз на 4 тижня (IgE 290 ОД, маса тілі 70 кг).

Імунореабілітація:

7) імунофан 1,0 мл в/м 1 раз на день протягом 5 днів;

8) галавіт 0,2 мл в/м через день 3 рази.

Лікування нападу бронхіальної астми

Бета₂-агоністи короткої дії. Сальбутамол (вентолін) дозований аерозоль, інгаляційна доза 100 мкг, по 200 мкг не більше 6 разів на добу.

Формотерола фумарат (зофірон) – турбухалер, порошок для інгаляцій, інгаляційна доза 4,5 - 9,0 мкг, доза 4,5 - 9,0 мкг 1 - 2 рази на добу.

Сімбаікорт 100/4,5 - 3 дози 3 - 4 рази на добу.

Метілксантини. Еуфілін (амінофілін) – 2 % 5 - 10 мл на 10 мл 0,9% фіз. розчину в/в, можливе повторне введення через 1 – 2 годин, бажано в/в краплинно на 200 мл 0,9% фіз. розчину.

Глюкокортикоїди. За відсутності ефекту від еуфіліну протягом 1-2 годин від початку введення вищезгаданої дози або при середньо-важкому і важкому нападі бронхіальної астми, призначають глюкокортикоїди.

Преднізолон 30 - 60 мг на 10 мл 0,9% фіз. розчину в/в, можливе повторне введення преднізолону через 2 - 3 годин у тій же дозі. При необхідності преднізолон у дозі 60 - 90 мг вводять в/в краплинно на 200 мл 0,9% фіз. розчину.

Дексаметазон 4 - 8 мг на 10 мл 0,9% фіз. розчину в/в, можливе повторне введення дексаметазону через 2 - 3 годин у тій же дозі. При необхідності дексаметазон у дозі 8 – 12 мг вводять в/в краплинно на 200 мл 0,9% фіз. розчину.

За відсутності ефекту після введення преднізолону можна знову вводити еуфілін, застосувати бета2-адреностимулятори в інгаляціях. Ефективність цих засобів після застосування глюкокортикоїдів зростає.

Інгаляції кисню сприяють припиненню нападу бронхіальної астми. Зволожений кисень інгалюється через носові катетери із швидкістю 2 - 6 л/хв. Якщо через 15 - 30 хв. не настає поліпшення, то повторюють інгаляції бета2-агоністів.

Небулайзерна терапія. Вентолін 250 мг – інгаляція протягом 1 год.

Фліксотід 2000 мкг або пульмікорт 500 мкг – інгаляція протягом 1 год.

Фази перебігу бронхіальної астми

Фаза загострення — характеризується появою або почастишенням нападів задухи або інших проявів дихального дискомфорту (при безнападному перебігу захворювання). Напади виникають кілька разів на день, гірше піддаються звичним для хворого засобам. При вираженому загостренні захворювання можливий розвиток астматичного статусу.

Фаза нестабільної ремісії — перехідний стан від фази загострення до фази ремісії. Це свого роду проміжний етап перебігу захворювання, коли симптоми загострення значно зменшилися, але не зникли повністю.

Фаза ремісії — під час цієї фази симптоми хвороби зникають повністю.

Фаза стабільної ремісії — характеризується тривалою (більше 2 років) відсутністю проявів хвороби.

Загострення бронхіальної астми

Ступінь важкості загострення бронхіальної астми визначають за наслідками аналізу анамнестичних даних, важкості проявів клінічних симптомів і функціональних порушень дихання і кровообігу.

Виділяють 4 ступеня важкості загострення: легкий, середньої важкості, важкий і загроза зупинки дихання. Така класифікація дозволяє диференціювати важкість загострення бронхіальної астми — від легкого ступеня до астматичного статусу, призначити необхідний об'єм лікування і об'єктивно його контролювати (Табл. 19, 20.).

Таблиця 19.

Ознаки ступеня загострення бронхіальної астми

Ознака	Ступінь загострення			
	Легкий	Середньої важкості	Важкий	Загроза зупинки дихання
Задишка	При ходьбі. Можуть лежати	При розмові. Утруднення прийому їжі. Переважно сидять	У спокої. Вимушене положення — нахил вперед	
Розмова	Реченнями	Фразами	Словами	
Свідомість	Можлива схвильованість	Зазвичай хворі збуджені	Зазвичай хворі збуджені	Сплутана
Частота дихання	Збільшена	Збільшена	Більш 30 за хв.	

Участь у диханні допоміжної мускулатури	Зазвичай немає	Зазвичай є	Зазвичай є	Парадоксальне торакоабдомінальне дихання
Свистяче дихання	Помірно виражене, зазвичай в кінці видиху	Звучне	Зазвичай звучне	Відсутність свисту
Пульс/хв.	< 100	100-120	> 120	Брадикардія
Парадоксальний пульс	Відсутній	Може визначатися	Часто визначається	Відсутній у результаті м'язової втоми
Тиск заклинювання	< 10 мм рт. ст.	10—25 мм рт. ст.	> 25 мм рт. ст.	
ПОШвид після прийому бронхолітики % від належних величин або якнайкращих для хворого	Більше 80 %	60-80%	<60% (<100 л/хв.) або відповідь зберігається < 2 годин	
PaO ₂	Норма	> 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.	
PaCO ₂	< 45 мм рт. ст.	< 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.	
SaO ₂	>95%	91-95 %	<90%	

Таблиця 20.

Лікування хворих із загостренням бронхіальної астми

<i>Амбулаторний етап лікування</i>		
<p>Оцінка тяжкості загострення ПОШвид < 80 % належного або персонально кращого для хворого протягом 2-х послідовних днів або > 70 % за відсутності відповіді на прийом бронхолітики. Клінічні симптоми: кашель, задишка, свистяче дихання, утруднення у грудній клітині, участь у диханні допоміжної мускулатури, супрастернальна ретракція</p>		
Початкова терапія: приймати інгаляційні бета₂-агоністи до 3 разів на годину		
<p>Добрий ефект терапії Загострення легкого ступеня: – ПОШвид > 80 % від належного або краще для хворого – відповідь на бета₂-агоніст зберігається 4 години</p>	<p>Неповний ефект терапії загострення середнього ступеня: – ПОШвид 60-80 % від належного або кращого для хворого.</p>	<p>Поганий ефект терапії Загострення важкого ступеня: – ПОШвид < 60 % від належного або кращого для хворого.</p>
<p>– Продовжити інгаляції бета₂-агоніста кожні 3 - 4 години впродовж 24 - 48 годин</p>	<p>– Додати пероральні глюкокортикостероїди – Продовжити прийом бета₂-агоністів</p>	<p>– Додати пероральні глюкокортикостероїди – негайно повторити прийом бета₂-агоністів – Додати холінолітики – Звернутися до лікаря – Викликати “швидку” допомогу”</p>

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

<i>Госпітальний етап лікування</i>		
<p>Початкова оцінка важкості загострення</p> <p>За наслідками обстеження - аускультация, участь у диханні допоміжної мускулатури, ЧСС, ЧД, ПОШвид, ОФВ1, РаО₂, вимірювання газів артеріальної крові в край важких випадках, інші дослідження за показаннями</p>		
Початковий етап лікування:		
<ul style="list-style-type: none"> - інгаляційні бета₂-агоністи короткої дії кожні 20 хв. впродовж 1 години - оксигенотерапія до досягнення рівня РаО₂ > 90 % , - системні глюкокортикостероїди (у разі відсутності негайної відповіді на лікування, або якщо хворий недавно приймав глюкокортикостероїди, або напад задухи важкий) 		
Повторна оцінка ПОШвид, ОФВ1, РаО₂, інші дослідження за показаннями		
<p>Загострення середнього ступеня:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ПОШвид 60 - 80 % від належного або кращого для хворого; - помірні прояви симптомів, участь в диханні допоміжної мускулатури; - рекомендуються глюкокортикостероїди; - інгаляційні бета₂-агоністи, холінолітики кожну годину впродовж 3 годин; - продовжувати лікування впродовж 1 - 3 годин до поліпшення стану. 		<p>Загострення важкого ступеня:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ПОШвид < 60 % від належного або кращого для хворого - виражені прояви симптомів у стані спокою, ретракція грудної клітини; - пацієнти високого ступеня ризику; - немає клінічного покращення після початкового лікування; - інгаляційні бета₂-агоністи кожну годину + холінолітики; - оксигенотерапія; - системні глюкокортикостероїди; - бета₂-агоністи в/в, підшкірно, в/м; - рекомендуються метилксантини в/в; - рекомендуються магnezія в/в.
<p>Добрий ефект терапії</p> <ul style="list-style-type: none"> - відповідь зберігається впродовж 60 хв. після закінчення останньої маніпуляції - немає проявів симптомів - ПОШвид > 70 % - немає дистрес-синдрому - РаО₂ > 90% (95% у дітей) 	<p>Неповний ефект терапії протягом 1- 2 годин</p> <ul style="list-style-type: none"> - пацієнти з високим ступенем ризику розвитку астматичного статусу - легкі або помірні прояви симптомів - ПОШвид < 70 % - РаО₂ не покращено 	<p>Поганий ефект терапії протягом 1 години</p> <ul style="list-style-type: none"> - пацієнти з високим ступенем ризику розвитку астматичного статусу - виражені прояви симптомів - сплутана свідомість - ПОШвид < 30 % - РСО₂ > 45 мм рт. ст. - РО₂ < 60 мм рт. ст.
<p>Виписати додому</p> <ul style="list-style-type: none"> - продовжити лікування інгаляційними бета₂-агоністами - рекомендуються, у більшості випадків, пероральні глюкокортикостероїди - інформованість пацієнта (правильність прийому препаратів, перегляд індивідуального плану лікування, активне медичне спостереження). 	<p>Направити в стаціонар</p> <ul style="list-style-type: none"> - інгаляційні бета₂-агоністи + холінолітики - системні глюкокортикостероїди - оксигенотерапія - рекомендуються метилксантини в/в <p>Монітор инг ПОШвид</p> <p>РаО₂, частоти пульсу, концентрації теофіліну в крові</p>	<p>Направити у відділення інтенсивної терапії</p> <ul style="list-style-type: none"> - інгаляційні бета₂-агоністи + холінолітики - глюкокортикостероїди в/в - рекомендуються бета₂-агоністи підшкірно, в/м, в/в - оксигенотерапія - рекомендуються метилксантини в/в - можлива інтубація і ШВЛ (астматичний статус)

Поліпшення	Направити у відділення інтенсивної терапії
Виписати додому – ПОШвид > 60 % від належного або кращого для хворого – продовжити пероральний і інгаляційний прийом препаратів	Направити у відділення інтенсивної терапії якщо немає поліпшення протягом 6-12 годин (розвиток астматичного статусу).

Профілактика і лікування інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми

Незважаючи на різні причини загострень бронхіальної астми, істотну роль грає інфекційний чинник, питома вага якого серед інших причин загострень складає 50 - 60%.

У хворих з незначними порушеннями бронхіальної прохідності (ОФВ1 більше 50% від належного) основними етіологічними чинниками у 50% випадків інфекційно залежних загострень є *S. pneumoniae* і *S. aureus*.

- У хворих з помірним порушеннями бронхіальної прохідності (ОФВ1 від 35 до 50 % від належного) питома вага *S. pneumoniae* і *S. aureus* складає близько 30%.
- У хворих з важким порушеннями бронхіальної прохідності (ОФВ1 менше 35% від належного) питома вага *S. pneumoniae* і *S. aureus* зменшується до 20- 25%.

Етіологічна роль грамнегативних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) зростає із збільшенням важкості обструктивних порушень при інфекційно залежному загостренні бронхіальної астми. Частота виділення з мокротою *H. Influenzae* і *M. catarrhalis* у хворих з бронхіальною обструкцією також зростає у міру її посилення з 10 до 30 %.

Близько 30% випадків інфекційно залежних загострень бронхіальної астми займає вірусна інфекція, основними збудниками є риновіруси, віруси грипу А і В.

Поняття терапевтичного вікна (період до призначення антибіотиків і парентеральних глюкокортикоїдів) Якщо загострення бронхіальної астми почалося з підвищення температури тіла, появи кашлю, з виділення більшого, ніж зазвичай, кількості слизистого харкотиння, розвитку симптомів інтоксикації, слід припустити вірусне, рідше, вірусно-бактерійне інфікування. У цей період, як правило, збільшується кількість нападів задухи, що вимушують хворих частіше застосовувати бета2-агоністи. При аускультації визначаються жорстке дихання з подовженим видихом, збільшується кількість свистячих хрипів. У цей період немає необхідності призначати антибактеріальні

препарати. Можливий прийом протівірусних засобів. Хворим рекомендують збільшити дозу інгаляційних глюкокортикостероїдів, підібрати адекватні дози бронходилатуючих препаратів, забезпечити активну мукорегуляторну терапію (зменшення можливої колонізації бактерій), небулайзерну терапію з бета2-агоністами і глюкокортикостероїдами. З метою профілактики активації патогенної флори респіраторного тракту доцільно призначати препарати, що мають місцеву протизапальну дію. У цей період можливо продовжити амбулаторне лікування хворих.

Якщо впродовж 3 днів температура тіла не нормалізується, характер харкотиння стає або залишається слизово-гнійним, відкоректована базисна терапія не дає очікуваного ефекту, аускультативні ознаки бронхообструкції не регресують, з'являються сухі політональні хрипи, слід думати про приєднання до вірусного інфікування бактерійного.

У аналізі крові можуть бути лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. Проте нерідко показники аналізу крові залишаються «спокійними» і клітини запалення не реагують на бактерійні процеси, що пояснюється скомпromетованим імунним статусом пацієнта.

Мікроскопія мазків харкотиння, забарвлених по Граму, і бактеріологічне дослідження нерідко дають помилкові результати у разі порушень правил збору харкотиння. Критеріями адекватності збору матеріалу і приналежності його до харкотиння з нижніх дихальних шляхів є наявність менше 10 епітеліальних клітин і більше 25 нейтрофільних гранулоцитів у полі зору. Наявність у мазках макрофагів, що містяться тільки у легеневій тканині, також підтверджує приналежність матеріалу до харкотиння з нижніх дихальних шляхів.

Фарбування за Грамом дозволяє ідентифікувати більшість основних мікроорганізмів, що грають етіологічну роль у разі загострень астми. Необхідно, проте, враховувати, що культуральне дослідження харкотиння має відносно низьку чутливість і патогени виділяють лише у 30 - 40% хворих. Крім того, ці дослідження не можуть вважатися достатньо специфічними, оскільки багато мікроорганізмів, що виділяються, свідчать лише про колонізацію слизової оболонки і не завжди є етіологічними чинниками загострення.

Якщо факт інфекційно-залежного загострення бронхіальної астми підтверджений, актуальним стає питання призначення антибактеріальної терапії.

Оскільки пеніцилін (і ацетилсаліцилова кислота) займають друге місце після аерозольних симпатоміметиків серед причин розвитку астматичного статусу, що приводить до летального результату (Симпозіум по бронхіальній астмі, 1971 р., Копенгаген), а також із-за високого ризику розвитку побічних ефектів і формування резистентності причинних

збудників загострення до препарату, можна вважати, що призначення пеніциліну і напівсинтетичних пеніцилінів, а також захищених амінопеніцилінів хворим на бронхіальну астму не показано. Крім того, перераховані препарати не впливають на атипову мікрофлору, що нерідко обумовлює загострення інфекційного процесу. Менш виражений алергізуючий потенціал у хворих на бронхіальну астму мають цефалоспорины II і III покоління.

Основні вимоги до призначення антибактеріальних препаратів полягають у наступному:

- активність по відношенню до всього передбачуваного спектру збудників (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), відсутність «алергенного потенціалу» у хворих з «алергенною готовністю»;
- здатність утворювати високі концентрації у слизовій оболонці бронхів, паренхімі легенів, крові; повільний час виведення, постантибіотичний ефект, низька кумулятивність, можливість проведення ступінчастої терапії;
- встановлена фармакокінетика по відношенню до теофіліну, бета₂-агоністів і глюкокортикоїдів.

Лікування хворих у нетяжкому стані (багато в чому відповідає лікуванню хворих з позалікарняними пневмоніями 2 категорії).

Препарати вибору:

- фторхінолони III - IV покоління, так звані респіраторні фторхінолони, левофлоксацин (500 мг 1 раз на добу перорально), моксифлоксацин. Можуть призначатися фторхінолони II покоління ципрофлоксацин (0,4 г 2 рази на добу в/в або в/м'яз) або абактал (0,2 г 2 рази на добу в/в краплинно на 200 мл фіз. розчину).
- тетрациклін, або доксициклін (всередину 0,2 г на добу 1 - 5 днів з подальшим переходом на прийом 0,1 г 1 раз на день);

Альтернативні препарати:

- макроліди — спіраміцин 3000000 МО 2-3 рази на день, азитроміцин всередину 0,5 г 1 раз на день (3 дні), кларитроміцин 0,5 г 2 рази на день, рокситроміцин 0,15 г 2 рази на день.
- лінкоміцин (всередину по 400 мг 2 рази на день);

Лікування хворих із станом середньої тяжкості (багато в чому відповідає лікуванню хворих з позалікарняними пневмоніями 3 категорії). Антибіотики вводяться парентерально (в/м, в/в), а потім всередину, відповідно до принципів «ступінчастої терапії» пневмоній.

Препарати вибору:

- фторхінолони III - IV покоління.

- цефалоспорини III покоління (цефатоксим 1 - 2 г 2 - 3 рази на день, цефтріаксон в/в 1 - 2 г 1 раз на день). У разі неефективності препарату до нього додають макроліди.

Лікування хворих з тяжким станом (багато в чому відповідає лікуванню хворих з позалікарняними пневмоніями 4 категорії) показана госпіталізація в ОРІТ). Для лікування пацієнтів цієї групи, що не мають чинників ризику по синегнійній паличці, рекомендується в/в вводити цефалоспорини III - IV покоління разом з макролідами.

Як альтернативний варіант хворим з високим ризиком інфікування синегнійною паличкою використовуються *фторхінолони*:

II покоління - ципрофлоксацин (цифран) в/в 0,4 г 2 рази на добу, або

III покоління — левофлоксацин (локсоф) 500 мг в/в кожні 24 години не менше 3 діб, з подальшим переходом на пероральну терапію по 500 мг на добу) *у комбінації з бета-лактамами* активними відносно синегнійної палички, а саме, *цефалоспоринами III-IV покоління* (цефтазидим в/в, в/м 2 г 3 рази на добу, цефепім в/в 2 г 2 рази на день, цефпіром 2 г 2 рази на день), або карбапенемами (тіенам або меропенем в/в, в/м 1 г 3 рази на день), або аміноглікозидом – гентаміцином в/в по 0,08 г 3 рази на день або метронідазолом (метрогілом) по 100 – 200 мг в/в краплинно на 200 мл фіз. розчину 2 рази на день.

Небулайзерна терапія бронхіальної астми

Використання небулайзерів показане у тих випадках, коли необхідне введення великої дози препарату – при важкому нападі задухи, при загостренні патологічного процесу та ін. Небулайзерна система є інгаляційним пристроєм, що складається з *небулайзерної камери* — резервуару для препарату у рідкому стані (власне небулайзер), *загубника* або *маски*, тонких пластикових *трубочок* і *джерела «робочого» газу* — електричного компресора (машини, що генерує потік повітря) або стаціонарного джерела кисню або повітря (застосовується у клініках). Небулайзери використовуються для розпилювання препаратів у вигляді мелкодисперсного аерозолу з оптимальним розміром частинок (як правило, від 2 до 5 мкм), які вільно досягають дрібних бронхів, а також бронхіол і альвеол. Саме тому небулайзерна терапія рекомендується для лікування хворих на бронхіальну астму.

Залежно від виду енергії, що перетворює рідину на аерозоль, розрізняють два основні типи небулайзерів: компресорні, такі, що використовують потік газу (повітря або кисень) і ультразвукові, такі, що використовують енергію коливань п'єзокристалу. У таблиці 21 представлені основні препарати для небулайзерної терапії.

Таблиця 21.

Перелік препаратів бронхолітичної дії для небулайзерної терапії

Торгова назва	Фармакологічна назва	Форма випуску	Режим дозування для дорослих	Виробник
<i>Адреноміметики короткої дії</i>				
Венголін	сальбутамол (С)	пластикові ампули по 2,5-5 мгС	по 2,5 - 5 мг 3 - 4 р /добу	GlaxoSmithKline, Велика Британія
<i>Холінолітик короткої дії</i>				
Атровент	Іпратропіума бромід (ІБ)	флакони з розчином (у 1 мл -0,25 мг ІБ)	по 2 мл 4 р /добу	Boehringer Ingelheim, Німеччина
<i>Комбінований бронходилататор</i>				
Беродуал	Іпратропіума бромід (ІБ) + фенотерола гідробромід (ФГ)	флакони з розчином (у 1 мл (20 крапель) - 0,25 мг ІБ + 10,5 мг ФГ)	При нападі задухи - 1 мл (максимум – до 4 мл); при постійному застосуванні - 1 - 2 мл 4 р /добу	Boehringer Ingelheim, Німеччина
<i>Глюкокортикостероїди</i>				
Фліксотид Небулес	флютиказона пропіонат	Пластикові контейнери по 2 мл (0,25 і 1 мг/мл)	по 0,5 - 2 мг 2 р /добу	GlaxoSmithKline, Велика Британія
Пульмікорт суспензія	будесонід	Пластикові контейнери по 2 мл (по 0,125; 0,25 і 0,5 мг/мл)	по 0,5 -1,0 мг 2 р /добу	AstraZeneca, Швеція

Для проведення інгаляції через небулайзер необхідно його відкрити, накапати з флакона (небули) дозу препарату (10 - 20 крапель), додати фізіологічний розчин до об'єму 4 мл. Закрити небулайзер. Приєднати мундштук або маску для обличчя. Включити інгалятор. Виконати інгаляцію.

Використовувати дистильовану воду для розведення препарату **не дозволяється**, оскільки вона може викликати бронхоспазм.

Після використання небулайзера необхідно обов'язково провести його санітарну обробку, промивши теплою водою з детергентом, а потім просушити.

Атопічний дерматит

Атопічний дерматит (АД) – захворювання шкіри, що характеризується вираженим свербінням, хронічною рецидивуючим перебігом, переважанням у клінічній картині уртикарних і папульозних елементів у поєднанні з ознаками атопії.

Епідеміологія. Атопічний дерматит зустрічається у всіх країнах, у осіб обох статей і у різних вікових групах. Точних даних про частоту в популяції немає. Захворюваність, за відомостей різних авторів, коливається від 6 до 15 на 1000 населення. Частіше хворіють жінки (65%),

рідше – чоловіки (35%), а захворюваність atopічним дерматитом у містах вище, ніж у сільській місцевості.

Етіопатогенез і чинники ризику. Участь у розвитку патологічного процесу при atopічному дерматиті належить багатьом механізмам. Провідна роль в етіології та патогенезі atopічного дерматиту належить **спадковій схильності**. Atopічний дерматит розвивається у 80% дітей, якщо обидва з батьків страждають на це захворювання і у 50% дітей, якщо хворий тільки батько, причому ризик збільшується, якщо на atopічний дерматит хвора мати. У хворих на atopічний дерматит 30% родичів страждають atopією дихальних шляхів.

Екзогенні чинники можуть провокувати виникнення atopічного дерматиту і загострення захворювання у генетично схильних осіб. Найбільш важливе значення мають харчові речовини, інгаляційні алергени, фізичні зовнішні подразники, контактні алергени тваринного і рослинного походження, стресові чинники.

Серед **контактних подразників** і алергенів слід зазначити шерсть, синтетичні волокна, детергенти, дезінфектанти, нікель, кобальт, ланолін, латекс, антибіотики, а також фізичні подразники – холод, вітер, високу температуру. Чутливість до цих чинників пов'язують з підвищеною реактивністю шкіри хворих на atopічний дерматит, яка відрізняється сухістю, і гіперестезією.

Велике значення надається **хронічній фокальній інфекції** з розвитком бактерійної алергії (*Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*).

Важкі **стресові ситуації** можуть провокувати початок захворювання і значно посилювати його перебіг. На психогенний чинник хворі на atopічний дерматит реагують посиленням свербіння та імпульсним спонуканням до розчісування шкіри.

Певну роль грають **статеві гормони**, оскільки процес зазвичай міняє перебіг у період вагітності або лактації (можливі рецидиви або, навпаки, стійкі клінічні ремісії).

Метеорологічні чинники, інсоляція можуть викликати як загострення захворювання, так і стійку ремісію. Відомо, що однією з особливостей atopічного дерматиту є його сезонний перебіг із загостреннями навесні та осінню, і з обов'язковим поліпшенням або повним зникненням висипань влітку.

Безперечна роль **харчової алергії /непереносимості** у виникненні і розвитку шкірного процесу при atopічному дерматиті. У дітей перших трьох років життя найчастіше є непереносимість лактальбумінів цілісного коров'ячого молока. Другий по частоті алергенний продукт – курячі яйця. Риба і морепродукти також викликають реакцію гіперчутливості.

Майже завжди у хворого є гіперчутливість не до одного, а до декількох харчових алергенів – *перехресна сенсibiliзація*. З роками реакція на харчові алергени слабшає і багато продуктів, які не переносилися у дитинстві, у більш старшому віці можна без побоювань вводити у раціон. Проте непереносимість окремих продуктів зберігається у деяких хворих протягом всього життя.

Таким чином, атопічний дерматит розвивається при поєднаній дії чинників ризику: спадкової схильності, харчової алергії, екзогенних і ендогенних подразників, які за певних умов “запускають” патологічний процес і впливають на його перебіг.

Клініка. У даний час прийнято ділити атопічний дерматит на 3 вікових періоди.

Перший віковий період. Перші ознаки атопічного дерматиту виникають на першому році життя дитини. Початкові прояви локалізуються майже завжди на обличчі: вогнища яскравої еритеми і мокрості виникають на щоках, залишаючи неураженим носогубний трикутник, надалі процес розповсюджується на лоб, завушні ділянки, комірну зону, волосисту частину голови, тулуб, на зовнішню поверхню гомілок. У дитячому віці у клінічній картині переважають процеси ексудації: яскраво виражена гіперемія, набряклість, мокрість, нашарування серозних кірок, з’являється так званий молочний струп (молочні кірки). Поступово процеси ексудації стають менш вираженими, і на другому році життя переважають ділянки інфільтрації, лущення. Потім розвивається слабка ліхеніфікація.

У другий віковий період від 2 років до статевого дозрівання хвороба носить характер хронічного запалення. Висипання в основному локалізуються у ліктьових і підколінних складках, на задній поверхні шиї, на згинальних поверхнях гомілковостопних і променезап’ясткових суглобів, у завушній ділянці. Шкіра суха, тьмяна на вигляд, інфільтрована, є приховане або висівковоподібне лущення, виражені явища дисхромії, із-за сильного свербіння з’являється безліч екскоріацій. Обличчя хворого має сіруватий відтінок, часто з вираженою гіперпігментацією навколо очей, нижні повіки з підкресленими складками, що надає втомленому вигляду. У цьому періоді зменшується гіперчутливість до харчових алергенів, відмічається схильність до хвилеподібного перебігу, у наявності прояви вегетосудинної дистонії.

Для **третього вікового періоду** (діти старшого віку і дорослі) характерне переважання екскоріацій, ліхеноїдних папул, вогнищ ліхенізації та інфільтрації шкіри. Колір висипань застійно-синюшний, характерне дифузне ураження шкіри обличчя, шиї, верхньої частини

тулуба, верхніх кінцівок. Всі висипання супроводжуються свербінням. Екзематизація і мокрість виникають тільки при рецидивах.

Ускладнення. При тяжкому перебігу atopічного дерматиту та імунодефіциті приєднується *вторинна інфекція*. З'являються гнійничкові елементи, бульбашки і крупніші пухирі з серозним вмістом, який поступово каламутніє і набуває гнійного характеру, поступово пухирі зсихаються у гнійні кірки. Нерідко на фоні АД виникає хронічний рецидивуючий фурункульоз.

Другим грізним ускладненням є *герпетиформна екзема Капоши*. Це захворювання уражує дітей раннього дитячого віку, страждаючих на atopічний дерматит. Збудник хвороби – вірус простого герпесу, а джерело зараження – хворий простим герпесом. Захворювання починається гостро з підвищення температури тіла до 39–40°C, загального важкого стану. Через 1 – 2 дні після продромального періоду з'являються дрібні згруповані бульбашки з пупковидним вдавленням у центрі з серозним, гнійним або геморагічним вмістом. В основному бульбашки і пустули локалізуються на обличчі, волосистій частині голови, але можуть уражати слизові оболонки порожнини рота і геніталій, на місці бульбашок утворюються ерозії, що кровоточать. Поступово наростають явища інтоксикації.

Одним із супутніх atopічний дерматит захворювань є atopічна катаракта, що спостерігається досить рідко.

Діагностика. Діагноз atopічний дерматит ґрунтується на характерній клінічній картині й анамнезі захворювання з урахуванням сукупності обов'язкових і додаткових критеріїв, даних імунологічних та інших лабораторних досліджень.

Для хворих на atopічний дерматит характерне підвищення в крові *імуноглобулінів класу E*.

У хворих на atopічний дерматит є істотні *дефекти клітинного імунітету*. Відмічено зниження кількості Т-лімфоцитів за рахунок Т-супресорів, особливо при поширеному процесі. Розвиток імунодефіцитних станів у хворих на АД приводить до дуже тяжкого його перебігу з частими загостреннями і приєднанням вторинної інфекції.

Для більшості хворих АД характерна *еозинофілія* у периферичній крові, що корелює зазвичай з важкістю захворювання і пов'язано з активацією цих клітин.

Тяжкість загострення АД визначається за шкалою SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), яка була запропонована у 1993 р. Європейською робочою групою по АД. При оцінці SCORAD заповнюється оціночний лист шкали.

Шкала SCORAD передбачає:

А — оцінку площі ураження шкірних покривів. Площа ураження оцінюється за правилом «дев'яток». При цьому одна долоня дитини складає 1 % всієї поверхні шкіри. На оціночному листі шкали SCORAD цифрами на тілі вказані відсотки площі поверхні; цифри у дужках відповідають площі поверхні у дитини до 2 років.

В — визначення та оцінка інтенсивності морфологічних елементів висипу.

Оцінюють: 1 - еритему (гіперемію), 2 - набряк /папули, 3 - мокрість /кірки, 4 - екскоріації, 5 - ліхеніфікацію, 6 - сухість (оцінюється на неушкодженій шкірі).

Кожній симптом оцінюється від 0 до 3 балів (0 — відсутність, 1 — легкий, 2 — середній, 3 — важкий).

Оцінка площі ураження та визначення інтенсивності морфологічних елементів висипу умовно вважаються об'єктивними критеріями шкали SCORAD.

С — оцінка суб'єктивних ознак — оцінюються свербіння і порушення сну за 10-бальною шкалою, кожна з ознак за останні 3 доби.

Розрахунок величини індексу SCORAD проводиться за формулою:
 $SCORAD = A/5 + 7xB/2 + C$, де А - площа ураження шкіри у відсотках; В — сума балів оцінки інтенсивності морфологічних елементів дерматиту; С — сума балів суб'єктивних ознак (свербіння + порушення сну).

Тяжкість загострення визначається в залежності від значення індексу SCORAD: легке - $SCORAD < 23$; середньої важкості — $23 < SCORAD < 63$; тяжке загострення — $SCORAD > 63$.

Диференційний діагноз. Проводиться з себореїним дерматитом, екземою, червоним плоским лишаєм, іхтіозом.

У профілактиці atopічного дерматиту у дітей велике значення має правильний догляд за шкірою дитини і раціональне вигодовування. Одним з найважливіших завдань лікаря є попередження розвитку захворювання в осіб з групи ризику за генетичним чинником, а також зведення до мінімуму причин, що приводять до рецидивів.

Прогноз. Наявність у сім'ї родичів з atopічним дерматитом або іншою формою atopії прогнозує тяжкий перебіг захворювання. У більшості хворих процес хвороби стихає до 30 років життя, а до 50 — зникає зовсім. Проте при тяжкому перебігу прогноз інший: навіть через 20 - 30 років хвороби у багатьох хворих зберігалися характерні для atopічного дерматиту висипання.

Лікування. Терапія хворих АД направлена на усунення наявних порушень в органах і системах, продовження ремісій і попередження

рецидивів захворювання. Необхідне **строге дотримання дієти** (обмеження гострих, копчених продуктів, прянощів, маринадів, шоколаду, цитрусових, міцних м'ясних бульйонів, какао, яєць, цілісного коров'ячого молока); **санація осередків хронічної інфекції** (хронічний тонзиліт, отит, карієс, гастрит та ін.)

Велике значення має **охоронний режим**: повноцінний сон, виключення стресових ситуацій, перевтоми. Благотворно впливають ванни з крохмалем, висівками, хвоєю.

Показані **седативні та психотропні препарати**: настоянка піону і валеріани, транквілізатори (оксазепам, медазепам, феназепам).

При порушеннях травлення застосовують ферментні препарати, при дисбактеріозі кишечника – еубіотики, при тяжких формах atopічного дерматиту – гепатопротектори, які надають нормалізуючу дію на метаболізм у клітинах.

Найважливішими препаратами є **антигістамінні** засоби: хлоропірамін, клемастин, кетотифен, терфенадин. Останніми роками перевага віддається **селективним блокаторам гістамінових H1-рецепторів** (лоратадин, дислоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин), оскільки вони мають пролонговану дію і не викликають загальмованості, сонливості, порушення координації рухів, антихолінергічних і антисеротонінових ефектів. Дорослим і дітям старше 6 років лоратадин і цетиризин призначають по 10 мг/ добу (1 пігулка або 20 крапель). Хворим з нирковою недостатністю рекомендують половину добової дози. Немолодим пацієнтам з нормальною функцією нирок корекції дози не вимагається.

У гострій фазі захворювання з метою дезинтоксикації і десенсибілізації призначають внутрішньовенні ін'єкції 30% розчину тіосульфату натрію або внутрішньом'язові – 10% розчину глюконату кальцію (у дітей молодшого віку можливі інфільтрати і локальні некрози у місці введення препарату).

При ускладненні процесу приєднанням вторинної інфекції, фурункульозом необхідне застосування антибіотиків, які призначають зазвичай протягом 7 - 10 днів (еритроміцин по 0,3 г 4 рази на добу, доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу, азитроміцин – у 1-й день 0,5 г, потім по 0,25 г 1 раз на добу 4 дні).

При тяжкому перебігу atopічного дерматиту проводять екстракорпоральну детоксикацію (**плазмаферез**), який звільняє організм від циркулюючих імунних комплексів і підвищує чутливість до терапії.

Використовують **імуотропні препарати**: для стимуляції Т-клітин застосовують препарати тимусу (тималін), імунофан по 1 мл в/м через день № 10 або галавит по 1 – 2 мл в/м через день № 10; для підтримки

В-клітинного імунітету – мієлопід. З'явилися повідомлення про успішне лікування АД циклоспорином А.

Не втратили актуальності *курси вітамінотерапії*, переважно вітаміни групи В, а також А і Е.

Місцеве лікування.

Зовнішньо застосовуються борні, танінові примочки, резорцини, пасти, що містять дьоготь, нафталан, іхтіол, рідину АСД.

На обмежені ділянки ураження при виражених запальних явищах накладають *мазі, що містять кортикостероїди*: флуметазон, бетаметазон, мометазон, гідрокортизону 17-бутират, метилпреднізолону ацепонат, будезонід і ряд комбінованих препаратів на їх основі.

Бетасалік – комбінований препарат для зовнішнього застосування, глюкокортикоїд бетаметазон дипропіонат, що входить в його склад, надає протизапальну, протиалергічну і протисверблячу дію. Саліцилова кислота надає кератолітичну, а також бактеріостатичну і фунгіцидну дію, сприяє проникненню бетаметазону в глибокі шари шкіри. Мазь наносять тонким шаром на уражену ділянку шкіри або в шкіру волосистої частини голови 2 рази на добу 1 – 2 рази в день. Препарат протипоказаний при туберкульозі, дерматомікозах, простому герпесі.

У даний час переважно застосовувати негалогенізовані кортикостероїдні препарати пролонгованої дії, що не приводять до стоншування і атрофії шкіри. Враховуючи мінімум побічних явищ, зручність застосування (зазвичай 1 раз на добу) у вигляді кремів, мазей і лосьйонів, негалогенізовані кортикостероїди (будезонід, мометазону фууроат, метилпреднізолону ацепонат, преднізолону капронат, гідрокортизону 17-бутират), безпечні у лікуванні дітей молодшого віку.

При вираженій ліхеніфікації та інфільтраціях шкіри у хворих на atopічний дерматит негалогенізовані кортикостероїди необхідно застосовувати під оклюзійні пов'язки. Для мокнучих захворювань шкіри доцільно використовувати лосьйони і емульсії типу “масло у воді”. Лосьйони також використовують для лікування уражень волосистої частини голови. Доза препарату, яку використовують протягом тижня, не повинна перевищувати 30 - 60 г.

При приєднанні до atopічного дерматиту вторинної бактерійної інфекції можна використовувати комбінацію бетаметазона з гентаміцином.

Інгібітори кальціневрину (пімекролімус) є негормональним засобом другої лінії як для лікування, так і для тривалого профілактичного контролю atopічного дерматиту. Пімекролімус — речовина, взята з аскоміцину — природної сполуки, що виробляється грибами роду *Streptomyces hygroscopicus var ascomyceticus*.

Елідел (1% пімекролімус) специфічно зв'язується з цитозольним рецептором макрофіліном-12 і блокує кальцій-залежну фосфатазу – кальціневрін, необхідну для транслокації нуклеарного чиннику Т-лімфоцитів у ядро. Нуклеарний чинник міститься у цитоплазмі клітин, він активується прозапальними сигналами (цитокінами, вірусами, оксидантами).

Основні положення щодо застосування крему «Елідел» (1% пімекролімус):

- Застосовувати при появі перших симптомів АД — ефективно та швидко (починаючи з 3-го дня) ліквідує загострення легкого й середнього ступеню тяжкості.
- При важкому загостренні АД показана східчаста зовнішня терапія — призначення топічних кортикостероїдів на короткий проміжок часу (як правило, до 5 - 7 днів), після зменшення запальних явищ у шкірі — перехід на використання крему «Елідел».
- У випадках персистуючого перебігу захворювання або при частих загостреннях використовується довгостроково як профілактичний засіб.
- Не має обмежень щодо площі нанесення, об'єму аплікації, тривалості застосування
- Можливе використання на всіх ділянках шкірних покривів — на обличчі, шиї, природних складках і у місцях поприлостей.
- При наявності вірусного чи бактеріального ураження шкіри спочатку треба ліквідувати інфекційний процес, а потім застосовувати «Елідел».

Тактика застосування крему «Елідел» полягає у нанесенні аплікацій тонким шаром на уражені ділянки шкіри 2 рази на день перед використанням зм'якшуючих засобів.

Немедикаментозні методи лікування. Важливим компонентом комплексної терапії є світлолікування (УФО кварцевою лампою, селективна фототерапія).

З немедикаментозних методів лікування останніми роками застосовують також внутрішньовенне лазерне опромінювання крові, ендovasкулярну лазерну терапію у поєднанні з гемосорбцією, магнітолазеротерапію, гіпербаричну оксигенацію. Зовнішнє застосування гелій-неонового лазера (лазеротерапія) на вогнища мокрості та імпетігінізації при загостренні сприяє якнайшвидшому одужанню і значно скорочує терміни перебування хворого у стаціонарі. Рефлексотерапія у вигляді акупунктури, лазеропунктури не тільки не втратила своєї

актуальності, але деколи є для хворих єдиним методом лікування, що дозволяє підтримувати стан ремісії і уникати важких загострень.

Санаторно-курортне лікування на Чорноморському побережжі, на Мертвому морі благотворно впливає на перебіг хвороби, на довгий час продовжує ремісію і є одним з етапів у комплексній терапії.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ.

11. Які з алергічних діагностичних проб застосовують при специфічній діагностиці полінозу?

- A. Шкірні проби
- B. Провокаційні проби
- C. Шкірні проби, провокаційні проби
- D. Визначення кількості Т та В-лімфоцитів

12. Характерні ознаки «аспіринової» бронхіальної астми:

- | | |
|----|--|
| A. | Поліпоз носу |
| B. | Синусити |
| C. | Непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів |
| D. | Наявність алергічних захворювань в анамнезі |

13. До основних засобів неспецифічної терапії хворих на бронхіальну астму, які застосовуються для впливу на патофізіологічну стадію алергічної реакції, відносяться:

- A. Неселективні бета-адреностимулятори
- B. Селективні бета₂-адреностимулятори/
- C. Препарати метилксантинів
- D. Муколітичні та відхаркувальні засоби
- E. Бета-адреноблокатори
- F. Альфа-адреноблокатори
- G. Топічні глюкокортикостероїди

14. Який спосіб введення препарату більш доцільний при первинному плановому призначенні глюкокортикостероїдної терапії хворому із середнім ступенем важкості бронхіальної астми:

- A. Парентеральний
- B. Пероральний
- C. Інгаляційний
- D. Немає принципової різниці

15. Які із зазначених нижче антибіотиків не варто призначати при пневмонії, що розвилася у хворих із бронхіальною астмою:

- A. Тетрацикліни
- B. Амоксицилін
- C. Аміноглікозиди
- D. Макроліди

16. Астматичний статус - це:

- A. Важкий затяжний напад ядухи
- B. Напад бронхіальної астми, який не вдається зняти на протязі 12 годин
- C. Напад бронхіальної астми, який не вдається зняти медикаментами на протязі доби

17. При якій інфекції підвищується гіперреактивність бронхів?

- A. Бактеріальній
- B. Вірусній
- C. Протозойній
- D. Реактивність бронхів при інфекції не змінюється

18. Зазначте фармакологічну дію кромоглікату натрію:

- A. Має бронхолітичний ефект
- B. Відноситься до муколітичних засобів
- C. Перешкоджає дегрануляції опасистих клітин
- D. Являється імуномодулятором

19. Які із зазначених показників використовують для моніторингу та оцінки ступеня важкості бронхіальної астми:

- A. ОФВ1 - максимальний об'єм повітря, який видихається за першу секунду після повного вдиху
- B. МПВ - показник максимального потоку, який формується за час форсованого видиху
- C. ЖЄЛ - життєва ємність легень
- D. ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень

20. Хвора скаржиться на інтенсивне свербіння шкіри обох рук, монорфний висип, пухирці. З анамнезу захворювання відомо, що вона використала новий крем для рук. Ваш діагноз?

- A. Контактний дерматит
- B. Короста
- C. Епідермофітія
- D. Атопічний дерматит

Вірні відповіді на питання:

11 ABC, 12 ABC, 13 ABCDG, 14 C, 15 B, 16 BC, 17 AB, 18 C, 19 AB, 20 A.

ТЕМА 14

АЛЕРГІЧНІ (НЕ АТОПІЧНІ) ЗАХВОРЮВАННЯ.

Актуальність теми. У останні десятиліття частота алергічних захворювань (АЗ) істотно зросла. Кількість людей, що схильні до розвитку АЗ або у яких впродовж життя відмічалися алергічні реакції коливається, за даними літератури, в різних популяціях від 20 до 40-50%. Основними чинниками, які обумовлюють розвиток алергії, є спадкова схильність і чинники навколишнього середовища, такі як зростання цивілізації та урбанізації, синтез нових хімічних сполук, що нерідко мають алергизуючі властивості, погіршення екологічної обстановки. Не дивлячись на досягнуті успіхи в лікуванні алергічних захворювань, їх поширеність і захворюваність продовжують зростати. Голова комісії ЕААСІ (Європейської асоціації фахівців з алергії) професор Пол Ван Каувенберге вважає, що нас чекає справжня епідемія алергії і до 2015 року половина мешканців Європи страждатиме від АЗ. У зв'язку з цим вивчення етіології, патогенезу, методів діагностики, лікування і профілактики алергічних захворювань є актуальною проблемою сучасної медицини.

Загальна мета: оволодіння принципами діагностики і лікування основних алергічних захворювань неатопічної природи, медикаментозної алергії, методами надання невідкладної допомоги при гострих алергозах.

Конкретні цілі:

1. З'ясування механізмів виникнення алергії і псевдоалергії.
2. Знайомство з неатопічними захворюваннями, їх імунопатогенезом, імунодіагностикою, клінічними проявами і лікуванням.
3. Клініко-діагностичні особливості етіо-патогенетичних форм кропив'янки.
4. Особливості діагностики та лікування медикаментозної алергії.
5. Клінічні форми, особливості перебігу та лікування алергічного дерматиту.
6. Особливості перебігу, діагностики та лікування харчової алергії. Поняття про елімінаційну терапію.
7. Невідкладна допомога при гострих алергозах.
8. З'ясування особливостей імунопатогенеза, клініки, імунодіагностики та імунотерапії сироваткової хвороби, феномену Артюса, алергічного васкуліту, алергічного альвеоліту.
9. Поняття про спадковий ангіо-невротичний набряк.
10. Оволодіння принципами протиалергічної терапії.

Початковий рівень знань– умінь:

1. Поняття про алергічний механізм захворювань.
2. Принципи діагностики і лікування гострої і хронічної кропив'янки, набряку Квінке.
3. Поняття про інсектну алергію, невідкладна допомога.
4. Невідкладна допомога при сироватковій хворобі і анафілактичному шоку.
5. Поняття про алергічний дерматит, харчову алергію.
6. Клінічні прояви латексної алергії.
7. Види медикаментозної алергії.
8. Діагностика і лікування синдромів Стівена-Джонсона, Лайела, феномена Артюса.
9. Знання основних протиалергічних препаратів.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ ЗНАТЬ.

1. Які механізми дії адреналіну ставлять його в перший ряд препаратів для надання невідкладної допомоги при АШ:
 - A. Почастішання і посилення серцевих скорочень
 - B. Стимуляція α_1 , β_1 , β_2 – рецепторів з подальшими підвищенням артеріального тиску і бронходилатацією.
 - C. Підвищення вмісту глюкози в крові і посилення тканинного обміну
 - D. Поліпшення функціональної здатності скелетних м'язів
2. Хворому 57 років, захворів гостро, коли після вживання полуниці з'явилася локальна набряклість шкіри і підшкірної клітковини повік, губ, язика, утруднення ковтання, дихання. Через декілька годин після лікування все пройшло. У аналізі крові еозинофілія. Який найбільш вірогідний діагноз?
 - A. набряк Квінке
 - B. Мікседема
 - C. Серцева недостатність
 - D. Гломерулонефроз
 - E. Лімфонгаїт
3. Для надання невідкладної допомоги при анафілактичному шоку першорядне значення має наступна комбінація:
 - A. Серцеві глікозиди + антигістамінні препарати
 - B. Еуфіллін + фуросемид
 - C. Адреналін + глюкокортикоїди
 - D. Інфузійна терапія + допамін

4. Хворому 32 років з гострою вогнищевою пневмонією був призначений пеніцилін внутрішньом'язово. Під час проведення підшкірної проби стан хворого різко погіршав: з'явилася задишка, хворий покритися холодним потом і через хвилину знепритомнів. Об'єктивно: Пульс 130 уд/хв, слабкого наповнення. АТ 60/40 мм рт.ст. Тони серця ослаблені. У легенях різко ослаблене везикулярне дихання. Яке ускладнення виникло у хворого?
- A. Медикаментозний анафілактичний шок
 - B. Сироваткова хвороба
 - C. Запаморочення
 - D. Інфекційно-токсичний шок
 - E. Тромбоемболія легеневої артерії.
5. У чоловіка 36 років через тиждень після введення протиправцевої сироватки у зв'язку з травмою правої стопи з'явилися підвищення температури до 38°C, крапив'якоподібний висип на шкірі тулуба і кінцівок, збільшення лімфатичних вузлів на шії, набряки колінних суглобів, приглушені тони серця, тахікардія. АТ – 90/60 мм рт. ст.. У крові: лейкоцитів – $4,0 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 15 мм/год. Визначте найбільш вірогідний діагноз:
- A. Сироваткова хвороба
 - B. Гостра кропив'янка
 - C. Реактивний поліартрит
 - D. Гострий ревматизм
 - E. Інфекційний мононуклеоз
6. Які види препаратів найчастіше викликають сироваткову хворобу?
- A. Сироватки
 - B. Людські імуноглобуліни
 - C. Інсулін
 - D. Антибіотики групи пеніцилінів

7. При неможливості відмови від лікувального засобу за наявності медикаментозної алергії до нього застосовується:
- A. Імуноферментний аналіз
 - B. Специфічна імунотерапія з препаратом
 - C. Додатково нестероїдні протизапальні препарати
 - D. Додатково антибіотики
 - E. Нічого
8. Етіотропна терапія алергічних захворювань передбачає:
- A. Попередження контакту з алергеном
 - B. Припинення контакту з алергеном
 - C. Елімінацію алергену
 - D. Жодне з перерахованих заходів
9. З якого варіанту елімінаційної дієти бажано почати діагностику харчової алергії за наявності позитивного алергологічного анамнезу:
- A. Виключення «підозрюваного» продукту з раціону на 2 – 3 тижні
 - B. Виключення найбільш поширених харчових алергенів (молоко, яйця, риба, горіхи) на 7 - 10 днів
 - C. Строге обмеження харчових продуктів протягом 1 - 3 днів (німецький чай, вода), застосування ентеросорбентів
10. Відзначте найбільш радикальний засіб усунення клінічних проявів харчової алергії?
- A. Елімінація з раціону харчових алергенів
 - B. Масивна стероїдна терапія
 - C. Тривале голодування
 - D. Специфічна гіпосенсибілізація
 - E. Неспецифічна гіпосенсибілізація

Вірні відповіді: 1 B, 2 A, 3 C, 4 A, 5 A, 6 A, 7 B, 8 A,B,C, 9 A, 10 A.

ДЖЕРЕЛА УЧБОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
2. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.
3. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
5. Алергологія: підручник [Вороненко Ю.В., Кузнецова Л.В., Пухлик В.М. та ін.]; за ред. Вороненка Ю.В., Кузнецової Л.В.- К., 2008.- 366 с.
6. Пухлик Б.М. Елементарна алергологія / Пухлик Б.М. – Вінниця: Велес, 2002.- 148 с.
7. Клинические рекомендации: Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной.- М.: ГЭОТАР- Медицина, 2006,- 240 с.
8. Наглядная аллергология / М. Рёкен, Г. Греверс, В. Бургдорф; пер с англ.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.- 238 с.
9. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології [Кузнецова Л.В., Альошина Р.М., Фролов В.М. та ін.]; за ред. Кузнецової Л.В.- К., 2009.- 56 с.

ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ

ПОНЯТТЯ АЛЕРГІЇ І ПСЕВДОАЛЕРГІЇ

Алергія - підвищена чутливість організму людини до білку чи гаптену - є реакцією, що розвивається на зміненій імунологічній основі (з елементами імунодефіциту) у відповідь на дію чужорідних субстанцій, алергенів, при якій спостерігається пошкодження органів і тканин.

Імунітет слизових оболонок. На слизових оболонках здорової людини функціонує декілька захисних бар'єрів, що запобігають проникненню різноманітних антигенів у внутрішнє середовище організму. Так, наприклад, у порожнині кишечника є травні ферменти та інші ензими (зокрема лізоцим), що здійснюють розщеплювання макромолекул, які поступають ззовні, внаслідок чого останні втрачають антигенні властивості і не можуть бути провокаторами алергічних реакцій. Якщо ж цей бар'єр подоланий, в справу вступають секреторні імуноглобуліни

класу А (IgA), розташовані на поверхні епітелію слизових оболонок. Ці антитіла нейтралізують різноманітні антигени, які по якихось причинах уникнули ензимного розщеплювання в просвіті кишечника. Імунні комплекси, що надалі утворилися, віддаляються з організму завдяки відлущенню епітелію слизових оболонок і перистальтичним рухам кишечника. У самій слизовій оболонці знаходиться третій бар'єр, утворений дендритними клітинами, які, переплітаючись своїми довгими відростками, формують своєрідну сітку, що уловлює антигени, які не були нейтралізовані секреторними IgA на поверхні слизової оболонки. Дендритні клітини захоплюють антигени, які проникли вглиб стінки, і переварюють їх, розщеплюючи на дрібні безпечні фрагменти, виділяючи при цьому один або декілька так званих імуногенних пептидів, які згодом можуть бути представлені Т-хелперам для початку імунної реакції.

У підслизовому шарі, тобто на самій межі з внутрішнім середовищем організму, знаходиться останній – четвертий захисний бар'єр, що складається з імуноглобулінів класу Е (IgE) і опасистих клітин. IgE зв'язують антигени, що проникли, і забезпечують дегрануляцію опасистих клітин, що приводить до розвитку вираженої ексудації і виверження антигенів в порожнину кишки. Слід пам'ятати, що реакції за участю IgE є екстремними і в нормі відбуваються тільки при невідкладних ситуаціях, коли надзвичайно високий ризик контамінації внутрішнього середовища організму. У хворих алергією такі реакції стають швидше закономірністю, чим виключенням з правил, оскільки у них не відбувається нейтралізації антигенів на перших етапах захисту, тобто має місце зниження активності травних ферментів і/або порушення імунітету слизових оболонок.

Для алергічних реакцій характерні 3 фази імунної відповіді: імунологічна, патохімічна, патофізіологічна (фаза клінічних проявів). При цьому алергічна реакція відрізняється від псевдоалергічної наявністю імунологічної фази патологічного процесу, при якій відбувається розпізнавання і захоплення антигену чинниками природженого імунітету (дендритними клітинами, макрофагами), його розщеплювання і виділення так званого імуногенного пептиду, який є своєрідною квінтесенцією антигену. Від якості обробки антигену клітинами природженого імунітету залежить кінцевий результат – характер імунного реагування. При цьому в нормі на безпечні антигени (пилки рослин, ліки, харчові продукти та ін.) імунної реакції не розвивається. Якщо ж відносно інертний антиген розпізнаний, як і компоненти хвороботворних мікробів, оброблений неправильно і згодом презентований Т-хелперам, на нього може розвинути бурхлива, але «даремна» імунна реакція з

масивним самоушкодженням. Крім того, для забезпечення коректного розпізнавання антигенів величезне значення мають секреторні IgA, які повинні забезпечувати нейтралізацію різноманітних чужорідних субстанцій до моменту їх проникнення в глибокі шари слизової оболонки, де виконують захисну роль імуноглобуліни класу E.

У людей з добре скоординованою IgE-залежною реакцією дегрануляції опасистих клітин відмічається низький ризик розвитку тривалих гельмінтних інвазій, оскільки паразити кожного разу вивергаються з кишечника разом з ексудативною рідиною. Навпаки, застосування антигістамінних препаратів сприяє тому, що приживляє гельмінтів, оскільки блокує захисні реакції.

Таким чином, алергія – це, перш за все, високоспецифічний процес, саме тому для хворих дійсною алергією характерна сенсibiliзація переважно тільки до якогось одного антигену. Якщо ж пацієнт відзначає непереносимість багатьох харчових продуктів, то, швидше за все, мова йде про так звану *псевдоалергію*, якій властиві аналогічні клінічні прояви. Проте псевдоалергічні реакції протікають без імунологічної фази і тому, по суті, є неспецифічними. Не зважаючи на розповсюджену думку, алергія достатньо рідко зустрічається в клінічній практиці. В основному клініцист має справу з різноманітними проявами псевдоалергічних реакцій, що є клінічними аналогами алергії, але що вимагають зовсім іншого підходу до лікування і профілактики.

Псевдоалергія (греч. *pseudos* помилковий; синонім паралергія) - патологічний процес, по клінічних проявах схожий на алергію, але що не має імунологічної фази розвитку, тоді як подальші дві фази — утворення і звільнення медіаторів (патохімічна) і фаза клінічних проявів (патофізіологічна) - при псевдоалергії і дійсній алергії співпадають.

Таким чином, якщо після прийому їжі або введення ліків розвивається алергічна реакція (кропив'янка, набряк Квінке, бронхоспазм та ін.) і методами специфічної діагностики не вдається виявити участь імунних механізмів, а біохімічні дослідження показують збільшення в плазмі крові рівня гістаміну, то таку реакцію можна вважати псевдоалергічною.

Механізми псевдоалергії. Виділяють три типи псевдоалергічних реакцій: 1. Реакції, пов'язані з порушенням обміну гістаміну. 2. Реакції, викликані порушенням метаболізму жирних кислот, в першу чергу арахідонової кислоти і продуктів її обміну. 3. Реакції, обумовлені неадекватною активацією комплементу.

Порушення обміну гістаміну. Найчастіше в клінічній практиці спостерігаються псевдоалергічні реакції, пов'язані з тим або іншим порушенням обміну гістаміну. У цій групі псевдоалергій виділяють наступні

варіанти: підвищена гістаміноліберація (вивільнення гістаміну); понижена гістамінопексія (зв'язування гістаміну); дисбактеріоз; вживання продуктів, що містять гістамін; порушення дезінтоксикаційної функції печінки (недостатня продукція чи активність гістамінази печінки).

Чинники, що викликають пошкодження небезпечних клітин. Багато чинників можуть надавати безпосередню дію на небезпечні клітини і базофіли, викликаючи вивільнення гістаміну та інших медіаторів. Серед них — фізичні чинники: висока температура, ультрафіолетове опромінювання, іонізуюча радіація.

Гістаміноліберація - дегрануляція небезпечних клітин без участі компонентів імунної системи. Речовини, що викликають звільнення гістаміну отримали назву гістамінолібераторів. Деякі медикаментозні засоби мають конформаційну схожість з молекулами імуноглобулінів, компонентів системи комплементу і подібно до них можуть фіксуватися на мембрані небезпечних клітин, викликаючи їх дегрануляцію. Багато хімічних речовин можуть викликати вивільнення гістаміну без пошкодження мембрани небезпечних клітин, наприклад, полімерні аміни, полісахариди (декстран), певні антибіотики (поліміксин В), рентгеноконтрастні речовини, кальцієві іонофори, ензими (хімотрипсин), харчові добавки (азобарвники і консерванти), харчові фарбники (тар-тразін), бензоати (містяться в журавлині, брусниці, вишні, гранатах, сливах, желе, джемах, маринадах, рибних пресервах), катіонні білки з нейтрофілів, продукти обміну, що поступили з кишечника (пептиди). Високі концентрації тих же речовин можуть викликати пошкодження мембрани клітин і вивільнення гістаміну.

Підвищена гістаміноліберація часто властива дітям перших років життя. У дорослих вона є патологічним процесом і обумовлена порушенням травлення і/або зниженням імунітету слизових оболонок, що створює умови для контакту необроблених антигенів (гістамінолібераторів) з небезпечними клітинами підслизового шару. Якщо травні ферменти неспроможні розщепити харчові антигени в порожнині кишечника, в справу вступають чинники імунітету (макрофаги, дендритні клітини), що здійснюють фагоцитоз харчових частинок і їх подальше внутріклітинне переварювання. Так відбувається координована діяльність імунної і травної систем. Результатом цього процесу є вироблення специфічних IgG, які зв'язують харчові антигени, блокують їх проникнення вглиб кишкової стінки до небезпечних клітин.

Таким чином, активація імунних реакцій в умовах тих або інших ензимопатій є профілактикою розвитку гістамінолібераторної псевдоалергії. Імунізація до імуноглобулінів їжі, що супроводжується продукцією імуноглобулінів класу G, є в основному наслідком недостатності

травних ферментів і направлена на поліпшення якості розщеплювання макромолекул харчових продуктів.

При лікуванні хворих з даним типом псевдоалергічних реакцій доцільне призначення *стабілізаторів мембран опасистих клітин* (натрію кромоглікат всередину), які блокують реакцію дегрануляції. Ці препарати особливо ефективні у випадках дефектів опасистих клітин, що супроводжуються «нетриманням гранул», тобто патологічно підвищеною дегранулюючою активністю. У таких хворих розвиток патохімічної стадії псевдоалергічної реакції можливий при дії механічних стимулів, наприклад, при розтягуванні кишкової стінки їжею, що поступила. Як правило, у вказаному випадку пацієнт скаржить на непереносимість практично всіх продуктів харчування. Призначення дробного харчування і збалансована медикаментозна корекція здатні істотно поліпшити стан пацієнта і розширити його харчовий раціон.

Доцільне призначення *ферментних препаратів*, поліпшуючих ензимну нейтралізацію гістамінолібераторів, що поступають, а також *сорбентів*, оскільки стан інтоксикації призводить як до зниження вироблення травних ферментів, так і до підвищеної дегранулюючої активності опасистих клітин. Крім того, інтоксикація супроводжується пригніченням імунітету, що також сприяє реалізації псевдоалергії.

При дефектах імунітету слизових оболонок показані *імунотропні препарати*, що підсилюють активність антигенпрезентуючих клітин, продукцію секреторного IgA і IgG. У таких випадках необхідна консультація клінічного імунолога.

Антигістамінні препарати недостатньо ефективні, оскільки гістамін є лише однією з багатьох біологічно активних речовин, що виділяються з гранул опасистих клітин. Більш того, блокада ефектів гістаміну може тільки підсилювати дію інших біологічно активних речовин, накопичення яких часто ще небезпечніше для пацієнта.

Блокада H₁-рецепторів під дією препаратів цієї групи приводить до посилення ефектів гістаміну, опосередкованих H₂, H₃ і H₄ рецепторами. Це викликає розвиток цілої побічних реакцій: гіперсекрецію шлункового соку (H₂-рецептори), порушення серцевої діяльності і пригнічення активності нейронів центрів головного мозку (H₃-рецептори), порушення кровотворення і функції циркулюючих клітин крові (H₄-рецептори).

Обмежену ефективність при гістамінолібераторном варіанті псевдоалергії має і *елімінаційна дієта*. Як показує практика, усунення з раціону одних гістамінолібераторів приводить з часом до «появи» нових, що значно звужує харчовий раціон пацієнта. Виражені харчові обмеження, до яких часто вимушений вдаватися хворий, деколи надають більшу шкоду його здоров'ю, ніж сама псевдоалергія.

Підвищення кількості ендogenous гістаміну в крові і тканинах. У деяких хворих спостерігається зниження гістамінопексичних властивостей крові внаслідок зниження швидкості зв'язування і руйнування гістаміну.

Понижена гістамінопексія обумовлена недостатньою активністю білка гістамінопексина, що зв'язує вільний гістамін в сироватці крові. Такі псевдоалергічні реакції розвиваються, як правило, в умовах інтоксикації організму, що супроводжується зниженням гістамінзв'язуючої активності вказаного білка, який залучається до процесів нейтралізації токсичних продуктів. Поліпшити стан можна за рахунок проведення **дезінтоксикаційних заходів** (ентеросорбція, парентеральна детоксикація). У разі масивної псевдоалергічної реакції доцільне внутрішньовенне введення **глюконату кальцію** впродовж 3 діб, оскільки Ca^{2+} підсилює функціональну активність гістамінопексину. Подальше застосування препаратів кальцію протипоказане, оскільки така терапія сприяє посиленню реакції дегрануляції опасистих клітин. Необхідно усунути **поліпрагмазію**, що також може дати виражений позитивний ефект.

У осіб з супутньою патологією шлунково-кишкового тракту (особливо за наявності гастродуоденіту) значно збільшується надходження гістаміну із зони запалення в слизовій і підслизовій оболонках кишечника в комірну вену і далі, в системний кровотік.

У осіб з дисбактеріозом при споживанні багатьох продуктів можуть утворюватися гістаміноподібні речовини без дегрануляції опасистих клітин. Наявність дисбактеріозу сприяє підвищеному утворенню біологічно активних амінів в кишечнику (гістаміну, тираміну та ін.) внаслідок вираженої декарбоксилуючої активності умовно патогенної мікрофлори кишечника.

У разі **дисбактеріозу** показано використання **про- і еубіотичних препаратів**, сприяючих нормалізації складу мікрофлори кишечника. Окремо слід зупинитися на препаратах **лактолози**, оскільки їх застосування не тільки надає пробіотичного ефекту, але і сприяє дезінтоксикації організму, а також забезпечує легкий жовчогінний ефект, що вельми корисно в умовах псевдоалергії.

Підвищене надходження екзогенного гістаміну або його попередників в кровотік. Так, деякі харчові продукти містять у великій кількості **біогенні аміни** (гістамін, тирамін, октопамін, фенілетіламін). Багато гістаміну міститься в продуктах, які піддавалися мікробній ферментації (ферментовані сири, сирокочені ковбаси, квашена капуста, солоні огірки, молоде вино, пиво, пивні дріжджі, дріжджове тісто, маринувана риба), а також у полуниці, томатах, шоколаді, бобових, баклажанах, шпинаті. Клінічні прояви, пов'язані з надміром гістамі-

ну виявляються тоді, коли швидкість звільнення гістаміну перевищує можливість метаболізму цього аміну в печінці під дією гістамінази. Масивне звільнення гістаміну може привести до розвитку анафілактичного шоку, кропив'янки, бронхоспазму.

При четвертому варіанті псевдоалергічних реакцій, що розвиваються при вживанні продуктів, що містять гістамін, найбільш ефективна *елімінаційна дієта*. У гострий період таким хворим доцільно також призначати антигістамінні препарати коротким курсом.

Порушення дезінтоксикаційної функції печінки спостерігається при дискінезії жовчовивідних шляхів, внутрішньопечінковому холестазі, жировому гепатозі. Продукти життєдіяльності гельмінтів (лямблій) здатні викликати дегрануляцію опасистих клітин опосередковано. Наявність глистової інвазії викликає порушення дезінтоксикаційної функції печінки, порушення пасажу жовчі, розвиток холестазу. Сукупність вказаних процесів приводить до уповільнення процесів деградації (дезамінування) гістаміну в гепатоцитах після надходження його через комірну вену з кишечника. Відповідно більша кількість гістаміну буде надходити в печінкові вени і в системний кровотік.

Порушення обміну арахідонової кислоти (підвищене звільнення лейкотрієнів). Деякі харчові продукти містять саліцилати, які викликають звільнення лейкотрієнів: (полуниця, суниця, виноград, яблука, вишні, персики, абрикоси, сливи, картопля, томати, огірки, морква, банани, зелений горошок), що приводять до набряку шкіри і слизових оболонок без дегрануляції опасистих клітин.

При використанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) можливий розвиток псевдоалергічних реакцій 3 типу внаслідок порушення обміну арахідонової кислоти. Блокада ферменту простагландинсинтетази під дією НПЗП приводить до посиленого утворення лейкотрієнів, що викликають бронхоспазм, який нагадує клініку atopічної бронхіальної астми. Після відміни НПЗП пацієнти звільняються від цього варіанту псевдоалергії.

Неадекватна (підвищена) активація комплементу. Варіанти активації комплементу наступні: 1) класичний шлях, починаючи з C1; 2) альтернативний шлях активації комплементу, починаючи з C3; 3) неспецифічна активація комплементу з утворенням різних продуктів розщеплювання.

Механізм псевдоалергії, пов'язаний з неадекватною активацією комплементу, є наслідком імунодефіцитного захворювання – так званого *спадкового ангіоневротичного набряку*. У таких хворих є дефіцит C1-інгібітора комплементу, що приводить до надзвичайно сильної активації каскаду комплементу за класичним шляхом з вивільненням

великої кількості ендогенних гістамінолібераторів (наприклад С3а- і С5а-фрагментів комплементу), а також кінінів.

Активацію комплементу за альтернативним шляхом викликають багато бактерійних полісахаридів і агреговані молекули імуноглобулінів (IgG4, IgA, IgE). Активована 3 фракція комплементу (С3b) фіксується на мембрані і приводить до створення комплексу і включення його в ліпідний шар мембрани та до утворення гідрофільного каналу, через який надходить натрій, а вслід за ним вода. Ці дії приводять до лізису клітини.

Неспецифічна активація комплементу може здійснюватися протеазами (трипсин, плазмін, калікреїн, лізосомальними протеазами, бактерійними ферментами) на кожній стадії від С1 до С5. Виникають анафілотоксини, які крім гемолітичної дії, дають повну картину шоку при гострому панкреатиті і тяжких інфекціях. Неспецифічна активація комплементу є одним з компонентом гострого запалення.

Диференційна діагностика спадкового ангіоневротичного набряку і алергічного набряку Квінке буде приведена нижче. Ці хвороби вимагають різних підходів до лікування і профілактики.

Необхідно відзначити, хронічні інфекції, найпростіші (особливо лямблії) і гельмінти викликають в організмі ряд змін, що створюють сприятливий фон для розвитку псевдоалергії за всіма відомими механізмами, тому їх виявлення і ерадикація є важливим завданням лікування хворих з клінічними проявами алергії.

В умовах інфекційного процесу відбувається ряд змін, що підсилюють схильність до маніфестації псевдоалергії:

- підвищення проникності слизових оболонок, що полегшує доступ гістамінолібераторів до опасистих клітин;
- зниження імунітету проти інертних антигенів, оскільки імунні чинники витрачаються на боротьбу з паразитами;
- тривала підтримка високих концентрацій прозапальних цитокінів, що підвищують активність дегрануляції опасистих клітин;
- підвищення рівня вільного гістаміну, що пов'язане з його участю в розвитку запальних реакцій, що супроводжують інфекцію або інвазію;
- зниження гістамінопексії внаслідок посиленого залучення гістамінопексина до процесів природної детоксикації організму;
- розвиток дисбактеріозу внаслідок конкурентних взаємин збудників з нормальною мікрофлорою, що посилюється нераціональною антибіотикотерапією;
- виснаження запасів С1-інгібітора, оскільки інфекційний процес практично завжди супроводжується активацією системи комплементу;

- порушення обміну жирних кислот, що пов'язане з посиленою продукцією лейкотрієнів при запальній реакції і неконтрольованим прийомом хворими протизапальних препаратів з метою усунення гіпертермії і симптомів інтоксикації.

У таких випадках більший клінічний ефект дадуть раціонально підібрані антигельмінтні, антипротозойні, протигрибкові або антибактеріальні препарати, чим рутинне використання глюкокортикоїдів, що створюють лише ефект уявного благополуччя. Не слід забувати, що наявність хронічних інфекцій часто є «маскою» імунодефіцитного захворювання, тому у багатьох випадках необхідна консультація клінічного імунолога і проведення імунологічного обстеження.

КРОПИВ'ЯНКА

Кропив'янка (*Urtica*, лат. - кропива) - захворювання, що характеризується появою на шкірі швидко виникаючого більш-менш поширеного висипу, пухирів (уртикарних висипань), що зудять та являються набряком обмеженої ділянки шкіри.

Поширеність. Кропив'янка є поширеним захворюванням: 10-20% населення хоч би один раз в житті відзначало у себе її симптоми. За даними вітчизняних авторів, частота виникнення кропив'янки складає від 15,3 до 31%. Частіше хворіють жінки у віці від 20 до 50 років.

При різноманітності етіологічних чинників для всіх видів кропив'янки характерний загальний патогенетичний механізм - підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла і гострий розвиток набряку в ділянці, що оточує ці судини.

Кропив'янка є своєрідною реакцією у відповідь на різні подразники і може бути єдиним проявом патологічного процесу або однією з ознак якого-небудь захворювання. По характеру перебігу кропив'янка підрозділяється на гостру (ГК), яка продовжується не більше 6 тижнів, і хронічну рецидивуючу (ХК), при якій уртикарні елементи багато разів повторюються протягом тривалого часу - більше 6 тижнів. Якщо ХК персистує протягом 6 міс., то в подальших 10 років симптоми зберігаються у 40% хворих.

Етіологія. Найбільш частими етіологічними чинниками кропив'янки є:

1. Різні харчові продукти, здатні індукувати вивільнення гістаміну з опасистих клітин, так звані продукти-гістамінолібератори, або продукти, що містять гістамін: риба, морепродукти, яйця, горіхи, боби, цитрусові, томати, баклажани, копчені вироби, шоколад, копчені сири, вино, пиво, кондитерські вироби, що містять

- харчові фарбники (тартразін), та ін. У хворих, сенсibilізованих до пилку рослин, після вживання деяких харчових продуктів, що мають перехресні властивості з пилком (наприклад, при алергії до пилку дерев відмічається харчова алергія до кісточкових, горіхів і таке інше), може розвинутися гостра кропив'янка.
2. Лікарські препарати: антибіотики, сульфаніламідни, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), опіати, вітаміни (особливо, що містять групу В), білкові препарати (препарати крові, інсулін), рентгеноконтрастні йодвмісні препарати, міорелаксанти, інгібітори ангиотензин-перетворюючого ферменту та ін.
 3. Паразитарна інвазія (гельмінти, прості).
 4. Отрута перетинчастокрилих (бджіл, ос, шершнів).
 5. Бактерії, віруси, гриби. Найбільш частою причиною хронічної рецидивуючої кропив'янки є патологія шлунково-кишкового тракту, обумовлена *Helicobacter pylori*. Не менш значущою причиною є дисбактеріоз кишечника, хронічна вірусна інфекція: вірусні гепатити, герпесвірусна інфекція, часті ОРВІ.
 6. Фізичні чинники: температура навколишнього середовища, тиск, вібрація, інсоляція, фізичне навантаження та ін.
 7. Психогенні чинники.
 8. Супутні захворювання (неопластичні процеси, системні захворювання сполучної тканини, хвороби травної системи та ін.).

Патогенез. За механізмами розвитку кропив'янка підрозділяється на імунологічну, анафілактоїдну, фізичну, спадкову.

При *імунологічній кропив'янці* встановлена участь специфічних антигенів, антитіл або сенсibilізованих клітин. Імунологічна кропив'янка підрозділяється, у свою чергу, на анафілактичний, цитотоксичний та імунокомплексний тип.

Представником *анафілактичного типу кропив'янки* є гостра кропив'янка, що перебігає в більшості випадків з явищами ангіоневротичного набряку. В основі лежить IgE-залежний механізм, обумовлений виробленням реактивних антитіл класу IgE до специфічних алергенів. Відноситься до реакцій гіперчутливості 1-го типу за класифікацією P. Gell, R. Coombs. Виникає, як правило, у хворих-«атопіків». Причиною гострої кропив'янки можуть бути харчові продукти, жалення комах (бджіл, ос, шершнів), медикаментозні препарати та інші агенти, що викликають розвиток негайної реакції.

До *цитотоксичного типу* (2-й тип реакцій гіперчутливості) відносять кропив'янку, що обумовлена цитотоксичними антитілами; виникає внаслідок трансфузійних ускладнень.

Імунокомплексний тип (3-й тип реакцій гіперчутливості) кропив'янки обумовлений утворенням імунних комплексів антиген-антитіло, які активують систему комплементу, і як наслідок - вивільнення медіаторів. До цього типу реакцій відноситься кропив'янка при сироватковій хворобі.

Клінічна картина

Клінічна картина гострої кропив'янки характеризується мономорфними висипаннями, первинним елементом яких є пухир. Пухирі є чітко відмежованими елементами, що підносяться над поверхнею шкіри, розміром від декількох міліметрів до декількох сантиметрів, аж до гігантської кропив'янки. Часто кропив'янка поєднується з ангіоневротичним набряком (АН).

Захворювання починається раптово з сильного шкірного свербіння, далі з'являються ділянки гіперемії, виступаючі над поверхнею шкіри. У міру формування набряку відбувається здавлення капілярів, і колір пухиря стає блідим. При значній ексудації в центрі набряку може відбутися відшаровування епідермісу з утворенням висипів везикул і ерозій (синдром Лайєла). Розвиток гострої кропив'янки може супроводжуватися нездужанням, головним болем, підвищенням температури тіла до 38-39°C. Висипання характеризуються повною оборотністю елементів.

Хронічна рецидивуюча кропив'янка характеризується хвилеподібним перебігом з періодами загострення і ремісій, часто супроводжується набряком Квінке.

Обстеження

Лабораторні дослідження

Клінічний аналіз крові - двічі.

Дослідження калу на яйця глистів (копроовоцистоскопія)

Загальний аналіз сечі одноразово (повторити при наявній патології).

Біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний і прямий, АЛТ, АСТ, глюкоза крові) одноразово (повторити при наявній патології).

Бактеріологічне дослідження калу.

Бактеріологічні дослідження посівів на флору із слизових оболонок ротоглотки та інших осередків хронічної інфекції, включаючи дослідження на *Helicobacter pylori*.

Паразитологічне обстеження (диференційоване виявлення антитіл до антигенів токсокарів, аскарид, ехінокока, опісторхіса, трихінел, лямблій та ін.).

Визначення антитіл до антигенів *H. pylori*, ВІЛ, RW.

При хронічній кропив'янці ревматологічні проби (АНФ, антитіла до ДНК, кількісне дослідження СРБ, кріопреципітини), СН50, С3а, антитіла до тиреопероксидази, тиреоглобуліну.

За показаннями - інгібітор С1q комплементу, С2, С4, імунні комплекси, інші імунологічні тести зокрема для виявлення хронічних інфекцій, гострозапальні медіатори, цитокіни (ІЛ-4, ФНП альфа, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8) калікреїн та ін.

Біопсія шкіри при підозрі на васкуліт.

IgE загальний і за показаннями IgE, IgG специфічні.

Алергологічне обстеження

Алергологічний, фармакологічний, харчовий анамнез.

Скаріфікаційні шкірні тести або *prick*-тест з харчовими, пилковими, побутовими і грибковими алергенами за наявності аргументованого обґрунтування на підставі анамнестичних даних.

Провокаційні тести: холододий (Дункан-тест), тепловий, з джгутом (одноразово) перераховані в табл. 1.

Таблиця 1.

Шкірні та інші діагностичні, провокаційні тести при різних варіантах кропив'янки

Види кропив'янки	Техніка виконання тесту
Дермографізм	Подразнення шкіри шпателем.
Кропив'янка від стискання	Ходьба на протязі 20 хв. з вагою у 6-7 кг, що висить на плече
Сонячна	Світлове опромінення шкіри
Холінергічна	1. Метахоліновий, ацетилхоліновий шкірний тест, велоергометрія. 2. Занурення у гарячу ванну до 42°C для підвищення температури тіла на 0,7°C.
Холодова	1. Накладання на 4 хв. кубика льоду на передпліччя. 2. Виконання фізичних вправ на холоді.
Аквагенна	Прикладання водного компресу (35оС на 30 хв.)
Вібраційна	Прикладання лабораторного вібратора на 4 хв.
Автоімунна	Введення авто сироватки крові
Істинна алергічна	Тести <i>in vivo</i> та <i>in vitro</i> з екзоалергенами

Імунологічні тести. У хворих з підозрою на медикаментозну кропив'янку проводяться доступні в даній лікувальній установі тести *in vitro* з медикаментами (відповідно до даними фармакологічного анамнезу).

Алеврометричне титрування з гістаміном.

Інструментальні дослідження

ЕКГ одноразово (повторити за наявності патології).

УЗД органів черевної порожнини, жовчного міхура з дослідженням його функції.

ЕГДС шлунку і кишечника з біопсійним ASLO-тестом на *H. pylori*.

Дуоденальне зондування з посівом порцій жовчі В і С.

Велоергометрія (за показаннями).

Рентгенографія органів грудної клітини і носових пазух (за показаннями).

УЗД органів малого тазу і зачеревного простору, щитоподібної залози (за показаннями).

Колоноскопія, ректороманоскопія (за показаннями).

Для виявлення псевдоалергічного механізму кропив'янки використовують:

- 1) дані анамнезу захворювання (ефективність елімінації причинних чинників або ефект провокації причинними чинниками, ефективність застосування антигістамінних засобів);
- 2) результати елімінаційних або провокаційних проб: лікувальне голодування, елімінаційні дієти (виключення можливих причинних алергенів) з послідовним розширенням, провокаційні дієти (введення в раціон продуктів-алергенів);
- 3) дані білірубінового тесту: використовується під час елімінаційних проб і полягає в динамічному спостереженні за рівнем білірубіну в сироватці крові (при алергічній кропив'янці під час голодування рівень білірубіну знижується; при псевдоалергічній, що пов'язана з патологією шлунково-кишкового тракту, - підвищується; при паразитарній - залишається без змін).

Класифікація кропив'янки (МКХ 10-го перегляду)

- 1) кропив'янка L50
- 2) алергічна кропив'янка L50.0
- 3) ідіопатична кропив'янка L50.1
- 4) кропив'янка від дії високих і низьких температур L50.2
- 5) дерматографічна кропив'янка L50.3
- 6) вібраційна кропив'янка L50.4
- 7) холинергічна кропив'янка L50.5
- 8) контактна кропив'янка L50.6
- 9) хронічна, що періодично повторюється, кропив'янка L50.8
- 10) кропив'янка неуточненої етіології L50.9
- 11) сонячна кропив'янка L56.3.

Етіопатогенетичні форми кропив'янки

Алергічна кропив'янка (на екзоалергени) відрізняється від кропив'янок іншого генезу тим, що в їх основі лежить імунологічний механізм, тобто, взаємодія алергену з раніше напрацьованими до нього антитілами і наступними викидами каскаду біологічно активних речовин, які і обумовлюють основні клінічні прояви цього захворювання - появу уртикарних висипань або набряку тканин.

Гостра алергічна кропив'янка. Починається гостро, приблизно через півгодини після попадання в організм відповідного алергену. Гостра алергічна кропив'янка триває не більше 6 тижнів. Виявляється уртикарними або висипом і шкірним свербінням. Елементи кропив'янки частіше мають блідо-рожевий або червоний колір, оточені зоною еритеми, яка зникає при натисканні. Елементи кропив'янки зберігаються протягом 1-6 годин, іноді супроводжуються підвищенням температури тіла, болем в животі, суглобах. У 30 - 40% випадків гостра алергічна кропив'янка супроводжується набряком Квінке.

У дітей в 70-85% випадків причиною гострої алергічної кропив'янки є харчові продукти (соки, шоколад, яйця, морква і тому подібне), медикаментозні препарати (аналгетики, антибіотики). Описані випадки пилкової, інсектної гострої алергічної кропив'янки.

Анафілактична кропив'янка (псевдоалергічна). У основі анафілактичної кропив'янки лежить та ж модель патологічного процесу, що зачіпає органи-мішені імунної системи, що і при анафілактичній, але без залучення до процесу специфічних антигенів і антитіл. Деякі харчові продукти (гістамінолібератори, гістамін-вміщуючі), певні медикаментозні препарати (декстрини, рентгеноконтрастні препарати, опіати, НПЗП, деякі антибіотики та ін.) і хімічні речовини (солі металів, предмети побутової хімії та ін.) здатні викликати пряму дегрануляцію опасистих клітин і вивільнення медіаторів, відповідальних за клінічні прояви кропив'янки.

Фізична кропив'янка. Кропив'янка, що виникає на різних фізичних і інших впливах зовнішнього середовища, називається фізичною. До кропив'янки обумовленою фізичними чинниками відноситься дермографічна, вібраційна, температурна, аквагенна, в результаті тиску, сонячна кропив'янка.

Дермографічна кропив'янка (уртикарний дермографізм, механічна кропив'янка) - тип фізичної кропив'янки, що найбільш часто зустрічається, виникає в місцях механічної дії, наприклад, в місці здавлення шкіри одягом або при нанесенні штрихової дії на шкіру якимось предметом.

Температурна кропив'янка - це кропив'янка, що виникає при дії низької і високої температур. Розрізняють холодову і теплову кропив'янку. Частіше зустрічається у дорослих, характеризується появою уртикарних висипань локалізованого або генералізованого характеру, більше на відкритих ділянках тіла після дії холоду (повітря, води, холодної їжі, різних предметів). Часто максимальні прояви відмічаються при відігріванні уражених ділянок тіла. Іноді холодова кропив'янка може виникати на тлі хронічних осередків інфекції, паразитарної інвазії, вірусних гепатитів, сифілісу. Також існують спадкові форми холодової кропив'янки.

Холінергічна кропив'янка, або генералізована теплова кропив'янка. Виникає під впливом чинників, що викликають підвищення температури тіла (фізичне навантаження, дія гарячої води, психо-емоційного стресу, тощо). Холінергічна кропив'янка зустрічається у 5 % населення, частіше у молодому віці, характеризується генералізованими ділянками гіперемії, що зудять, з множинними дрібними (розміром 1-3 мм в діаметрі) уртикарними елементами.

Механізм холінергічної кропив'янки пов'язаний з реакцією вегетативної нервової системи на загальне підвищення температури тіла, що приводить до підвищення температури крові, яка досягає центру терморегуляції, внаслідок чого відбувається вивільнення ацетілхоліну та інших медіаторів з холінергічних нервових закінчень, які ініціюють вивільнення гістаміну з опасистих клітин.

Сонячна кропив'янка зустрічається рідко, характеризується виникненням свербіння, гіперемії, уртикарій після дії сонячних променів. Механізм розвитку цього типу кропив'янки недостатньо вивчений.

Вібраційна кропив'янка відноситься до рідкісної форми спадкової кропив'янки, що характеризується еритемою, уртикаріями і набряком, які виникають під дією вібрації. Механізм недостатньо вивчений.

Ідіопатична кропив'янка. Діагноз «ідіопатичної кропив'янки» виставляється у тому випадку, коли не вдається виявити причину її виникнення. Показано, що при хронічній ідіопатичній кропив'янці у значної кількості хворих виявляються аутоімунні порушення, а саме утворення IgG-автоантитіл, направлених проти IgE або рецепторів до IgE (Fcε R1). Ці аутоантитіла мають здатність активувати опасисті клітини і викликати їх дегрануляцію.

Кропив'янка змішаної етіології. У багатьох випадках хронічна кропив'янка може бути обумовлена різними інфекціями, системними захворюваннями сполучної тканини, ендокринними хворобами, неопластичними процесами. Показано, що хронічна кропив'янка часто розвивається на фоні захворювань щитоподібної залози, наприклад

автоімунного тиреоїдиту. У таких хворих визначається високий титр антитиреоїдних антитіл. Призначення тироксіна надає у частини хворих позитивний клінічний ефект.

Нерідко кропив'янка може бути обумовлена наявністю осередків хронічної інфекції. Найбільш частою причиною хронічної кропив'янки є патологія шлунково-кишкового тракту, обумовлена *Helicobacter pylori* (HP). Не менш значущою причиною хронічної кропив'янки є дисбактеріоз кишечника, паразитарна інфекція: анісакоїдоз, токсокароз. Одним з важливих причинних чинників хронічної кропив'янки є хронічна вірусна інфекція: вірусні гепатити, герпетична інфекція, часті ОРВІ.

Кропив'янка може бути одним з симптомів системного захворювання, наприклад, шкірної форми васкуліту, системного червоного вовчаку, ревматоїдного артрити, синдрому С'єгрена та ін. У цих випадках уртикарії значно відрізняються від таких при хронічній кропив'янці: вони можуть зберігатися тривалий час - до 48 год, при їх регресії нерідко зберігається еритема з синюшним відтінком за рахунок петехіальних висипань навколо білої плями в середині.

Кропив'янка, обумовлена неопластичним процесом. Нерідко маніфестація неопластичного процесу починається з кропив'янки, тому дуже важливо за відсутності вказівок на певну причину уртикарних висипань вчасно провести ретельне загальноклінічне обстеження.

Психогенна кропив'янка (адренергічна). Психогенні чинники можуть бути одною з причин хронічної кропив'янки, хоча найчастіше вони є пусковим механізмом розвитку якого-небудь патологічного процесу, ведучого до розвитку хронічної кропив'янки.

Пігментна кропив'янка. Захворювання, що рідко зустрічається, характеризується наявністю множинних пігментних плям на шкірі, які при розчісуванні стають пухирями (симптом Darier). При біопсії пошкоджених ділянок шкіри виявляється інфільтрація опасистими клітинами. Зустрічається частіше у дітей як локалізоване ураження шкіри, яке проходить самостійно в пубертатному періоді.

Системний мастоцитоз є генералізованою пігментною кропив'янкою, при якій відмічається інфільтрація опасистими клітинами кісток, шлунково-кишкового тракту, селезінки і лімфатичних вузлів, супроводжується головними болями, гіперемією шкіри, гіпотензією за рахунок гістамінолібрації.

Ступені тяжкості кропив'янки:

- легкий перебіг – моноформові одиночні елементи висипу на обмежених ділянках шкіри;
- середньої тяжкості – поширені висипи зливного характеру;

- тяжкий перебіг – генералізований з системними реакціями, синдром Лайєла, набряком Квінке.

Зразки формулювання діагнозу

1. Гостра кропив'янка, тяжкий перебіг. Харчова алергія (на цитрусові продукти).
2. Медикаментозна алергія (антибіотики групи пеніциліну): гостра кропив'янка, середньої тяжкості.
3. Хронічна рецидивуюча кропив'янка, загострення. Полівалентна (медикаментозна, харчова) алергія.
4. Хронічна рецидивуюча кропив'янка від дії високих і низьких температур, загострення.
5. Хронічна рецидивуюча кропив'янка, загострення. Хронічний гастродуоденіт у стадії загострення з больовим і диспептичним синдромами.
6. Гостра кропив'янка середньої тяжкості. Аскаридоз.

Диференційна діагностика кропив'янок. Диференційна діагностика кропив'янок проводиться на основі виявлення особливостей анамнезу, клінічного перебігу захворювання, ефективності лікування і результатів обстеження (лабораторного, інструментального та ін.).

Лікування

Лікування гострих проявів кропив'янки.

Тяжкий перебіг. Антигістамінні препарати першого покоління парентерального: клемастин (тавегіл) 0,1% р-р 2 мл або хлоропірамін (супрастин) 2,5% р-р 2 мл або дифенгідрамін (димедрол) 5% р-р 1 – 2 мл в/м, в/в струменевий або в/в краплинно на 200 мл фізіологічного розчину протягом 3 - 5 днів.

Глюкокортикоїди системної дії: преднізолон 30 - 60 мг або дексаметазон 4 - 8 мг в/м, в/в струменево або краплинно на 200 мл фізіологічного р-ра 2-3 дні.

При необхідності – призначення адреноміметиків: адреналін 0,1% р-р або норадреналін 0,2 % р-р по 0,2 мл підшкірно через кожних 2 години.

Призначають ε-амінокапронову кислоту 5% 100 мл в/в краплинно.

При необхідності проводять дезінтоксикаційну терапію: неогемодез, реосорбілакт, реамбірин 200-400 мл в/в краплинно, 3 - 4 введення, плазмаферез.

Потім переходять на прийом антигістамінних препаратів другого [лоратадин (лорано) 10 мг 1 раз на добу або цетиризин (алертек по 10 мг 1 раз на день)] чи третього покоління [дислоратадин (еріус) 5 мг 1 раз на день або фексофенадин (телфаст, тігофаст) 180 мг 1 раз на добу] та ін.

Кетотифен (задитен) 0,001 г 2 рази на добу протягом 3 міс.

При особливо тяжкому перебігу гострої або хронічної рецидивуючої кропив'янки, набряку Квінке з ларінгоспазмом, наявності синдрому Лайєла призначають системні глюкокортикостероїди: преднізолон 90 – 120 мг, метілпреднізолон 100 – 150 мг, дексаметазон 12 мг в/м або в/в краплинно на 200 мл фізіологічного розчину і всередину преднізолон 30 - 40 мг/дб, дексаметазон 4 - 6 мг/дб протягом 4 - 5 днів з подальшим переходом тільки на пероральний прийом вказаних доз і їх поступовим зниженням по 1,25 мг в перерахуванні на преднізолон кожні 3- 5 днів (курс 2 – 4 тижні).

При тривалому перебігу гострої або хронічної рецидивуючої кропив'янки призначають тіосульфат натрію 30 % по 10 – 20 мл в/в 1 раз на день, -амінокапронову кислоту 5 % по 100 – 200 мл в/в краплинно 1 раз на день або по 10 – 20 мл всередину 3 – 6 разів на день на протязі 3 – 5 днів.

Проведення елімінаційних заходів: прийом ентеросорбентів (ентеросгель, поліфіпан), активованого вугілля, клізми.

Гіпоалергенна дієта по А.Д. Адо. Рекомендується виключити з раціону: цитрусові (апельсини, мандарини, лимони, грейпфрути та ін.), горіхи (фундук, мигдаль, арахіс та ін.), рибу і рибні продукти (свіжа і солена риба, рибні бульйони, консерви з риб, ікра та ін.), м'ясо птиці (гусак, качка, індичка, курка та ін.) і вироби з них, шоколад і шоколадні вироби, каву, копчені вироби, оцет, гірчицю, майонез та інші спеції, хрін, редиску, редьку, томати, баклажани, гриби, яйця, свіже молоко, полуницю, суницю, диню, ананас, здобне тісто, мед. Категорично забороняється вживати всі алкогольні напої.

У їжу можна вживати: м'ясо яловичени нежирне, відварне, супи круп'яні, овочеві (на вторинному яловичому бульйоні, вегетаріанські), масло вершкове, оливкове, соняшникове, картоплю відварну, каші (гречану, геркулесову, рисову), молочнокислі продукти одноденні (сир, кефір, кисле молоко), огірки свіжі, петрушку, кріп, яблука печені, кавун, чай, цукор, компоти з яблук, слив, смородини, вишні, з сухофруктів, білий не здобний хліб.

Харчовий раціон включає близько 2800 ккал (15 г білків, 200 г вуглеводів, 150 г жирів).

Перебіг середньої тяжкості. Антигістамінні препарати першого покоління парентерально: клемастин (тавегіл) 0,1% р-р 2 мл або хлоропірамін (супрастин) 2,5% р-р 2 мл в/м, в/в струменево на фізіологічному розчині протягом 2 - 3 дня.

При неефективності - глюкокортикостероїди: дексаметазон 4 - 8 мг в/м або в/в, преднізолон 30 - 60 мг в/м, в/в 1-2 дні.

Потім переходять на прийом антигістамінних препаратів другого [лоратадин (лорано) 10 мг 1 раз на добу або цетиризин (алертек по 10 мг 1 раз на день)] і третього покоління [дислоратадин (еріус) 5 мг 1 раз на день або фексофенадин (телфаст, тігофаст) 180 мг 1 раз на добу] та ін. Тривалість прийому до 1 міс. Можливе застосування антигістамінних препаратів із стабілізуючою дією на мембрани опасистих клітин: кетотифен (задитен) 0,001 г 2 рази на добу протягом 1 – 2 міс.

Проведення елімінаційних заходів: прийом ентеросорбентів (ентеросгель, поліфіпан), активоване вугілля.

Легкий перебіг. Не вимагає застосування глюкокортикостероїдів.

Призначають антигістамінні препарати другого [лоратадин (лорано) 10 мг 1 раз на добу або цетиризин (алертек по 10 мг 1 раз на день)] і третього покоління [дислоратадин (еріус) 5 мг 1 раз на день або фексофенадин (телфаст, тігофаст) 180 мг 1 раз на добу] та ін. Тривалість прийому 1 – 3 тижня. Кетотифен (задитен) 0,001 г 2 рази на добу протягом 1 міс.

Проведення елімінаційних заходів: прийом ентеросорбентів (ентеросгель, поліфіпан), активованого вугілля.

Тривалість стаціонарного лікування складає 7 - 15 днів. Подальша лікувальна тактика будується відповідно до спектру виявлених причинно-значущих алергенів. В період ремісії кропив'янки проводять курси специфічної (СІТ) 1 раз на рік 2 – 4 рази чи неспецифічної імунотерапії гістаглобулін (гістаглобін) по 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 мл п/к через 2 дні на третій в умовах алергологічного стаціонару або кабінету.

Вимоги до результатів лікування: усунування проявів кропив'янки; досягнення клінічної ремісії захворювання, зокрема медикаментозної.

Симптоматична терапія:

- при вираженому ларингоспазмі - трахеотомія;
- у разі супутніх колапсу, анафілактичного шоку - 0,5 мл 0,1% розчину адреналіну п/к, 0,5 - 1,0 мл 0,1% розчину мезатона п/к, 1,0 мл кордіаміну п/к; глюкокортикостероїди еквівалентно 30 - 90 мг преднізолону в/в;
- у разі сильного шкірного свербіння - димедрол 1% 1,0 мл в/м, тіосульфат натрію 30% 10,0 мл 5-10 введень на курс, гістафен 50 мг, фенкарол 25 – 50 мг 2 – 3 рази н день всередину, місцеві процедури (обтирання, душ).

Лікування причинно-обумовленого захворювання при псевдоалергічному механізмі кропив'янки

Після зменшення шкірних проявів кропив'янки проводиться обстеження хворого (з урахуванням попереднього введення антигістамінних

препаратів і глюкокортикостероїдів) для виявлення його «причинного чинника» з подальшою його елімінацією. При невиявленні - продовження гіпоалергенної дієти, максимальне обмеження контакту з екзоалергенами, тригерними чинниками, антигістамінні препарати. Лікування супутніх захворювань.

При виявленні виразкової хвороби проводиться триплет-терапія – кларітроміцин по 400 мг 2 рази на день, тинідазол по 500 мг 2 рази на день, ланзопрозол по 100 мг 2 рази на день або доксициклін по 200 мг 1 раз на день (1-й день), 100 мг 1 раз на день (починаючи з 2-го дня терапії), метронідазол по 500 мг 2 рази на день, омепрозол по 100 мг 2 рази на день. Через 7 днів продовжують терапію Na^+/H^+ -блокаторами ще 3 тижні.

За наявності гастро-езофагеального або дуодено-гастрального рефлюксів призначають метоклопрамід (периліум) по 50 мг 3 рази на день, домперідон (мотиліум) по 10 мг (1 пігулка) 3 рази на добу, ганатон (ітоприд) по 50 мг за 15-30 хв до їжі на протязі 3 тижнів.

За наявності явищ диспанкреатизму, хронічного панкреатиту призначають ферменти підшлункової залози (фестал, мезим-форте, креон) по 1 таб. 3 рази на день.

При патології гепатобіліарної системи призначають гепатопротектори, жовчогінні засоби (хофітол по 1-2 таб. 3 рази на день, холівер по 1 таб. 3 рази на день), жовчогінні тюбажи; спазмолітики за показаннями.

При виявленні дисбактеріозу призначають піобактеріофаг (комбінований або полівалентний), еубіотики залежно від вираженості порушень мікрофлори кишечника (біфікол, біфідум-бактерії, лактив-ратіофарм, лінекс) у поєднанні з ферментними препаратами (панкреатин, фестал, ензістал, мезим-форте, креон, панзинорм).

При виявленні гельмінтозу призначають антигельмінтні препарати: при лямбліозі - тинідазол по 2,0 г 1 раз на добу впродовж 3 днів, амінохінолон по 0,15 г 3 рази на добу 5 днів 2 цикли через 4-7 днів з подальшим 3-кратним копрологічним контролем; при опісторхозі - хлоксил 0,06 г на 1 кг ваги 1 раз на добу 5 днів; при аскаридозі – ворміл 1 таб. 1 раз перед сном протягом 7 днів з повторним прийомом через 1 міс.

Відміняють нестероїдні протизапальні засоби, препарати, які містять саліцилати, харчові фарбники, консерванти і проводять їх елімінацію за допомогою сорбентів;

При виявленні кандидозу призначають протигрибкові препарати – флуконазол або інтраконазол по 100 мг 1 раз на день протягом 3 – 4 тижнів.

У разі постійної прогресуючого, рецидивуючого перебігу – проводять плазмаферез.

Симптоматична терапія

- в період загострення – зменшені дози антигістамінних препаратів, індивідуально підібрані дози гістаглобуліну;
- методи, направлені на зменшення свербіння і набряку шкіри.

При **хронічній кропив'янці** лікування епізоду загострення проводять відповідно до вищенаведених рекомендацій. Надалі лікування проводять по наступній схемі:

- 1) антагоністи H_1 -рецепторів (антигістамінні препарати, бажано 3 покоління).
- 2) комбінація антагоніста H_2 -рецепторів (наприклад цетирізін) з антагоністом H_1 -рецепторів (наприклад фамотидин).
- 3) глюкокортикостероїди, які титрують до найнижчої ефективної дози.

При неефективності антигістамінних препаратів додатково можна призначити декілька курсів плазмаферезу. Досягши ефекту - поступово зменшувати дози і відміняти препарати або залишати мінімально необхідну дозу.

Особливості лікування деяких етіо-патогенетичних форм кропив'янки

Ідіопатична кропив'янка. Хворим з тяжкою формою захворювання і торпидністю до симптоматичної терапії при передбачуваній ідіопатичній формі кропив'янки можливе введення глюкокортикостероїдів пролонгованої дії: бетаметазона (дипроспана) 1 мл в/м 1 раз в 2 - 3 тижнів. Дезінтоксикаційна терапія: неогемодез 400 мг в/в краплинно протягом 4 - 5 днів, сорбенти (лактофільтрум по 2 таб. 2 рази на день). Ферментні препарати: фестал, мезим-форте - за показаннями. При ефективності антигістамінних препаратів - курс гістаглобуліна (гістаглобіна).

Температурна кропив'янка. Призначають автосироватку, що готується на висоті загострення або після провокаційного тесту з 10 мл венозної крові пацієнта методом титрування (курси повторюють кожні 6 місяців)

Холінергічна кропив'янка. М-холіноблокатори: 0,1% розчин атропіну сульфату підшкірно, беллатамінал, белласпон, беллоїд 1 драже 2 - 3 рази на день протягом 1 - 2 міс.

Очікувані результати лікування. Результатом лікування гострої кропив'янки або набряку Квінке повинне бути повне усунення їх симптомів. Результатом лікування хронічної кропив'янки повинні бути істотне збільшення тривалості періодів ремісії, поліпшення якості життя хворого, усунення небезпечних епізодів хвороби.

Гостра кропив'янка і хронічна кропив'янка, набряк Квінке, що мають легкий перебіг повинні лікуватися амбулаторно. Важкий перебіг

кропив'янки, включаючи набряк Квінке в життєво небезпечних ділянках тіла, повинні лікуватися в умовах алергологічного стаціонару.

Як приклад псевдоалергічного механізму кропив'янки (Приклад 19) приводимо історію хвороби хворого П., 42 років, що знаходився на лікуванні в алергологічному відділенні з діагнозом: Хронічна рецидивуюча кропив'янка. Хронічний гастродуоденіт з диспепсичним синдромом, ст. загострення, асоційований з Н. Pylory.

Приклад 19. Хворий П., 42 років, звернувся зі скаргами на висип по всьому тілу, у вигляді пухирів, що супроводжуються свербінням. Крім цього відзначає тяжкість в епігастральній області, періодичну печію, відчуття дискомфорту в животі після їжі. Страждає хронічним гастродуоденітом протягом 10 років. Висипання на шкірі тулуба і кінцівок з'явилися 6 місяців тому, носять рецидивуючий характер, останній раз з'явилися 2 тижні тому. При огляді на шкірі по всьому тілу відмічаються уртикарний висип рожево-червоного кольору. Живіт м'який, при пальпації хворобливий в епігастральній області.

ФГДС – ознаки еритематозної гастродуоденопатії. Біоптатний тест на Н. Pylory. позитивний.

Діагноз: Хронічна рецидивуюча кропив'янка. Хронічний гастродуоденіт з диспепсичним синдромом, ст. загострення, асоційований з Н. Pylory.

Лікування: дексаметазон 8 мг на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно, преднізолон 20 мг/дб., тавегіл 1% 2 мл в/м, левоцетиризин 5 мг всередину, квамател 20 мг на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно, рабепразол 30 мг за 30 хв. перед вечерею, мотиліум по 1 пігулці з рази на день разом з їжею, лактофільтрум по 2 пігулки 2 рази на день. В подальшому призначення орністату з метою ерадикації Н. Pylory, як одного з вирогідних чинників кропив'янки.

АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК (НАБРЯК КВІНКЕ)

Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) (МКХ-10: T78.3.) – це алергічне захворювання негайного типу, що характеризується швидко виникаючим обмеженим набряком шкіри і підшкірної клітковини, а також підслизової оболонки після дії причинно-обумовлюючого алергію чинника. Ангіоневротичний набряк був описаний в 1882 р. швейцарським ученим Quincke і названий його ім'ям – набряком Квінке.

Причини набряку Квінке ті ж, що і у кропив'янки. Незалежно від генезу для набряку Квінке характерним є підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла і гострий розвиток набряку в ділянці періваскулярних тканин. При ураженні підшкірного і підслизового шару дерми розвивається ангіоневротичний набряк.

Клінічна картина набряку Квінке. При набряку Квінке з'являється великий, блідий, щільний інфільтрат, що не зудить, при натисканні на який не залишається ямки. Набряк Квінке найчастіше локалізується у місцях з рихлою підшкірною клітковиною або на слизових оболонках. Улюблені локалізації набряку Квінке: обличчя – губи, повіки; мошонка; слизові оболонки порожнини рота – язик, м'яке небо, язичок, мигдалини; гортань.

Набряк Квінке в ділянці гортані клінічно виявляється гострою асфіксією - з'являється охриплість голосу, «гавкаючий кашель», утруднене дихання із задишкою інспіраторного, а потім змішаного характеру. Дихання стає шумним, стридорозним. Колір обличчя набуває ціанотичний відтінок, потім різко блідний. Хворий стає неспокійним. При розповсюдженні набряку на слизову оболонку трахеї і бронхів виникає клінічна картина нападу бронхіальної астми.

При тяжкому перебігу набряку Квінке у ділянці гортані хворий може загинути від асфіксії. При легкій і середній тяжкості набряк гортані продовжується від години до доби. Після стихання гострих явищ якийсь час залишається охриплість голосу, біль в горлі.

Набряк Квінке в ділянці слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. При локалізації набряків на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту виникає абдомінальний синдром. Спочатку з'являється нудота і блювота їжею, а потім – жовчю. Виникає гострий локальний біль в животі, потім біль стає розлитим по всьому животу. З'являється метеоризм, спостерігається посилена перистальтика кишечника. Може спостерігатися позитивний симптом Щеткіна. Напад закінчується профузним проносом. При мікроскопічному дослідженні у калі виявляють значну кількість еозинофілів. Абдомінальні прояви поєднуються з шкірними набряками у 30 % випадків. При локалізації набряку Квінке у ділянці сечового міхура виникає клінічна картина гострого циститу, потім виникає затримка сечі. Набряки статевих органів супроводжуються відповідною клінічною картиною.

Набряк Квінке у ділянці обличчя. При набряку Квінке у ділянці обличчя до патологічного процесу можуть залучатися м'які мозкові оболонки з появою менінгеальних симптомів – ригідність потиличних м'язів, різкий головний біль, нудота, блювота, іноді судоми. Зрідка при набряку структур лабіринту з'являється синдром Мен'єра – виражене системне запаморочення при ходьбі і у спокої, нудота, блювота.

Постійна поява нових елементів набряку Квінке, або їх періодичне рецидивування (в строк понад 6 місяців) свідчить про формування хронічного рецидивуючого набряку Квінке.

Методи обстеження, що використовуються для уточнення діагнозу набряку Квінке такі ж, як і при кропив'янці.

Диференційна діагностика набряку Квінке. Диференційну діагностику набряку Квінке потрібно проводити з наступними захворюваннями:

Спадковий ангіоневротичний набряк Квінке - диференційовочні ознаки алергічного і спадкового набряку Квінке представлені у табл. 2.

Таблиця 2.

Діференцовочні ознаки алергічного і спадкового набряку Квінке.

Ознаки захворювання	Ангіоневротичний набряк	
	спадковий	алергічний
Спадковість	Автосомно-домінантний тип. В анамнезі у членів родини набряки	Відмічаються алергічні захворювання
Частота	1:10000-1:150000	Частіше
Початок захворювання	Як правило, у дитинстві у 8-10 років, характерне погіршення перебігу захворювання в період статевого дозрівання	частіше у дорослих
Провокуючі фактори	Травми, мікротравми, поранення, операції, фізичні навантаження, психоемоційні стреси та ін.	Різні алергени (харчові, медикаментозні тощо)
Швидкість розвитку набряку, його тривалість	Повільно, протягом кількох годин; триває протягом 24-72 год	Протягом від кількох хвилин до 1 год, триває до 24 -48 годин
Локалізація	кінцівки, верхні дихальні шляхи, травний тракт	різноманітна, обличчя, шия, зовнішні статеві органи, набряк гортані - рідше
Перебіг захворювання	різниться, з роками загострення частішають	загострення залежить від контакту з алергеном
Вигляд набряку, інше	блідий, дуже щільний, без свербіжів	блідий, блідо-рожевий, іноді сверблячий
Кропив'янка	як правило відсутня	часто є
Передвісники	біль, слабкість, у 1/3 пацієнтів висипання типу кільцеподібної еритеми	менш характерні, у деяких випадках набряку передують сверблячка
Супутні захворювання, симптоми	автоімунні, ендокринопатії, артрити, системний червоний вовчак, неспецифічний виразковий коліт	алергічні
Антигістамінні препарати	неефективні	ефективні
Прогноз	Несприятливий	сприятливий
Рівень С1-інгібітора	знижений, рідше підвищений	нормальний
Рівень С4, С2	Знижений	нормальний

Набряк при дерматоміозиті (параорбітальний набряк з вираженою мускульною слабкістю - симптом «сходів», «розчіски» і тому подібне. Дерматоміозит може бути паранеопластичний, тоді ці симптоми супроводжують онкологічні захворювання.

При системному червоному вовчаку, окрім набряку обличчя спостерігається суглобовий синдром, алопеція, ураження нирок. Підтверджується спеціальними імунологічними дослідженнями.

Набряк при герпесі (висипання на обличчі, ускладнені гнійним кон'юнктивитом, супроводжуються вираженим набряком повік) супроводжується болем по ходу нервових закінчень. Початок цього захворювання може супроводжуватися гіпертермією.

Синдром стискання верхньої порожнистої вени - набряк обличчя фіолетово синюшного кольору, осипла голосу, симптом «голови медузи». Цей синдром може бути при пухлинах середостіння, або метастазах у середостіння. У діагностиці допомагає рентгенограма органів грудної клітини і середостіння.

Флегмона обличчя - набряк білий, кам'янисто-щільний, супроводжується сильною лихоманкою. Буває при переломах щелепи або гнійних процесах гайморових пазух, що несвоєчасно лікувалися.

Набряк при гіпотиреозі - великий набряк параорбітальної ділянки на фоні вираженої блідості шкіри обличчя, сухості шкіри, трофічних змін шкіри і уповільнення мови.

Лікування набряку Квінке

Голод на 2-3 доби з поступовим переходом на гіпоалергенну дієту, призначення послаблюючих засобів (у клізмі), ентеросорбентів.

Невідкладна допомога при набряку Квінке:

1. Припинення надходження алергену (медикаментозного, харчового).
2. Введення парентеральних антигістамінних препаратів з переходом на пролонговані антигістамінні препарати (2 і 3 покоління).
3. Глюкокортикостероїди: преднізолон (дорослим - 60-150 мг, дітям - з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла), або дексаметазон - 8-12 мг в/в.
4. Петльові діуретики: фуросемід 60 мг в/в.
5. При загрозі задухи - інтубація трахеї, штучна вентиляція легенів.

Після зникнення шкірних проявів набряку Квінке проводиться обстеження хворого (з урахуванням попереднього введення антигістамінних препаратів і глюкокортикостероїдів) для виявлення його «причинного чинника».

При виявленні проводять його елімінацію. При невиявленні - продовження гіпоалергенної дієти, максимальне обмеження контакту з екзоаллергенами, тригерними чинниками, антигістамінні препарати. Лікування супутніх захворювань.

У хворих з псевдоалергічним набряком Квінке етіотропна терапія повинна бути спрямована на лікування основного соматичного захворювання, так як прояви псевдоалергічного ангіоневротичного набряку – це, як правило, загострення основного захворювання (найчастіше органів шлунково-кишкового тракту).

У хворих, в яких безпосередньою причиною захворювання є прийом ненаркотичних анальгетиків та НПЗП, які дають перехресну сенсibiлізацію, етіотропна терапія зводиться до елімінації цих препаратів, а також продуктів, які містять саліцилати – малина, полуниця, виноград, яблука, вишня, персики, абрикоси, сливи, помідори, морква, огірки, харчових продуктів, які містять харчові барвники – газовані води, шинка, торти, тістечка, карамель, пігулки у кольорових облатках. Тобто треба враховувати, що хворі з алергічними реакціями на ненаркотичні анальгетики та НПЗП часто мають перехресні алергічні реакції із штучними добавками до харчових продуктів.

Етіотропна терапія хворих з ангіоневротичним набряком у зв'язку з паразитарними захворюваннями полягає в проведенні протипаразитарного лікування: при лямбліозі – тинідазол по 2 г 1 раз на день, на протязі 3 днів; амінохінол по 0,15 г 3 рази на день на протязі 5 днів (2 цикли з перервою 4 - 7 днів); при опісторхозі – декаріс по 0,15 г один раз перед сном, при необхідності курс повторюють через 1 тиждень.

Патогенетична терапія. Встановлено, що ведучу роль в патогенезі псевдоалергічного набряку відіграє порушення функції гепатобіліарної системи. Тому патогенетична терапія повинна бути направлена на нормалізацію функції цієї системи.

Рекомендується дієта (стіл №5), ферментотерапія – фестал по 1 драже 3 рази на день після їди, або холензим по 1 табл. 3 рази на день; гепатотропні препарати та гепатопротектори, які захищають паренхіму печінки від токсичної дії хімічних речовин, знижують проникливу здатність гепатоцитів, зменшують запальні процеси в печінці, покращують метаболізм – глутаргін 40% 10 – 20 мл на 200 мл 0,9% фізіол. р-ра в/в крап. 1 раз на день, потім по 0,25 г по 1 – 2 таб. 3 рази на день всередину, гептрал 400 мг в/в на протязя 2х тижнів, потім по 400 – 800 мг (1 – 2 таб.) 2 рази в день всередину, карсил, легалон або силібор по 1-2 таб. 3 рази на день, ессенціале по 5 – 10 млм в/в або карсил – по 1-2 капсули 3 рази на день. Також слід звернути увагу на дезінтоксикаційну терапію – нео-гемодез, реосорбілакт, реамбірин по 200,0 мл в/в крапельно, та

глюкоза 5% по 400,0 мл в/кrap (з простим інсуліном, з розрахунку 4 ОД. на 200,0 мл глюкози). За показаннями – жовчогінні засоби – хофітол по 1 таб. 3 рази на день, урсохол по 250 мг 3 рази на день. При наявності дисбактеріозу проводять терапію цього захворювання.

Симптоматична терапія –блокатори H_1 -гістамінових рецепторів – цетіризин 10 мг, алерон 5 мг, фексофенадин 180 мг, еріус, фрібрис 5 мг по 1 таб. 1 раз на добу на протязі 3 – 4 тижнів. Також проводяться заходи, що спрямовані на зменшення свербіння шкіри.

При лікуванні спадкового ангіоневротичного набряку слід звернути увагу, що блокатори H_1 -гістамінових рецепторів та кортикостероїдні препарати неефективні. Для припинення загострення потрібна терапія, яка може коригувати дефіцит C1 інгібітору.

Захворювання, одним з клінічних проявів яких є кропив'янка або ангіоневротичний набряк

Кропив'янка може зустрічатися при різних нозологіях. Диференційний діагноз алергічної та не алергічної кропив'янки не складний, якщо уважно вивчити сукупність анамнестичних, клінічних і лабораторних даних у конкретного пацієнта. Як правило, кропив'янка при ревматологічній патології є не єдиною і частіше не провідним проявом захворювання і поєднується з різноманітною системною патологією, часто із значним підвищенням гострофазових показників (ШОЕ, СРБ), що не характерне для алергічної кропив'янки.

Не слід забувати про можливість розвитку у пацієнтів з ревматологічною патологією істинної алергічної кропив'янки у відповідь на застосування різних антиревматичних препаратів. Окрім добре відомої можливості розвитку кропив'янки при використанні різноманітних НПЗП, розвиток кропив'янки може бути при застосуванні препаратів біологічної (антицитокінової) терапії, що все ширше входять в арсенал ревматолога, зокрема, при використанні моноклональних антитіл до чинника некрозу пухлини – адаліумаба.

Уртикарний (лейкоцитокластичний) васкуліт Шкірний (уртикарний) васкуліт може бути як самостійною нозологічною формою, так і синдромом інших системних захворювань сполучної тканини (системного червоного вовчаку, синдрому Шегрена, змішаної кріоглобулінемії).

Класифікація уртикарних васкулітів: 1) первинний уртикарний васкуліт: а) нормокomплементемічний, б) гіпокомплементемічний; 2) синдром гіпокомплементемічного васкуліту або вторинний уртикарний васкуліт в рамках системного захворювання сполучної тканини.

На відміну від кропив'янки при уртикарному васкуліті відмічається збереження шкірної симптоматики більше 24 год, наявність крупних (більше 10 см) зливних шкірних елементів, після зникнення уртикарних елементів – блідої залишкової гіперпігментації, що вказує на екстравазацію еритроцитів. Замість вираженого свербіння хворі зазвичай відчувають печіння або відчуття подразнення у шкірі. Можливий розвиток у деяких хворих, окрім шкірної симптоматики, системних проявів васкуліту, таких як лихоманка, слабкість, стомлюваність, артралгії або артрити, а також ірит, увеїт, епісклерит, перикардит, ураження клапанів серця, обструктивне захворювання легенів, феномен Рейно, гангрена пальців. У подібних пацієнтів відмічається підвищення ШОЕ, гіпокомплементація, підвищення рівня СРБ. Діагноз підтверджується при гістологічному дослідженні шкіри, яке виявляє картину лейкоцитокластичного васкуліту.

Синдром Шнітцлера (Schnitzler's syndrome) Дана рідкісна патологія є поєднанням кропив'янки з рецидивуючими епізодами лихоманки, гепатоспленомегалією, лімфаденопатією і остеосклерозом. Добре відповідає на використання анти-інтерлейкін-1 препаратів – анакінри.

ІНСЕКТНА АЛЕРГІЯ

Інсектна алергія (ІА) (МКХ-10 - L50.8) — це алергічна реакція що виникає після жалення, укусу перетинчастокрилих комах загону Hymenoptera (бджіл, ос, джмелів, шершнів), попаданні їх отрути в організм, при укусі двокрилих загону Diptera або коли частинки їх тіл або продуктів життєдіяльності потрапляють в дихальні шляхи або в шлунково-кишковий тракт, при вдиханні планктону, при зіткненні з біологічно активними речовинами, що виділяються, з ворсинок гусениці-черв'яка сімейства волнянок (златоглузок, жовтоглузок, монашок) і опосередкована ІgE- і ІgG-антителами.

Смертність від жалення комах в Англії складає 4 - 5 випадків на рік. У США з тієї ж причини щорічно гинуть понад 50 людей. Необхідно відзначити, що при укусах павуків, жаленні скорпіонами переважають токсичні реакції, а при укусах осами, бджолами, шершнями - алергічні реакції.

Тобто, найбільше значення мають алергічні реакції на жалення перетинчастокрилих комах (ос, бджіл, шершнів). Цією формою алергії страждає 0,4—4,0% населення земної кулі. Алерген потрапляє в організм парентеральним шляхом, що обумовлює швидкість і тяжкість ІgE-залежної алергічної реакції. Лише у одиничних випадках алергічні реакції пов'язані з ІgG-антителами і належать до імунокомплексного типу.

Сильну сенсibiliзуючу дію при укусі перетинчастокрилих мають компоненти їх отрути: фосфоліпаза А, гіалуронідаза, кисла фосфатаза, мелітин та ін., до яких при повторному жаленні виробляються IgE. Така реакція частіше прогнозується у осіб з atopічним алергологічним анамнезом, спадковою схильністю.

Клінічна картина. Найбільш небезпечна і бурхлива реакція виникає при жаленні перетинчастокрилих, в 11 - 12 % випадків вона виявляється шоком, в 20 % випадків - задухою, дисфагією, болями в животі, нудотою, блювотою, запамороченням, загальною приголомшеністю або генералізованою кропив'янкою, набряком Квінке, що виникає не тільки в місці укусу, а і в інших ділянках тіла, свербінням, нездужанням.

Найчастіше після укусу спостерігаються ранні (протягом години) реакції, які можуть бути: легкими - з генералізованими проявами з боку шкірних покривів і слизових оболонок; середній тяжкості - з вираженими загальними полісистемними проявами (з боку дихального, травного тракту), серцево-судинними реакціями (колаптоїдним станом); тяжкими - з анафілактичним шоком, іншими полісистемними реакціями з подальшим розвитком генералізованого уртикарного висипу, набуханням слизових оболонок.

Розвиток пізніх алергічних реакцій після укусу перетинчастокрилих (через 6 - 12 год) може супроводжуватися генералізованим васкулітом з ураженням шкірних покривів, внутрішніх органів, нервової системи.

Класифікація. Згідно з класифікацією Muller U.R. (1990) алергічні реакції на жалення можуть бути місцевими і системними, а за часом виникнення і механізму розвитку — ранніми і пізніми. Системна реакція (кропив'янка, рінорея, бронхообструктивний синдром, абдомінальний синдром, тощо) може мати легкий, середнетяжкий і тяжкий перебіг або приводити до анафілактичного шоку. Ускладненнями тяжких анафілактичних реакцій можуть бути неврологічні порушення.

Клінічні діагностичні критерії:

- набряк і гіперемія в місці жалення в діаметрі більше 10 см, які зберігаються більше доби;
- системні прояви алергічної реакції на жалення перетинчастокрилими комахами залежно від ступеня тяжкості (див. табл.);
- відсутність алергічної реакції на перше в житті жалення, але тяжкість реакції росте з кожним наступним жаленням.

Для системних алергічних реакцій на укуси комах характерних чотири ступені тяжкості.

**Ступені тяжкості системних алергічних реакцій
при інсектній алергії**

Для системних алергічних реакцій характерні 4 ступені тяжкості:

- 1) легка (I ст.) — генералізоване свербіння, кропив'янка, загальна слабкість, відчуття страху;
- 2) середнетяжка (II ст.) — до симптомів I ст. приєднуються ангіоневротичний набряк, нудота, блювота, діарея, запаморочення, біль в животі і серці.
- 3) тяжка (III ст.) — додатково виникають диспное, охриплий голос, стридор, задуха, дисфагія, серцебиття;
- 4) анафілактичний шок (IV ст.) — додатково спостерігаються ціаноз, гіпотензія, колапс, втрата свідомості.

Діагностика

Клінічна діагностика. Проводять збір анамнезу (контакт з алергенами, сезонність, робота у галузі бджільництва, спадковість, час виникнення реакцій, поєднання з іншими алергічними захворюваннями, алергічні реакції на вживання продуктів бджільництва).

Лабораторні дослідження.

Загальний аналіз крові. Аналіз сечі загальний.

Біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний і прямий, АЛТ, АСТ).

Алергологічне обстеження.

Скарифікаційні шкірні тести і внутрішньошкірне титрування з інсектними, неінфекційними алергенами з тіла або жалячого апарату комах проводять за відсутності клінічних проявів інсектної алергії з метою виявлення сенсibilізацію до інсектних алергенів.

При реакіновому типі реакції проводять визначення рівня загального IgE і специфічних IgE- і IgG-антитіл до антигенів з тіла і отрути бджіл і ос, можна проводити як в гострий період, так і за відсутності проявів алергії.

Інструментальні дослідження: ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітини.

Додаткові інструментальні і лабораторні дослідження, консультації фахівців проводяться залежно від супутніх захворювань.

Зразки формулювання діагнозу:

1. Інсектна алергія, набряк Квінке в ділянці обличчя, легкий ступінь тяжкості.
2. Інсектна алергія, генералізована кропив'янка і набряк Квінке, середнетяжка ступінь,.
3. Інсектна алергія, анафілактичний шок, середньої тяжкості.

Лікування

Важливими є елімінаційні і фармакотерапевтичні заходи з інсектними алергенами. Елімінаційні заходи направлені на усунення або обмеження контакту з відповідними алергенами. Фармакотерапевтичні заходи надають невідкладну допомогу при гострих місцевих або системних реакціях, анафілактичному шоку.

Лікування гострої алергічної реакції.

Лікування місцевої алергічної реакції. Слід накласти джгут на кінцівку вище за місце жалення до 1 год, видалити жало без травмування мішечка з отрутою, прикласти лід на місце жалення. Місце жалення слід обколоти 0,1% розчином адреналіну в дозі 0,3—0,5 мл на 4,5 мл фізіологічного розчину. У разі значної місцевої і загальної реакції підшкірно ввести 0,2—0,5 мл 0,1% розчину адреналіну, антигістамінні препарати II покоління (хлоропірамін, тавегіл по 2 мл в/м). Надалі показані антигістамінні препарати II (лоратадин 10 мг по 1 таб. на добу впродовж 3 - 7 днів) і III покоління (телфаст 180 мг, еріус 5 мг 1 раз на добу). Місцево рекомендується застосовувати глюкокортикостероїдні мазі (целестодерм, кремген, мезодерм, гідрокортизонова мазь) або феністил-гель 2 - 4 рази на добу. Призначаються анальгезуючі засоби.

Лікування системної алергічної реакції. Лікування в терапевтичному або алергологічному відділенні впродовж 5 - 10 днів. Накласти джгут вище за місце жалення (по можливості) до 1 год, обколоти місце жалення 0,1% розчином адреналіну в дозі 0,3 - 0,5 мл з 4,5 мл фізіологічного розчину. В/в чи в/м ввести дексаметазон 4-8 мг, преднізолон 30 - 60 мг. В/в ввести 2 мл 0,1% розчину клемастіна (тавегілу) або 2,5% розчину хлоропіраміна (супрастину). Протягом 7 днів рекомендується в/м введення антигістамінних препаратів першого покоління – тавегіл 2 мл 0,1% , хлоропірамін (супрастин) 2 мл 2,5% 1 - 2 рази на добу, а також антигістамінних препаратів II (лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг по 1 таб. на добу) або третього покоління (фексофенадин (телфаст, тигофаст 180 мг), дислоратадин (еріус, фрібрис), левоцетиризин (алерон) 5 мг 1 раз на добу). При виникненні бронхообструктивного синдрому: амінофілін (еуфілін) 10 мл 2,4% розчину в/в на фізіологічному розчині

Лікування анафілактичного шоку. Лікування в реанімаційному відділенні впродовж 3 - 5 днів, далі в терапевтичному або алергологічному відділеннях.

На дореанімаційному етапі необхідно зробити венепункцію, венесекцію почати в/в краплинне введення фізіологічного розчину, накласти джгут вище за місце жалення, обколоти його 0,3 - 0,5 мл 0,1% розчину адреналіну на 4,5 мл фізіологічного розчину, повторювати

підшкірно ін'єкції 0,1% адреналіну по 0,1 - 0,5 мл з інтервалом 5 - 10 хвилин. Кратність введення і доза адреналіну залежать від тяжкості реакції і показників артеріального тиску. Загальна доза адреналіну не повинна перевищувати 4 мл 0,1 % розчину. Далі в/в вводять 12— 16 мг дексаметазону або 90 - 120 мг преднізолону, в/в антигістамінні препарати II покоління (тавегіл 2 мл 0,1 %, хлоропірамін 1 мл 2,5%, якщо хворий у свідомості), а у разі бронхообструктивного синдрому — в/в 10 мл 2,4% розчину еуфілліна на фіз. розчині (після стабілізації рівня артеріального тиску).

Лікування енцефаломієлорадикулопатії (пізній тип реакції). Хворі підлягають лікуванню у невропатолога.

Профілактика інсектної алергії.

Специфічна імуноterapia інсектними алергенами показана хворим з системними алергічними реакціями на жалення перетинчастокрилими і позитивними результатами шкірних тестів. Лікування починають алергеном в субпороговій концентрації у дозі 0,1 мл. Подальше підвищення дози проводиться на 0,2 мл до 0,8 мл, після чого концентрація алергену підвищується у 10 разів, а дозу знову поступово підвищують від 0,1 до 0,8 мл. Кожна наступна доза може бути введена лише за відсутності системної або місцевої реакції на заздалегідь введену дозу. Підвищення дози алергену здійснюється до досягнення розведення алергену 10-2, після чого переходять на введення підтримуючих доз алергену від 0,1 мл до 0,8 мл один раз в 2 тижні, а надалі 0,5 мл алергену розведенні 10-1 1 раз на місяць протягом не менше 3 років. Бажано, щоб загальний курс СІТ тривав (включаючи підтримуючу терапію) до 3 років. СІТ проводиться виключно лікарем-алергологом, курс підтримуючої терапії може проводитися лікарями, підготовленими по цих питаннях (сімейними лікарями, терапевтами, педіатрами) під дистанційним контролем алергологів.

У сезон вильоту перетинчастокрилих рекомендовано приймати кетотифен (задитен) 1 мг 2 рази на добу або антигістамінні препарати III покоління (дислоратадин 5 мг/добу, левоцетиризин 5 мг/добу, фексофенадин 120 мг/добу).

Вимоги до результатів лікування

Кінцева мета СІТ - відсутність реакцій або значне зниження тяжкості клінічної симптоматики внаслідок зниження чутливості до інсектного алергену.

Кінцева мета лікування анафілактичної реакції - повне припинення клінічних проявів анафілактичної реакції.

Хворому дають рекомендації по зміні стилю життя.

З метою зменшення ризику жалення хворий повинен: знаходитися далеко від пасік, не ходити босоніж по траві, закрити вікна захисною сіткою, не приймати їжу на вулиці, не користуватися косметичними засобами з різким запахом, не приймати участі в сільськогосподарських роботах, не відвідувати овочеві базари, надягати одяг, що максимально закриває тіло, використовувати головний убір; не приймати продукти бджільництва, не проводити курси апітерапії.

Пацієнтам із загрозою розвитку анафілактичного шоку при укусі перетинчастокрилих рекомендується мати при собі необхідний набір для надання невідкладної допомоги (шприц, вату, спирт, по дві ампули адреналіну, хлоропіраміну, преднізолону, солу-медролу або дексаметазону), а також пам'ятку з викладом порядку надання невідкладної допомоги.

Самолікування при жаленні комахою у разі алергії до неї в анамнезі. У разі жалення необхідно негайно накласти джгут вище за місце жалення (по можливості на протязі до 1 год), обколоти місце жалення 0,1% розчином адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл, ввести в/м 4-8 мг дексаметазону (30-60 мг преднізолону), 2 мл тавегілу (хлоропіраміну), викликати лікаря.

АЛЕРГІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Алергічний дерматит – гостре алергічне запалення шкіри, що виникає під впливом екзогенних або ендогенних чинників. На відміну від екземи, хронічного рецидивуючого захворювання з поліморфізмом висипу і поліетіологічністю чинників, дерматит має коротший перебіг (зникає після усунення чинників) і менш поліморфний прояв.

Етіологія і патогенез

Розвитку алергічного дерматиту сприяють спадкова схильність, ендокринопатії та інші внутрішньоорганні зміни. Серед сенсibilізаторів в розвитку алергічного дерматиту найбільше значення має різні гаптени у вигляді медикаментозних речовин. У виробничих умовах причиною виникнення алергічного дерматиту можуть бути динітрохлорбензол, фенолформальдегід, епіхлоргідрин, скипидар, солі хрому, нікелю, титану, ртуті, компоненти акрилнітратів, урсол та ін.

Клінічна картина

При *алергічному контактному дерматиті* відмічається моновалентна сенсibilізація, алергічна реакція сповільненого типу, що розвивається при безпосередньому контакті шкіри з алергеном і має зворотний розвиток при його усуненні.

Алергічні реакції сповільненого типу розвиваються лише на речовини з молекулярною масою більше 5000, а непошкоджений роговий шар епідермісу проникний тільки для речовин, молекулярна маса яких не перевищує 500. У зв'язку з цим, щоб викликати алергічну реакцію сповільненого типу, низькомолекулярні речовини повинні зв'язатися з тканинними білками і утворити повний антиген. Його захоплюють і переробляють клітини Лангерганса, а потім представляють Т-лімфоцитам. Активовані Т-лімфоцити і клітини Лангерганса виробляють інтерферони, інтерлейкіни-1 і -2, що підсилюють імунну відповідь і запальну реакцію. Активовані Т-лімфоцити мігрують по лімфатичних судинах в паракортикальну зону регіонарних лімфовузлів. У лімфовузлах вони проходять антигензалежну проліферацію і диференціювання. Частина Т-лімфоцитів бере участь в імунній відповіді, інші перетворюються на клітини пам'яті. Після першого контакту з алергеном відбувається накопичення Т-лімфоцитів, що розпізнають його, воно триває зазвичай 10 - 14 діб. Після цього Т-лімфоцити виходять з регіонарних лімфовузлів у кров і заселяють всі периферичні органи імунної системи. При повторному контакті з алергеном відбувається активація клітин пам'яті і швидке накопичення клітин-ефекторів алергічної реакції сповільненого типу – макрофагів і лімфоцитів CD4 і CD8. На ранніх стадіях алергічного контактного дерматиту в уражених ділянках навколо венул поверхневого судинного сплетення шкіри визначаються лімфоцитарні інфільтрати. Лімфоцити проникають крізь сосочковий шар дерми в епідерміс, що приводить до спонгіозу. Якщо спонгіоз розвивається швидко, міжклітинні контакти руйнуються і в шипуватому шарі епідермісу утворюються везикули. Лімфоцитарна інфільтрація дерми посилюється, в інфільтраті з'являються еозинофіли.

У місцях контакту з алергеном спостерігаються ділянки гіперемії з наявністю окремих елементів - папул або пухирів. Ураження часто розповсюджується і на ті ділянки шкіри, які не контактували з алергеном, що обумовлене: 1) розповсюдженням алергену із зони безпосереднього контакту у віддалені ділянки шкіри; 2) міграцією сенсibiliзованих лімфоцитів, перехресно реагуючих з ендogenousними білками. Причину алергічного контактного дерматиту дозволяє встановити форма ураженої ділянки та його локалізація (наприклад, алергічний контактний дерматит, викликаний тіннями для вік). При виникненні алергічного контактного дерматиту має значення концентрація алергену, при повторному контакті дерматит виявляється при мінімальних його концентраціях.

При контакті з хімічними речовинами та ліками в умовах виробництва може розвинути простий контактний дерматит, на фоні якого

часто виникає алергічний контактний з подальшим можливим розвитком токсико-алергічного дерматиту з полісистемними проявами.

Фотоалергічні реакції. По патогенезу фотоалергічні реакції схожі з алергічним контактним дерматитом. Проте для розвитку фотоалергічних реакцій необхідна дія ультрафіолетового випромінювання. Речовини, що викликають фотоалергічну реакцію, – зв'язуються з ендogenousними білками-носіями. Фотоалергічні реакції проявляються такими ж гістологічними змінами, як алергічний контактний дерматит. Речовини, що найчастіше викликають фотоалергічні реакції: рослини (хризантема, амброзія, первоцвіт, лілеї, тюльпани (цибулини), мохи, дерева), метали (нікель, хром, кобальт, золото, ртуть), хімічні речовини, що входять до складу гуми, синтетичні смоли (епоксидні, поліакрилові, фенолформальдегідні), затверджувачі смол, речовини, використовувані для вулканізації гуми, консерванти (формальдегід, ефіри параоксибензойної кислоти), органічні і текстильні фарбники, проявники, медикаментозні засоби для місцевого застосування, ароматизатори, каніфоль, етилендіаміну дигідрохлорид. При фотоалергічних реакціях уражаються відкриті ділянки шкіри – обличчя, шия, верхня частина грудей, плечі, тильна поверхня кистей. Ділянки шкіри, постійно захищені від сонця, – волосиста частина голови, верхні повіки, глибокі шкірні складки, – при фотоалергічних реакціях зазвичай не уражаються.

Нікелева алергія – найбільш поширена контактна алергія в Північній Америці і Євросоюзі. Алергія до нікелю виникає при використанні нікельованих оправ окулярів, корпусів наручного годинника і блискавок на одязі. Нікелева алергія є проблемою і для людей, які удаються до пірсингу.

Проявами нікелевої алергії є червонуваті, виступаючі над поверхнею шкіри, запальні висипання. Від алергії до нікелю страждає до 15% людей, але не знає про неї. У зв'язку з цим рекомендується використовувати для пірсинга неіржавіючу сталь, срібло або золото. Слід пам'ятати, що кожен метал, який має тенденцію з часом зеленіти, ймовірно містить добавки нікелю.

Клінічні прояви **токсикодермії** відрізняються поліморфізмом, диссемінованими висипаннями у вигляді суцільної гіперемії, набряком дерми, дифузним розповсюдженням різних елементів - папул або розеолезно-еритематозних висипань, що супроводжуються інтенсивним свербінням, загальними реакціями (підвищенням температури тіла, перерозподільним лейкоцитозом).

Атопічний дерматит характеризується рецидивуючим хронічним перебігом, поліморфністю висипань, симетричним розташуванням

елементів на фоні атонічних респіраторних змін або харчової, інсектної алергії (див. гл. 9.).

Фіксована еритема з'являється на шкірних покриттях або слизових оболонках у вигляді одного або двох плям з різко обкресленими краями розміром до 2 - 8 см. Периферична зона плям може бути декілька виступаючою.

Діагностика

Перш за все визначають речовини, з якими хворий контактує вдома і на роботі. Потім уточнюють, з якими ділянками шкіри контактувала речовина, що викликала дерматит, – з ураженими або неуряженими. Необхідно враховувати, що контакт з речовинами, що викликають алергічний контактний дерматит, може залишитися непоміченим.

Так, алергічну реакцію викликає не тільки прямий контакт з рослиною, але і одяг, інструменти, шерсть тварин, забруднені соком цієї рослини, а також дим від спалюваних рослин. При алергічному контактному дерматиті в анамнезі слід визначити, який алерген був причиною дерматиту у минулому і які речовини можуть викликати перехресну реакцію. Так, при алергії до парафенілендіаміну, який міститься у фарбах для волосся, можлива перехресна реакція на бензокаїн. Алергічний контактний дерматит виникає при застосуванні амінофілліна у хворих, сенсibilізованих до етилендіаміну. Частий контакт із слабкими подразнюючими речовинами навіть протягом тривалого часу далеко не завжди приводить до контактного дерматиту. У деяких хворих захворювання виникає лише у тому випадку, коли збільшується частота або загальний час контакту з подразнюючою речовиною.

За наявності сенсibilізації до якої-небудь речовини алергічний контактний дерматит виникає через 24 - 48 годин після контакту з нею. Сенсibilізація ж може розвинутиися через місяці і навіть роки після початку контакту з алергеном і зазвичай зберігається протягом тривалого часу. Це пояснює те, що при підозрі на алергічний контактний дерматит слід встановити всі речовини, контакт з якими за часом співпадає з появою симптомів захворювання. Фотоалергічні реакції зазвичай розвиваються через 24 – 48 годин після перебування на сонці.

Алергічний контактний дерматит зазвичай проходить або стає менш вираженим після усунення контакту з подразнюючою речовиною або алергеном. Поліпшення у вихідні дні і під час відпустки свідчить про професійний характер захворювання.

Аплікаційні проби і фотопробы дозволяють виявити причину алергічного контактного дерматиту і фотоалергічних реакцій. Для постановки проби на обмежену ділянку шкіри наносять діагностичні алергени,

при сенсibiliзації до одного з яких в цій ділянці розвивається описана вище реакція. Аплікаційні проби зазвичай проводять на шкірі верхньої або середньої третини спини, іноді на зовнішній поверхні плеча. Нанесений на шкіру алерген закривають водонепроникною плівкою, по периметру якої накладають пластир.

При проведенні аплікаційних фотоалергічних проб алерген наносять на дві ділянки, одну з яких опромінують ультрафіолетовим світлом, а іншу – контрольну – захищають від опромінювання. Ділянку шкіри опромінують через 24 годин після нанесення алергену і закривають світлонепроникною плівкою. При відсутності штучного джерела ультрафіолетового випромінювання ділянку шкіри, на яку нанесений алерген, залишають відкритою на сонці протягом 30–45 хвил. В цьому випадку дослідження проводять в 1200–1300.

Результат аплікаційної проби оцінюють через 48 год. після нанесення алергену на шкіру. Результати аплікаційних фотопроб оцінюють через 24 і 72 годин після опромінювання, тобто через 48 і 96 годин після нанесення алергену.

Реакція у вигляді еритеми без набряку вважається сумнівною і позначається знаком «?», у вигляді еритеми і набряку – «+», папул і везикул – «++», великого пухиря – «+++». Виражені реакції – «++» або «+++» – майже завжди свідчать про алергію. Слабка реакція – «+» – указує на алергію тільки в тому випадку, якщо при повторній пробі виходить той же результат. Якщо через 48 год. реакція слабка, а при повторній оцінці через 72 - 96 год. стає сумнівною або негативною, результати проби вважаються недостовірними. Про сенсibiliзацію до фотоалергену свідчить позитивна реакція на опроміненій ділянці шкіри у відсутність реакції на неопроміненій.

Класифікація алергічного дерматиту

Підрозділяється на: 1) алергічний контактний (від дії екзоалергенів - пилкових, побутових, епідермальних, харчових, компонентів комах, ліків); 2) токсико-алергічний (токсидермії, що виникають частіше при парентеральному введенні гаптену, супроводжуються вираженими дисметаболічними змінами внаслідок системних уражень шкірних покривів); 3) атопічний (поєднання атопічних респіраторних захворювань з хронічним рецидивуючим ураженням шкіри - екземою); 4) фіксована еритема.

Класифікація алергічного контактного дерматиту (МКХ 10-го перегляду):

- 1) Алергічний контактний дерматит L23;
Включено: алергічна контактна екзема.

- 2) Алергічний контактний дерматит, викликаний металами L23.0;
- 3) Алергічний контактний дерматит, викликаний клейкими речовинами L23.1;
- 4) Алергічний контактний дерматит, викликаний косметичними засобами L23.2;
- 5) Алергічний контактний дерматит, викликаний медикаментозними засобами при їх контакті зі шкірою L23.3
- 6) Алергічний контактний дерматит, викликаний фарбниками L23.4;
- 7) Алергічний контактний дерматит, викликаний іншими хімічними речовинами L23.5;
- 8) Алергічний контактний дерматит, викликаний харчовими продуктами при їх контакті зі шкірою L23.6;
- 9) Алергічний контактний дерматит, викликаний рослинами (окрім харчових) L23.7;
- 10) Алергічний контактний дерматит, викликаний іншими речовинами L23.8;
- 11) Алергічний контактний дерматит з неуточненою причиною L23.9.

Диференціальна діагностика

Відрізнити алергічний контактний дерматит від простого на підставі клінічної і гістологічної картини зазвичай неможливо. Для диференційної діагностики застосовують аплікаційні проби. До інших захворювань, з якими доводиться диференціювати контактний дерматит, відносяться дифузний нейродерміт, монетовидна і дисгідротична екзема, себорейний дерматит, медикаментозна токсикодермія, рожевий лишай. Контактний дерматит можна сплутати з грибковими і бактерійними інфекціями шкіри, а також з інфекцією, викликаною вірусом простого герпесу. Фотоалергічні реакції диференціюють з системним червоним вовчаком і поліморфним фотодерматозом.

Лікування

Гостра стадія

Усунення від контакту з алергеном.

Вологі пов'язки з розчином ацетату або сульфату алюмінію показані при везикулах, ексудації і кірках. Пов'язку міняють кожні 5–15 хв. Процедури проводять протягом 0,5–2 год. 3–4 рази на добу.

Протисвербінні засоби. Лосьйони (що містять каламін, ментол, фенол, камфору) полегшують свербіння, проте при вираженій ексуда-

ції і кірках вони не рекомендуються. Як протисвербінний засіб можна використовувати Н1-блокатори для місцевого застосування, наприклад феністил-гель 2 - 4 рази на добу, і місцеві анестетики, наприклад лідокаїн. Слід пам'ятати, що деякі місцеві анестетики, можуть викликати алергічні реакції.

Для зменшення свербіння призначають Н1-блокатори 2-го покоління (лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг по 1 таб. на добу) або 3-го покоління (фексофенадин (телфаст, тигофаст 180 мг), дислоратадин (еріус, фрібрис), левоцетиризин (алерон) 5 мг 1 раз на добу).

Кортикостероїди – основа лікування контактного дерматиту.

Кортикостероїди для місцевого застосування випускаються в різних концентраціях і на різній основі. При контактному дерматиті майже завжди потрібне лікування сильнодіючими препаратами. Найчастіше призначають глюкокортикостероїдні мазі: елоком, дермовейт, целестодерм, фторокорт, кремген, мезодерм, гідрокортизонова мазь. При везикулах особливо ефективні гелі, наприклад флуоцинолоновий, які підсушують шкіру. Фторовані кортикостероїди не можна наносити на обличчя, промежину і пахову ділянку, оскільки швидке всмоктування препаратів підвищує ризик системних побічних ефектів.

Системні кортикостероїди показані при тяжкому дерматиті і ураженні більше 20% поверхні тіла. Ці препарати особливо ефективні при ураженні обличчя, промежини і паховій ділянці, де всі симптоми зазвичай найбільш виражені і заподіюють значну незручність. Початкова доза преднізону – 70 мг/добу або 1 мг/кг/добу всередину, зазвичай 60 мг преднізолону вводять в/в крапляним методом 1 раз на добу, а 10 – 20 мг призначають всередину у першу половину дня, потім її знижують на 5 мг кожні 3 – 5 днів протягом 14 – 21 діб. Після коротшого курсу лікування преднізоном контактний дерматит часто загострюється.

При наявності супутнього грибкового ураження призначають інтраконазол (інтрунгар, ізол) чи флуконазол по 100 мг 1 раз на добу на протязі 3 тижнів. У випадках супутньої піодермії призначають доксіциклін по 100 мг 1 – 2 рази на день на протязі 7 -10 днів у комбінації з місцевими засобами (мазь тридерм).

Антигістамінні препарати: тавегіл (по 1 мл 0,1 % розчину в/м 2 рази на добу); хлоропірамін (у пігулках - 25 мг 2 - 3 рази на добу, у вигляді 2 % розчину - 1 мл в/м), антигістамінні препарати 2-го покоління (лоратадин, цетиризин 10 мг/добу, фексофенадин 180 мг/добу, дислоратадин, левоцетиризин 5 мг/добу).

При токсикодермії показане повне усунення від харчових алергенів - голод протягом 3 днів з дотриманням питного режиму; дезінтоксикаційна терапія (реосорбілакт 200 мл в/в крап., фізіологічний розчин до 1 л

на добу (2 - 3 дні); очисні клізми; прийом ентеросорбентів – ентеросгель, антигістамінні препарати, глюкокортикостероїди парентерально.

При харчовій алергії з проявами дерматиту доцільно приймати кромони - кромолін-натрій (налкром, 2 капсули 3 - 4 рази на день за 20 хвилин до їжи).

Специфічна імунотерапія здійснюється при алергії до пилоквих, побутових і деяких виробничих алергенів в період ремісії дерматиту.

ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ

Харчова алергія характеризується підвищеною чутливістю організму до харчових продуктів і розвитком клінічних симптомів непереносимості їжі, опосередкованих участю реакцій імунної системи. Харчова алергія (ХА) відноситься частіше до алергічних реакцій негайного (гуморального) і рідше сповільненого (клітинного) типу.

Епідеміологія. Частота харчової алергії складає 10% у дітей і 2% у дорослих. Алергія до коров'ячого молока спостерігається у 0,5% грудних дітей. У 30 - 40% дітей з atopічним дерматитом і 20% дорослих загострення захворювання мають зв'язок з харчовою алергією.

Етіологія

Для харчової алергії характерні імунологічно опосередковані реакції непереносимості їжі, в той час як для харчової непереносимості - реакції, імунологічно не опосередковані.

Патогенез

При нормальному функціонуванні ШКТ і гепатобіліарної системи сенсibiliзація до харчових продуктів, що надходять ентеральним шляхом, не розвивається. Важливу роль у формуванні сенсibiliзації до харчових продуктів грає генетично детермінована схильність до алергії. Як показали дослідження, приблизно у половини хворих, страждаючих харчовою алергією, або є яке-небудь алергічне захворювання (поліноз, atopічна бронхіальна астма), або на ці захворювання хворіють їх найближчі родичі (батьки, брати, бабусі тощо).

Формуванню харчової алергії сприяють:

- порушення харчування матері під час вагітності і годування (зловживання певними продуктами, що мають виражену сенсibiliзуючу активність: риба, яйця, горіхи, молоко та ін.);
- ранній перевод дитини на штучне вигодовування;
- порушення харчування (невідповідність об'єму і співвідношення харчових інгредієнтів масі та віку дитини);
- супутні захворювання ШКТ, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів та ін.);

- підвищення проникності слизової оболонки кишечника, яке відмічається при запальних захворюваннях ШКТ;
- порушення (зниження або прискорення) всмоктування високомолекулярних сполук, обумовлене порушенням етапів перетворення харчового субстрату в травному тракті, при недостатній функції підшлункової залози, ензимопатії, дискінезії жовчовивідних шляхів і кишечника та ін.;
- безладне харчування, недостатньо часта або надлишково часта їда, що приводить до порушення секреції шлунку, розвитку гастриту, гіперсекреції слизу і інших розладів, сприяючих формуванню харчової алергії або псевдоалергії.

На формування гіперчутливості до харчових продуктів білкової природи впливає також кислотність шлункового соку. Встановлено, що із збільшенням кислотності шлункового соку всмоктування нерозщеплених білків зменшується. Показано, що брак в їжі солей кальцію сприяє підвищенню всмоктування нерозщеплених білків.

Імунні механізми розвитку харчової алергії. У основі алергічних реакцій на харчові продукти лежать сенсibiliзація та імунна відповідь на повторне введення харчового алергену. Харчова алергія може розвиватися при генетично детермінованій схильності до формування алергії на харчові антигени за участю антитіл класу IgE.

Харчова алергія може перебігати за механізмами гіперчутливості негайного і сповільненого типу. Найбільш вивчена харчова алергія, що розвивається за механізмом 1-го типу (IgE-опосередкованого). Для формування харчової алергії харчовий алерген повинен мати здатність індукувати функцію Т-хелперів і пригноблювати активність Т-супресорів, що приводить до посилення продукції IgE. Крім того, алерген повинен мати не менше 2 ідентичних детермінант, що віддалені одна від одної та зв'язують рецептори на клітинах-мішенях з подальшим вивільненням медіаторів алергії. Разом з IgE-антитілами істотне місце в механізмі розвитку харчової алергії займають антитіла класу IgG4, особливо при алергії до молока, яєць, риби.

Іноді розвивається харчова алергія на деякі харчові добавки, особливо на азо-фарбники (зокрема, на тартразин); в цьому випадку останні виконують роль гаптену і, утворюючи комплекси з протеїном, наприклад з сироватковим альбуміном, стають повноцінними антигенами, до яких в організмі виробляються специфічні антитіла.

При вживанні харчових продуктів, що містять азо-фарбники, бензилгідрокситолуен, бутилгідроксианісол, хінін та ін., можливий також розвиток гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), що виявляється

екземою. Зокрема, встановлено, що харчові добавки можуть індукувати вироблення МІФ-чинника, медіатора ГСТ і розвиток сповільнених алергічних реакцій на харчові продукти, що містять ці добавки.

Проте непереносимість харчових продуктів частіше протікає за механізмами псевдоалергічних реакцій і відрізняється від інших реакцій непереносимості харчових продуктів тим, що в її реалізації беруть участь ті ж медіатори, що і при дійсній харчовій алергії (гістамін, лейкотрієни, простагландини та інші цитокіни), але й ті, що вивільняються з клітин-мішеней алергії неспецифічним шляхом.

Розвитку псевдоалергії на харчові продукти сприяють надмірне надходження в організм гістаміну при зловживанні багатими їм харчовими продуктами, а також тираміном, гістамінолібераторами; надмірне утворення гістаміну з харчового субстрату; підвищене всмоктування гістаміну при функціональній недостатності слизової оболонки ШКТ; підвищене вивільнення гістаміну з клітин-мішеней; порушення синтезу простагландинів, лейкотрієнів. До харчових продуктів, що найчастіше викликають псевдоалергічні реакції, відносяться ферментовані сири («Дерблю», «Камамбер»), кисла капуста, в'ялена шинка і яловичі сосиски, ферментовані вина, свиняча печінка, консервованій тунець, філе оселедця, консервована копчена оселедцева ікра, шпинат, томати, пивні дріжджі, маринований оселедець та ін.

За останні роки зросла частота псевдоалергічних реакцій на домішки, що мають високу фізичну і біологічну активність (пестициди, фторвміщуючі, хлорорганічні сполуки, сірчисті сполуки, аерозолі кислот, продукти мікробіологічної промисловості тощо) і забруднюють харчові продукти.

Нерідко причиною розвитку псевдоалергічних реакцій на харчові продукти є не сам продукт, а різні хімічні добавки, що вносяться до нього для поліпшення смаку, запаху, кольору, що забезпечують тривалість зберігання: фарбники, ароматизатори, антиоксиданти, емульгатори, ферменти, загусники, бактеріостатичні речовини, консерванти та ін.

Клінічна картина

Виділяють системні алергічні реакції на харчовий алерген і локальні. **Системні алергічні реакції** на їжу можуть розвиватися і перебігати з переважним ураженням різних органів і систем. Найбільш раннім і типовим проявом дійсної харчової алергії є розвиток орального алергічного синдрому (ОАС), який характеризується періоральним дерматитом, свербінням в порожнині рота, онімінням і/або відчуттям «розпирання» язика, твердого і/або м'якого неба, набряклістю слизової оболонки порожнини рота після вживання харчового алергену.

Найважчим проявом харчової алергії є *анафілактичний шок*, що розвивається після вживання (проковтування) таких харчових продуктів, як риба, яйце, молоко, земляний горіх (арахіс) та ін. Анафілактичний шок відрізняється швидкістю розвитку (від декількох секунд до 4 год.), тяжкістю перебігу, серйозним прогнозом. При псевдоалергії на харчові продукти системні реакції також можуть виявлятися анафілактоїдним шоком, що розвивається за механізмами псевдоалергії, за клінічними симптомами він нагадує анафілактичний шок.

До найбільш частих гастроінтестинальних клінічних проявів харчової алергії відносяться блювота, коліки, анорексія, закрепи, діарея, алергічний ентероколіт.

Шкірні прояви харчової алергії - найпоширеніший симптом харчової алергії як у дорослих, так і у дітей. У дітей до 1 року до перших ознак харчової алергії належать стійкі попрілості при ретельному догляді за шкірою, періанальний дерматит і періанальне свербіння, що виникають після годування. Локалізація шкірних змін різна, але частіше вони з'являються спочатку в ділянці обличчя, періорально, а потім розповсюджуються на весь шкірний покрив. На початку захворювання визначається чіткий зв'язок шкірних проявів з прийомом причинно-значущого харчового алергену, але з часом алергічні зміни шкіри набувають стійкий характер і постійно рецидивуючий перебіг, що утрудняє визначення етіологічного чинника. Найбільш характерні для харчової алергії кропив'янка, ангіоневротичний набряк Квінке і атопічний дерматит. При харчовій алергії можуть спостерігатися алергічний риніт, бронхіальна астма, алергічна гранулоцитопенія, алергічна тромбоцитопенія.

Методи діагностики

Алергологічний анамнез Визначають характер (ураження ШКТ, шкіри, органів дихання та ін.) і тяжкість харчової алергії. З'ясовують, в якому віці ці реакції виникли вперше. Виявляють провокуючі чинники, зв'язок між вживанням окремих продуктів і появою симптомів алергії.

Фіброгастроуденоскопія з біопсією дозволяє виключити інші причини ураження ШКТ і оцінити ступінь пошкодження слизової оболонки. При харчовій алергії виявляються зміна ворсинок (від помірного набряку до вираженої атрофії), лімфоцитарна і еозінофільна інфільтрація слизової оболонки, численні плазматичні клітини, що секретують IgM, IgA і IgE.

У дітей з кровотечею з прямої кишки проводять ректороманоскопію і біопсію прямої кишки.

Лабораторні дослідження.

Аналіз крові клінічний – еозинофілія. Біопсія слизової оболонки ШКТ - еозинофільна інфільтрація. Підвищення загального рівня IgE в сироватці у відсутність гельмінтозу свідчить про atopічне захворювання.

При діагностиці харчової алергії використовують шкірні тести з харчовими алергенами (скарифікаційні проби і прік-тести). Визначення специфічних IgE в сироватці менш чутливо, чим скарифікаційні проби, і застосовуються лише тоді, коли останні протипоказані.

До найбільш інформативних тестів, що дозволяють виявляти харчову алергію, відноситься радіоалергосорбентний тест, імуноферментний аналіз, а також дослідження з використанням Cap-system, MAST-CLA-system та ін.

Алерготест МАСТ з використанням харчових панелей IgE, IgG, IgG4.

До найбільш достовірних методів діагностики алергії відносять провокаційні тести. Враховуючи, що вони можуть привести до розвитку тяжкої системної реакції, це дослідження повинен проводити тільки лікар в умовах стаціонару або амбулаторно, в алергологічному кабінеті, розташованому на базі багатопрофільного стаціонару з відділенням інтенсивної терапії.

**Схема проведення провокаційних харчових проб
(Voch і співавт. J. Clin. Allergy Immunol. 62:327, 1978).**

За 2 тижні до провокаційної проби призначають елімінаційну дієту, виключаючи з раціону передбачувані алергени.

Для проведення проб використовують сухі продукти, наприклад порошок молока, ячний порошок, пшеничну муку, арахіс. При необхідності ліофілізують і подрібнюють сирі продукти.

Досліджувані продукти поміщають в непрозорі безбарвні розчинні капсули. Про те, які продукти містяться в капсулах, не повинні знати хворі. Початкова доза досліджуваного продукту — 20—2000 мг, залежно від тяжкості харчової алергії. Капсули дають хворому перед їдою. Грудним дітям і дітям молодшого віку, які не можуть проковтнути капсулу, досліджувані продукти підмішують до їжі.

При алергічних реакціях негайного типу симптоми зазвичай з'являються протягом 2 год. Якщо протягом 24 год. реакція відсутня, дозу продукту щодня підвищують в 2 рази і доводять до 8000 мг. Така кількість сухої речовини відповідає 100 г початкового продукту.

При розвитку алергічної реакції провокаційну пробу вважають позитивною. У відсутність реакції при прийомі 8000 мг сухого продукту проба вважається негативною.

Диференціальний діагноз

Харчову алергію необхідно диференціювати із захворюваннями ШКТ, психічними, метаболічними порушеннями, інтоксикаціями, інфекційними захворюваннями, аномаліями розвитку ШКТ, недостатністю ендокринної функції підшлункової залози, целиакією, імунодефіцитними станами, передозуванням медикаментозних засобів, дисахаридазною недостатністю, ендокринною патологією, синдромом подразненої кишки та ін.

Класифікація харчової алергії (МКХ 10-го перегляду)

- 1) анафілактичний шок, обумовлений патологічною реакцією на вживання їжі T78.0;
- 2) дерматит, викликаний прийомом всередину харчових продуктів (L27.2);
- 3) алергічні гастроентерити і коліт (K52.2).

Лікування

Основними принципами лікування харчової алергії є комплексний підхід і етапність, що передбачають усунення симптомів алергії і профілактику загострень. Найважливішу роль грає призначення адекватного раціонального харчування, відповідного за об'ємом і співвідношенню харчових інгредієнтів віку хворого, його масі, супутнім соматичним захворюваннями та ін.

Гіпоалергенна дієта вимагає виключення гістамінолібераторів, харчових фарбників (тартразину та ін.) у складі тістечок, тортів, морозива, пудингів; сирів, покритих оболонкою жовтого кольору. Рекомендується обмежити вживання вуглеводів, що швидко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, екстрактних речовин, різних прянощів, напоїв, що містять алкоголь. У складних випадках необхідна консультація дієтолога.

При харчовій алергії застосовуються специфічні і неспецифічні методи лікування. Неспецифічні методи, або фармакотерапія, направлені на усунення симптомів розвинутого захворювання і профілактику загострень. Оскільки в розвитку харчової алергії визначальну роль грає гістамін, в лікуванні захворювання особливе значення надається антигістамінним препаратам.

При гострих системних тяжких клінічних проявах харчової алергії парентерально вводять глюкокортикостероїди (зокрема, дексаметазон, преднізолон та ін.), антигістамінні препарати 1-го покоління (тавегіл, хлоропірамін). При клінічних симптомах легкого і середнього ступеня тяжкості частіше застосовують антигістамінні препарати II і III генерації: цетиризин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин і левоцетиризин.

Принципи призначення, схеми і способи введення антигістамінних препаратів при харчовій алергії ті ж, що і при інших формах алергопатології.

Неспецифічна гіпосенсибілізуюча терапія включає кетотифен (задитен), 1 мг 2 рази на день протягом 1,5 - 3 міс. За наявності гіперацидного гастриту лікування кетотифеном може поєднуватися з фамотидином (блокатор H₂-рецепторів гістаміну), протягом 4 - 6 тижнів.

Високоєфективний при харчовій алергії кромоглікат натрію (налкром) в капсулах по 100 мг. Призначається по 2 капсули 4 рази на день перед їдою.

Адреналін застосовують при системних алергічних реакціях на харчові продукти. Хворі з важкими алергічними реакціями в анамнезі повинні завжди мати при собі набори для надання невідкладної допомоги.

Кортикостероїди призначають тільки при тяжких алергічних реакціях і еозинофільному гастроентериті, викликаному харчовими продуктами. Ці препарати призначають короткими курсами.

Хворим з харчовою алергією проводиться лікування основного захворювання ШКТ, при глистовій інвазії - дегельмінтизація.

До специфічних методів лікування харчової алергії відносяться елімінація харчового алергену і алергеноспецифічна імунотерапія (СИТ). Елімінація причинно-значущого харчового алергену відноситься до основних методів терапії харчової алергії, а у випадках харчової алергії до харчових продуктів (полуниця, шоколад, краби), що рідко вживаються, вона є єдиним ефективним методом.

При алергії до грудного і коров'ячого молока слід приділяти особливу увагу складу живильних сумішей. Як правило, буває досить змінити джерело білка, наприклад молочну основу замінити на соєву. Якщо немовля не переносить живильні суміші як на основі молока, так і на основі сої, застосовують елементні суміші.

Навчання і підтримка Хворому (або якщо хворий – дитина, його батькам), у якого у минулому відмічалися системні алергічні реакції на харчові продукти, пояснюють, що вживання цих харчових продуктів дуже небезпечно і може привести до смерті. Йому розповідають, що при харчуванні зовні удома він повинен завжди з'ясовувати, які продукти входять до складу запропонованої їжі. У кожній школі повинні бути медикаментозні засоби, необхідні для лікування тяжких анафілактичних реакцій. Дітей старше 7 років слід навчити самостійним ін'єкціям адреналіну. Вчителі повинні бути обізнані про захворювання дитини. Бажано не тримати вдома алергенні продукти. Якщо це неможливо, на них слід поміщати застережливі наклейки.

ЛАТЕКСНА АЛЕРГІЯ

Латексна алергія - це алергічне захворювання, обумовлене сенсibilізацією до латексу. Латекс є молочним соком тропічної рослини *Hevea brasiliensis* сімейства Euphorbiaceae. Відомо 11 алергенів натурального латексу. Сенсibilізація до нього виникає аерогенним, контактним або парентеральним шляхами. Алергічні реакції на латекс можуть бути негайного, сповільненого або змішаного типів. Латексною алергією страждає не менше 1,0% населення земної кулі. Поширеність латексної алергії в групі медичних працівників коливається від 3% до 10%.

Клінічні прояви латексної алергії можуть розвиватися від декількох секунд до доби після контакту з латексом і характеризуються різноманітними симптомами від місцевих до тяжких системних реакцій.

Класифікація латексної алергії

Місцеві реакції: 1) контактна кропив'янка; 2) ангіоневротичний набряк; 3) ірітантний дерматит; 4) атопічний дерматит; 5) алергічний контактний дерматит; 6) еритема.

Найбільшпоширені типи реакції на латекс:

1) ірітантний дерматит (до 40% випадків) виявляється свербінням; гіперемією, подразненням, сухістю шкіри, відчуттям печіння в місцях безпосереднього контакту рукавиць з шкірою. Місцеві реакції латексної алергії можуть швидко зникати після припинення контакту з латексом і використання живильних кремів;

2) алергічний контактний дерматит (до 30% випадків) розвивається за сповільненим (IV) типом через 24—48 год. після припинення контакту з латексом і характеризується (окрім приведених симптомів) розвитком локального набряку, екземи, кропив'янки, дрібного висипу; місце ураження мокне.

3) контактна кропив'янка (до 20% випадків), виникає за негайним (IgE-обумовленим) типом. Окрім вираженого шкірного свербіння і локалізованої або генералізованої кропив'янки, можливо також додатковий розвиток ринокон'юнктивіта і бронхообструктивного синдрому.

Системні реакції: 1) алергічний риніт і/або кон'юнктивіт; 2) бронхіальна астма; 3) анафілактичний шок (до 0,3% випадків захворювання).

При застосуванні латексних рукавиць частіше виникають місцеві прояви латексної алергії у вигляді шкірних уражень, рідше - системні прояви. Системні алергічні реакції на латекс частіше пов'язані з тим, що латекс-алерген потрапляє в організм аерогенним шляхом — з пудрою для обробки медичних рукавиць: її частинки здатні абсорбувати антигени латексу.

Діагностика

- Збір анамнезу (зв'язок між початком захворювання і його маніфестацією з використанням предметів з латексу, робота у галузі медицини або гумової промисловості, часті діагностичні і оперативні втручання, спадковість, час виникнення реакцій, поєднання з іншими алергічними захворюваннями, розвиток алергічних реакцій на вживання продуктів, які викликають перехресні алергічні реакції з латексом).
- Огляд алерголога.
- Шкірне тестування: прік-тест з латексними алергенами і/або патч-тест з фрагментом латексної рукавиці.
- Тест специфічного вивільнення гістаміну з базофілів крові.
- Назальний провокаційний тест з пудрою з латексних рукавиць.
- Визначення рівня загального IgE.
- Визначення рівня латекс-специфічних IgE-антитіл.
- Спірометрія.

Для постановки діагнозу потрібно не менше двох критеріїв (наприклад, обтяжений анамнез і позитивні результати шкірного, провокаційного, або лабораторного тестування з латексними алергенами). Маніфестацію клінічних проявів латексної алергії можуть викликати харчові продукти, які мають загальні антигенні детермінанти з латексом (банани, авокадо, дині, ківі тощо).

Зразки формулювання діагнозу

1. Латексна алергія, локалізована контактна кропив'янка, легкий ступінь тяжкості.
2. Латексна алергія, локалізований ірітантий дерматит, легкий ступінь тяжкості.
3. Латексна алергія, алергічний контактний дерматит, середній ступінь тяжкості.
4. Латексна алергія, анафілактичний шок, легка ступінь тяжкості.
5. Латексна алергія, бронхіальна астма, 2 ст., персистуюча, легка ступінь тяжкості, загострення.

Лікування

Залежно від особливостей латексної алергії хворим призначають антигістамінні препарати системної і/або місцевої дії, препарати кромогліцинової кислоти, глюкокортикостероїди системної і/або місцевої дії, бронхолітики, назальні деконгестанти. Ефективним методом лікування і профілактики латексної алергії є припинення контакту з алергеном (використання медичних виробів, які не містять латекс, відповідний

професійний відбір або зміну професійної діяльності, застосування кондиціонерів, використання елімінаційної дієти).

СІТ латексним алергеном достатньо ефективна для IgE-обумовлених форм ЛА. Основний курс СІТ проводить виключно лікар-алерголог, підтримуючу терапію - підготовлені по цих питаннях сімейні лікарі, терапевти, педіатри під дистанційним контролем алергологів.

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ

Медикаментозна алергія (МА) - патологічна реакція на медикаментозні засоби, в основі якої лежать імунологічні механізми.

У основі медикаментозної алергії лежить алергічне запалення шкіри, слизових оболонок і інших тканин і органів, обумовлене синтезом в організмі чинників імунної системи, здатних взаємодіяти з лікарськими речовинами або їх метаболітами. Такими чинниками можуть бути антитіла, що є імуноглобулінами різних класів (А, М, G, але частіше імуноглобуліни класу Е) або Т-лімфоцитами. Наявність в організмі цих чинників називається сенсibilізацією. Як правило, для формування сенсibilізації потрібне попадання лікарської речовини в організм на протязі не менше 4-5 днів.

Причини зростання медикаментозної алергії: Широке розповсюдження самолікування в результаті доступності ліків (можливості придбання їх без рецептів); зростання вживання медикаментозних препаратів населенням; недостатність або запізнювання медичної інформації про побічні дії медикаментозних засобів; поліпрагмазія і політерапія; забруднення навколишнього середовища промисловими відходами; захворювання інфекційного, паразитарного, вірусного або іншого характеру; застосування для лікування і відгодівлі худоби антибіотиків, вітамінів та інших препаратів, які створюють можливість сенсibilізації.

Частота клінічних форм медикаментозної алергії: шкірні прояви - 72%, гематологічні - 11%, вісцелярні - 4%, респіраторні - 3%, лихоманка - 7%, медикаментозний анафілактичний шок - 3%.

Частота розвитку алергічних реакцій на медикаменти залежить чинників, пов'язаних з особливостями самого пацієнта:

- вік: у дітей медикаментозні реакції розвиваються рідше, ніж у дорослих (цей факт не залежить від попередньої сенсibilізації, оскільки характерний і для дітей, які багато разів отримували медикаменти). У осіб похилого віку ризик розвитку дійсних алергічних реакцій на медикаменти теж зменшується;
- стать: у жінок медикаментозна алергія трапляється частіше;
- генетичні чинники: гіперпродукція Ig E, гіпопродукція Ig A, слабкість супресорних механізмів;

- загальний стан здоров'я: у пацієнтів з хронічними захворюваннями ризик сенсibilізації зростає (порушення обміну речовин, сенсibilізація до змінених власних тканин, інфекційних агентів та ін.);
- інфекції, викликані вірусами герпесу, Епштейн-Барр, цитомегаловірусом, ВІЛ можуть підвищити вигогідність виникнення медикаментозної алергії;
- наявність конкретних захворювань: у хворих з акне, піодерміями, кандидозом частіше виявляються реакції на йодиди, броміди, андрогени; рецидивним герпесом – на саліцилати; гематологічними захворюваннями – на барбітурати, препарати миш'яку і золота, саліцилати і сульфаніламідиди; себореєю і екземою - на сполуки миш'яку і золота, беталактами і сульфаніламідиди; епідермофітією – на пеніциліни; інфекційним мононуклеозом, лімфолейкозом і гіперурикемією - на амоксіцилін. Наявність системного червоного вовчаку різко збільшує частоту розвитку медикаментозної полісенсibilізації;
- повторне вживання антибіотиків хворими на муковісцидоз пов'язане з частішим розвитком медикаментозної алергії.

На частоту розвитку медикаментозної алергії впливають особливості, пов'язані з самим препаратом:

- індекс сенсibilізації (алергеність) засобу: залежить як від групи і типу самого препарату, так і від ступеня його очищення. Не слід також забувати і про якість наповнювачів, формоутворювачів.
- доза медикаменту при алергічних реакціях грає меншу роль, чим при псевдоалергічних. Проте гемолітична анемія частіше розвивається після введення високих доз пеніциліну (масивне навантаження ним еритроцитів). Виявлена дозозалежність і для інших цитопеній, інтерстиціального нефриту і сироваткової хвороби;
- концентрація засобу при місцевому його застосуванні має важливіше значення для сенсibilізації, чим його доза;
- спосіб введення: найбільш небезпечним є інгаляційне застосування медикаменту; менша частота сенсibilізації виявляється при місцевому його застосуванні, проте вона значно зростає, якщо шкіра або слизові оболонки пошкоджені або уражені запальним процесом. Безпечнішими є підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції, більшою мірою - внутрішньовенні інфузії. Достатньо рідко сенсibilізацію провокує пероральний прийом медикаментів. Збільшує ризик алергії застосування депо-форми та інтермітуючий спосіб введення препаратів.

Достатньо часто після прийому ліків розвивається не алергічна, а псевдоалергічна реакція. Чинниками, сприяючими розвитку псевдоалергічних реакцій на медикаментозні засоби є: 1) поліпрагмазія; 2) наявність супутніх захворювань шлунку і кишечника, печінки, нейро-ендокринної системи, порушення обміну речовин; 3) пероральне введення хімотерапевтичних препаратів хворим з виразковими, ерозивними, геморагічними ураженнями шлунку і кишечника; 4) доза препаратів, яка не відповідає масі тіла і зросту хворого. Тому негативний результат шкіряних тестів з розчинами ліків, таких як скарифікаційний-, прік-тест, низький рівень специфічних IgE у сироватці, що відображають IgE-опосередковані реакції, та патч-тест, відтермінована реакція на внутрішкіряний тест, що відображають Т-клітинні реакції гіперчутливості, не виключають роль лікарського засоба в якості причини реакції на ліки і потребують подальшого розслідування.

Немало медикаментів можуть викликати розвиток *групових і перхресних алергічних реакцій*. Про такі реакції говорять в тих випадках, коли алергени при сенсibiliзуючому (первинному) і розрішуючому (вторинному) введенні не ідентичні, але мають загальні хімічні групи. Останні можуть бути в структурі лікувальних засобів первинними (наявність аміно-, парагрупи у сульфаніламідів, засобів для місцевої анестезії, деяких аналгетиків), так само, як і виникати внаслідок метаболізму медикаментів *in vivo*.

Більшість ліків в організмі метаболічно трансформуються, що приводить до утворення сполук, що виділяються з організму або вже далі не розпадаються. Якщо в результаті біотрансформації препарату утворюється речовина, здатна з'єднуватися з білком організму, то виникають умови для розвитку сенсibiliзації. Значення такої біотрансформації полягає, наприклад, в тому, що деякі форми алергії до певних ліків розвиваються в більшості випадків у осіб з пониженою активністю трансфераз печінки. Особливостями метаболізму пояснюється також той факт, що тільки у певного відсотка хворих виникають алергічні реакції, а після одужання від основного захворювання у багатьох випадках препарат може зовсім не викликати алергію. Зустрічаються і такі випадки, коли препарат впродовж багатьох років добре переносився пацієнтом, а потім все ж таки викликав алергічну реакцію.

Найбільш часто алергічні реакції викликають: пеніциліни та інші бета-лактами, небета-лактамі антибіотики, засоби для наркозу, латекс, місцеві анестетики, ацетилсаліцилова кислота (НПЗП), інгібітори АПФ, плазмозамінники (декстрини), інсулін, гепарин, опіати, вакцини, рентгенконтрастні засоби (верографін), хлоргексидін, повідон іод, кортикостероїди.

Алкоголь і напої, що містять етанол, підсилюють прояв медикаментозної алергії декількома шляхами: 1) етанол підсилює всмоктування багатьох ліків як розчинник за рахунок підвищення проникності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту; 2) до домішок речовин, що містяться в напоях (наприклад, у винах), може виникати дійсна сенсibiliзація; 3) на продукти біотрансформації етанолу — альдегіди, іноді розвиваються псевдоалергічні реакції.

Групові і перехресні реакції слід відрізнити від полівалентної сенсibiliзації, коли при першому ж контакті з лікувальним засобом може розвинути небезпечна для життя алергічна реакція. Особлива “підступність” таких реакцій обумовлена можливістю розвитку сенсibiliзації під впливом побутових або хімічних речовин, інфекційних процесів, особливо хронічних. Приведені варіанти дають можливість в якійсь мірі пояснити явище ідіосинкразії.

Тривалість сенсibiliзації до алергену залежить від багатьох чинників: індивідуальної реактивності, тривалості контакту з алергеном (зокрема — прихованого), виду медикаменту і способу введення. Якщо впродовж 1 місяця після алергічних проявів шкірна проба на алерген позитивна в 90 % випадків, а радіоалергосорбентний тест — у 95 %, то через 5 років ці цифри зменшуються відповідно до 11 і 25 %. Проте, наявність сенсibiliзації у кожного четвертого пацієнта навіть через 5 років і виявлення реактивів (Ig E) з тривалим періодом напіврозпаду (більше 1000 діб) примушують використовувати в клінічній практиці правило: *“при медикаментозній алергії необхідно допускати наявність довічної сенсibiliзації”*.

Клінічна картина

Алергічні реакції, що викликаються різними ліками, за швидкістю їх розвитку підрозділяють на три групи: гострі (через 30 - 60 хвил.), підгострі (через 1 - 24 годин) і відстрочені (від 1 доби - до декількох тижнів) типи реакцій.

До 1-ої групи відносяться реакції, що виникають миттєво або протягом першої години після попадання ліків в організм. Гостро найчастіше протікають медикаментозна анафілактичний шок, кропив'янка, набряк Квінке, медикаментозна бронхіальна астма (I тип алергічних реакцій), бронхоспазм, гостра гемолітична анемія.

До 2-ої групи відносяться алергічні реакції підгострого типу, що розвиваються протягом першої доби після введення ліків. Підгостро розвиваються макуло-папульозний висип, геморагічний висип, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, медикаментозна лихоманка (найчастіше - II або III типи, або їх поєднання).

До 3-ої групи відносяться реакції уповільненого типу, що розвиваються протягом декількох діб, тижня після введення ліків. Уповільнений розвиток частіше властивий для сироваткової хвороби, алергічного дерматиту, алергічного васкуліту, артралгії і поліартриту, лімфаденопатії, уражень внутрішніх органів - алергічні гепатит, нефрит, міокардит та ін. (III і IV типи).

Шкірні висипання є найчастішими клінічними проявами медикаментозної алергії. Вони з'являються зазвичай на 6 - 8-й день після початку прийому препарату, часто супроводжуються шкірним свербінням (іноді свербіння є єдиним проявом алергії) і зникають через декілька днів після відміни препарату. До шкірних алергічних реакцій відносяться найчастіше кропив'янка, ангіоневротичний набряк, токсикодермія, мультиформна ексудативна еритема, ексфолювативний дерматит, екзема та ін. Часто шкірні висипання розвиваються при застосуванні сульфаниламідів (зокрема в комбінації з триметопримом), беталактамів, еритроміцину, барбітуратів, бензодіазепінів, йодидів, солей золота. Іноді при повторному призначенні препарату-винуватця ділянки дерматиту виникають на одних і тих же місцях (фіксовані дерматити).

При місцевому призначенні ліків або при професійному контакті (у працівників фармацевтичної промисловості і у медичних працівників) іноді розвивається медикаментозний алергічний контактний дерматит. Алергічна реакція при застосуванні лікувальних мазей і кремів, що містять медикаментозні засоби, може бути викликана не самою діючою речовиною, а наповнювачами, стабілізаторами, речовинами, що емульгують і ароматичними. Деякі ліки (фенотіазини, сульфаниламиди) можуть викликати фотоалергічні дерматити на відкритих для сонячного опромінювання ділянках шкіри.

Класифікація медикаментозної алергії (МКХ 10-го перегляду)

1. Анафілактичний шок в результаті несприятливої реакції на правильно введено і відповідно призначену медичну речовину (Т88.6).
2. Анафілактичний шок на введення сироватки (Т80.5).
3. Кропив'янка (Т50.) обумовлена введенням сироватки (Т80.6)
4. Алергічна реакція на правильно введено і відповідно призначену медичну речовину (Т88.7).
Типи алергічної реакції:
 - алергічні гастроентерити і коліт (К52.2)
 - дерматити (L23-L25, L27.).
 - сінна лихоманка (поліноз) (J30.1)
5. Алергія, обумовлена медикаментозними препаратами (Т88.7).

6. Дерматит, викликаний прийомом медикаментозних препаратів (L27.0-L27.1)
7. Алергічний контактний дерматит, викликаний медикаментозними засобами при їх контакті зі шкірою (L23.3).
8. Неприятлива дія медикаментозних засобів (T88.7), харчова реакція, окрім дерматиту (T78.0-T78.1)
9. Алергія (T78.4) медикаментозна
10. Контактний дерматит (L23-L25) медикаментозний.
11. Медикаментозна фотоалергічна реакція (L56.1), фототоксична реакція (L56.0), кропив'янка (L50.).
12. Генералізований висип на шкірі, викликаний медикаментозними засобами і медикаментами (L27.0)
13. Локалізований висип на шкірі, викликаний медикаментозними засобами і медикаментами (L27.1)
14. Дерматит, викликаний відмінними від їжі речовинами, прийнятими всередину (L27.8)
15. Дерматит, викликаний неуточненою речовиною, прийнятою всередину (L27.9)
16. Кропив'янка і еритема медикаментозна (L50-L54)
17. Алергічна кропив'янка (L50.0).
18. Хвороба Лайла (A69.2)
19. Еритема багатоформова (L51).
20. Небульозна еритема багатоформова (L51.0).
21. Бульозна еритема багатоформова (L51.1).
22. Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєла) (L51.2).
23. Інша еритема багатоформова (L51.8).
24. Еритема багатоформова неуточнена (L51.9).

Клінічна класифікація алергічних реакцій на медикаментозні засоби

- I. *Системні реакції.*
 1. Анафілактичний шок.
 2. Геморагічний васкуліт (лейкокластичний варіант).
 3. Сироваткова хвороба.
 4. Медикаментозна лихоманка.
 5. Автоімунні захворювання, що індукуються медикаментозним препаратом.
- II. *II. Органні реакції.*
 1. Шкірні реакції:
 - а) кропив'янка і набряк Квінке;
 - б) васкуліти;

- в) фіксований медикаментозний висип;
 - г) токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла);
 - д) багатоформова ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона);
 - е) ексфоліативний дерматит;
 - ж) токсикодермія;
 - з) алергічний дерматит
 - и) контактний дерматит;
 - й) фотоалергічні реакції;
2. Гематологічні реакції (тромбоцитопенія, нейтропенія, гемолітична анемія).
 3. Ураження легенів, нирок, печінки, серця.

Характеристика деяких клінічних форм медикаментозної алергії

Алергічні васкуліти. Спостерігаються шкірні висипання еритематозного, макулопапульозного та геморагічного характеру, рідше висипання мають характер уртикарних. З'являються лихоманка, слабкість, міалгії, припухлість і болі в суглобах, задишка, головний біль. Іноді з'являються симптоми ураження нирок (гематурія, протеїнурія) і кишечника (болі в животі, кров'яне випорожнення). Відмічається еозинофілія. Алергічний васкуліт викликають беталактами, сульфаніламидами, тетрациклін, алопуринол, димедрол, бутадіон, індометацин, йодиди, ізоніазид, мепробамат, дифенін, фенотіазини, пропранолол, гіпотіазид.

Алергічна лихоманка може супроводжувати сироваткову хворобу, васкуліти, а у 3 - 5% хворих є єдиним проявом медикаментозної алергії. Підвищення температури відмічається зазвичай на 7- 10-й день терапії, іноді в період в/в інфузії препарату. Про медикаментозне походження лихоманки слід подумати при порівняно хорошому загальному стані пацієнта, вказівках на медикаментозну алергію в анамнезі, наявності висипу і еозинофілії, використанні препарату з алергенними властивостями (частіше при застосуванні беталактамів, цефалоспоринів, рідше - сульфаніламідів, барбітуратів). За відсутності у хворих висипу після відміни препарату, що викликав лихоманку, температура нормалізується менш ніж за 48 годин, але у пацієнтів з шкірними висипаннями зниження температури затягується до декількох днів або тижнів.

Гематологічні ускладнення складають близько 4% випадків медикаментозної алергії, виявляючись зазвичай цитопеніями різного ступеня вираженості - від визначуваних тільки при лабораторному дослідженні до тяжких форм у вигляді агранулоцитозу, апластичної або гемолітичної анемії, тромбоцитопенічної пурпури.

Еозинофілія рідко є єдиним проявом медикаментозної алергії. При підозрі на медикаментозне походження еозинофілії слід провести пробну відміну передбачуваного препарату-винуватця, спостерігаючи за динамікою числа еозинофілів.

Клініка вісцеральних проявів може бути різноманітною і починатися через декілька днів або навіть тижнів, а тому часто не діагностується або не зв'язується з прийомом медикаментів. Критерії ступеня тяжкості медикаментозної алергії представлені в табл. 3.

Таблиця 3.

Критерії ступеня тяжкості медикаментозної алергії

Клінічні прояви	Ступінь тяжкості			
	Легка (I)	Середньої тяжкості (II)	Тяжка (III)	Украй тяжка (IV)
лихоманка	37,5-38°C	38-39°C	39°C	>39°C
Ураження шкіри	Генералізована еритема, папульозно-еритематозні висипання	Генералізована мультиформова еритема, везикульозні висипання, одиничні були	Генералізована мультиформова еритема з переважанням везикульозно-бульозного ураження серозного характеру. Епідермальний некроліз до 10%	Множинні зливні були з серозно-геморагічним і гнійним вмістом, епідермальний некроліз > 10%. Симптом Нікольського позитивний
Ураження слизових оболонок	Не відмічено	Поверхневі ерозії слизових оболонок <30%	Ерозійне ураження >30% всіх слизових оболонок	Виразково-некротичне ураження слизових оболонок >30%
			(можливі кровотечі з ШКТ і сечового міхура)	
Ураження печінки і підшлункової залози	Не відмічено	Короткочасне підвищення трансаміназ	Значні зміни показників трансаміназ, рівня білку, білірубіну, СРБ, холестерину та ін.	Значні зміни показників активності трансаміназ, рівнів фібриногену, холестерину
			(можлива клініка гострої печінкової недостатності і панкреонекрозу)	
Ураження сечовивідної системи	Не відмічено	Протеїнурія, гематурія (короткочасно)	Протеїнурія, гематурія, циліндрурія, лейкоцитурія та ін. (розвиток різних ступенів ниркової недостатності)	

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Продовження табл. 3

Ураження серцево-судинної системи	Не відмічено	Не відмічено	Порушення гемодинаміки не виражені
Ураження ЦНС	Не відмічено	Не відмічено	Клініка інтоксикаційного ураження ЦНС
Клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз до 10-109/л або нормоцитоз, палочкоядерний зрушення вліво, лімфопенії немає	Лейкоцитоз до 15-109/л. Палочкоядерний зрушення вліво, токсична зернистість, лімфопенії немає	Лейкоцитоз або лейкопенія, виражене зрушення вліво до юних форм, токсична зернистість, лімфоцитопенія, анемія, тромбоцитопенія

Ураження нирок спостерігаються більш ніж у 20% хворих медикаментозною алергією, розвиваючись найчастіше при застосуванні антибіотиків, сульфаніламідів, піразолонових похідних, фенотіазинів, препаратів золота. Алергічні пошкодження нирок виявляються зазвичай після двох тижнів терапії і проявляються патологічним осадом у сечі (мікрогематурія, лейкоцитурія, альбумінурія). Описані випадки інтерстиціального алергічного нефриту (перші симптоми - лихоманка, шкірні висипання, еозинофілія) і тубулопатії з розвитком гострої ниркової недостатності. Алергічний генез ураження нирок безперечний при сироватковій хворобі і сироватково-подібних реакціях, синдромі медикаментозного червоного вовчаку і васкуліті.

Ураження печінки зустрічаються в 10% випадків медикаментозної алергії. За характером ураження виділяють цитолітичні (підвищення трансаміназ), холестатичні (підвищення температури, жовтяниця, шкірне свербіння) і змішані.

При медикаментозному холестазі найбільш вірогідний алергічний генез, оскільки розвитку жовтяниці передують кропив'янка, артралгії, еозинофілія, що з'являються через декілька днів після початку лікування. Найчастіше медикаментозний холестаз відмічається при лікуванні аміназином, еритроміцином, сульфаніламидами, нітрофуранами, антикоагулянтами.

Ураження органів дихання. Одним з проявів медикаментозної алергії є бронхоспазм, що виникає як при інгаляціях ферментних препаратів (трипсин), так і при професійному контакті з трипсином, панкреатином, пітуїтрином. Крім того, бронхоспазм може бути одним з проявів анафілактичного шоку. Розвиток еозинофільних інфільтратів у легенях можуть викликати аміносаліцилова кислота, інтал, хлорпропамід, беталактами, сульфаніламидами, гіпотіазид, метотрексат, нітрофурані. Можливий розвиток нітрофуранового плевриту.

Ураження серцево-судинної системи зустрічаються більш ніж у 30% хворих медикаментозною алергією (алергічні міокардит, перикардит, коронарит як прояв васкуліту). Ураження серця при медикаментозній алергії діагностують тільки у 5% хворих.

Ураження органів травлення відмічаються у 20% хворих медикаментозною алергією у вигляді алергічного стоматиту, гінгівіту, глоситу, гастриту, ентериту, коліту (алергічні ураження травного тракту нерідко бувають генералізованими).

Ураження суглобового апарату. Найчастіше спостерігається алергічний артрит, який супроводжує сироваткову хворобу, рідше - анафілактичний шок, набряк Квінке та інші стани. Алергічні артрити виникають частіше при застосуванні антибіотиків ряду беталактамів, сульфаніламідів, піразолонових похідних. Відомі окремі випадки виникнення артриту при прийомі ізоніазиду, норфлуксацину, хінідину, левамізолу. Зазвичай алергічний артрит супроводжується еритематозними висипаннями або кропив'янкою, збільшенням лімфовузлів. Симетрично вражаються колінні, гомілковостопні і променезап'ясткові суглоби, а також дрібні суглоби кистей і стоп. Характерний швидкий зворотний розвиток процесу після відміни препарату, що викликав медикаментозний артрит.

При медикаментозній алергії в клінічній практиці виділяють синдроми червоного вовчаку, Лайєла, Стівенса - Джонсона.

Синдром червоного вовчаку можуть викликати гідралазін, новокаїнамід, дифенін, аміназин, ізоніазид. В результаті взаємодії нуклеїнових кислот клітинних ядер з вказаними препаратами, вони набувають імуногенні властивості з подальшим утворенням антинуклеарних антитіл. Характерні слабкість, лихоманка, артрити, полісерозити (шкірні прояви, лімфаденопатії, гепато- і спленомегаля менш постійні, ураження нирок нехарактерне). При лабораторних дослідженнях відмічаються збільшення ШОЕ, поява LE-клітин і антинуклеарних антитіл (частота їх виявлення залежить від тривалості лікування препаратом, що викликав розвиток вказаного синдрому). Лікарський червоний вовчак проходить через 1 - 2 тижні після припинення прийому препарату.

Синдром Лайєла (токсичний епідермальний некроліз). Найчастіше викликають антибіотики, сульфаніламід пролонгованої дії, піразолонові похідні, барбітурати. Розвивається гостро, через декілька годин, а іноді через 2 - 3 тижні з моменту введення препарату. З'являються нездужання, озноб, головний біль, підвищується температура, висипання еритематозного характеру, що швидко перетворюються у в'ялі пухирі неправильної форми із стерильним вмістом, що зливаються між собою і охоплюють місцями значні ділянки епідермісу. Спостерігається

позитивний симптом Никольського (відшарування епідермісу при натисканні пальцем на шкіру). Ділянки, позбавлені епідермісу, нагадують опіки II ступеня.

Синдром Стівенса-Джонсона (злаякісна ексудативна еритема) викликають пеніцилін, тетрациклін, сульфаніламід. Провокуючим чинником є переохолодження. Спостерігається ураження шкіри (пухирі різної величини з напруженим покривом, характерним груповим розташуванням на кистях, стопах, в міжпальцевих проміжках) і слизових оболонок (стоматит, уретрит, вульвовагініт, риніт, кон'юнктивіт, можлива виразка рогової оболонки).

Феномен Артюса-Сахарова. Гіперергічна реакція імунокомплексного типу при повторному введенні (підшкірно або внутрішньом'язово) медикаментозних речовин, яка проявляється місцево на 7 - 9-й день або навіть через 1 - 2 місяці від моменту введення. Феномен Артюса-Сахарова може проявлятися гіперемією шкірних покривів на місці введення ліків або утворенням болісних інфільтратів, локальних некрозів (абсцесів), свербінням, печінням. Феномен Артюса-Сахарова на фоні вживаних ліків може трансформуватися у системне алергічне захворювання, анафілактичний шок. Подібний феномен може спостерігатися з боку шлунково-кишкового тракту при прийомі вакцин (проти поліомієліту та ін.).

Лікування. Слід відмінити медикаментозний препарат, призначити антигістамінні препарати, глюкокортикостероїди парентерально і всередину коротким курсом (5 - 7 днів).

Діагностика медикаментозної алергії

Збір алергологічного анамнезу, який дає можливість не тільки відокремити медикаментозну алергію від інших видів побічної дії медикаментозних препаратів (токсичних, псевдоалергічних тощо), а і визначити круг препаратів, які могли викликати алергію.

Критеріями алергії на ліки є: зв'язок клінічних проявів з прийомом ліків; полегшення або зникнення симптомів після відміни медикаменту; відсутність схожості симптомів захворювання з проявами інших видів побічної дії ліків (токсичного, фармакологічного і ін.); прояви алергії на попередні введення цих ліків або хімічно схожих з ним з'єднань (перехресно-реагуючих речовин); наявність латентного періоду сенсibiliзації при первинному призначенні медикаменту; схожість клінічних проявів з симптомами алергічних захворювань.

Якщо на підставі анамнезу не вдалося визначити причину алергії, удаються послідовно до лабораторного тестування і потім, при необхідності, до провокаційних проб на самому пацієнті. Тестування прово-

дять відносно тих медикаментів, алергія на які, виходячи з анамнезу, представляється вірогідною.

Для діагностики медикаментозної алергії застосовують лабораторні методи, шкірне тестування і провокаційні проби. Починати діагностику слід з лабораторних методів, як найбезпечніших.

Лабораторні методи діагностики медикаментозної алергії можуть застосовуватися у разі наявності протипоказань до шкірного і провокаційного тестування з медикаментозними препаратами і насущною необхідністю в цьому; у спірних, сумнівних або складних випадках.

Обов'язкові показання для попереднього лабораторного обстеження хворих на переносимість ліків: 1) шок, тяжкі токсикодермії в анамнезі на невідомий препарат і необхідність медикаментозної терапії; 2) для обстеження дітей раннього віку і дорослих з непереносимістю ліків, коли шкірні проби недемонстративні або негативні на гістамін; 3) при обширних ураженнях шкіри (тяжкі токсикодермії) і необхідності підбору переносимих препаратів (антибіотики та ін.); 4) на фоні прийому антимедіаторних засобів, при необхідності введення потенційно небезпечних ліків і медикаментів.

Сучасні діагностичні тести на наявність медикаментозної алергії *in vitro*:

- імуноферментний метод визначення специфічних до ліків Ig E, G і G4 в сироватці крові пацієнтів;
- визначення триптази сироватки (проводиться негайно, через 2 год, 24 год та пізніше);
- базофільний тест Шеллі;
- реакція гальмування міграції лейкоцитів;
- реакція бласттрансформації лейкоцитів;
- метод множинної хемілюмінесценції (MACT-CLA - system);
- тест вивільнення сульфидолейкотриєнів (CAST ELISA);
- тест вивільнення іонів калію;
- флюоресцентний метод алергічної альтерації лейкоцитів;
- тест активації базофілів (FLOW-CAST);
- тест трансформації лімфоцитів (LTT).

Методи визначення ліків-алергенів залежно від клінічних форм лікарської алергії представлені в таблиці 4.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Таблиця 4.

Класифікація медикаментозної алергії/реакції гіперчутливості по імунологічним механізмам (по Джеллу і Кумбсу, Піхлеру та Посадасу, 2007)

Тип реакції	Механізм	Клінічні форми медикаментозної алергії	Методи визначення
I	IgE-опосередкований, реакіновий тип, реакція негайного типу	анафілактичний шок, кропив'янка, набряк Квінке, загострення атопічного дерматиту, бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт	прік-тест, скарифікаційний та внутрішкірний тести, визначення триптази базофільні тести, радіоалергосорбентний тест імуноферментний аналіз імунофлюоресцентний тест метод імунотермістотрії, провокаційний тест з препаратом
II	IgG/M-опосередковані цитотоксичні реакції	гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія агранулоцитоз, панцитопенія	аналіз крові клінічний, проба кумбса, МАСТ, імунофлюоресцентний тест, реакція пасивної гемаглютинації (РПГА), показник пошкодження нейтрофілів (ППН)
III	IgG/M-опосередковані імунокомплексні реакції	сироваткова хвороба, екзема, поразки імунними комплексами внутрішніх органів, артропатія екзогенний алергічний альвеолит, артіосоподібні реакції, анемія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, СЧВ, васкуліт, висип, алергічний артрит, медикаментозна лихоманка	визначення компонентів системи комплементу С3, С4, антинуклеарних та антинейтрофільних антитіл, імунофлюоресцентний тест, реакції преципітації, методи виявлення імунних комплексів, метод імунотермістотрії, печінкові проби, креатинін, електроліти, рентгенографія ОГК
IVa	клітинний тип, Th1-клітини активують моноцити та макрофаги завдяки вироботці ІФН- та ФНО-	контактний дерматит, бульозна екзантема, фотоалергічний дерматит, аутоалергічні поразки, діарея	пач-тест, реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), реакція інгібіції міграції лейкоцитів, тест розеткоутворення, метод хемілюмінометрії
IVb	клітинний тип, Th2-клітини викликають еозинофільне запалення завдяки вироботці ІL-4, 5, 13, еотаксину	макулопапульозна та бульозна висипка	тіж самі тести, що і при IVa

Продовження табл. 4

IVc	клітинний тип, CD4+/CD8+ цитотоксичні клітини поражають ціль завдяки виработці перфорину, гранзи-му В, експресії Fas-ліганда	контактний дерматит, макулопапульозна, пустульозна та бульозна екзантема	тіж самі тести, що і при IVa
IVd	клітинний тип, Т-клітини притягують та активують нейтрофіли завдяки виработці IL-8, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора	пустульозні ксантома-този	тіж самі тести, що і при IVa

Шкірні проби з медикаментозним препаратом. Метод був заснований 100 років тому Рафаелем Ерліхом. Найчастіше для цього використовуються скарифікаційні проби або прік-тести, наказ МОЗ і АМН України за №127/18 від 02.04.2002 р. Тестування з медикаментозними препаратами методом прік-тесту повинно проводитися під контролем лікаря-алерголога, або лікарів, які пройшли спеціальну підготовку, включаючи заходи по наданню невідкладної допомоги особам з анафілаксією. Нагляд за особою, якій проведено тестування, повинен проводитися не менше, ніж 30 хвилин. При виникненні небажаних реакцій організму на шкірне тестування екстрена медична допомога повинна надаватися згідно загальним принципам лікування при анафілактичних станах.

Правила виконання провокаційних тестів

1. Проби не ставлять з ліками, на які були анафілактичні реакції. При необхідності уточнення і підтвердження непереносимості з препаратами ставлять лабораторні тести, які повинні передувати провокаційному тесту.
2. У процедурних кабінетах повинен бути протишоковий набір.
3. Необхідно дотримувати послідовність постановки проб менш чутливих, але і менш небезпечних (нашкірні, скарифікаційні, прік-тест) до чутливіших, але і небезпечніших (внутрішньошкірні).
4. Завжди обов'язкова паралельна постановка контрольних проб з розчинником препарату (фізіологічний розчин) або плацебо, з якими порівнюють реакцію.

5. Концентрація випробовуваного препарату повинна бути оптимальною (табл. 5). При високій сенсibiliзації у хворого (у анамнезі шок на невідомий препарат) тестування необхідно починати з мінімальних концентрацій, в 100 - 1000 разів менше терапевтичної (або 1% від терапевтичної дози), і потім повторювати проби з 10-кратно збільшеними концентраціями до випробування терапевтичної. Препарат можна вводити, якщо негативна внутрішньошкірна проба на терапевтичну концентрацію.

Таблиця 5.

Провокаційні тести з ліками (по Patterson R. et al., 1997)

Номер дози	Вид тесту	Об'єм, мл	Розведення препарату
1	Тест уколом (прік-тест)	<0,01	Нерозведений або 1:10
2	Скарифікація	0,02	Нерозведений або 1:10
3	Внутрішньошкірний	0,02	1:100

6. Препарат не повинен мати подразнюючу і токсичну дію на шкіру, слизові оболонки у випробовуваній концентрації, не повинен змінювати рН розчинника у кислу або лужну сторону.
7. Необхідно строго дотримувати техніку виконання проб.
8. Діагностичні проби, що виконуються з профілактичною метою, ставлять не раніше чим за 48 годин до пропонованого лікувального застосування препарату, оскільки чутливість до препарату може змінюватися.

Відносні протипоказання для проведення шкірних проб: 1) у гострий період алергічного і будь-якого іншого середньої тяжкості або важкого захворювання, при легкому перебігу захворювання питання вирішується індивідуально з урахуванням можливих ускладнень; 2) під час вагітності, годування дитини і в перших 2 - 3 дні менструального циклу; 3) за відсутності переконливого анамнезу і попереднього обстеження, що свідчать про алергічний характер захворювання.

Краплинна проба застосовується при підозрі на високу сенсibiliзацію, особливо до ліків або хімічних речовин, з можливістю анафілактичного шоку.

На знежирену поверхню шкіри наносять краплю випробовуваної речовини-алергену (наприклад, аугментин у концентрації 3 - 6 мг в 1 мл фізіологічного розчину хлориду натрію). На відстані 2,5 - 3 см від неї наносять краплю його розчинника.

При високій чутливості реакція може розвинутися через декілька хвилин у вигляді свербіння, гіперемії, набряку.

Враховують проби через 20 хв., 4 - 6 і 24 - 48 годин після нанесення алергену. Їх оцінюють як і попередні.

Нашкірні (епікутанні) аплікаційні і компресні тести (patch-тест) застосовуються для виявлення професійної алергії до ліків і хімічних речовин, за наявності алергічного дерматиту.

Спосіб постановки: Змочують розчином препарату-алергену шматочок марлі (4 шари) розміром 1 см² і накладають її на знежирену 70° спиртом поверхню шкіри передпліччя, живота або спини. Потім її покривають целофаном і фіксують лейкопластирем. Паралельно ставлять контрольну пробу з розчинником алергену (фізіологічний розчин або вода). Підписи роблять на шкірі відповідно кожному алергену. Проби враховують через 30 хвил. і 24 - 48 годин.

Реакцію оцінюють в плюсах: негативна реакція (як в контролі) - ; сумнівна з невеликою гіперемією + -; слабо позитивна з еритемою і свербінням +; помірно позитивна з еритемою і набряком ++; різко позитивна з еритемою і набряком, везикуляцією за межами контакту з алергеном +++; дуже різко позитивна з тими ж явищами, некрозом і загальною реакцією + + + +.

Пач-тест може бути інформативним при Т-клітинних реакціях, таких як синдроми Стівенса-Джонсона, Лаела та наявність висипу на ліки у поєднанні з еозинофілією та системними проявами (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS-синдром).

Варіантом нашкірних проб є тест на фоточутливість і фотосенсибілізацію після ультрафіолетового опромінювання ділянки шкіри 2x3 см.

Скарифікаційна проба. Скарифікаційну пробу ставлять при середньому ступені сенсибілізації. Шкіру внутрішньої поверхні передпліччя знежирюють 70° спиртом і після його висихання на відстані 2,5 - 4 см наносять краплі різних алергенів за допомогою різних шприців, а також їх розчинник і 0,01% розчин гістаміну. Через нанесені краплі стерильними скарифікаторами або ін'єкційними голками роблять поверхневі подряпини завдовжки по 5 - 10 мм так, щоб не пошкодити судини шкіри і не викликати кровотечі. Через 5- 10 хвил. краплі алергенів промокають окремими стерильними ватяними тампонами.

Реакції враховують через 20 хвил. в порівнянні з контролем.

Проба з розчинником повинна бути негативною, а з гістаміном і алергенами - позитивною різного ступеню: негативна проба - реакція, як з розчинником -, 0 балу; сумнівна (помірна гіперемія) +-; слабо позитивна (пухир і набряк розміром 2 - 3 мм, що видні при натягуванні шкіри) +; помірно позитивна (чіткий пухир до 5 мм з гіперемією) ++; різко позитивна (пухир до 10 мм з псевдоподіями і гіперемією) + + +;

дуже різко позитивна (пухир діаметром більше 10 мм з великими псевдоподіями, нерідкі загальні реакції) + + + +.

Проба уколом (prick-тест) Принцип методу полягає в уколі шкіри на глибину близько 1 мм (щоб не було кровотечі) через краплю алергену (контроль — розчинник і 0,1 % розчин гістаміну). Зазвичай для шкірних проб (прик-тест) у пацієнтів з анафілаксією в анамнезі тестування починають із розведення препарату 1 : 10, а за відсутності в минулому тяжких анафілактичних реакцій можливе використання нерозведеного місцевого анестетика, як правило, в 1–2% концентрації, яка й використовується надалі для анестезії. Відстань між різними краплями не менше 2 - 4 см. Для уколу використовують ін'єкційні голки, укорочені до 1 мм із загостреним кінцем. Канюлю надягають на шприц і потім за допомогою шприца наносять краплю алергену і роблять укол. Краще застосовувати спеціальні ланцети (довжина 3 см, ширина 5 мм) з довжиною гострого мису 1 мм, загостреного під кутом 25°. Прокол ланцетом роблять перпендикулярно до шкіри через краплю, яку видаляють через 20 с. Об'єм, що вводиться, рівний приблизно 10–6 мл, тому концентрація алергенів повинна бути декілька (100 - 1000 разів) вище чим при внутрішньошкірній пробі. Проби уколом приблизно в 100 разів менш чутливі, чим внутрішньошкірні, але в 5 разів чутливіші скарифікаційних.

У контролі рекомендується (хоча для ліків це не обов'язково) застосовувати 0,1% розчин гістаміну (у 75% випадків пухир площею 15 мм). Гістамін і алергени розводять у 50% гліцерині. Реакція на гістамін досягає максимуму через 10 хвил., а на інші алергени через 15 хвил. Діаметри пухирів можна вимірювати або обводити і переносити на папір, визначаючи площу в квадратних міліметрах. Оцінку результатів проводять так само, як і скарифікаційних проб.

Шкіряні проби для виявлення гіперчутливості негайного типу не показані при гіперчутливості III типу (сироваткова хвороба) чи T-клітинних реакціях, таких як синдроми Стівенса-Джонсона, Лаєла, при наявності висипу на ліки у поєднанні з еозинофілією та системними проявами (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS-синдром).

Внутрішньошкірні проби показані, коли аплікаційні або скарифікаційні реакції негативні. Вони застосовуються першими при передбачуваній слабкій сенсibiliзації. Для проведення внутрішньошкірної проби застосовується розведення препарату 1 : 100 в дозі 0,02 мл. Після обробки шкіри внутрішньої поверхні передпліччя (спини, живота) 70° спиртом вводять різними шприцями внутрішньошкірно 0,02 мл алергену (папула 2 мм), його розчинника (розчинної рідини) або 0,01%

розчин гістаміну. Використовують туберкулінові шприци і голки для внутрішньошкірних ін'єкцій.

Негайні реакції реєструють через 20 - 30 хвил., проміжні – через 6 - 12 год., а уповільнені – через 24 - 48 год.

Оцінка внутрішньошкірних проб: негативна (-) реакція, як з розчинником; сумнівна - діаметр еритеми менше 10 мм, пухир діаметром менше 5 мм в її центрі (+-); слабо позитивна - діаметр еритеми більше 10 мм, пухир у центрі її більше 5 - 9 мм (+); помірно позитивна – діаметр еритеми більше 10 мм, пухир у центрі 10 - 14 мм (++); різко позитивна – виражена еритема з псевдоподіями з пухирем діаметром 15 - 19 мм (+++); дуже сильно позитивна - пухир з діаметром більше 20 мм з псевдоподіями, лімфангоїтом, периферичними пухирями, розливою еритемою, загальними реакціями (++++).

Сповільнені реакції, через 24 - 48 - 72 годин, оцінюють аналогічно. При цьому враховують наявність еритеми, інфільтрату, папули та їх розміри (+- до 7 мм; + 8 - 19 мм; ++ 20 - 29 мм; +++ не менше 30 мм в діаметрі).

Провокаційні проби. Провокаційний тест з препаратом слід проводити тільки у випадку, якщо інші методи пошуку вичерпані, а діагноз остається під сумнівом. Не рекомендують проводити провокаційні проби, якщо реакція у минулому привела до поасних для життя наслідків, наприклад до анафілактичного шоку. Досить давно застосовується під'язикове введення відповідних медикаментозних засобів, але у такому вигляді тест не є безпечним. Нині використовують плівки (діаметром до 5 мм), у складі яких міститься розчин відповідного медикаментозного препарату. Плівки можуть наноситися на слизову оболонку носа, ясен (особливо в стоматологічній практиці).

Кон'юнктивальний тест полягає в тому, що випробовуваний алерген у вигляді розчину наносять на кон'юнктиву ока. Для контролю використовується стандартна тест-контрольна рідина. Одну краплю розчину тест-контрольної рідини закачують у нижній кон'юнктивальний мішок. За відсутності реакції з боку кон'юнктиви через 20 хвил. закачують алерген у концентрації, що викликала слабку внутрішньошкірну реакцію. Якщо через 15 - 20 хвил. реакції немає, то закачують більш концентрований розчин алергену.

Проба вважається позитивною, якщо через 15 - 20 хвил. виникає алергічне запалення, що супроводжується печінням, свербінням, слезотечею. У такому разі необхідно промити кон'юнктиву ока і закапати 1 - 2 краплі 0,1% розчину адреналіну. Тест на кон'юнктиві зазвичай в 10 - 100 разів менш чутливий, чим внутрішньошкірна проба, але чутливіший, ніж скарифікаційна.

Назальний провокаційний тест використовується для оцінки реакції слизової оболонки на препарат і для діагностики алергічних риносинусопатій, бронхітів і бронхіальної астми у стадії ремісії. Принцип методу:

1. Контрольну рідину закачують в один носовий хід, а розчин алергену - в інший. Через 20 хвил. шляхом періодичного форсованого дихання через кожен носовий хід порівнюють прохідність ходів.
2. У обидва носові ходи капають контрольну рідину. Через 20 хвил. оцінюють прохідність ходів. Потім капають розчин алергену і через 20 хвил. оцінюють прохідність ходів шляхом порівняння її з такою при закапуванні контрольної рідини. Концентрацію випробовуваного алергену збільшують поступово, останнім тестують нерозведений алерген.

Тести вважаються позитивними, якщо утруднюються дихання через ту половину носа, в яку вносили алерген, або коли з'являються чхання, свербіння, печіння і ринорея.

Прохідність носових ходів оцінюють також за допомогою передньої рино-манометрії.

Оральні тести

Полоскальний тест за А.Д. Аго (тест гальмування міграції лейкоцитів *in vivo*). При сенсibiliзації до алергену обполіскування рота розчином цього алергену викликає гальмування міграції нейтрофілів на поверхню слизової оболонки рота. Натщесерце або не раніше чим через 1 годину після їжі проводиться (протягом 1 - 2 хвил.) полоскання переднього відділу порожнини рота кип'яченою водою кімнатної температури. Через 30 хвил. прополіскують рот протягом 2 хвил. 10 мл фіз. розчину і промивну рідину збирають в сухий стакан. Пробу №1 поміщають в холодильник. Через 15 хвил. прополіскують рот протягом 2 хвил. розчином передбачуваного алергену. Через 15 і 30 хвил. знов прополіскують рот протягом 2 хвил. фіз. розчином і після кожного полоскання збирають промивну рідину в окремі стакани (проби №2 і 3). Проби підфарбовують розчином генціанового фіолетового в оцетовій кислоті. Підраховують кількість лейкоцитів в пробах №1, 2 і 3 в камері Горяєва, в 50 великих квадратах. Коефіцієнт гальмування міграції лейкоцитів (КГМ у %) у порожнину рота розраховується по формулі: $КГМ = (N1 - N2) : N1$, де N1 - число нейтрофілів в порції №1; N2 - середнє їх число в пробах №2 і 3.

Реакція позитивна при зниженні числа нейтрофілів в порціях №2, 3 на 30 % і більш. Концентрації алергенів складають близько 1000 ОД в 10 мл фіз. розчину, норсульфазолу — 100 мкг/10 мл.

Під'язиковий тест використовується для діагностики медикаментозної алергії, у випадках коли неможливо поставити шкірні проби.

Під язик хворий кладе 1/4 або 1/8 пігулок медикаментозного препарату або 1/4 частину терапевтичної дози розчиненого препарату, нанесеного на шматочок цукру.

При позитивній пробі через 5 - 25 хвил. можуть виникнути набряк губ, язика, свербіння шкіри, печіння, салівація та інші симптоми алергії.

Необхідно видалити залишки алергену, промити порожнину рота водою, прийняти антигістамінні препарати або симпатоміметики.

Підшкірне введення лікарських препаратів (місцевих анестетиків) використовується зазвичай як провокаційна проба і лише після отримання негативних результатів прик-тесту і внутрішньошкірної проби. Проводиться підшкірне введення 0,1 мл анестетика в розведеннях 1:100 і 1:10, що обов'язково необхідне для осіб із тяжкими анафілактичними реакціями в анамнезі. Надалі для таких пацієнтів, а також обстежених без тяжких проявів анафілаксії в анамнезі поетапно проводиться підшкірне введення 0,1; 0,5 і 1,0 мл нерозведеного препарату. Необхідно підкреслити, що кожен подальший етап тестування проводиться також через 20–30 хвилин після отримання негативних результатів попереднього етапу. Слід також пам'ятати, що якщо в пацієнта в минулому спостерігалися пізні алергічні реакції, то слід переконатися в тому, що шкірні проби негативні і через 24–48 годин, і лише після цього приступити до проведення провокаційного тестування, результати якого також остаточно слід оцінити через 24–48 годин. Якщо провокаційна проба з лікарським засобом виявляється негативною, то вважається, що ризик розвитку побічних ефектів препарату мінімальний.

Пацієнту повинна бути надана письмова інформація про препарати, вживання яких слід уникати, вказати їх в документації хворого та сповістити сімейного лікаря.

Лікування

Профілактика медикаментозної алергії ділиться на заходи загального порядку та індивідуальні. Заходи загального порядку включають боротьбу з поліпрагмазією, зміна порядку роботи аптечних установ, підвищення якості медикаментозних препаратів, що випускаються або продаються, відпрацювання в установах охорони здоров'я методів раннього виявлення і профілактики медикаментозної алергії, ретельний облік медикаментозних засобів, заборона їх використання як консервантів, проведення роз'яснювальної роботи серед населення.

Індивідуальні заходи профілактики медикаментозної алергії повинні здійснюватися безпосередньо особами, які приймають препарати.

Хворі повинні уявляти собі всю небезпеку ліків і дотримуватися певних заходів попередження ускладнень фармакотерапії. У цьому їм повинні допомагати медпрацівники.

Загальні принципи терапії медикаментозної алергії

Легкі випадки медикаментозної алергії лікують амбулаторно. Лікування перш за все базується на швидкій елімінації алергену. У сумнівних випадках необхідно відмінити всі лікувальні засоби. Проте навіть після припинення контакту з алергеном клінічні прояви можуть зберігатися ще від декількох днів до декількох тижнів.

Для посилення зв'язування ліків і швидшої елімінації їх з організму застосовують комплексоутворюючі сполуки (унітіол для солей тяжких металів), ентеросорбенти (ентеросгель, поліфіпан).

При життєвій необхідності застосовують саме цей препарат (інсулін, сироватки та ін.), його вводять по методу Безредка під прикриттям глюкокортикоїдів і антигістамінних засобів. Якщо алергічні прояви зберігаються після переведення хворого на людський генноінженерний інсулін, а також за наявності реакцій на сироватки, проводиться прискорена специфічна гіпосенсибілізація. В цьому випадку кожен наступну ін'єкцію більшої дози препарату роблять через короткі проміжки часу (90 - 120 хвил) аж до досягнення терапевтичної дози.

Принципи терапії медикаментозної алергії III-IV ступеня тяжкості

Хворим рекомендується неспецифічна гіпоалергенна дієта - стіл протертий (1а) або парентеральне харчування.

Препарати глюкокортикостероїдів: парентеральне введення, доза індивідуальна від 4 до 32 мг дексаметазону або 30 - 150 мг преднізолону, 100 - 200 мг медролу на добу, виходячи з мінімально необхідної, особливо при III-IV ступені тяжкості, з поступовим зниженням при стабілізації стану до повної відміни.

Всім хворим з медикаментозною алергією показана інтенсивна трансфузійна терапія, направлена на дезінтоксикацію і виведення причинно-значущого алергену-медикаменту. Добовий об'єм трансфузійної терапії у хворих з медикаментозною алергією III-IV ступеню тяжкості може досягати 6000-8000 мл на добу під контролем центральної гемодинаміки, діурезу.

При цьому використовують: розчини електролітів; плазмозамінні розчини; сольові розчини.

Замісна терапія - переливання свіжої донорської крові у хворих з III-IV ступенем тяжкості при розвитку лейкопенії і агранулоцитозу.

Симптоматична терапія: антигістамінні препарати; антикоагулянти; дезагреганти; діуретичні препарати; вазопресорні аміни (при порушенні гемодинаміки); анальгетичні препарати (строго за показаннями); інгібітори протеаз; серцеві глікозиди; седативні препарати.

Додаткові методи детоксикації можуть бути використані при стабільній гемодинаміці і адекватній замісній терапії: лікувальний плазмаферез; гемосорбція; гемодіаліз.

Антибактеріальна терапія - антибіотики широкого спектру дії з урахуванням фармакологічного анамнезу і результатів бактеріологічного дослідження. Категорично заборонено використання антибіотиків ряду пеніциліну і їх похідних. При необхідності призначають інші антимікробні та протигрибкові препарати.

Корекція дисбактеріозу (еубіотики у поєднанні з ферментними препаратами).

Як приклад медикаментозної алергії (Приклад 20) приводимо історію хвороби хворого Р., 18 років, що знаходився на лікуванні в алергологічному відділенні з діагнозом: Медикаментозна алергія: гостра кропив'янка, набряк Квінке в ділянці обличчя з починаючимся набряком гортані.

Приклад 20. Студент Р., 18 років, у зв'язку з головним болем вранці прийняв 1 пігулку парацетамола. Ввечорі у нього з'явилися висипання на шкірі тулуба і кінцівок уртикарного характеру, локальний набряк вік, набряк верхньої губи, охриплість голосу і виражене затруднене дихання. АТ 120/80 мм рт ст., пульс 80 уд/хв.

Реакція імунолейкоцитолізу: парацетамол – 25%; аналгін – 5%; аспірин – 8%.

Реакція вважається позитивною при лейкоцитолізі більше 10%.

Нефелометрія мікропреципітації сироватки по Уан'є: парацетамол – підвищення оптичної щільності; аналгін та аспірин – без змін.

Прямий тест дегрануляції базофілів: парацетамол – 15%; аналгін – 10%; аспірин – 12% зменшення забарвлених базофілів.

Реакція вважається позитивною, якщо число забарвлених клітин в опиті зменшувалося на 30% і більш.

Заключення реакції імунолейкоцитоліза позитивна по відношенню до парацетамолу, що свідчить про пошкодження лейкоцитів під впливом алергену (парацетамол).

Заключення нефелометрії мікропреципітації сироватки по Уан'є позитивна по відношенню до парацетамолу. Підвищення оптичної щільності сироватки в присутності парацетамолу свідчить про наявність IgG-антитіл до гаптену (парацетамолу) в сироватці крові.

Заключення прямого тесту дегрануляції базофілів в присутності парацетамолу, аналгіну та аспірину не виявив зменшення забарвлених базофі-

лів, що свідчить про відсутність специфічних IgE до цих ліків у сироватці. Тест негативний.

Діагноз: Медикаментозна алергія: гостра кропив'янка, набряк Квінке в ділянці обличчя з починаючимся набряком гортані.

Лікування: дексаметазон 8 мг в/в, фуросемід 60 мг в/в, реосорбілакт 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно через день, преднізолон 20 мг/дб., тавегіл 1% 2 мл в/м, дезлоратадин 5 мг всередину.

Профілактика медикаментозної алергії

Необхідно враховувати наступні положення при призначенні препаратів:

- Недопустима поліпрагмазія.
- У хворих з алергічними реакціями на ліки в анамнезі слід уникати парентерального і особливо внутрішньовенного введення медикаментозних засобів.
- Обережне застосування пролонгованих препаратів типу біциліну.
- Важливо з'ясувати, чи страждає хворий або його родичі яким-небудь алергічним захворюванням. Наявність у хворого бронхіальної астми, полінозу, алергічного риніту, кропив'янки та інших алергічних захворювань є протипоказанням для призначення препаратів з вираженими алергенними властивостями, наприклад пеніциліну.
- Якщо хворий страждає на яке-небудь грибкове захворювання шкіри (епідермофітія, трихофітія), не слід призначати йому пеніцилін, оскільки у 7-8% хворих при цьому розвиваються гострі алергічні реакції при першому введенні пеніциліну.
- Відмова від прийому антибіотиків з профілактичною метою.
- Уникати призначення полікомпонентних препаратів.

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

Анафілактичний шок — гостра генералізована алергічна реакція негайного (анафілактичного) типу, яка виникає при повторному введенні в організм алергену, внаслідок чого виділяються медіатори, що викликають порушення діяльності життєво важливих органів і систем.

Етіологія. Основні етіологічні чинники анафілактичного шоку — інсектна, медикаментозна, харчова алергія, помилки при проведенні специфічної імунотерапії. Основна причина анафілактичного шоку — контакт високочутливого організму із специфічними антигенами і алергенами.

Патогенез шоку. Основою анафілактичного шоку є алергічна реакція негайного типу, що розвивається у високосенсибілізованому організмі. Тому здатність до розвитку шоків формуються в період сенсибілізації, коли під впливом контакту з алергеном утворюються реактивні антитіла класу IgE. Зв'язуючись своїми Fcε-фрагментами з опасистими клітинами і базофілами, вони роблять їх сенсибілізованими до алергену. Під впливом повторного контакту алергену з антитілами IgE, зв'язаними базофілами і опасистими клітинами, останні дегранулюють. З гранулами виділяються медіатори: гістамін, лейкотрієни, калікреїн та інші. У типових випадках анафілактичний шок протікає як негайна реакція I (анафілактичного) типу. Медіатори змінюють функції систем і органів: серцево-судинної, дихальної, нервової, ендокринної, шкіри, що створює генералізовану клінічну картину. Це обумовлено залученням до алергічної реакції більшості опасистих клітин різної локалізації і базофілів крові.

Слід зазначити, що в генезі анафілактичного шоку можуть брати участь і антитіла класу IgG, одні субкласи яких (IgG4), подібно IgE, «озброюють» базофіли і опасисті клітини для взаємодії з алергеном, а інші утворюють з ним імунні комплекси, що активують комплемент, тобто що запускають негайну реакцію III типу. Ця реакція, мабуть, зустрічається при варіантах анафілактичного шоку, що відносно поволі розвиваються (20 хвил. — 1 год.).

Медіатори, що утворюються в результаті активації комплементу, перш за все C3a, C5a-анафілатоксини, істотно кількісно і якісно доповнюють ті, які виділяються в процесі дегрануляції опасистих клітин і базофілів. Зокрема, анафілатоксини стимулюють звільнення гістаміну з опасистих клітин. При активації імунними комплексами комплементу може активуватися і чинник Хагемана (XII чинник згортаючої системи крові), який переводить плазміноген в плазмін. Останній викликає фібриноліз і розщеплює активний чинник Хагемана, фрагменти якого переводять калікреїноген в калікреїн (кініногенін), що служить джерелом утворення кінінів, зокрема брадикініну. Виділенням і утворенням різних медіаторів закінчується патохімічна стадія анафілактичної реакції. Ефекти, що індукуються цими медіаторами, багатогранні і обумовлені їх властивістю підсилювати судинну проникність, викликати скорочення гладкої мускулатури бронхів і судин, інтенсивну секрецію слизу та інші ефекти.

Найважливішою ланкою патогенезу шоку є гемодинамічні порушення. Вони виникають під впливом медіаторів алергії, що викликають підвищення проникності і втрату тону судинного русла. В результаті порушення проникності спостерігається втрата рідини з

кров'яного русла, зменшується об'єм циркулюючої крові. У зв'язку з втратою тонусу знижується периферичний опір судин, а місткість крові у венозному руслі збільшується. Наявний об'єм крові стає малим по відношенню до ємкості судинного русла. Скупчення крові в капілярах і венах, з одного боку, і втрата плазми із-за підвищення проникності судин — з іншого, створюють гострий відносний дефіцит об'єму циркулюючої крові. Внаслідок цього знижується ударний об'єм серця і різко падає фракція викиду, розвивається судинний колапс. Спочатку організм реагує на це збудженням симпатичної нервової системи і викидом катехоламінів (адреналіну і норадреналіну), що збільшує частоту серцевих скорочень (через β 1-адренорецептори) і периферичний опір (через α 1-адренорецептори) при легких формах шоку. Тому можлива часткова місцева вазоконстрикція артеріол і венул, що залежить від ступеня експресії α 1,2-адренорецепторів. Проте навіть при середнетяжких формах шоку цієї компенсаторної реакції буває недостатньо.

Порушення мікроциркуляції при шоку — важливий елемент його патогенезу. Унаслідок зменшення капілярного кровотоку знижуються доставка кисню і енергетичних субстратів, а також виведення кінцевих продуктів обміну. Розвивається порушення обміну речовин в тканинах, основна ознака якого — поява метаболічного ацидозу, що виникає на фоні гіпоксії і анаеробного окислення. Виражений ацидоз веде до порушення рівноваги судинного тонусу артеріол і вен, а, кінець кінцем, до підвищення згортuvanості крові, що протікає через них (гіперкоагуляції). Проте на початковому етапі шоку завдяки виділенню гепарину опасистими клітинами згортання крові сповільнюється.

Клінічна картина

Для *легкого перебігу* анафілактичного шоку характерний короткий продромальний період (від декількох хвилин до години), коли з'являються його передвісники: шкірне свербіння, висипання на шкірі у вигляді кропив'янки (уртикарні висипання), еритематозних, петехіальних і папульозних елементів, гіперемія шкіри, відчуття жару і печіння, закладеність носа, спастичний кашель тощо. Хворі пред'являють скарги на слабкість, запаморочення, нудоту, тяжкість і болі у голові, серце, у животі, за грудиною, у поясниці, утруднене дихання. Відмічаються блідість або ж гіперемія шкіри обличчя, ціаноз губ, збудження, а потім млявість, депресія, загальмованість. Спостерігаються бронхоспазм, задишка, сухі свистячі хрипи, переймоподібні болі у животі, блювота; рідко мимовільна дефекація і сечовипускання. Тони серця глухі, тахікардія до 100-120 уд./хвил. Систолічний АТ не нижче 100 мм рт. ст.

Проте частіше клінічна картина включає не всі, а лише деякі з перерахованих вище симптомів.

У разі *середньотяжкого перебігу* анафілактичного шоку продромальний період коротшає до 30 хвилин, можуть відмічатися такі передвісники, як загальна слабкість, відчуття страху, гіперемія обличчя, відчуття жару у всьому тілі, брак повітря, погіршення зору, шум у голові і вухах, оніміння пальців, язика, губ. З'являється біль різної локалізації у серці, животі, м'язах, суглобах, поясниці; відчуття стискання і розпирання грудної клітини, кашель, задуха; можуть бути нудота, блювота, пронос (у тому числі і кривавий), іноді кров'яні виділення з піхви внаслідок скорочення м'язів матки, мимовільні сечовипускання і дефекація за рахунок спастичного скорочення гладких м'язів сечового міхура і кишечника, іноді картина кишкової непрохідності. Серцевий викид зменшується, про що свідчить пульс малого наповнення; тахікардія — 120 - 150 уд./хвил., зрідка буває брадикардія; тони серця приглушені або глухі, може бути аритмія. У легенях вислуховуються сухі свистячі хрипи. Відмічається олігурія як наслідок зниження ниркового кровотоку. З розвитком шоку сечовиділення припиняється. У хворого з'являються нудота, блювота, пітливість, здуття живота і діарея.

При *тяжких і блискавичних випадках* анафілактичного шоку хворий встигає, і те не завжди, крикнути: «Мені погано!» або застогнати і тут же непритомніє. Шкірні покриви стають блідими, місцями ціаноз (особливо на грудях, руках, губах), піна у рота. Лоб покривається холодним липким потім. Зіниці розширені, шийні вени набряклі. Дихання шумне, аритмічне, у разі набряку гортані — свистяче, стридорозне. Якщо бронхоспазм різкий, дихальні шуми відсутні і при аускультатції спостерігається картина «німої» легені. Відмічаються тонічні і клонічні судоми, дефекація і сечовипускання. Розвиваються судинний колапс, коматозний стан.

Наявність провідного клінічного синдрому в картині анафілактичного шоку дозволяє виділити чотири його варіанти.

Гемодинамічний варіант анафілактичного шоку характеризується переважанням симптомів порушення серцево-судинної діяльності: сильні болі у ділянці серця, значне зниження АТ, глухість тонів серця, слабкість пульсу або його зникнення, порушення ритму серця. Спостерігається спазм периферичних судин (блідість) або їх розширення (генералізована «палаюча гіперемія»), дисфункція мікроциркуляції (мармуровість шкірних покривів, ціаноз). Ознаки порушень функції зовнішнього дихання і ЦНС виражені відносно слабкіше, головний синдром — це серцево-судинна недостатність, що служить підставою для розвитку інших ускладнень.

При *абдомінальному варіанті* анафілактичного шоку розвивається картина «гострого живота» з болями в епігастральній ділянці і симптомами подразнення очеревини, що симулює перфорацію виразки або кишкову непрохідність. Нерідко виникають здуття живота, блювота, мимовільна дефекація і сечовипускання, кишкові кровотечі, різкі болі у ділянці придатків матки і кров'яні виділення з піхви. Артеріальний тиск знижується трохи, бронхоспазм відсутній, може бути неглибоке порушення свідомості.

Церебральному варіанту анафілактичного шоку властиві зміни з боку ЦНС: головний біль, нудота, гіперестезія, психомоторне збудження, непритомність, судоми. Іноді шок нагадує епілептичний статус з подальшою зупинкою дихання і серця. Можуть розвиватися порушення мозкового кровообігу, що супроводжуються різкою втратою свідомості, ригідністю потиличних м'язів.

Асфіктичний варіант анафілактичного шоку виявляється гострою дихальною недостатністю. Тяжкість стану обумовлена набряком слизової оболонки гортані і частковою або повною obturaцією її просвіту, різким бронхоспазмом аж до повної непрохідності бронхіол, інтерстиціальним або альвеолярним набряком легені. У ранній період шоку при сприятливому розвитку цього варіанту порушень гемодинаміки і функцій ЦНС не спостерігається, але вони приєднуються при більш затяжному і тяжкому його перебігу. У ряді випадків асфіктичний варіант доводиться диференціювати з астматичним нападом і статусом. Викликає асфіктичний варіант АШ, як правило, алерген, що надійшов інгаляційно.

Класифікація анафілактичного шоку (МКХ-10)

1. Анафілактичний шок в результаті несприятливої реакції на правильно введену і відповідно призначену медичну речовину (Т88.6).
2. Анафілактичний шок на введення сироватки (Т80.5).
3. Анафілактичний шок неуточнений (Т78.2).
4. Анафілактичний шок, обумовлений патологічною реакцією на вживання їжі (Т78.0).

Класифікація медикаментозного анафілактичного шоку (А. С.Лопатін, 1993 р.)

Виділяються клінічна форма і тип перебігу медикаментозного анафілактичного шоку.

І. Клінічні форми: 1) типова форма; 2) атипові форми: асфіктичний; гемодинамічний, або колаптоїдний; абдомінальний; церебральний.

II. Тип перебігу: 1) гострий доброякісний; 2) гострий злоякісний; 3) затяжний; 4) рецидивуючий; 5) абортивний.

Лікування анафілактичного шоку

При анафілактичному шоку потрібна термінова допомога, оскільки хвилини і навіть секунди зволікання і розгубленості лікаря можуть привести до смерті хворого.

Лікувальні заходи до надходження хворого у відділення реанімації та інтенсивної терапії

Хворого необхідно покласти, повернути голову обличчям набік, висунути нижню щелепу, зафіксувати язик.

Якщо анафілактичний шок виник у результаті введення медикаменту або іншого алергену в кінцівку, накласти палять проксимально від місця їх введення на 20-30 хвил. або обколоти місце введення препарату 0,18% розчином адреналіну або норадреналіну в дозі 0,3 - 0,5 мл з 4—5 мл фізіологічного розчину.

Якщо анафілактичний шок виник внаслідок жалення комахою, необхідно виїняти жало і негайно ввести 0,5 - 1 мл 0,18 % розчину адреналіну гідрохлорида. Краще вводити його внутрішньовенно (якщо вену знайти складно, то можна вводити внутрішньом'язово або підшкірно, після чого необхідно повторювати ці ін'єкції в дозах 0,25—0,5 мл кожні 10—15 хвил., під контролем АТ).

Підшкірно вводиться 0,18% розчин адреналіну в дозі 0,1 - 0,5 мл (при необхідності повторити введення через 20 - 40 хв. під контролем рівня АТ). При нестабільній гемодинаміці з безпосередньою загрозою для життя можливо внутрішньовенне введення адреналіну. При цьому 1 мл 0,18% розчину адреналіну розчиняється у 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводиться з початковою швидкістю 1 мкг/хвил. (1 мл у хвил.). При необхідності швидкість введення може бути збільшена до 2-10 мкг/хвил. Внутрішньовенне введення адреналіну проводиться під контролем АТ.

Введення глюкокортикостероїдів внутрішньовенно - преднізолон (1 - 2 мг/кг), дексметазон (0,2 - 0,4 мг/кг) кожні 6 годин.

Окрім цього доцільно «наповнювати» хворого полійонними розчинами. Використовують 0,9% розчин натрію хлориду (500 - 1000 мл), 5% розчин глюкози (1000 - 4000 мл), 5% розчин альбуміну (500 - 1000 мл).

Лікувальні заходи у відділенні реанімації та інтенсивної терапії

Провести венепункцію/венесекцію і почати в/в введення препаратів:

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

- дофамін 5 мл 0,5% розчину (25 мг) на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно, швидкість та тривалість введення визначається гемодинамічними показниками. Можливе введення пресорних амінів підшкірно (адреналін по 0,2 – 0,4 мл 0,1% розчину) з інтервалами 5 - 10 хвил. 2 – 4 рази.
- глюкокортикостероїди (гідрокортизон 125 - 250 мг в/в краплинно, преднізолон 90 - 120, дексаметазон 8 - 32 мг в/в струменево, розділивши вказані дози на 2—3 введення, або краплинно;
- плазмозамінні препарати: фізіологічний розчин (0,5 - 1 л), 5% розчин глюкози (1 - 4 л), 5% розчин альбуміну (0,5 - 1 л), 5% розчин натрію бікарбонату (0,1 - 0,2 л), реополіглюкін (0,5 л) вводять в/в краплинно із швидкістю 1 л на годину;
- при систолічному артеріальному тиску вище 90 мм рт. ст., якщо хворий в свідомості, можуть бути в/в введені антигістамінні препарати (хлоропірамін (супрастин) 2 мл 2% розчину або клемастин (тавегіл) по 2 мл 0,1 % р-ра, потім їх вводять підшкірно, у тяжких випадках кожні 3 - 4 години;
- при виникненні бронхообструктивного синдрому - амінофілін (еуфілін) 10 мл 2,4% розчину в/в на фізіологічному розчині;
- при розвитку гострої серцевої недостатності вводять строфантин 1 мл 0,05% розчину в/в або коргліккон 1 мл 0,06% в/в.

Реанімація при у край тяжких станах або клінічній смерті. За допомогою електровідсмоктування видаляють з дихальних шляхів зайвий секрет, налагоджують подачу через маску 100% кисню із швидкістю 6 - 8 л за хвилину.

Проводять корекцію кислотно-лужного стану. Для ліквідації метаболічного ацидозу вводиться краплинно внутрішньовенно 4 % розчин натрію бікарбонату (150 - 200 мл).

Здійснюють терапію гострої дихальної недостатності; при необхідності переводять хворого на штучну вентиляцію легенів.

У разі тяжкого стану рекомендується внутрішньосерцеве введення 0,5 мл 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду, можливо також парентеральне введення 2 мл кордіаміну або 10% розчину кофеїну бензоату.

Слід завжди пам'ятати, що ліквідація гострих проявів анафілактичного шоку ще не означає сприятливого завершення цього патологічного процесу. Лише через 5 - 7 днів після гострої реакції прогноз для хворого може вважатися сприятливим. Тому антигістамінні препарати II і III поколінь надалі призначають всередину на 10 - 21 день. Глюкокортикостероїди парентерально і всередину абсолютно показані у всіх випадках АШ впродовж 4 - 6 днів. У разі набряку легенів дози

глюкокортикостероїдів слід підвищити. Діуретики показані після нормалізації артеріального тиску.

З метою нейтралізації і інгібування в крові медіаторів алергічної реакції корисним може бути проведення плазмаферезу, ентеросорбції.

Один з варіантів лікування анафілаксії представлений в табл. 6. Перелік медикаментів і устаткування для лікування анафілактичного шоку.

Тривалість стаціонарного лікування складає 3 - 5 діб. Вимоги до результатів лікування - повне одужання або відновлення працездатності.

Таблиця 6.

Схема лікування анафілаксії (Paul L., Matino, 1998)

Етапи лікування	Дози
<i>Початкова терапія</i>	
Адреналіну гідрохлорид	Початкова доза: внутрішньовенно 3 - 5 мл (1:10000 або 0,1 мг/мл). Доза, що підтримує: 2 - 4 мг/кг/г
Гідрокортизону гемісукцинат	100-200 мг внутрішньовенно кожні 4 - 6 год.
5% розчин альбуміну	250 мл
<i>Подальша терапія</i>	
Еуфілін	Початкова доза: внутрішньовенно 6 мг/кг через 20 хвил. Підтримуюча: 0,5 мг/кг.
Димедрол чи хлоропірамін	25-50 мг внутрішньовенно кожні 4 - 6 год.

Як приклад медикаментозної алергії (Приклад 21) приводимо історію хвороби хворого В., 21 років, що знаходився на лікуванні в алергологічному відділенні з діагнозом: Медикаментозна алергія. Анафілактичний шок, перебіг середньої важкості.

Приклад 21. При видаленні зуба в стоматологічному кабінеті після введення лідокаїну у хворого В., 21 років, з'явилися такі симптоми: різка блідість шкіри, ціаноз, холодний липкий піт, зтруднене дихання з сухими свистячими хрипами, запаморочення, АТ= 60/20 мм рт. ст.

Поставте діагноз, призначте лікування. Вкажіть методи діагностики медикаментозної алергії.

Діагноз: Медикаментозна алергія. Анафілактичний шок, перебіг середньої важкості.

Лікування: адреналін 0,18% 0,5 мл п/ш; преднізолон 90 мг в/м, реополіглюкін 400 мл в/в краплинно. Якщо рівень АТ не нормалізувався адреналін 0,18% 1 мл на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно або дофамін 5 мл 0,5% розчину (25 мг) на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно, швидкість та тривалість введення визначається гемодинамічними показниками; преднізолон 120 - 180 мг на 200 мл 0,9%

фізіологічного розчину в/в краплинно, 400 – 800 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно.

З метою попередження виникнення алергічної реакції при проведенні місцевої анестезії у майбутньому показане проведення діагностики медикаментозної алергії:

I етап - діагностика *in vitro*, при якій за допомогою реакцій імунолейкоцитолізу, нефелометрії мікропреципітації сироватки по Уан'є, прямого тесту дегрануляції базофілів у присутності декількох анестетиків визначають наявність сенсibilізації хворого до них. Анестетик до якого сенсibilізація не знайдена відбирається для наступного етапу.

II етап – діагностика *in vivo*, при якій проводять шкірні проби з медикаментозним препаратом: краплинна, скарифікаційна (чи прік-тест) та внутрішкіряна. В разі негативного результату тестів анестетик вважається безпечним для хворого.

СИРОВАТКОВА ХВОРОБА

Сироваткова хвороба - алергічне захворювання, що викликається введенням сироваток або препаратів з них, вакцин, плазми, що характеризується переважно запальними пошкодженнями судин і сполучної тканини.

Причиною виникнення сироваткової хвороби є введення в організм людини гетерологічних або гомологічних білкових препаратів.

Гетерологічними препаратами є антитоксичні сироватки (проти правця, сказу, дифтерії, ботулізму, газової гангрени, стафілококової інфекції, отрути змій), антилімфоцитарні сироватки, приготовані з крові гіперімунізованих тварин (в більшості випадків - коней). Білки цих сироваток і є антигенами, що викликають розвиток сироваткової хвороби.

Гомологічними білковими препаратами є цілісна плазма крові або її фракції - сироватковий альбумін, нормальний або специфічний (антистафілококовий, протидифтерійний) гама-глобулін, що приготовані з крові гіперімунізованих людей. Алергенність гомологічних препаратів набагато нижча, ніж гетерологічних, але і вони здатні викликати розвиток сироваткової хвороби та інших алергічних реакцій.

Симптоми сироваткової хвороби можуть розвиватися і при введенні деяких медикаментозних препаратів, що містять білок тваринного походження (бичачий або свинячий інсулін, АКТГ, печінкові екстракти, органопрепарати).

Має значення спосіб введення сироватки: при внутрішньовенному введенні сироваткова хвороба розвивається частіше, ніж при внутрішньом'язовому.

Сироваткова хвороба часто розвивається в період застосування нативних антитоксичних сироваток. Так, при лікуванні дифтерії сироваткова хвороба відмічалася у 20 – 85 % випадків, зростаючи при повторних введеннях сироватки до 96 %. Смертність при сироватковій хворобі низька - 1 випадок на 50000 - 100000 введень сироватки. Безпосередньою причиною її, як правило, є анафілактичний шок. Вважають, що близько 10 - 12% людей мають підвищену чутливість до білків кінської сироватки.

Патогенез

У розвитку сироваткової хвороби бере участь декілька імунних механізмів, з яких ведучим є імунокомплексний тип алергічної реакції, - ушкоджуюча дія циркулюючих імунних комплексів на стінку судин та інші види сполучної тканини. Участь декількох імунних механізмів пов'язана з тим, що на введення сироватки йде утворення антитіл, що відносяться до різних класів імуноглобулінів. Антитіла, що преципітують, беруть участь в утворенні імунних комплексів, реакції приводять до включення алергічної реакції негайного типу, що робить свій внесок до підвищення проникності судин. Через 3 - 7 діб після появи антитіл імунні комплекси віддаляються нирками, антиген елімінується з організму і хворий видужує. У крові продовжують циркулювати вільні антитіла, титри яких поступово знижуються.

Зазвичай після першого введення сироватки і тим більше алогенного гама-глобуліну не завжди складаються умови, необхідні для розвитку сироваткової хвороби. Проте, при повторних введеннях ці умови створюються.

Патологічні зміни характеризуються ураженням дрібних судин шкіри і внутрішніх органів (серця, нирок, підшлункової залози тощо), порушенням мікроциркуляції в них (стаз, тромбози, геморагії). Частим проявом сироваткової хвороби буває міокардит, артрит, нефрит.

Клінічна картина

При первинному введенні сироватки несенсибілізованій особі розвитку гострої реакції передують інкубаційний період тривалістю 7 - 14 діб від моменту ін'єкції. У продромальному періоді можна спостерігати «малу симптоматику»: гіперемію і гіперестезію шкірних покривів, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, невеликі висипання навколо місця ін'єкції.

Гострий період захворювання починається з підвищення температури тіла від субфебрильних цифр (що спостерігається частіше) до 39 - 40°C. Хворі відзначають болі в суглобах, скутість у них. Надалі з'являється

висип, найчастіше рясний уртикарний, що сильно зудить. Висип може носити еритематозний характер (коре- або скарлатиноподібний), папульозний, папуловезикулярний, в окремих випадках має геморагічний характер (прояв алергічного васкуліту). При появі висипу температура знижується. набряк шкіри і висипання спочатку найчастіше виникають в місці введення сироватки, потім висип розповсюджується по всьому тілу. Одночасно з виникненням висипу посилюються суглобові прояви (артралгії і артрити): болісність в суглобах, скутість рухів, з'являється припухлість суглобів. Найчастіше вражаються колінні, ліктьові, гомілковостопні і променезап'ясткові суглоби.

Поява висипу супроводжується розладом гемодинаміки, нерідко появою набряків, локалізованими на обличчі. Лімфаденопатія є одним з характерних проявів сироваткової хвороби - услід за регіонарним лімфаденітом розвивається поліаденіт; лімфатичні вузли збільшуються у розмірі незначно, не спаяні зі шкірою і між собою, м'якої консистенції, слабоболісні при пальпації. Може відмічатися також збільшення селезінки. При сироватковій хворобі у процес, як правило, залучається серцево-судинна система, розвивається гострий міокардит. Хворі скаржаться на слабкість, задишку, серцебиття, болі у ділянці серця. Відмічається зниження АТ, тахікардія, аускультативно - приглушення серцевих тонів, зміни ЕКГ.

При тяжкому перебігу захворювання до патологічного процесу можуть залучатися травний тракт (з'являються нудота, блювота, діарея), нирки (осередковий або дифузний гломерулонефрит), легені (емфізема легенів, летючий еозинофільний інфільтрат, набряк легенів), печінка (гострий реактивний гепатит). Ураження з боку нервової системи виявляються перш за все у вигляді невриту і поліневриту, полірадикулонейропатії та дуже рідко у вигляді менінго-енцефаліту.

З боку крові у продромальному періоді спостерігаються невеликий лейкоцитоз, ШОЕ не змінена, на висоті захворювання - лейкопенія з відносним лімфоцитозом, незначне підвищення ШОЕ, тромбоцитопенія, у деяких випадках відмічена гіпоглікемія.

Гострий період сироваткової хвороби при легкій і середній тяжкості перебігу триває зазвичай 5 - 7 діб; розвинуті зміни носять оборотний характер. При тяжкому перебігу захворювання процес зазвичай припиняється через 2 - 3 тижні, проте сироваткова хвороба може набувати рецидивуючого характеру із загальною тривалістю до декількох місяців.

Картина сироваткової хвороби при повторних введеннях сироватки залежить від терміну, що пройшов після першого введення, що пов'язане з виглядом і титрами антитіл, що утворилися на перше введення сиро-

ватки. При інтервалі 2 - 4 тижні реакції, як місцева у вигляді набряку, запалення за типом феномена Артюса, так і загальна (лихоманка, висип, артралгія, іноді анафілактичний шок), розвиваються майже негайно після введення сироватки і перебігають досить бурхливо. Із збільшенням тривалості інтервалу між введеннями сироватки інтенсивність безпосередньої реакції (реагіновий компонент) знижується або зникає.

Анафілактична форма сироваткової хвороби частіше виникає при повторному внутрішньовенному введенні сироватки, причому під час ін'єкції або відразу після неї. Клінічно вона виявляється раптовим приголомшенням хворого, падінням кров'яного тиску і підвищенням температури тіла, прогресуючим погіршенням стану хворого.

Ускладнення при сироватковій хворобі: поліневрити, синовіти, дифузне ураження сполучної тканини, некроз шкіри і підшкірної клітковини у місці ін'єкції сироватки, міокардит, гепатит, гломерулонефрит, енцефаліт, анафілактичний шок.

Класифікація сироваткової хвороби (МКХ 10-го перегляду)

1. Анафілактичний шок на введення сироватки (Т80.5).
2. Кропив'янка (Т50.) обумовлена сироваткою (Т80.6)

Диференційний діагноз

Диференційну діагностику сироваткової хвороби, що перебігає з рясними шкірними висипаннями, необхідно проводити з інфекційними захворюваннями (кір, краснуха, скарлатина, інфекційний мононуклеоз), сепсисом, ревматичною пурпурою, дерматитом. Висипи у вторинному періоді сифілісу можуть супроводжуватися поліаденітом, але висип при сифілісі не зудить. Вирішальними при постановці діагнозу сифілісу є специфічні серологічні реакції.

Лікування

Лікування сироваткової хвороби залежить від форми її прояву. При розвитку тяжкої загальної реакції негайного типу - анафілактичного шоку - припинення реакції проводиться як при анафілактичному шоку будь-якої іншої етіології.

При легкій формі сироваткової хвороби призначають невеликі дози глюкокортикоїдів парентерально і всередину коротким курсом (7 - 10 днів), антигістамінні препарати. Для зменшення шкірного свербіння рекомендуються теплі ванни і обтирання 5% ментоловим спиртом або розведеним столовим оцтом.

При середній тяжкості і тяжкій формах сироваткової хвороби рекомендується проводити патогенетичне лікування середніми дозами глюко-

кортикостероїдів, в/в і всередину курсом 14 - 21 днів, антигістамінними препаратами (клемастин - парентерально, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин або фексофенадин - всередину), антикоагулянтами (гепарін) в стаціонарних умовах під контролем згортваності крові (збільшення часу згортання крові не більш, ніж у 2 рази), проводять дезінтоксикаційну терапію (фізіологічний розчин, 5% розчин глюкози, реосорбілакт, неогемодез, реамбірін в/в краплинно, 1 - 2 л на добу).

При виражених артралгіях призначають нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, мелоксикам, целикоксиб).

При ураженні внутрішніх органів (міокардит, гломерулонефрит, гепатит) призначають глюкокортикоїди за убуваючою схемою (преднізолон: 30 - 40 мг на добу - 7 днів, потім дозу знижують кожні 5 дні на 5 мг, відмінюючи кожного разу вечірній прийом препарату; полькортолон 24 - 32 мг на добу - 7 днів, потім дозу знижують кожні 5 днів на 4 мг на добу аналогічним чином).

Виражені набряки вимагають прийому сечогінних засобів: лазикс 60 - 80 - 120 мг в добу внутрішньовенно через день, потім фуросемід в тій же дозі до припинення набряків.

Препарати калію з метою нормалізації іонного складу організму на тлі терапії діуретиками і кортикостероїдами: аспаркам по 5 - 10 мл внутрішньовенно або по 1,5 - 3 г на добу всередину після їжі. Іншу симптоматичну терапію проводять за показаннями.

Прогноз при сироватковій хворобі, як правило, сприятливий. Небезпеку для життя представляє анафілактичний шок. Госпіталізації також вимагають хворі сироватковою хворобою середнього і тяжкого ступеня, з розвинутими ускладненнями.

Як приклад сироваткової хвороби (Приклад 22) приводимо історію хвороби хворого З., 26 років, що знаходився на лікуванні в алергологічному відділенні з діагнозом: Сироваткова хвороба, перебіг середньої важкості.

Приклад 22. Хворому, 37 років, після глибокої подряпини передпліччя, брудною металеву лозиною було введено 3 мл протиправцевої сироватки. Через 8 діб у нього підвищилася температура тіла до 37,9°C, виник уртикарний висип на шкірі тулуба і кінцівок, свербіння шкіри, збільшилися лімфатичні вузли, з'явилися болі в суглобах. АТ 100\60 мм рт. ст.

Діагноз: Сироваткова хвороба.

Лікування: адреналін 0,1% 1 мл на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно однократно, преднізолон 90 мг на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину в/в краплинно, преднізолон 20 мг/дб., ε-амінокапронова кислота 5% 200 мл в/в краплинно, тавегіл 1% 2 мл в/м, дезлоратадин 5 мг всередину. В подальшому хворому протипоказане введення протиправцевої сироватки та будь-яких інших сироваток.

Профілактика сироваткової хвороби

1. Введення лікувальних сироваток за строгими показаннями; переважна заміна їх, де це можливо, гама-глобуліном людини.
2. Для виявлення підвищеної чутливості до сироватки провести попереднє тестування і подальше поетапне введення препарату по методу Безредка. Проводять внутрішньошкірну пробу з 0,02 мл сироватки у розведенні 1:100 (ампула маркована червоним кольором); пробу враховують через 30 хвил. Особам з позитивною шкірною пробою (діаметр набряку і гіперемії у місці введення 1 см і більш), введення сироватки протипоказане. Особам з негативною шкірною пробою вводять підшкірно 0,1 мл нерозведеної сироватки і за відсутності реакції через 30 хвилин решту дози. Завжди наготові слід мати шприц з адреналіном.

СИНДРОМ СТВЕНСА-ДЖОНСОНА

Синдром Стівенса – Джонсона є тяжкою системною алергічною реакцією уповільненого типу, що супроводжується інтоксикацією, ураженням шкіри і слизових оболонок. Синдром Стівенса – Джонсона є проміжною формою між багатоморфною ексудативною еритемою і синдромом Лайелла. Синдром Стівенса – Джонсона був описаний в 1922 р. Нebra і соавт. Захворюваність синдромом Стівенса – Джонсона складає 0,1-0,3 на 100 тис. населення.

Етіологія і патогенез

Існують дві етіологічні форми синдрому Стівенса – Джонсона: «мала» форма синдрому Стівенса – Джонсона, обумовлена вірусною (герпес, грип, гепатит і ін.), микоплазменною інфекцією, в-гемолитическим стрептококом групи А, мікобактеріями і «велика» форма, що виникає унаслідок застосування лікарських засобів (беталактамы, тетрациклін, сульфаниламида, НПВС, вітаміни, місцеві анестетики, вакцини). У 25 - 50% випадків причину виникнення синдрому Стівенса – Джонсона встановити не вдається – ідіопатична форма.

Гістологічно, залежно від глибини патологічного процесу в шкірі, виділяють дермальний, дермоепідермальний і епідермальний варіанти поразки.

Клінічна картина

Синдром Стівенса – Джонсона частіше зустрічається у дітей і осіб молодого віку. Захворювання починається гостро з симптомів поразки

верхніх дихальних шляхів, що часто симулює гостру респіраторну інфекцію.

Продромальний гриппоподобний період триває від 1 до 7 днів і характеризується лихоманкою, загальною слабкістю, кашлем, болем в горлі, головним болем, артралгіями на тлі вираженої інтоксикації.

Ураження шкіри і слизових оболонок розвивається стрімко, зазвичай на 4 - 6-й день захворювання. Найбільш характерними є симетричні висипання на розгинальних поверхнях кінцівок, на тильній поверхні кистей і стоп, на обличчі, статевих органах, слизових оболонках ротової порожнини і очей.

З'являються набряклі, папули рожево-червоного кольору округлої форми, діаметром від декількох міліметрів до 2-5 см, двох зони, що має: внутрішню (сірувато-синюшного кольору, іноді з міхуром в центрі, наповненим серозним або геморагічним вмістом) і зовнішню (червоного кольору), «мишеневидная висип», паління, що супроводжуються відчуттям. На губах, щоках, небі виникають розлита еритема, міхури, ерозійні ділянки, покриті жовтувато-сірим нальотом. Характерним для даного захворювання є негативний симптом Никольського. Після розтину крупних міхурів на шкірі і слизових оболонках утворюються суцільні вогнища, що кровоточать, при цьому губи і ясна стають опухлими, різко хворобливими. Період розтину міхурів і утворення ерозій триває близько тижня. Надалі зазвичай відбувається вторинне інфікування ерозій і утворення гнійно-геморагічних кірок з їх подальшим відпаданням.

Наступною стадією, яку проходять елементи висипу залежно від глибини поразки, є фаза гіперемії і/або гіпопигментації, яка триває від 2 до 3 нед. При сприятливому перебігу захворювання елементи висипу повністю вирішуються протягом 3-4 нед.

При поразці слизової оболонки ротової порожнини, статевих органів і прямої кишки із-за вираженого больового синдрому утруднена їда, а також акти сечовипускання і дефекації. При поразці очей спостерігаються блефарокон'юнктивит, іридоцикліт, які можуть привести до втрати зору.

Період висипань супроводжується високою температурою. Після припинення висипань і переходу висипу у фазу ерозій зберігається субфебрилітет. Повторне стійке підвищення температури фебрильного характеру може свідчити про масивне вторинне бактерійне інфікування і розглядається як одне зі свідчень до профілактичного призначення антибіотиків.

До несприятливих прогностичних чинників при синдромі Стівенса – Джонсона відносяться: вік пацієнта до 1-го року, швидко прогресуюча

течія, початкова площа епідермальної бульозної поразки більше 10% поверхні тіла, гіперглікемія більше 14 ммоль/л, нейтропенія, вторинне інфікування госпітальною мікрофлорою.

При поразці слизистих оболонок внутрішніх органів можуть формуватися рубцевий стеноз стравоходу, стриктури уретри у чоловіків, кератит з розвитком сліпоти.

Діагностика

Аналіз крові клінічний характеризується наявністю лейкоцитозу із зрушенням лейкоцитарної формули вліво і підвищеною СОЕ.

Посіви з шкіри і слизистих оболонок, бактеріологічне дослідження мокроти, сечі проводять неодноразово з метою контролю ступеня обсіменіння мікробною флорою.

Диференціальний діагноз проводять між синдромом Стівенса – Джонсона, багатоморфної ексудативної еритеми і синдромом Лайелла.

Для багатоморфної ексудативної еритеми не характерні поразки слизистих оболонок і виражений синдром інтоксикації. При синдромі Лайелла спостерігається більший об'єм поразки шкірних покривів (більше 50%), позитивний симптом Никольського і більш виражена інтоксикація. Дане захворювання необхідно диференціювати також із стрептококовому шоком, бульозними дерматитами.

Лікування

Необхідно відмінити всі лікарські засоби, які пацієнт отримував за 3-4 нед до захворювання і забезпечити госпіталізацію хворого в ізольовану палату, створити стерильні умови для зниження ризику госпітальних інфекцій і профілактики бактерійних ускладнень.

У гострому періоді синдрому Стівенса – Джонсона при значних труднощах при проковтуванні їжі хворі повинні отримувати парентеральне живлення сумішами клінутрен-юніор і клінутрен-оптимум залежно від віку. Решті пацієнтів рекомендується гіпоалергенна дієта.

Інфузійну терапію проводять з метою регідратації і дезинтоксикації.

Глюкокортикостероїди - преднізолон призначають в/в з розрахунку 1-2 мг/кг/сут 2 рази на день протягом 3-7 днів з подальшим переходом на пероральний прийом препарату і зниженням дози до повної відміни протягом 2-х тижнів. Призначають антигістамінні препарати (супрастин, тавегіл) в/в з подальшим переходом на пероральний прийом антигістамінних препаратів III покоління (фексофенадин, дислоратадин, левоцетиризин).

Обробку шкіри проводять 2 рази на день. За наявності ексудативного компоненту шкіру підсушують і дезинфікують сольовими розчинами,

3% розчином перекису водню, розчинами анілінових фарбників. У міру епітелізації розчини поступово можна замінювати кремами і мазями. Найчастіше з цією метою використовують мазі, що містять топічні глюкокортикостероїди: елоком, локоїд, адвантан, дермовейт. При вторинному інфікуванні застосовуються комбіновані засоби місцевої терапії: тридерм, пімафукорт. Одяг хворих повинен бути з м'якої бавовняної тканини, вільного крою. В період залишкової десквамації епідермісу рекомендується використовувати індиферентні засоби, що зволожують шкіру (гелі, креми).

При поразці слизистих оболонок очей обробку необхідно проводити 5-6 разів на добу із застосуванням очних крапель з глюкокортикостероїдами, під спостереженням офтальмолога. Обробку слизистої оболонки порожнини рота проводять після кожної їди (дезинфікуючими розчинами, фізіологічним розчином), сечостатевої системи (дезинфікуючими розчинами) – 3 - 4 рази на день і після кожного сечовипускання.

Профілактична антибактеріальна терапія призначається для запобігання бактеріємії за наявності значного об'єму ураження шкіри і слизистих оболонок, фебрильної лихоманки і ознак вторинного інфікування елементів висипу. Антибактеріальна терапія проводиться з урахуванням результатів бактеріологічного дослідження вмісту пустул, мазків із зіву і посівів сечі. Перевагу віддають цефалоспорином III і IV покоління і аміноглікозидам. Не рекомендується застосування антибіотиків беталактамів.

Протягом року після перенесеного синдрому Стівенса – Джонсона протипоказана вакцинація. З профілактичною метою після виписки із стаціонару необхідне призначення антигістамінних препаратів строком на 3 - 4 нед (фексофенадин, дислоратадин).

СИНДРОМ ЛАЙЕЛА (ТОКСИЧНИЙ ЕПІДЕРМАЛЬНИЙ НЕКРОЛІЗ)

Синдром Лайєла (гострий токсичний епідермальний некроліз) - важке токсико-алергічне, медикаментозно індуковане захворювання, загрозливе життю хворого, що характеризується інтенсивним епідермальним відшаруванням і некрозом епідермісу з утворенням обширних міхурів і ерозій на шкірі і слизистих оболонках. Захворювання вперше описав Лайелл в 1956 р. Частота - 0,3% всіх випадків медикаментозної алергії.

Етіологія і патогенез. Основна роль в розвитку синдрому Лайєла належить лікарським препаратам. Найчастіше захворювання виникає після використання сульфаніламідів, беталактамів, тетрацикліну, еритроміцину, протисудомних препаратів, протизапальних, знеболюю-

чих, протитуберкульозних засобів. Описані випадки розвитку тяжкої реакції і на застосування вітамінів і біологічно активних домішей, засобів для рентгеноконтрастування, протиправцевої сироватки і ін. У випадках, пов'язаних з прийомом медикаментів, припускають участь алергічних механізмів (III і IV типи алергічних реакцій), де препарат ймовірно грає роль гаптену, що фіксується до білків кліток шкіри.

У дітей медикаментозний генез має місце лише в небагатьох випадках, зате таку форму шкірної реакції викликають стафілококи типу 71 фагогрупи II. Крім того, у кожного п'ятого пацієнта відповідальними за цей стан можуть бути вірусні інфекції, променева терапія і щеплення.

Таким чином, синдрому Лайєла є поліетіологічним захворюванням, в розвитку якого, залежно від провідної причини, можна виділити чотири етіологічні групи:

- алергічна реакція на медикаментозне лікування, зустрічається найчастіше;
- алергічна реакція на інфекційний, переважно стафілококовий, процес, частіше наголошується в дитячому віці;
- ідіопатична реакція з невиявленою причиною розвитку;
- реакція, що розвивається в результаті комбінації інфекційного процесу з медикаментозною терапією на тлі зміненої імунологічної реактивності при безпосередній участі алергічних механізмів.

Ознаки захворювання розвиваються достатньо швидко – як правило, від прийому провокуючого препарату, до розвитку характерної поразки проходить від декількох годин до 1 тижня. В деяких випадках захворювання може розвиватися в декілька пізніші терміни. Дуже важлива роль в розвитку синдрому Лайєла належить індивідуальним властивостям організму, його підвищеній алергічній чутливості. Це є генетично зумовленою ознакою. Виявлена також часта асоціація синдрому Лайєла з антигенами HLA – A2, A29, B12, DR7. У організмі таких суб'єктів мають місце порушення процесу знешкодження шкідливих продуктів обміну речовин, внаслідок чого ліки, що потрапили в організм, приєднують до себе білок, що входить до складу поверхневого шару шкіри. На дану нову речовину і розвивається імунна відповідь. Кожа хворого як би стає одним великим алергеном. Реакції в організмі, що відбуваються при цьому, в деякій мірі можна прирівняти до реакцій, що розвиваються в результаті імунної відповіді на упродовження в організм чужорідний трансплантат. Таким «трансплантатом» в даному випадку є власна шкіра. У всіх хворих епідермальним некролізом є вказівки на алергічні реакції, що розвивалися раніше після прийому різних лікарських препаратів.

Тяжкість стану хворого з синдромом Лайєла пояснюється такими чинниками, як зневоднення організму, порушення рівноваги води, солей і мінеральних речовин, токсична поразка продуктами розпаду тканин власних органів, порушення перетворення в організмі білків, неконтрольовані процеси їх розпаду (феномен Шварцмана – Санареллі). У органах і тканинах організму накопичується велика кількість пептидів дрібних розмірів, що утворюються в процесі розпаду білкових речовин.

Клінічна картина. Синдром Лайєла найчастіше вражає дітей і молодих людей. Всі ознаки розвиваються протягом дуже короткого проміжку часу. Вже через 1–3 дні від початку захворювання стан хворого стає вкрай важким, в ці терміни може наступити навіть загибель. Раптово, без видимої на те причини, температура тіла підвищується до 39–40 °С, іноді вище. Висипання, що розвиваються потім, покривають шкіру тулуба, рук і ніг. Вони дуже рясні, множинні і є плямами почервоніння з ділянками набряку невеликих розмірів (еритематозна стадія). Поступово вони збільшуються, як би розтікаючись по шкірі, зливаються між собою. У результаті на тілі утворюються крупні осередки ураження. Через приблизно 2 доби на ураженій шкірі в області вогнищ починають з'являтися міхури, що мають різні розміри (бульозна стадія). Величина їх у ряді випадків може досягати долоні хворого. Шкіра, що покриває їх, в'яла, стончена, дуже легко рветься при механічній травмі. Через короткий час вся шкіра хворого приймає такий вигляд, неначе вона була обшпарена кип'ятком. Така ж картина характерна для опіку II ступеня. Вся шкіра має червоний колір, при доторканні до неї визначається різка хворобливість (десквамационна стадія). Під час дотику її дуже легко зрушити, вона зморщується, тобто виявляється так званий симптом «змоченої білизни». На пальцях ступень і кистей поверхневий шар шкіри дуже легко відшаровується і відпадає, повністю зберігаючи їх форму - симптоми «рукавички», «шкарпеток». Симптом Нікольського (відшарування епідермісу) і Асбо-Ганзена (при натисканні на міхур збільшується його розмір внаслідок відшарування епідермісу по периферії міхура під дією підвищеного тиску його вмісту) різко позитивні. Можлива також петехіальна висип.

На слизових оболонках порожнини рота, губах виникають обширні множинні ерозійні ділянки, хворобливі, легко кровоточать, губи вкриті геморагічними кірками і тріщинами, що утруднює їжу. До процесу можуть залучатися слизові оболонки глотки, гортані, трахеї, бронхів, травного тракту, уретри, сечового міхура. Часто вражається слизова оболонка геніталій, а також око з розвитком ерозивного блефарокон'юнктивита, іридоцикліту.

Перебіг захворювання. Загальне самопочуття хворого в процесі захворювання швидко погіршується, стає вкрай важким. Температура тіла стає дуже високою, з'являються сильні головні болі, порушується орієнтація у просторі та часі. Хворий стає сонливим, з'являються ознаки обезводнення організму: постійна болісна спрага, зменшення кількості слини і поту, згущування крові, яке веде до порушення нормального кровотоку в органах і тканинах, роботи серця і нирок. Токсична поразка організму хворого також виявляється у вигляді випадання волосся і нігтів. У хворого спостерігається одночасна поразка багатьох органів - печінки, легенів, нирок.

Якщо хворий вчасно не отримує належної медичної допомоги, то його стан продовжує погіршуватися. При цьому можливий розвиток тяжких ускладнень, таких як набряк легенів, гострий каналцевий некроз нирок, гострий пієлонефрит, пневмонія, приєднання інших інфекційних ускладнень. В результаті мікроорганізми здатні проникнути в кровотік (септицемія) і розповсюдитися у всі органи і системи (септикопемія), розвивається септичний шок з летальним результатом.

Найбільш критичним періодом, під час якого розвиваються вищеписані ускладнення, є 2 – 3-й тиждень від моменту розвитку захворювання. У цей період хворий потребує особливо уважного спостереження і інтенсивних терапевтичних заходів.

В даний час, коли методики лікування синдрому Лайєла найбільш досконалі, смертність таких хворих залишається досить високою і складає приблизно 1/4–3/4 частину всіх хворих.

Діагностика

Аналіз крові клінічний. Виявляється наростаючий нейтрофільний лейкоцитоз з різким зрушенням лейкоцитарної формули вліво, поява незрілих молодих форм, відсутність еозинофілів, із зниженням відносної кількості лімфоцитів (цитотоксичний ефект на Т-лімфоцити), підвищення швидкості осідання еритроцитів.

Аналіз сечі клінічний. У сечі виявляється протеїнурія і гематурія, що говорить про підвищення проникливості ниркового фільтру.

Показники коагулограми свідчать про підвищення згортваності крові.

У біохімічному аналізі крові виявляється зниження вмісту білка, головним чином за рахунок альбуміну при вираженому накопиченні середньомолекулярних олігопептидів. Їх складають так звані уремичні фракції білків з молекулярною масою 500 - 5000 Д та 10000 - 30000 Д. Обнаружують підвищення кількості білірубіну, сечовини, креатиніну, підвищення активності аланінамінотрансферази.

Мікроскопія біоптату шкіри. Гістологічно процес на шкірі і слизових оболонках характеризується некрозом епідермісу з утворенням субепідермальних і внутрішньоепідермальних міхурів і повною втра-тою структури всіх шарів епідермісу. Вміст міхурів стерильний. Дерма набрякла, інфільтрат навколо судин і залоз невеликий і складається з лімфоцитів з домішкою нейтрофілів і плазматичних кліток. Стінка шкірних судин значно набрякла.

Реакція бласттрансформації. При наданні допомоги доводиться використовувати різні медикаментозні препарати. Проте, випадково застосовуючи препарат, що викликав у даного хворого алергію, можна привести до значного погіршення його стану. Тому для більш безпечного використання ліків проводять реакцію бласттрансформації з призначеними хворому препаратами. При цьому, якщо препарат є алергеном для хворого, виявляють посилення мітотичної активності сенсibiliзованих лімфоцитів хворого з утворенням бластних форм (лімфобластів) у присутності алергену (підозрюваного медикаменту).

Диференціальний діагноз. Синдром Лайєла диференціюють з акантолітичною пухирчаткою, бульозною формою багатоформової ексудативної еритеми (включаючи синдром Стівенса–Джонсона), у дітей грудного віку – з ексфоліативним дерматитом Ріттера фон Рітерсхайна, із стафілококовим синдромом опаленої шкіри. У таблиці 7 приведені найбільш важливі відмінності при синдромі Лайєла медикаментозного і стафілококового походження.

Таблиця 7.

Диференціальні критерії медикаментозного і стафілококового синдрому Лайєла

Критерії	Синдром Лайєла, медикаментозний	Синдром Лайєла, стафілококовий
Прийом ліків	Має місце	Не характерний
Попередні явища	Схожі епізоди	Відсутність схожих епізодів; бактерійні інфекції: - бульозне імпетиго - середній отит - гнійний кон'юнктивіт - фарингіт
Сімейний анамнез	Відсутній	Імпетиго у близьких
Вік	Більше 20 років	Менше 5 років
Екзантема	Генералізована, будь-якій локалізації	Обличчя, шия, пахвові западини, пахова область

Продовження табл. 7

Ознака Никольського	Тип II: позитивний в області запалення	Тип I: позитивний в області запалення і на зовні здоровій шкірі
Слизові оболонки	Також вражаються	Не вражаються
Гістопатологія	Покришка міхура - весь некротичний епідерміс	Покришка міхура - тільки роговий + зернистий шар
Летальність	20-30 % випадків	Незначна; часто спонтанне одужання

В деяких випадках синдром Стивенса-Джонсона може трансформуватися в синдром Лайєла.

Лікування. При появі перших ознак синдрому Лайєла необхідні припинення введення хворому алергогенного лікарського препарату і його негайна доставка в стаціонар, бажано відразу у відділення інтенсивної терапії. Тут надалі проводиться активна боротьба з поразкою організму токсичними продуктами розпаду тканин і білкових речовин, порушенням згортваності крові, проводиться підтримка балансу води, солей і інших мінеральних речовин, білкового балансу, а також нормального функціонального стану життєво важливих органів.

1. Екстракорпоральна гемосорбція є одним з найефективніших засобів, вживаних з метою терапії синдрому Лайєла. Ця методика має по можливості проводитися вже в перші 2 доби від початку захворювання, оскільки саме в ці терміни є найбільш дієвою. Якщо лікування почате вчасно, то вже після 2–3 вказаних процедур відбувається покращення стану хворого. Після 3–5 днів від початку хвороби стан хворого стає набагато тяжчим, посилюються ознаки токсичної поразки організму. У цих випадках вже необхідне проведення 5–6 сеансів процедури.

2. Плазмаферез. Дана процедура діє на організм хворого в двох напрямках. По-перше, вона сприяє виведенню з організму токсичних продуктів, якими є власні і бактерійні токсини, алергени, циркулюючі в крові імунні комплекси, активні імунні клітини. По-друге, під час процедури проводиться нормалізація порушеного імунного захисту організму. У ранні терміни процедура також проводиться 2 - 3 рази.

3. Терапія, направлена на нормалізацію і підтримку балансу води, солей і білкових речовин. У організм постійно повинна вводитися рідина, як правило, в об'ємах 2 л в добу (іноді 3 - 3,5 л), в середньому 60 - 80 мл/кг на добу на основі декстрану (поліглюкін, реополіглюкін, реоглюман, реосорбілакт, реамбірін); полівінілпіролідону (неогемодез); сольових розчинів (ізотонічний розчин NaCl, розчин Рінгера—Локка з 5% глюкозою і ін.); плазми (нативною або свіжозамороженою), 20% альбуміну і ін. Слід пам'ятати про те, що при введенні в організм ве-

ликих кількостей рідини завжди необхідно стежити за регулярністю і об'ємами сечовипускання.

4. *Боротьба з розпадом шкіри і власних тканин організму.* З цими цілями вводяться медикаментозні препарати, що містять речовини, які пригнічують роботу ферментів, відповідальних за руйнування тканин, застосовують інгібітори протеаз - контрикал 10000 ОД (до 200000 ОД) на добу.

5. *Кортикостероїди* призначають парентерально з розрахунку 2-3 мг/кг маси, в середньому 120–150 мг в перерахунку на преднізолон, проте у деяких випадках доза гормонів може бути збільшена до 300 мг і більше. Висока доза утримується до стабілізації процесу і зняття синдрому ендогенної інтоксикації (7-10 днів), потім знижують дозу, переводячи хворого на таблетовані форми.

6. *Гепато- і нефропротектори* (кокарбоксілаза, есенциале, рибоксин, аденозинтрифосфорна кислота (АТФ), вітаміни С, групи В, Е).

7. *Антибіотики*, бажано цефалоспорины, краще за 3-є покоління: клафоран (цефотаксим), кефзол (цефазолін) або аміноглікозиди (гентаміцин, амикацин і ін.) - протягом 7 - 14 днів. Виключити використання беталактамів.

8. *Мікроелементи:* СаС12, панангин при гіпокаліємії, КС1, лазикс - при гіперкаліємії.

9. Речовини, що знижують згортваність крові.

10. *Гепарин* (100 000 ОД на 1 кг/доб.), серцеві засоби, анаболічні гормони.

Всі хворі потребують постійного спостереження за роботою життєво важливих органів, особливо серцево-судинної системи. Це проводиться у відділенні інтенсивної терапії за допомогою спеціального уснаткування.

Головна роль належить догляду за такими хворими. В палаті, де вони знаходяться, обов'язково повинне бути тепло, вона повинна бути неодмінно обладнана бактерицидними ультрафіолетовими лампами. Бажано помістити тут також спеціальний зігріваючий каркас, який застосовується у хворих з опіками. Хворому постійно подаються рясне пиття, рідка їжа. Пов'язки і білизна хворого повинні бути стерильними.

Зовнішньо, на області поразки на шкірі застосовуються аерозолі з кортикостероїдами і епітелізуючими, бактерицидними засобами, водні розчини анілінових фарбників метиленового синього, генціанвіолету; мазі 5-10% дерматолова, ксероформна, солкосерилова, дипрогент, елоком, тридерм, целестодерм V на ерозивно-виразкові ділянки. Розтин міхурів не рекомендується. Необхідно 2-3 рази на добу міняти натільну білизну на стерильну.

Ретельний туалет порожнини рота: полоскання перекисом водню, 10% р-ром соди. Для слизистої оболонки порожнини рота призначаються полоскання відварами трав ромашки, шавлію. Для прискорення процесів загоєння проводиться змазування дефектів яечним білком.

Обробка уражених слизистих оболонок статевих органів 3–4 рази на добу дезинфікуючими розчинами, солкосериловою і глюкокортикостероїдною мазями.

Догляд за слизистою оболонкою очей: закладання очної мазі гідрокортизону 3-4 р/доб.

Профілактика. При різних захворюваннях медикаментозні препарати повинні призначатися хворому за строгими показаннями і лише лікарем - фахівцем з урахуванням випадків алергії на лікарські засоби, що були раніше.

АЛЕРГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ (АЛЕРГІЧНА ПУРПУРА)

Алергічний васкуліт (МКБ-10 - D69.0) виявляється пальпуємою пурпурою, яка може бути обмеженою, локалізуючись на ногах або інших ділянках тіла, або поширеною. Крім того, висипання можуть бути представлені виразками, пухирями та пухирями с геморагічним вмістом. Можливе ураження печінки, нирок, головного мозку та суглобів.

Етіологія

Основними чинниками у їх розвитку є мляво перебігаючі інфекційні захворювання, а також інтоксикації різного походження. Найважливіше значення при цьому мають такі осередки інфекції, як тонзиліти, отити, аднексити та ін. Серед інфекційних агентів значну роль грають, мабуть, стафілококи і стрептококи, менш значну - віруси, деякі види патогенних грибів (трихофітони, дріжджеподібні гриби). У розвитку алергічних васкулітів шкіри велике значення має підвищена чутливість і непереносимість медикаментозних препаратів, зокрема антибіотиків, сульфаніламідів, неспецифічних протизапальних препаратів. Він може бути також проявом харчової алергії і алергії на укуси комах. Вирішуючий чинник патологічного процесу не завжди ідентичний сенсibiliзуючому і не завжди специфічний. Одна з умов розвитку васкулітів - стан загальної реактивності організму і його компенсаторних можливостей.

Патогенез

Розвиток алергічного васкуліту пов'язують з імунокомплексними алергічними реакціями. Провідну роль у патогенезі алергічних васкулітів шкіри грає відкладення імунних комплексів у стінках судин, що виявляються при імуно-флюоресцентній мікроскопії біоптатів шкіри.

Імунокомплексні алергічні реакції виникають через 1 - 2 тижні після контакту хворого з антигеном, наприклад з чужорідною сироваткою, мікроорганізмом або медикаментозним засобом. Відкладення комплексів антиген-антитіло у стінці венул приводить до активації комплементу і залучення у вогнище пошкодження нейтрофілів. Коллагеназа і еластаза, що вивільняються нейтрофілами, руйнують судинну стінку.

Вазоактивні аміни, що вивільняються з тромбоцитів, базофілів і опасистих клітин, змінюють проникність венул, що сприяє відкладенню імунних комплексів. Імунні комплекси активують комплемент або безпосередньо зв'язуються з рецепторами до Fc-фрагменту імуноглобулінів. Анафілатоксини, що утворюються при активації комплементу, (фрагменти C3a і C5a) викликають дегрануляцію опасистих клітин. Крім того, C5a привертає нейтрофіли, які у свою чергу виділяють лізосомальні ферменти, що ушкоджують судинну стінку.

Морфологічно відмічається набряклість і дегенерація ендотелію, фібриноїдний некроз стінки судин і навколишньої тканини, порошокподібний розпад ядер лейкоцитів, утворення тромбів, звуження судинного просвіту внаслідок проліферації ендотелію, лімфоїдні інфільтрати, відкладення гемосидерину. Морфологічною основою захворювання є фібриноїдний некроз стінок судин та їх тромбоз.

Підвищена судинна проникність є найважливішим патогенетичним чинником у розвитку алергічних васкулітів шкіри. Ступінь підвищення судинної проникності залежить від гостроти перебігу і тяжкості захворювання.

Клінічна картина. Алергічний васкуліт зазвичай виявляється висипаннями на шкірі нижніх кінцівок у вигляді еритематозних плям, плямисто-папульозних утворень геморагічного характеру, пурпури, що супроводжуються шкірним свербінням, відчуттям печіння, болем. Можлива поява елементів кропив'янки, бульозних висипань і некротичної форми пурпури.

При алергічних васкулітах виникають запальні інфільтрати, тому петехіями є папули, що відчуюються при пальпації. При діаскопії елементи висипу не бліднуть. Пальпована пурпура — патогномічний симптом алергічних васкулітів. На відміну від алергічного васкуліту, при порушеннях згортання крові і при тромбоцитопенії (хвороба Верльгофа) петехії є плямами і не пальпуються.

Улюблена локалізація висипань — гомілки (особливо нижня третина), кісточки, сідниці, руки, навколо суглобів, особливо гомілковостопних і колінних, на їх місці надалі можуть розвинути локальні некрози і виразки. Колір висипу спочатку червоний. У міру зникання висипання набувають зеленувато-жовтого відтінку. Форма висипань

кругла, овальна, кільцеподібна, дугоподібна. При пальпації пухирі на дотик щільні, при діаскопії бліднуть (у перші дні захворювання). Розташування висипань безладне у вигляді відособлених елементів, груп тісно розташованих елементів, та елементів, що зливаються між собою. Появі і посиленню висипань сприяє венозний застій. Зникання висипу відбувається протягом 10 - 15 днів, але протягом цього періоду часу можливі рецидиви, що обумовлює еволюційний поліморфізм висипу.

У разі уражень внутрішніх органів васкуліт набуває системний характер, відмічаються підвищення температури тіла, м'язові болі. Найбільш частою формою алергічного васкуліту у дітей є геморагічний васкуліт з переважанням гострого початку хвороби, появою геморагічних висипань, болю у суглобах і припухлості їх, болю у животі. У ряду хворих відмічаються носові кровотечі, домішка крові у калі; до патологічного процесу можуть залучатися нирки з розвитком гематуричної форми гломерулонефриту.

Класифікація.

1. Васкуліти, що викликані екзогенними чинниками (антигенами), роль яких доведена або передбачається

- a). Геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна—Геноха): стрептококи групи А.
- b). Сироваткова хвороба та інші імунно-комплексні алергічні реакції: пеніциліни; препарати, що містять сульфонамідну групу; сироватки.
- c). Інші васкуліти, що викликані медикаментозними засобами.
- d). Васкуліти при інфекційних захворюваннях: вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, стрептококи групи А, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium leprae*.

2. Васкуліти, що викликані ендогенними чинниками (антигенами), роль яких доведена або передбачається

- a). Паранеопластичні васкуліти: лімфо-проліферативні захворювання, рак нирки.
- b). Васкуліти при захворюваннях сполучної тканини: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена.
- c) Васкуліти при інших захворюваннях: кріоглобулінемія, парапротеїнемії, гіпер-гамаглобулінемія.
- d). Природжений дефіцит компонентів комплементу.

Критерії діагностики алергічного васкуліту (Hypersensitivity Vasculitis) Американського коледжу ревматології (1990 р.)

1. Вік початку захворювання старше 16 років.
2. Прийом медикаментів під час перших симптомів.
3. Пальпована пурпура: помірно піднесена пурпура над одним або декількома ділянками шкіри, що не змінює колір при натисканні і не супроводжується тромбоцитопенією.
4. Плямисто-папульозний висип: поверхневі індуковані зміни з нестійною появою над одним або декількома ділянками шкіри.
5. Виявлення в біоптаті лейкоцитокластичного васкуліту дрібних судин шкіри (артеріоли, капіляри, венули).

Наявність, принаймні, 3 з 5 критеріїв свідчить про вірогідний васкуліт гіперчутливості. Чутливість складає 71 %, специфічність 84 %.

Лабораторні та інструментальні дослідження

Загальний аналіз крові дозволяє виключити тромбоцитопенічну пурпуру. ШОЕ - підвищена.

Серологічні реакції виявляють зниження рівня комплементу у багатьох хворих.

Аналіз сечі: еритроцитарні циліндри, альбумінурія.

Патоморфологія шкіри. У верхніх шарах дерми — відкладення у стінках посткапілярних венул фібриноїду, що інтенсивно забарвлюється еозином. Перівенулярні та інтрамуральні запальні інфільтрати, що складаються переважно з нейтрофілів. Діapedез еритроцитів. Некроз судинної стінки і лейкоклазія (розпад нейтрофілів з утворенням «ядерного пилу»). Такий варіант васкуліту називають *лейкокластичним*.

За допомогою імуно-флюоресцентного фарбування виявляють інтрамуральні відкладення С3 та імуноглобулінів, в основному IgA.

Диференційний діагноз. Пальповану при алергічному васкуліті пурпуру необхідно диференціювати з тромбоцитопенічною пурпурою (не виступаючою над поверхнею шкіри); медикаментозною токсидермією на фоні тромбоцитопенії; ДВС-синдромом, що супроводжується блискавичною пурпурою; кліщовими плямистими лихоманками (септичним васкулітом); інфекційним ендокардитом (септичною емболією шкіри), диссемінованою гонококовою інфекцією, менінгококовим сепсисом і хронічною менінгококемією; іншими неінфекційними васкулітами.

Клінічні форми алергічних васкулітів

1. **Поверхневі алергічні васкуліти:**
 - а). Гострий геморагічний васкуліт (лейкокластичний варіант) характеризується ураженням мікроциркуляторного русла

(посткапілярних венул). Клінічно спостерігається пурпура і ангіоневротичні набряки, лихоманка. При цій формі, крім ураження шкіри, можливі ураження суглобів («мігруючий» поліатрит), а також системні ураження внутрішніх органів.

На шкірі зазвичай утворюються невеликі (0,2 - 0,3 см у діаметрі) набряклі еритематозні плями, що швидко приймають геморагічний характер, - *purpura simplex*. Окрім простої пурпури, що характеризується в основному симптомами ураження шкіри, при геморагічному васкуліті як варіанти захворювання виділяють; ревматоїдну пурпуру (*purpura rheumatica*), що відрізняється, крім шкірних висипань, болісністю і зміною суглобів; абдомінальну пурпуру (*purpura abdominalis*) з ураженням внутрішніх органів, частіше травного тракту, нирок (гломерулонефритом з різним ступенем ниркової недостатності) і гостроблискавичну пурпуру (*purpura fulminans*).

Хронічний геморагічний васкуліт тип Гужеро-Рюїтера (алергічний артериоліт) – інфекційно-алергічний васкуліт шкіри, що виникає при деяких інфекційних хворобах і характеризується ураженням дрібних судин дерми; виявляється висипаннями у вигляді пухирів, пустул, вузликів (іноді з некрозом) і геморагічними плямами з виразками (поліморфно-вузликовий тип висипань). Пурпура відмічається майже завжди, має поширений характер, розташовується симетрично, найчастіше локалізується на кінцівках; тулуб уражається рідко, іноді геморагічні плями з'являються на місцях тертя або стискання шкіри за типом ізоморфної реакції. Висип існує протягом декількох тижнів або місяців, іноді довше. Після його загоєння можуть залишатися пігментовані рубчики. Системні ураження, як правило, відсутні. Іноді відмічаються болі і припухлість суглобів, болі в животі. Перебіг процесу хронічний, з частими періодами загострень.

- в). Уртикарний васкуліт**, для якого характерна поява пухирів, які, на відміну від кропив'янки, зберігаються 24 години і довше (зазвичай 3 - 4 доби), міняють свої контури поволі. Можлива поява набряку Квінке. У міру зникання пухирів на їх місці часто з'являється геморагічний висип, гіперпігментація. Характерні артралгії та гіпокомплементемія.
- с). Некротичний вузликовий васкуліт** - захворювання виявляється застійними, синюшно-коричневими, щільними дермальними і гіпо-дермальними вузликами розміром з чечевицю або горошину; велика частина їх некротизується з переходом у дрібні поверхневі атрофічні рубчики.

2. Глибокі алергічні васкуліти:

- а). Гостра вузлувата еритема.
- б). Хронічна вузлувата еритема (зокрема мігруюча вузлувата еритема).

Перебіг і прогноз. За перебігом виділяють гострий васкуліт, що триває декілька днів (наприклад, медикаментозний або ідіопатичний), підгострий — декілька тижнів (наприклад, уртикарний), хронічний — триває роками і носить рецидивуючий характер. Алергічні васкуліти зазвичай проходять самостійно.

Найнебезпечніше ускладнення алергічного васкуліту – необоротне пошкодження судин нирок. Ураження нирок спостерігається тільки при дефіциті компонентів комплементу в сироватці крові.

Лікування

При гострому алергічному васкуліті – постільний режим, безалергенна дієта. При ураженні кишечника – голод.

Усунення причини алергічного васкуліту: санація фокальної інфекції, усунення екзогенних білків, прийому медикаментів, хімічних речовин.

Глюкокортикостероїдні препарати - початкова доза преднізолону 40–80 мг/добу.

H₁-блокатори 2-го і 3-го покоління – лоратадин 10 мг/добу, цетиризин 10 мг/добу, фексофенадин 180 мг/добу, дислоратадин 5 мг/добу, левоцетиризин 5 мг/добу та ін.

H₂-блокатори – фамотидин 20 мг 2 рази на добу всередину.

Вітаміни, що нормалізують судинну проникність (вітаміни С, Р).

Доксепін (трициклічний антидепресант з антигістамінною активністю, всередину, від 10 мг 2 рази на добу до 25 мг 3 рази на добу).

Нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак 75 мг 2 рази на день, мелоксикам 7,5 – 15 мг/добу. всередину, або целекоксиб 200 мг/добу всередину.

Колхіцин 1 мг всередину 1 - 2 рази на добу, або дапсон 50 - 100 мг/добу всередину.

Імунодепресанти – циклофосфамід або азатиоприн застосовують в комбінації з преднізоном.

Інфузійна терапія, плазмаферез.

При ураженні нирок показано поєднане застосування глюкокортикостероїдних гормонів, імунодепресантів і гепаріну або низькомолекулярних гепаринів. Гепарін вводиться внутрішньовенно або підшкірно – 5000 ОД 3 рази на день під контролем показників згортаючої системи крові.

Зовнішнє лікування рекомендується головним чином при ерозивно-виразкових висипаннях. Призначають епітелізуючі мазі (5% борно-нафталанова) або мазі, що містять кортикостероїдні гормони, «Іруксол», 10% -ну метилурацилову мазь.

Антибіотики – показані в тих випадках, коли васкуліт обумовлений бактерійною інфекцією. Терапія антибіотиками повинна проводитися з обережністю, оскільки у ряді випадків вони можуть викликати погіршення перебігу основного процесу. У гострому періоді і при системних ураженнях застосування антибіотиків недоцільне.

Профілактика алергічних васкулітів зводиться до санації осередків хронічної інфекції, перш за все у порожнині рота і носоглотки.

Синдром Чарга-Строса. Алергічний васкуліт - еозинофільне, гранулематозне запалення з ураженням дрібних і середніх судин, що поєднується з астмою і еозинофілією. Хворіють люди у віці 30 - 40 років, частіше чоловіки.

У продромальному періоді, який може тривати до 10 років, у хворих відмічаються різні алергічні прояви, що включають риніт, поліноз і астму. Друга фаза характеризується периферичною і тканинною еозинофілією у поєднанні з розвитком синдрому Леффлера, еозинофільної пневмонії або еозинофільного гастроентериту. У третій фазі хвороби в клінічній картині превалюють ознаки системного васкуліту.

Бронхіальна астма служить основним проявом синдрому і не характерна для інших системних васкулітів. Нерідко приєднується легенева інфекція з розвитком бронхоектатичної хвороби. У ранніх стадіях хвороби спостерігається еозинофільна інфільтрація, в пізній стадії - некротизуючий васкуліт і гранулеми, плеврит з еозинофілією у плевральній рідині.

На шкірі можуть з'явитися вузлики, пурпура, еритема і кропив'янка. У частини хворих до патологічного процесу залучається центральна нервова система (судоми, коматозний стан, геморагічний та ішемічний інсульт і психотичні розлади).

Критерії для постановки діагнозу синдрому Чарга-Строса: астма, еозинофілія, алергія в анамнезі (сезонна, харчова, контактна), полінейропатія (за типом рукавичок, панчоха), легеневі інфільтрати (мігруючі або транзиторні, такі, що виявляються при рентгенографії), позасудинні еозинофіли (за даними біопсії). При лабораторному дослідженні визначається еозинофілія. Вона відноситься до основних проявів, може спостерігатися в будь-якій стадії захворювання. Крім того, виявляються нормохромна анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, рівня СРБ, IgE.

Лікування полягає у призначенні глюкокортикостероїдів у початковій дозі 40 - 60 мг на добу з поступовим зниженням дози. У важких випадках до них додають циклофосфан.

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ

Екзогенний алергічний альвеоліт, або гіперчутливий пневмоніт – це група інтерстиціальних захворювань легенів, що характеризуються переважно дифузними запальними змінами легеневої паренхіми і дрібних дихальних шляхів, що розвиваються у відповідь на повторну інгаляцію різних антигенів, що є продуктами бактерій та грибів, тваринних білків, деяких низькомолекулярних хімічних сполук.

Етіологія

Причиною екзогенного алергічного альвеоліту є алерген, що потрапляє в організм інгаляційним шляхом з вдихуванням повітрям. Алергеном можуть бути різні речовини, найчастіше спори грибів, які знаходяться у прілому сіні, кленовій корі, цукровому очереті та ін. Певну роль грають рослинний пил, білкові антигени, антигени домашнього пилу, медикаментозні засоби (антибіотики, похідні нітрофурану). Найбільш важливими з цих агентів є термофільні актиноміцети і антигени птахів. Найбільш частими видами термофільних актиноміцет, асоційованими з екзогенним алергічним альвеолітом, є *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Thermoactinomyces saccharis*, *Thermoactinomyces candidum*. Ці мікроорганізми розмножуються при температурі 50 - 60°C, тобто в тих умовах, які досягаються в опалювальних системах або при гнитті органічного матеріалу. Серед грибкових антигенів при екзогенному алергічному альвеоліті найбільше значення має *Aspergillus spp.* Різні види *Aspergillus* пов'язані з розвитком таких захворювань, як "легеня тих, що варять солоду", "легеня сироварів", субероз (хвороба, що розвивається у тих, що працюють з корою пробкового дерева), а також "легеня фермера", "легеня осіб, що користуються кондиціонерами". *Aspergillus fumigatus* може стати причиною розвитку альвеоліту у міських жителів, оскільки є частим мешканцем сирих непривітрюваних теплих приміщень.

Важливе значення мають розмір вдихуваних частинок та їх кількість; вважають, що частинки до 5 мкм можуть легко досягати альвеол і викликати сенсibiliзацію. У зв'язку з тим, що постійне вдихання тих або інших речовин пов'язане переважно з певною професією, окремі види екзогенного алергічного альвеоліту отримали назву за професією або за родом занять хворих (табл. 8).

Таблиця 8.

Причинні чинники екзогенного алергічного альвеоліту

Синдром	Джерело антигену	Можливий антиген
Легеня фермера	Цвіле сіно	Thermophilic Actinomycetes: Mycropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris; Aspergillus spp.
Багассоз	Цукровий очерет	Mycropolyspora faeni, Thermoactinomyces sacchari
Легеня осіб, що вирощують гриби	Компост	Thermoactinomyces vulgaris, Mycropolyspora faeni
Легеня осіб, що використовують кондиціонери	Кондиціонери, зволожувачі, обігрівачі	Thermoactinomyces vulgaris, Thermoactinomyces viridis, Ameba, Fungi
Субероз	Кора пробкового дерева	Penicillum frequentans
Легеня тих, що варять солод	Цвілий ячмінь	Aspergillus clavatus
Хвороба сироварів	Частинки сира, цвіль	Penicillum caseii
Легеня тих, що проводять детергенти	Детергенти, ферменти	Bacillus subtilis
Легеня любителів птахів	Екскременти, лупа птахів	Сироваткові білки птахів
Легеня лабораторних працівників	Сеча і лупа гризунів	Протеїни сечі гризунів
Легеня тих, що нюхають порошок препарату гіпофізу (при гіпопітуїтаризмі)	Порошок гіпофізу	Свинячі та бичачі протеїни
Легеня зайнятих у виробництві пластмас	Діізоціанати	Toluene diisocyanate, diphenylmethane diisocyanate
«Літній» пневмоніт	Пил вологих житлових приміщень (Японія)	Trichosporon cutaneum

Патогенез

Необхідною умовою розвитку екзогенного алергічного альвеоліту є інгаляція антигенного матеріалу певних розмірів в достатній дозі та протягом певного часового періоду. Проте більшість людей, що піддалися експозиції антигенного матеріалу, не захворюють екзогенним алергічним альвеолітом, що припускає, окрім зовнішніх чинників, участь в розвитку захворювання і ендогенних чинників (особливості імунної відповіді). Тому екзогенний алергічний альвеоліт вважається імунopatологічним захворюванням, у розвитку якого провідна роль

належить алергічним реакціям 3-го і 4-го типів (за класифікацією Gell, Coombs), має значення і неімунне запалення.

Імунокомплексні реакції (3-й тип) мають основне значення на ранніх етапах розвитку екзогенного алергічного альвеоліту. Утворення імунних комплексів відбувається *in situ* в інтерстиції легенів при взаємодії антигену, що вдихується, і попередньо створеного IgG, що викликає гостре пошкодження інтерстицію і альвеол, нейтрофільний альвеоліт. Імунні комплекси ведуть до активації комплементу і альвеолярних макрофагів. Активовані нейтрофіли і макрофаги виробляють і вивільняють прозапальні цитокіни і токсичні продукти, такі як IL-1, фактор TNF- α . Ці медіатори приводять до подальшого пошкодження і некрозу клітин і матричних компонентів інтерстицію.

Гістологічна картина. Головною ознакою екзогенного алергічного альвеоліту є гранулеми. Гранулеми зазвичай зникають протягом 6 міс. за відсутності повторного контакту з антигеном. Іншою характерною ознакою захворювання є альвеоліт, основні запальні елементи якого – лімфоцити, плазматичні клітини, моноцити і макрофаги. Морфологічні зміни включають облітеруючий бронхіоліт і перібронхіальні запальні інфільтрати. Гранулематоз, альвеоліт і бронхіоліт складають так звану тріаду морфологічних ознак при екзогенному алергічному альвеоліті. При хронічному перебігу захворювання виявляють фібротичні зміни.

Клінічна картина

Захворювання розвивається після тривалих контактів з алергеном, протягом яких відбувається сенсibilізація організму. Виділяють три типи перебігу захворювання: гострий, підгострий і хронічний.

Гострий екзогенний алергічний альвеоліт розвивається після масивної експозиції відомого антигену в домашніх, виробничих або оточуючих умовах, наприклад «легеня фермера» після контакту з цвілим сіном. Симптоми з'являються через 4 - 12 год. і включають лихоманку, озноб, слабкість, тяжкість в грудній клітині, кашель, задишку, болі в м'язах і суглобах. Харкотиння у пацієнтів буває рідко, а якщо присутнє, то слизисте. При огляді пацієнта виявляють ціаноз, при аускультатії легенів - крепітацію, більш виражену в базальних відділах, іноді можуть бути присутніми і свистячі хрипи.

Підгострий екзогенний алергічний альвеоліт розвивається при менш інтенсивній хронічній експозиції «винних» антигенів, що частіше відбувається у домашніх умовах, наприклад «легеня любителів птахів», пов'язана з контактом зі свійськими птицями. Основними симптомами є задишка при фізичному навантаженні, швидка стомлюваність, кашель із слизистим харкотинням, іноді лихоманка у дебюті захворювання. У легенях, зазвичай в базальних відділах, вислуховується м'яка крепі-

тація. Диференційний діагноз зазвичай проводиться з саркоїдозом та іншими інтерстиціальними захворюваннями легенів.

Хронічний екзогенний альвеоліт розвивається якщо інгаляція пилу відбувається тривалий час і доза антигена невисока. Характерним симптомом захворювання є прогресуюча задишка при фізичному навантаженні, що іноді супроводжується із зниженням маси тіла. Згодом у пацієнтів розвиваються інтерстиціальний фіброз, легеневе серце, дихальна і серцева недостатність.

Діагностика

Рентгенологічна картина. Зміни на рентгенограмах легенів можуть варіювати від нормальної картини у разі гострих і підгострих клінічних форм до картини вираженого пневмосклерозу і «стільникової легені». При гострих і підгострих формах спостерігаються зміни у вигляді зниження прозорості легеневих полів за типом «матового скла», поширених вузликово-сітчастих затемнень. Розміри вузликів зазвичай не перевищують 3 мм і можуть залучати всі зони легенів. Рентгенологічні зміни при гострому перебігу екзогенного алергічного альвеоліту зазвичай зникають протягом 4 - 6 тижнів за відсутності повторного контакту з «винним» алергеном. При хронічному альвеоліті частіше виявляють добре обкреслені лінійні тіні, виражені інтерстиціальні зміни, вузликові затемнення, зменшення розмірів легеневих полів, при стадіях, що далеко зайшли, - картину «стільникової легені».

Комп'ютерна томографія при екзогенному алергічному альвеоліті дозволяє виявляти невидимі при звичайній рентгенографії вузликові затемнення, зони «матового скла», «стільникові зміни».

Клінічний аналіз крові Під час гострих атак екзогенного алергічного альвеоліту в аналізах крові виявляється помірний, іноді високий лейкоцитоз, зрушення лейкоцитарної формули вліво, помірне прискоренні ШОЕ. Еозинофілія виявляється рідко.

Дослідження функції зовнішнього дихання. Дослідження функції зовнішнього дихання виявляє тяжкі рестриктивні і більш менш виражені обструктивні порушення.

Імунологічні дослідження Характерна ознака екзогенного алергічного альвеоліту – поява в сироватці преципітуючих антитіл (IgG) до «винного» антигену.

Шкірні проби при екзогенному алергічному альвеоліті не мають достатню чутливість і специфічність.

Бронхоальвеолярний лаваж У рідині, отриманій при бронхоальвеолярному лаважі у хворих екзогенним алергічним альвеолітом, містяться Т-лімфоцити, які під дією певних антигенів органічного пилу in

in vitro починають розмножуватися і виробляти цитокіни. Це активовані Т-супресори і цитотоксичні Т-лімфоцити.

Гістологічне дослідження. На ранніх стадіях спостерігаються ознаки васкуліту дрібних судин легенів з випаданням фібрину та інфільтрацією стінок альвеол нейтрофілами, еозинофілами, лімфоцитами і моноцитами, гострий бронхіоліт. На пізніх стадіях захворювання формуються гранулеми без казеозного некрозу (як при саркоїдозі) і розвивається картина інтерстиціальної пневмонії. Далі на перший план виходять пневмосклероз і облітеруючий бронхіоліт, емфізема.

Диференційна діагностика проводиться з пневмонією, особливо грибовою, алергічним бронхолегеневим аспергілезом, пневмомікотоксикозом, саркоїдозом і колагенозами.

Лікування

Усунення контакту з органічним пилом - основний профілактичний і лікувальний захід при екзогенному алергічному альвеоліті, особливо гострому (носіння маски при передбачуваному контакті з антигеном, кондиціонування повітря, зміна професії).

Бронходилататори кромолін і недокроміл запобігають ранній реакції на антиген.

Кортикостероїди показані при тяжких і тривалих загостреннях в тих випадках, коли уникнути контакту з алергеном неможливо. У 1-й тиждень преднізон призначають у дозі 60 мг/добу всередину (дітям 2 мг/кг/добу), протягом подальших 2 тижнів дозу знижують до 20 мг/добу, далі добову дозу зменшують на 5 мг кожного тижня. Під час лікування регулярно проводять рентгенографію грудної клітини і спірометрію.

Хронічна форма захворювання гірше піддається лікуванню. При ній також показані кортикостероїди, оскільки вони можуть викликати зворотний розвиток змін легенів. Інгаляційні кортикостероїди при екзогенному алергічному альвеоліті у даний час не застосовуються.

СІТ з "винним" алергеном неефективна і небажана, оскільки підшкірне введення антигену може привести до підвищення рівня анти-тіл і розвитку тяжчої реакції при наступному контакті з органічним пилом.

Прогноз. Якщо контакт з алергеном усунений і лікування кортикостероїдами почате до появи необоротних змін, прогноз сприятливий. При хронічному екзогенному алергічному альвеоліті на момент звернення до лікаря у більшості випадків вже є пневмосклероз і дихальна недостатність, тому лікування зазвичай є малоефективним.

АЛЕРГІЧНИЙ БРОНХОЛЕГЕНЕВИЙ АСПЕРГІЛЕЗ

Алергічний бронхолегеневий аспергілез – захворювання, обумовлене алергічними реакціями негайного типу та імунокомплексними алергічними реакціями (I та III типи). Збудник з роду *Aspergillus*, зазвичай *Aspergillus fumigatus*. Ризик захворювання вище у хворих атопічними захворюваннями в анамнезі. Алергічний бронхолегеневий аспергілез виявляється бронхіальною астмою і бронхоектазами у ділянці крупних бронхів.

Клінічна картина. Спостерігаються загострення, які зазвичай виникають взимку, і ремісії. Загострення виявляються лихоманкою, продуктивним кашлем, кровохарканням, свистячим диханням, задишкою, лейкоцитозом, еозинофілією, підвищенням числа еозинофілів у харкотинні. Харкотиння більш ніж у половини хворих містить коричневі щільні або рихлі згустки, у деяких хворих у харкотинні виявляються зліпки бронхів.

Лабораторні дослідження. Число еозинофілів у крові перевищує 1000 мкл^{-1} , рівень IgE в сироватці більше 1000 мОд/мл . У сироватці виявляються антитіла, що преципітують, до *Aspergillus spp.* При мікроскопії мазків і у посівах харкотиння більш ніж у 60% хворих виявляється збудник захворювання. Оскільки *Aspergillus spp.* поширені повсюдно і можуть випадково потрапити у культуру, їх виявлення при одноразовому посіві не може служити достовірною ознакою аспергілезу. Виявлення збудника при повторних посівах харкотиння підвищує їх інформативність.

Рентгенографія і комп'ютерна томографія грудної порожнини. У легенях визначаються обмежені затемнення, що локалізуються у ділянці бронхоектазів. Затемнення швидко зникають або зберігаються тривало. Для виявлення бронхоектазів використовують комп'ютерну томографію з високим розрішенням. При тривалому перебігу захворювання розвивається склероз верхніх доль легенів.

Дослідження функції зовнішнього дихання. Закупорка бронхів слизовими пробками супроводжується оборотними обструктивними порушеннями дихання. У міру розвитку пневмосклерозу виникають рестриктивні порушення дихання, знижується дифузійна здатність легенів.

Імунологічні дослідження. Шкірні проби виявляють сенсibilізацію до антигенів *Aspergillus spp.* Реакція може перебігати двофазно: рання фаза обумовлена алергічною реакцією негайного типу і виявляється у вигляді пухиря і гіперемії майже відразу після введення антигену, пізня алергічна реакція негайного типу та імунокомплексна алергічна реакція виявляється набряком і еритемою опісля декілька годин після ін'єкції.

У рідині, отриманій при бронхоальвеолярному лаважі, виявляють IgG, IgA і IgE, що направлені проти антигенів *Aspergillus spp.*

Діагноз алергічного бронхолегеневого аспергілезу ставлять, якщо при обстеженні виявляють напади бронхіальної астми; число еозинофілів в крові більше 1000 на 1 мкл; обмежені затемнення на рентгенограмах грудної клітини, швидко зникаючі або такі, що тривало зберігаються.

Гістологічне дослідження. Збудник виявляється тільки у просвіті бронхів, він не проникає в паренхіму легені. Можлива масивна інфільтрація стінки бронхів еозинофілами, лімфоцитами і моноцитами з утворенням гранулем. В цьому випадку бронхи зазвичай сильно пошкоджені. Бронхоектази у ділянці крупних бронхів при відсутності змін у дрібніших.

Позитивні шкірні проби з антигенами *Aspergillus spp.* Шкірні проби з антигенами *Aspergillus spp.* проводять усім хворим бронхіальною астмою з рецидивуючими обмеженими затемненнями, що виявляються при рентгенографії грудної клітини. Якщо шкірні проби негативні, діагноз алергічного бронхолегеневого аспергілезу маловірогідний.

Імунологічне дослідження. Підвищення рівня загального і специфічного IgE, виявлення преципітуючих антитіл до *Aspergillus spp.* у сироватці.

Диференційна діагностика. Алергічний бронхолегеневий аспергілез диференціюють з бронхіальною астмою, бронхоектазами іншої етіології, хронічним бронхітом, туберкульозом легенів.

Лікування

Під час загострень ефективні бронходилататори, а при приєднанні бактерійної інфекції антимікробні засоби. Десенсибілізація не рекомендується, оскільки вона може викликати напад бронхіальної астми. Показано, що при алергічному бронхолегеновому аспергілезі ефективні сучасні протигрибкові засоби, зокрема інтраконазол.

Кортикостероїди. Призначають преднізон 20—40 мг/добу або 0,5 мг/кг/добу всередину. Призначення преднізона через день або застосування інгаляційних кортикостероїдів менш ефективно, оскільки не запобігає появі нових обмежених затемнень у легенях. Преднізон призначають протягом 2—3 міс, потім його дозу поступово знижують під контролем клінічних і рентгенологічних показників і рівня IgE у сироватці. Якщо при зниженні дози виникає загострення преднізон призначають знов у дозі 10 мг/добу. Лікування проводять тривало.

Прогноз. У відсутність лікування в легенях розвиваються необоротні зміни: бронхоектази і пневмосклероз. Кортикостероїди значно знижують ризик загострень і зменшують пошкодження бронхів.

ЛЕГЕНЕВА ЕОЗИНОФІЛІЯ

Легенева еозинофілія - це група захворювань, для яких характерні еозинофілія і обмежені затемнення на рентгенограмах грудної клітини. Клінічні форми: еозинофільна пневмонія, хронічний бронхіт з еозинофілією і тропічна легенева еозинофілія. У цю групу захворювань входить також алергічний бронхолегеневий аспергілез.

Еозинофільна пневмонія Захворювання перебігає безсимптомно або супроводжується легким кашлем, задишкою, незначною лихоманкою, міалгією. Причини еозинофільної пневмонії невідомі, можливо, вона обумовлена алергічними реакціями, викликаними медикаментозними засобами, сполуками нікелю або гельмінтами. Ретельно зібраний анамнез дозволяє з'ясувати причину захворювання і підтвердити діагноз. В деяких випадках, проте, це не вдається.

Еозинофіли зазвичай складають 10—30% загального числа лейкоцитів. На рентгенограмах грудної клітини виявляються швидко зникаючі обмежені затемнення (летючі інфільтрати). Зазвичай вони розташовані субплеврально. У калі можуть виявлятися яйця гельмінтів *Ascaris spp.* або *Strongyloides spp.* Іноді для підтвердження діагнозу потрібна біопсія легені. При цьому виявляється інтерстиціальне запалення, інфільтрація еозинофілами без ознак некрозу або васкуліту.

Захворювання проходить самостійно протягом місяця і, як правило, не вимагає лікування. Досить усунути причину захворювання відмінити препарат, який його викликав, або призначити антигельмінтні засоби. У тяжких випадках призначають короткий курс лікування преднізоном. Прогноз сприятливий, зазвичай настає повне одужання.

Хронічний бронхіт з еозинофілією До типових проявів відносяться лихоманка, пітливість, схуднення, кашель, задишка, свистяче дихання. Всі симптоми зазвичай достатньо виражені і зберігаються не менше місяця. У анамнезі у третини хворих є вказівки на атопічні захворювання. Іноді їм помилково ставлять діагноз бронхіальної астми і безуспішно лікують бронходилататорами. Хронічний бронхіт з еозинофілією може бути викликаний тими ж причинами, що і пневмонія.

В клінічному аналізі крові виявляє еозинофілію до 20—40% від загального числа лейкоцитів. На рентгенограмах грудної клітини визначаються двосторонні обмежені затемнення у вигляді крил метелика. Вони розташовані по периферії легневих полів, субплеврально, визначити частку або сегмент, в яких вони локалізуються, зазвичай неможливо. З часом затемнення стають більш вираженими. Іноді затемнення зникають, але потім знов з'являються на тому ж місці. При дослідженні функції зовнішнього дихання визначаються рестриктивні

порушення і зниження дифузійної здатності легенів. При біопсії в альвеолах та інтерстиціальній тканині виявляються еозинофіли, лімфоцити і макрофаги.

Лікування починають якомога раніше. Призначають преднізон 60 мг/добу всередину (дітям 1—2 мг/кг/добу). Дозу потім поступово знижують до підтримуючої, яку підбирають індивідуально. Поліпшення клінічної і рентгенологічної картини спостерігається вже через декілька днів лікування преднізоном. При бронхоспазмі призначають інгаляційні кортикостероїди. Прогноз сприятливий.

Тропічна легенева еозинофілія Тропічна легенева еозинофілія виникає при зараженні філяріями *Wuchereria bancrofti* і *Brugia malayi*. Поступово з'являються сухий кашель, задишка і свистяче дихання, особливо виражені вночі, а також нездужання, втрата апетиту і схуднення. При загостренні у легенях вислуховуються сухі і вологі хрипи. У дітей, на відміну від дорослих, часто збільшуються лімфовузли і печінка.

В клінічному аналізі крові протягом декількох тижнів зберігається виражена еозинофілія. Рівень IgE в сироватці перевищує 1000 МОд/мл. У сироватці і рідині, отриманій при бронхоальвеолярному лаважі, виявляються антитіла до філярій. На рентгенограмах грудної клітини видно посилення легеневого малюнка і множинні осередкові тіні 1-3 мм у діаметрі. При дослідженні функції зовнішнього дихання виявляються рестриктивні і обструктивні порушення дихання. При біопсії легені виявляється картина бронхопневмонії з еозинофільними інфільтратами, в інтерстиціальній тканині виявляються гранулеми з некрозом у центрі, в деяких з них виявляються загиблі мікрофілярії.

Призначають діетилкарбамазин 6 мг/кг/добу всередину в 3 прийоми протягом 3 тижнів. Ефект настає швидко і виявляється значним поліпшенням функції зовнішнього дихання. При рецидивах захворювання діетилкарбамазин призначають повторно. Прогноз сприятливий.

ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНИХ ХВОРОБ

Основні фармакотерапевтичні засоби для лікування алергічних захворювань підрозділяються на наступні групи.

- Засоби, що пригнічують алергічне запалення: глюкокортикостероїди; кромони.
- Антимедіаторні засоби: антигістамінні; антилейкотрієнові.
- Засоби, що перешкоджають патофізіологічним ефектам: деконгестанти; бронхолітики; відхаркувальні.

Реагіновий (Е-залежний, негайний) тип реакції. Частіше розвивається при сенсibiliзації до неінфекційних алергенів (пилку рослин, побутових, епідермальних, харчових алергенів, гаптенів – хімічних речовин, що кон'юговані з білком власного організму). Лікувальні напрями:

1. Усунення хворого від контакту з алергеном оскільки за відсутності виражених клітинних проліферацій у “шоковому” органі алергічна реакція повністю регресує.

2. Специфічна імунотерапія (СИТ) – найбільш ефективна при лікуванні реагінового типу реакції, призначають при полінозі та алергічному риніті з сенсibiliзацією до домашнього пилу, також при бронхіальній астмі.

3. Неспецифічна терапія. Хворим можуть призначатися ліки, що захищають від алергії (алергопротектори), протизапальні засоби, що стабілізують мембрани опасистих клітин і, сприяючи різкому зниженню викиду біологічно активних речовин при алергії з опасистих клітин, зменшують гіперреактивність слизової оболонки бронхіального дерева:

- 1) кромолін-натрій (інтал) - при необхідності 4, 6, 8 разів на добу у вигляді аерозолю сухих мікрокристалів (20 мг в одній капсулі), ефективний при бронхіальній астмі;
- 2) дінатрій кромоглікат (5 мг в одній дозі аерозолю) – замість інталу за наявності неспецифічної реакції на його;
- 3) оптикром - 2 % розчин, 1 - 2 краплі 3 - 6 разів на день при алергічному кон'юнктивіті, полінозі;
- 4) недокроміл натрію (тайлед, натрієва сіль піранохіноліндікарбоксилітової кислоти) - 1 % розчин, 2 мг (добова доза 10,4 мг) – має більш виражену протиалергічну і протизапальну дію, ніж інтал.

Біологічний ефект від дії гістаміну і гістаміноподібних речовин при алергічних ринітах, атопічних дерматитах, кропив'янці може зменшуватися при лікуванні гістаглобуліном, голкорефлексотерапії, які дозволяють підвищити активність гістамінази та інших чинників, що зв'язують гістаміноподібні речовини, а також під впливом антигістамінних препаратів, блокуючих H1-рецептори.

Застосовують антигістамінні засоби 2-го і 3-го покоління: лоратадін (1 табл. - 10 мг), цетиризин (1 табл. - 10 мг), фексофенадин (1 табл. – 120 і 180 мг), дислоратадін (1 табл. - 5 мг), левоцетиризин (1 табл. - 5 мг), курс лікування 3 - 4 тижнів).

При алергічній реакції негайного типу як протизапальна терапія разом з тайледом використовуються глюкокортикоїди у вигляді протиалергічної, антипроліферативної терапії при бронхіальній астмі,

алергічних ринітах. Це аерозолі беклометазону, флунізоліду, будесоніду, мометазону. При анафілактичному шоку глюкокортикоїди у вигляді преднізолону або медролу використовуються як протишокова терапія.

При симптоматичній терапії частіше використовуються адреноміметики у вигляді деконгестантів при алергічних ринітах (псевдоєфедрін або нафтизин – адреноміметик), неселективних адреноміметиків при анафілактичному шоку (адреналін), селективних 1-адреноміметиків короткої (сальбутамол) і тривалої (сальметерол, формотерол) дії при бронхіальній астмі.

Цитотоксичний тип реакції. Цей тип реакції обумовлений зміною окремих фрагментів клітини (її оболонки або внутріклітинної органели), під впливом вірусів, бактерій, гаптенів, дисметаболических змін та інших чинників, в результаті чого вони стають чужорідними і набувають властивостей автоантигенів.

Визначальне значення при даному типі реакції мають імуносупресивні препарати. Використовуються глюкокортикоїди у вигляді пульс-терапії в адекватних дозах (при синдромах Лайєла, Стивенса-Джонсона); при підгострих, хронічних захворюваннях глюкокортикоїди призначаються у вигляді інтерміттуючої пульс-терапії або курсової терапії на термін один і більше місяця залежно від характеру перебігу захворювання.

Дезінтоксикаційна терапія включає кровозамінники (реополіглюкін, реосорбілакт), сольові розчини (розчин Рінгера-Локка, дисоль, трисоль, лактасол), препарати на основі полівінілпіролідону (неогемодез).

Антиоксидантна терапія проводиться вітамінами С, Е, А.

Імунокоригуюча терапія призначається при поліпшенні стану хворих. Вибір імунокоригуючих препаратів залежить від змін імунограми.

Імунокомплексний тип реакції. Лікувальні заходи полягають в усуненні від контакту з алергеном (елімінація), проведенні дезінтоксикаційної терапії, гемосорбції або плазмаферезу (з моноклональними антитілами, що захоплюють надлишок антигену з кровотоку).

Антиоксидантна терапія є ефективною. У випадках наростаючого порушення мікроциркуляції застосовують імуносупресивну терапію глюкокортикоїдами.

Залежно від показників гемограми проводиться корекція властивостей реології крові, можливе застосування антиагрегантів.

Клітинний, тканинний (сповільнений) тип реакції. Алергени: інфекційні, тканинні антигени, гаптени та ін.

При клітинному типі реакції у ряді випадків проводяться етіотропна (включаючи антибіотики при необхідності) і симптоматична терапія. У випадках поєднання клітинного і імунцитотоксичного типу (прогресуюча неатопічна астма, астматичний статус та ін.) у складі комплексної терапії важливе місце займають глюкокортикоїди, що мають протизапальну, антипроліферативну дію. Залежно від ситуації глюкокортикоїди можуть призначатися при гострих алергічних реакціях у вигляді пульс-терапії (до 0,5-1 г солу-медролу) протягом 2 - 3 днів (токсидермія, астматичний статус, синдром Лайєла та ін.).

При розвитку еозинофільних інфільтратів призначається медрол у пігулках (0,4 мг) до 32 - 44 мг на добу (до 7 - 10 днів) з переходом на довготривалу протизапальну терапію у тій же дозі строком до 2 тижнів. У подальшому медрол призначається в альтернативному режимі (до 3,5 - 4 тижнів), тобто препарат дається через день, потім лікування проводиться у режимі відміни – знижується доза медрола на 4 мг за 1 або 2 тижнів. Подібний режим лікування рекомендується при сироватковій хворобі з тяжким перебігом (імунотоксичний тип реакції).

Глюкокортикоїди у дозованій аерозолях (беклометазон (250 мкг), флутіказон (250 мкг), будесонід 100 мкг застосовують при лікуванні бронхіальної астми і алергічних ринітів у поєднанні з препаратами інтала і при необхідності – з β_2 -агоністами при бронхіальній астмі.

Імунокоригуюча терапія: дослідження імунологічного гомеостазу у даній ситуації може зорієнтувати лікаря на те, які імунокоригуючі препарати призначати переважно, вони різноманітні за походженням.

1. Імуностимулятори бактерійного походження показані таким, що тривало хворіють із зниженням IgA і активності макрофагів:
 - рибомуніл - курс лікування: 3 табл. вранці натще 4 дні кожного тижня на протязі перших 3 тижнів, в подальших 5 місяців – 4 дні кожного місяця при неатопічній бронхіальній астмі, ринітах;
 - респіброн - протягом 10 днів по 1 капсулі щодня у гострий період при риніті, бронхіті, потім по 1 капсулі 1 раз в 10 днів (до 3 міс).
2. Біологічні препарати:
 - лізоцим у пігулках, для інгаляцій - при гострих захворюваннях дихальних шляхів;
 - інтерферон (інтерферон лейкоцитарний, інтрон - рекомбінантний інтерферон альфа-2b) - при вірусних захворюваннях, при ОРВІ на фоні бронхіальної астми;

- препарати вилочкової залози: вилозен, краплі у ніс – при зниженні Т-супресорів і високих IgE; тималін, 10 - 20 мг внутрішньом'язово щодня протягом 10 днів, повторний курс – через 1 - 6 міс при зниженні Т-хелперів;
 - мієлопід п/ш, в/в – при синдромі недостатності антигін, по 2 мг на 1 м² поверхні тіла. Курс 3 - 5 ін'єкцій через день при тяжких формах пневмоній;
 - плазма (протистафілококова, протикорова, протигрипозна).
3. Синтетичні медикаментозні речовини:
- імунофан - по 5 - 10 мг щодня протягом 10 днів при зниженні Т-хелперів;
 - нуклеїнат натрію – при помірному зниженні Т- і В-клітин, при зниженні лейкоцитів у периферичній крові, 2 % або 5 % розчини внутрішньом'язово 1 раз на день або всередину по 0,25 - 0,5 г 3 - 4 рази на день.
4. Вітаміни С, Е, А, антиоксидантна терапія, корекція супутніх Т-клітинних імунодефіцитів.
5. Препарати рослинного походження: настоянка кореня женьше-ню, екстракт елеутерококу рідкий, препарати солодки.

Для імунної корекції у комплексній терапії важливі санаторно-курортне лікування, збалансоване харчування з адекватним вмістом білків, мікроелементів, нуклеїнових кислот та ін., а також лікування супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту з відновленням фізіологічного вмісту мікробів у товстому кишечнику і усуненням можливої суперінфекції.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ.

11. Відзначте найважливіші з приведених умов успішної терапії харчової алергії:
- A. Елімінація харчових алергенів і санація шлунково-кишкового тракту
 - B. Санація сечовивідної системи
 - C. Санація гепатобіліарної системи
 - D. Застосування специфічної гіпосенсибілізації
 - E. Використання стабілізаторів базофілів
 - F. Дотримання дієти без солі.

12. Який тип алергічної реакції може розвинути у разі повторного надходження гаптену в організм?
- A. Реагиновий тип
 - B. Гіперчутливість сповільненого типу
 - C. Гаптен не викликає розвитку алергічної реакції
 - D. Формування псевдоалергічних реакцій
13. При якому з перерахованих інфекційних захворювань алергічні реакції можуть мати значення у патогенезі захворювання?
- A. Туберкульоз
 - B. Скарлатина
 - C. Кандидоз
 - D. Холера
 - E. При всіх перерахованих захворюваннях
 - F. При жодному з перерахованих захворювань
14. Які умови сприяють формуванню гіперчутливості сповільненого типу при інфекційних захворюваннях?
- A. Тривалий інкубаційний період
 - B. Затяжний перебіг захворювання
 - C. Латентні форми захворювання
 - D. Тривалий інкубаційний період, затяжний перебіг захворювання, латентні форми захворювання
 - E. Короткий інкубаційний період
 - F. Всі перераховано чинники
15. Які види терапії застосовуються при лікуванні алергії до грибів?
- A. Протигрибкова антибіотикотерапія
 - B. Гіпосенсибілізуюча терапія
 - C. Імуномодуюча терапія
 - D. Жоден з відмічених методів
16. Алергія, що індукується збудниками інфекційного захворювання, клінічно може бути:
- A. Самостійним захворюванням
 - B. Симптомом інфекційно-алергічного захворювання
 - C. Клінічно ніколи не виявляється

17. Лікування хворих з алергічними захворюваннями повинно бути:

- A. Етіотропним
- B. Патогенетичним
- C. Симптоматичним
- D. Комплексним
- E. Поетапним
- F. Індивідуалізованим
- G. Не повинно включати вказані принципи терапії

18. Препарати, які найчастіше викликають алергічний контактний дерматит:

- A. Амоксицилін
- B. Левоміцетин
- C. Декаметоксин
- D. Хлоргексидин
- E. Місцеві анестетики
- F. Сульфаніламід
- G. Йодвмісні засоби

19. Відзначте ліки, які часто викликають фіксовані дерматити:

- A. Ацетилсаліцилова кислота
- B. Барбітурати
- C. Солі золота
- D. Йодиди
- E. Кетотифен
- F. Беталактами
- G. Фенацетин
- H. Фенолфталеїн

20. Чи характерні для медикаментозного алергічного васкуліту еозинофілія і прискорена ШОЕ?

- A. Так
- B. Ні

Вірні відповіді на питання:

11 A,B,C, 12 A,B, 13 A,B,C, 14 A,B,C,D, 15 A,B,C, 16 A, B, 17 A,B,C,D,E,F, 18 A,B,F,G, 19 A,B,C,D,F,G,H, 20 A.

**ПЕРЕЛІК СИТУАЦІЙНИХ ЗАВДАНЬ
ПРОБЛЕМНО-ПОШУКОВОГО ХАРАКТЕРУ**

Приклад 1.	Імунограма хворої Л., 22 роки. Діагноз: Гострий фурункульоз.	114
Приклад 2.	Імунограма хворого В., 26 років. Діагноз: Гостра герпес-вірусна інфекція в області обличчя, губ.	115
Приклад 3.	Імунограма хворого С., 12 років. Діагноз: Природжена гіпоамаглобулінемія (синдром Брутона).....	431
Приклад 4.	Імунограма хворої В., 14 років. Діагноз селективний дефіцит імуноглобуліну А.....	436
Приклад 5.	Імунограма хворого К., 10 років. Синдром Ді Джорджі	439
Приклад 6.	Імунограма хворої Ж., 9 років. Діагноз: синдром Луї-Бар, атаксія - телеангіоектазія	443
Приклад 7.	Пацієнтка С., 19 років. Діагноз: Хронічна гранулематозна хвороба.....	450
Приклад 8.	Імунограма хворого Б., 20 років. Діагноз: Спадковий ангіоневротичний набряк в області губ, язика. ..	459
Приклад 9.	Хворий В., 54 років. Діагноз: Хроніосепсис. Міжпетельні абсцеси черевної порожнини. Септикопемія. Імунодефіцит по гранулоцитарному і В-клітинному типу.....	504
Приклад 10.	Імунограма хворої Р., 28 років. Діагноз: Хронічний рецидивуючий (стрептококовий) фурункульоз. Імунодефіцит за фагоцитарним типом.....	508
Приклад 11.	Імунограма хворого С., 52 років. Діагноз: Хронічний бронхіт, загострення з переважаючими порушеннями Т-клітинної її ланки та фагоцитозу.....	511
Приклад 12.	Імунограма хворого Т., 58 років. Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легенів, II ст., загострення. ЛН II ст. Імунодефіцит за В-клітинним типом.	512
Приклад 13.	Імунограма хворої Д., 37 років. Діагноз: Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція у ділянці обличчя і губ. Оро-фарингеальний кандидоз. Імунодефіцит по Т-лімфоцитопенічному типу.	517

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

- Приклад 14. Імунограма пацієнтки О., 48 років.
Діагноз: Синдром хронічної втоми. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція з 321 локалізацією у ділянці губ, ВПГ-1, загострення. Імунодефіцитний стан по Т-клітинній ланці на фоні високого антигенного навантаження. 542
- Приклад 15. Імунограма хворого Л., 40 років.
Діагноз: Ревматоїдний артрит з переважним залученням сугавів кистей, стоп та локтєвих сугавів, II ступінь активності, загострення, ФНС I ст. Аутоімунний синдром. 655
- Приклад 16. Діагноз: Поліноз з клінічними проявами риніту, ремісія.
Сенсибілізація до пилку амброзії, полині, соняшника. 740
- Приклад 17. Діагноз: Бронхіальна астма, II ступінь, легкий, персистуючий перебіг, контрольована. Сенсибілізація до побутових алергенів (домашній пил та перо подушки). 756
- Приклад 18. Діагноз: Бронхіальна астма, III ступінь, персистуючий перебіг, неконтрольована, загострення середньої тяжкості.
Хронічний бронхіт, загострення. ЛН II ст. 758
- Приклад 19. Діагноз: Хронічна рецидивуюча кропив'янка.
Хронічний гастродуоденіт з диспепсичним синдромом, ст. загострення, асоційований з H. Pylori. 805
- Приклад 20. Діагноз: Медикаментозна алергія: Гостра кропив'янка.
Набряк Квінке в ділянці обличчя з починаючимся набряком гортані. 853
- Приклад 21. Діагноз: Медикаментозна алергія.
Анафілактичний шок, перебіг середньої важкості. 861
- Приклад 22. Діагноз: Сироваткова хвороба, перебіг середньої важкості. 866

СЛОВНИК ІМУНОЛОГІЧНИХ ТЕРМІНІВ

Авідність (функціональний афінітет) — сумарна сила, з якою зв'язуються між собою молекули антигену й антитіла; при цьому враховується валентність взаємовідношень. Авідність залежить як від афінності, так і від кількості активних центрів на молекулу антитіла.

Ад'ювант — будь-яка речовина, що неспецифічно посилює імунну відповідь на конкретний антиген.

Алерген — антиген, який спричинює розвиток алергії.

Алергія — підвищення чутливості імунної системи організму до алергену (антигену) у разі повторного з ним контакту, що клінічно проявляється ушкодженням тканин організму.

Алогенний — термін, що позначає генетичні відмінності між індивідуумами одного виду.

Алотрансплантат — тканинний або органний трансплантат, отриманий від особи того самого виду.

Алотрансплантація — пересадження органів і тканин у межах одного виду.

Альтернативний шлях активації системи комплементу вирізняється тим, що активація системи комплементу починається з С3. Для активації за альтернативним шляхом не потрібна наявності в сироватці крові ЦІК. Активатором альтернативного шляху системи комплементу, як правило, є мікробні полісахариди.

Анафілотоксини — субстанції, як правило, С3А і С5А, здатні прямо активувати дегрануляцію тканинних базофілів (лаброцитів).

Анергія — потенційно зворотна, специфічна імунологічна толерантність, за якої лімфоцити стають функціонально неспроможними відносно певного антигену.

Антиген — будь-яка молекула, що може бути розпізнана антитілами або антигенрозпізнавальним Т-клітинним рецептором; буває як екзогенного, так і ендogenousного походження.

Антигенпрезентувальна клітина (АПК) — клітина, здатна презентувати процесований антигенний пептид разом із молекулами МНС класу II для розпізнавання Т-клітинним антигенрозпізнавальним рецептором на Т-лімфоцитах-хелперах (CD4+ -клітини). До цієї категорії клітин відносять макрофаги-моноцити, В-лімфоцити і дендритні клітини. Однак більшість ядерних клітин організму має на своїй поверхні антигени МНС класу I, які тако ж здатні представляти антиген у вигляді пептиду. Цей пептид, як відомо, розпізнається Т-лімфоцитами-кілерами (CD8+ -клітини). Так само розпізнаються й вірусінфіковані клітини.

Антисироватка — сироватка, що містить антитіла.

Антитіло — імуноглобулін (розчинний білок), продукується плазматичними клітинами і здатний специфічно зв'язуватися з антигеном.

Апоптоз — одна з форм програмованої клітинної смерті, що характеризується ушкодженням ДНК під впливом ендонуклеази. Утворені в результаті апоптотичні тіль-

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

ця піддаються фагоцитозу. На відміну від некрозу, апоптоз — фізіологічний механізм смерті клітини, що завершила свою програму життя. Апоптотична загибель клітин не супроводжується запаленням.

Аутоантитіла — антитіла, що реагують з антигенами власного організму.

Аутоімунне захворювання — наслідок того, що імунна система “помилково” атакує тканини власного організму.

Аутологічний — стосується даного конкретного індивідуума, наприклад, аутологічний трансплантат.

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.

Білки теплового шоку (heat shock protein) — білкові молекули, що з'являються на поверхні клітин під час екстремальних змін навколишнього середовища (підвищення температури повітря, зміна рН, осмотичного тиску тощо). Одержали назву стресових білків.

Великі гранулярні лімфоцити містять у своїй цитоплазмі гранули і функціонують як ПК- і К-клітини. Активовані CD8+-цитотоксичні лімфоцити також мають морфологічну картину великих гранулярних лімфоцитів.

В-лімфоцити — одна з популяцій лімфоцитарних 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.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) — вірус, що спричинює синдром набутого імунодефіциту (СНІД). Уражує переважно Т-лімфоцити-хелпери.

Вторинні месенджери — внутрішньоклітинні сигнальні медіатори, активація яких призводить до зміни функціонування інших клітинних білків, що реалізується у вигляді активації клітини.

Вторинний імунодефіцит — клініко-імунологічний синдром, що розвивається на тлі раніше нормально функціонуючої імунної системи; характеризується стійким зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і (або) неспецифічних факторів імунітету і є фактором ризику хронічних інфекційних запальних захворювань, аутоімунної патології, алергійних захворювань і пухлин.

Гаптен — молекула з низькою молекулярною масою, яка може бути розпізнана антитілами, але не є імуногенною доти, доки не буде кон'югована з молекулою носія. Молекула носія разом із гаптеном утворює загальний епітоп, повний антиген, що розпізнається Т-лімфоцитами-хелперами, і це призводить до «увімкнення» імунної відповіді.

Ген — одиниця генетичного матеріалу (ДНК), що посідає певне місце в хромосомі й містить інформацію, яку клітина використовує для виконання її специфічної функції (наприклад, для продукції певного білка).

Гермінативний (зародковий) центр — дискретні ділянки в межах лімфатичних вузлів і селезінки, де відбувається індуковане антигеном дозрівання В-клітин і накопичення В-клітин пам'яті.

Гідроксильний радикал — токсична форма кисню (ОН⁻), що продукується фагоцитами.

Гіперчутливість — імунна відповідь, внаслідок якої ушкоджуються органи або тканини. Зумовлена підвищенням реактивності організму внаслідок попередньої 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 — вазоактивний амін, що вивільнюється з гранул базофілів периферійної крові й тканинних базофілів (гладком'язкових клітин). Один з основних компонентів, які беруть участь у алергійних реакцій негайного типу.

Гістосумісність — сумісність за антигенами ГКГ, так звана тканинна сумісність; означає здатність реципієнта прийняти 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-типування за допомогою ПЛР.

Головний комплекс гістосумісності (ГКГ; major histocompatibility complex — МНС) — генний комплекс, розташований на короткому плечі 6-ї хромосоми, що кодує молекули білків, частина з яких бере участь у презентації антигенів під час імунного розпізнавання. Крім загальної - МНС прийнято також назву HLA (human leukocyte antigens). Білки, що кодуються генами ГКГ є маркерами "свого" (self) для імунної системи. За допомогою цих білків ГКГ імунна система відрізняє "своє" (self) від "чужого" (non-self). Розрізняють три класи молекул гістосумісності. Молекули МНС класу I присутні на всіх ядерних клітинах організму й кодуються у людини переважно локусами А, В й С. Клас I антигенів гістосумісності бере участь у презентації антигену для попередників Т-лімфоцитів-кілерів/супресорів (CD8⁺-клітин). Молекули МНС класу II експресуються на АПК — макрофагах, В-лімфоцитах і дендритних клітинах і кодуються в людини локусами DR, DQ і DP. Клас II антигенів гістосумісності залучений до презентації антигенів для Т-лімфоцитів-хелперів (CD4⁺-клітини).

Гранулема — тканинний вузлик, що містить проліферувальні лімфоцити, фіброblastи, а також гігантські й епітеліоїдні клітини. Два останніх представники клітин належать до активованих макрофагів, що формуються внаслідок запалення у відповідь на хронічну інфекцію або персистенцію антигену в тканинах.

Гранулоцити — лімфоїдні клітини, що містять цитоплазматичні гранули. Розрізняють три види гранулоцитів — нейтрофіли, еозинофіли і базофіли.

Гуморальний імунітет (гуморальна ланка імунітету) — захисні імунні реакції, виконувані за участю імуноглобулінів (антитіл), що продукуються В-лімфоцитами.

У деяких ситуаціях ця ланка імунітету є переважною, наприклад при антибактеріальній імунній відповіді.

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

Диференціація Т- і В-клітин антигензалежна — процес перетворення зрілих, у стадії спокою Т- і В-лімфоцитів під впливом антигену на ефекторні клітини для Т-лімфоцитів — Т-хелпери-індуктори і Т-кілери, для В-лімфоцитів — плазматичні клітини.

Диференціація Т- і В-клітин антигеннезалежна — процес розвитку зі стовбурової клітини зрілого, в стадії спокою Т- або В-лімфоцита, готового до зустрічі з антигеном. Процес антигеннезалежної диференціації Т-лімфоцитів відбувається в тимусі, а В-лімфоцитів — у кістковому мозку.

Диференційний антиген — молекула на поверхні клітини, яка експресується на певних стадіях розвитку даної клітини.

Екзотоксин — патогенний білок, секретується бактеріальною клітиною.

Ендосоми — внутрішньоклітинні везикули (пухирці), за допомогою яких ендоецитований (поглинений) матеріал транспортується до лізосомів.

Ендотоксин — ліпополісахарид, компонент клітинної стінки деяких видів грам-негативних бактерій, має імуностимулювальні 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 спричиняють розвиток запальних реакцій. Однією з речовин, здатних ушкоджувати паразитів, є катіонні білки.

Епітоп — ділянка антигену (антигенна детермінанта), яка розпізнається антиген-розпізнавальним рецептором із наступним розвитком специфічної імунної відповіді.

Епштейна—Барр вірус (EBV) — збудник інфекційного мононуклеозу й лімфоми Беркїтта. Уражує В-лімфоцити.

Загруднинна залоза (тимус) — первинний (центральный) лімфоїдний орган, у якому відбувається антигеннезалежна диференціація (дозрівання) Т-лімфоцитів. Має здатність продукувати гормони, наприклад тимозини, що беруть участь у регуляції функцій імунної системи.

Ідіотип — ділянка амінокислотних послідовностей у межах варіабельного регіону антитіл або Т-клітинного розпізнавального рецептора, що є для них специфічним і здатний спричинювати продукцію антиідіотипових антитіл.

Інтерлейкіни (ІЛ) — молекули, що входять до складу цитокінів, які продукуються клітинами імунної системи. Необхідні для кооперації клітин імунної системи в реалізації етапів імунної відповіді, найважливішими з яких є наступні.

Імунний комплекс — антиген, зв'язаний з антитілом. Утворення імунного комплексу — один з етапів нормальної імунної відповіді. Імунні комплекси, що утворилися, можуть містити компоненти комплементу.

Імунна відповідь — реакція імунної системи організму на чужорідні субстанції або, іншими словами, на речовини, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації.

Імуноген — будь-яка субстанція, що зумовлює імунну відповідь. Варто врахувати, що всі імуногени є антигенами, але не всі антигени мають властивості імуногенів (див. Гаптен).

Імунокомпетентність — здатність організму розвивати імунну відповідь.

Імунопатологія — патологічні процеси і захворювання, у патогенезі яких беруть участь імунні механізми. Алергійні захворювання — частина імунопатології.

Імуносупресія — пригнічення імунної відповіді, наприклад, за допомогою медикаментозних засобів, що запобігають трансплантаційній реакції відторгнення.

Інтерферон — група цитокінів, що підвищують резистентність клітин до вірусної інфекції, чинять антипроліферативний вплив, а також здатні регулювати імунну відповідь. Розрізняють три види інтерферонів: α — продукується лейкоцитами, β — фібробластами і γ — Th1.

Класичний шлях активації системи комплементу — механізм активації комплементу, який характеризується: необхідністю наявності для його запуску ЦІК, до складу яких входять насамперед IgG і IgM; початком процесу активації з перших (ранніх) компонентів комплементу — C1, C2 і C4.

Клітинний імунітет (клітинно-опосередкований імунітет) — захисні реакції організму, основну роль у реалізації яких здійснюють Т-лімфоцити. До таких реакцій належать насамперед реакції 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.

Клітини пам'яті — клони Т- і В-клітин, що утворилися в період первинної імунної відповіді, здатні розпізнавати антиген, який спричинив їх утворення, і реагувати на нього за типом вторинної імунної відповіді.

Клон — ідентичні клітини, що утворюються з однієї й тієї самої клітини-попередника.

Клональна делеція — процес, під час якого внаслідок контакту аутологічного антигену з лімфоцитом на ранній стадії його дозрівання відбувається руйнування такого лімфоцита шляхом апоптозу. Клональна делеція є одним із механізмів індукції толерантності в організмі.

Клональна селекція — добір під впливом антигену лімфоцитів, що несуть специфічний рецептор до даного антигену. Після селекції й активації такі лімфоцити проліферують і утворюють клон специфічних клітин.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Клонально-селекційна теорія — теорія формування імунної відповіді, згідно з якою під впливом антигену відбувається добір (селекція) лімфоцитів, що мають на своїй поверхні специфічний антигенрозпізнавальний рецептор, із наступним формуванням з них клону імунокомпетентних клітин, які реагують специфічно.

Колонієстимулювальні фактори — фактори, що забезпечують проліферацію гемопоетичних клітин.

Комплементу система — група сироваткових білків, які в процесі їхньої активації перетворюються на ефекторні молекули, що призводить до розвитку запалення (С3а, С4а, С5а), фагоцитозу (С3b) і руйнування клітин (С6—9). Таким чином, білки комплекменту беруть участь у розвитку запальних реакцій, реакцій опсонізації та лізису клітинних мембран.

Конкуренція антигенів — процес, який характеризується тим, що під час введення суміші антигенів продукція антитіл до одного або декількох антигенів, які входять до її складу, знижена порівняно з тим рівнем антитіл, що продукується в разі роздільного введення цих самих антигенів.

Костимуляція — додаткова стимуляція лімфоїдних клітин на момент розпізнавання антигену. Наприклад, макрофаг дає костимуляційний сигнал Т-хелперу, а Т-хелпер — В-лімфоциту. За відсутності такого сигналу настає анергія клітини або розвивається апоптоз.

Ксеногенний — термін, що позначає генетичні відмінності між видами.

Ксенотрансплантат — органний або тканинний трансплантат, отриманий від особи іншого виду.

Купферівські клітини — фіксовані (резистентні) тканинні макрофаги печінки.

Лангерганса клітини — антигенпрезентувальні дендритні клітини шкіри.

Лейкотрієни — продукти метаболізму арахідонової кислоти, що посилюють запальний процес, хемотаксис і підвищують судинну проникність. Продукуються базофілами, у тому числі й тканинними, і макрофагами.

Ліганд (контррецептор) — загальний термін на позначення молекул, які розпізнають і специфічно зв'язуються з такими структурами, як рецептор.

Лізосоми — цитоплазматичні гранули, що містять гідролітичні ферменти, за допомогою яких антигенний матеріал піддається процесингу (перетравлюванню).

Лізоцим — антибактеріальний фермент, присутній у гранулах фагоцитуючих клітин, у 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.

Лімфокіни — цитокіни, які продукують лімфоцити.

Ліпополісахарид — ендотоксин, одержуваний із грамнегативних бактеріальних клітин, справляє запальний мітогенний вплив на лімфоїдні клітини.

Макрофаг — фагоцитуюча клітина, яка виходить з моноцита периферійної крові.

Мембраноатакуючий комплекс (МАК) — комплекс пізніх компонентів комплексу С5b—С9, здатний утворювати пори в мембрані клітин-мішеней, що зрештою призводить до лізису клітин.

Мімікрія (подоба) — одна з багатьох причин розвитку аутоімунних процесів. Доведено, що деякі інфекційні збудники мають структури (епітопи), подібні до антигенних детермінант тканин організму хазяїна. Утворювані після імунної відповіді антитіла й цитотоксичні Т-лімфоцити за рахунок перехресних реакцій можуть ушкоджувати власні тканини.

Мітоген лаконосу — білок рослинного походження, що є В-клітинним мітогеном. Проліферація В-клітин під впливом мітогену лаконосу залежить від Т-лімфоцитів.

Мітоген — субстанція, що спричинює неспецифічну проліферацію лімфоцитів, наприклад фітогемаглютинін, мітоген лаконосу.

Молекули адгезії (адгезивні молекули) — білкові молекули, що експресуються на поверхні клітин крові і зокрема клітин імунної системи, а також на поверхні ендотеліальних і епітеліальних клітин, і допомагають клітинам запалення здійснювати кооперацію між собою і міграцію у вогнище запалення. Наприклад, селектини, інтегрини.

Моноклональні антитіла — антитіла, які продукує єдиний В-клітинний клон, що отримав назву гібридома. Належать до одного класу імуноглобулінів і мають єдину антигенз'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.

Мукозосоціювана лімфоїдна тканина (лімфоїдна тканина, асоціювана зі слизовими оболонками) — лімфоїдна тканина, присутня в слизовій оболонці дихальних і сечовивідних шляхів, травного тракту.

Набутий (адаптивний) імунітет — імунна відповідь, основну роль у здійсненні якої відіграють лімфоцити; характеризується антигенною специфічністю й пам'яттю.

Нейтрофіли — основна частина циркулюючих, фагоцитуючих поліморфно-нуклеарних гранулоцитів, які першими потрапляють у тканини на момент розвитку запальної відповіді. Крім того, мають антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність.

Опсонізація — покриття антигену опсоніном для посилення фагоцитозу.

Опсонін — субстанція, що посилює фагоцитоз, насамперед імуноглобулінів, активований С3b-компонент комплексу.

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 бляшки — 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: у Т-системі; у В-системі; комбінованими (порушення в Т- і В-системі); у системі фагоцитів; у системі комплементу.

Переключення класу імуноглобулінів — генетично зумовлена здатність В-лімфоцитів переклювати продукцію імуноглобулінів з одного класу на інший, наприклад, продукцію IgM на продукцію IgG. Специфічність імуноглобулінів у цьому разі не змінюється.

Перфорин — молекула, яку продукують гранули цитотоксичних Т-лімфоцитів; подібно до С9-компонента комплементу формує пори в мембрані клітин-мішеней, приводячи до їх руйнування.

Плазматична клітина — кінцевий етап антигенної диференціації В-лімфоцитів, активно секретує велику кількість антитіл.

Плейотропний ефект — здатність речовини впливати на різні клітини, спричинюючи різноманітні ефекти.

Презентація антигенна — процес, під час якого певні АПК в організмі експресують антиген на своїй клітинній поверхні у формі, яку здатні розпізнати лімфоцити.

Примірування — процес, протягом якого настає первинна сенсibiлізація 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.

Простагландини — жирні кислоти, що утворюються з арахідонової кислоти, здатні посилювати проникність стінок судин і спричинювати гарячку, можуть як стимулювати, так і інгібувати імунну відповідь.

Процесинг (перетравлювання) антигену — дія, унаслідок якої клітина «доводить» велику молекулу білкового антигену до форми пептиду, що нараховує декілька амінокислотних послідовностей. Внутрішньоклітинні цитозольні білки перетравлюються (процесуються) під впливом протеосомних ферментів і потім завантажуються в пептидзв'язувальні локуси антигенів МНС класу I; так само процесуються й вірусні білки. Вони подаються на поверхню клітини разом з МНС класу I для презентації Т-лімфоцитам-кілерам/супресорам (CD8+). Чужорідний екзогенний матеріал, що потрапляє в клітину, піддається процесуванню (перетравлюванню) в ендосомній частині клітини під впливом лізосомних ферментів. Після процесування пептид завантажується в пептидзв'язувальний локус антигенів МНС класу II і потім подається на поверхню для розпізнавання Т-лімфоцитами-хелперами (CD4+-клітини).

Пухлиноембріональні антигени — антигени, що експресуються в нормі на певних етапах розвитку ембріона. Однак у разі досягнення ембріоном відповідного етапу диференціації вони припиняють експресуватись і знову можуть з'явитися в дорослих у період розвитку пухлин. Прикладом таких пухлиноембріональних антигенів є -фетопротеїн.

Пухлинонекротизувальний фактор (ПНФ- α і ПНФ- β) — два родинних цитокіни, що продукуються моноцитами-макрофагами й здатні справляти цитотоксичний вплив на пухлинні клітини і плейотропний імунорегуляторний та прозапальний ефект. Продукуються також Т-лімфоцитами.

Ревматоїдний фактор (РФ) — аутоантитіла М-, G- і А-класів до Fc-фрагмента IgG.

Респіраторний вибух — посилення метаболізму кисню, що спостерігається у фагоцитуючих клітинах після їхньої активації. Про ступінь кисневого вибуху (отже, про кисневий метаболізм фагоцитуючих клітин) можна судити за так званим НСТ-тестом.

Рецептор — молекула на поверхні клітини, яка має здатність зв'язувати специфічні білки або пептиди.

Розетка — частинки або клітини, що прикріплюються до поверхні лімфоцита й утворюють разом із ним фігуру, подібну до розетки, наприклад еритроцити барана навколо людських Т-лімфоцитів. Ця реакція є підґрунтям так званої реакції розеткоутворення для визначення кількості Т-лімфоцитів. Заснована на тому, що на поверхні Т-лімфоцитів є рецептори до еритроцитів барана.

CD-Антиген — кластер диференціації (cluster of differentiation), позначає молекули, наявні на поверхні клітин, що можуть бути ідентифіковані за допомогою моноклональних антитіл. Наприклад, лімфоцит - CD2.

CD3 — комплекс, необхідний для передавання (трансдукції) сигналу в ядро Т-клітини після зв'язування з антигеном, маркер Т-лімфоцитів.

CD4 — глікопротеїн, наявний на поверхні Т-лімфоцитів-хелперів, що розпізнає молекули МНС класу II на АПК.

CD8 — глікопротеїн, наявний на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів, розпізнає молекули МНС класу I на клітинах-мішенях.

Секреторний імуноглобулін — імуноглобулін, що має у своєму складі секреторний компонент, виявляється в різних секретах організму, є основним захисним фактором місцевого імунітету. Розрізняють секреторні IgA й IgM.

Сингенний. Термін позначає генетичну ідентичність. Для тварин, наприклад, генетично ідентичними є "чисті" лінії мишей, для людини — однойцеві близнюки.

Синглетний кисень — токсична форма кисню, продукується фагоцитами.

Стовбурова гемопоетична клітина — клітина, яка є родоначальником усіх клітин крові, міститься в кістковому мозку.

Т-залежний антиген — антиген, що вимагає участі Т-лімфоцитів-хелперів під час розвитку продукції антитіл на цей антиген.

Т-незалежний антиген — антиген, здатний зумовлювати продукцію антитіл за відсутності Т-лімфоцитів-хелперів.

Тимоцити — стовбурові клітини, що розвиваються в загруднинній залозі, є попередниками Т-лімфоцитів.

Т-лімфоцити — 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.

Т-лімфоцит цитотоксичний — Т-лімфоцит-кілер, звичайно CD8+-клітина, що здатна руйнувати клітину-мішень після розпізнавання на ній чужорідного пептиду в комплексі з молекулами МНС.

Т-лімфоцити-хелпери (CD4+-клітини) — субпопуляція Т-лімфоцитів, що бере участь у реалізації специфічної імунної відповіді гуморальним або клітинним шляхом. Нині розрізняють Th1 і Th2. Th1 беруть участь і сприяють розвитку Т-клітинних імунних реакцій, продукуючи ІЛ-2, γ -ІНФ, ТНФ- α . Th2 беруть участь у реалізації гуморальних реакцій, продукуючи ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13. Крім того, продукуючи ІЛ-10, вони здатні пригнічувати функцію Th1. Таку саму супресорну функцію щодо Th2 здійснює γ -ІНФ. На поверхні Т-лімфоцитів-хелперів розташований CD4-маркер. Хелперні Т-лімфоцити розпізнають антиген, що презентується молекулами МНС класу II.

Толерантність — стан організму, при якому він не дає імунологічної відповіді на власні (self) антигени і розвивається в процесі дозрівання імунної системи.

Трансгенний — термін, що позначає факт перенесення генів, отриманих в одному організмі, в інший.

Fab-Фрагмент (антигензв'язувальний) — фрагмент імуноглобулінів, що зв'язує антиген. У IgG є два Fab-фрагменти, що містять обидва легкі ланцюги і N-кінцеві частини обох важких ланцюгів, зв'язаних між собою дисульфідними містками. Fab-фрагменти визначають валентність імуноглобулінів, тобто, ту кількість антигену, що може зв'язати даний конкретний імуноглобулін.

Фагоцити — клітини, включаючи моноцити-макрофаги, а також нейтрофіли, що спеціалізуються на поглинанні клітинного матеріалу 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 Т-клітинний мітоген.

Fc-Фрагмент — фрагмент, який кристалізується (константний); не здатний зв'язувати антиген. До його складу входять C-кінцеві частини важких ланцюгів імуноглобулінів. Функціональне значення Fc-фрагмента полягає в зв'язуванні з Fc-рецептором, наявним на мембрані багатьох клітин, C1q-компонентом комплементу, що призводить до активації комплементу класичним шляхом, а також у реалізації транспорту IgG крізь плаценту до плода.

Хелперні фактори — молекули, які продукують Т-лімфоцити-хелпери, що сприяють розвитку імунної відповіді.

Хемотаксис — спрямована міграція клітин у відповідь на продукцію певних хемотаксичних факторів.

HLA (human leukocyte antigens) — головний комплекс гістосумісності (ГКГ) людини.

Цитокіни — загальна назва білків низької молекулярної маси, що продукуються різними клітинами й здатні стимулювати або пригнічувати диференціацію, проліферацію або функцію імунних клітин. Є медіаторами міжклітинних взаємодій.

К Л І Н І К А



ФОРПОСТ

*Гарантована
якість
життя*

тел.: (044) 502-22-62

Клініка імунології та алергології «Форпост» - це сучасний багатопрофільний медичний заклад, який є лідером у сфері діагностики та лікуванні імунологічних та алергічних захворювань.

Візитівкою клініки є комплексний підхід у діагностиці та лікуванні різних хронічних хвороб з позиції нормалізації роботи імунної системи. Клініка має свою атестовану лабораторію, є клінічною базою кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної Медичної Академії Післядипломної Освіти імені П. Л. Шупика



**АЛЕРГОДІАГНОСТИКА – IMMUNOCAP® PHADIA
ДІАГНОСТИКА АУТОІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ – ELIA® PHADIA**

Клініка «Форпост» перша в Україні впровадила молекулярну діагностику алергії та аутоімунних параметрів на обладнанні ImmunoCAP® Phadia (Імунокап) Швеція. В клініці виконують повний спектр алерготестів, комплексні системи тестування крові для клінічної діагностики та моніторингу алергічних ринітів, бронхіальної задухи, аутоімунних захворювань, а також застосовується алгоритм відбору пацієнтів та моніторинг ефективності алергійної специфічної імунотерапії. В залежності від клінічних завдань використовуються різні види тестів, та обстежень що роблять діагностику точною, вичерпною та раціонально - економічною для пацієнта.



Ліцензія МОЗ України
АВ № 300895 від 15 грудня 2006 року.
Свідоцтво атестації лабораторії МОЗ України
№ 000028 від 6 липня 2007 року.

Молекулярна діагностика алергії - майбутнє вже сьогодні в Україні, в клініці Форпост.

- **Phadiatop IgE** - стандарт 1-го етапу лабораторної діагностики респіраторної алергії, дозволяючий диференціювати алергічні та не алергічні захворювання.
- **Phadiatop Infant IgE** - діагностика респіраторної та харчової алергії у дітей до 4 років.
- **Триптаза** – фактор ризику розвитку гострих алергічних реакцій.
- **Еозинофільний катіонний білок** – серологічний маркер моніторингу астматичного статусу
- **Symphony** - скринінговий тест для визначення аутоімунних захворювань.
- **Циклічний цитруліновий пептид (CCP)** - серологічний маркер ревматоїдного артриту
- **IgG суміш пліснявих грибів** (m1; Gm2; m4; Gm6) *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata*. (ImmunoCAP® Phadia)
- **Рекомбінантний алерген до пилку колоскових та польових трав** – основний компонент (rPhl p1, rPhl p 5b) та мінорний (rPhl p7, rPhl p12)
- **Рекомбінантний алерген до пилку дерев** – основний компонент (rBet v 1)
- **Рекомбінантний алерген до пилку дерев та пилку бур'янів** - мінорний (rBet v 2, rBet v 4)
- **Рекомбінантний алерген до кліщів домашнього пилу Тропоміозин** - мінорний (rDer p 10).



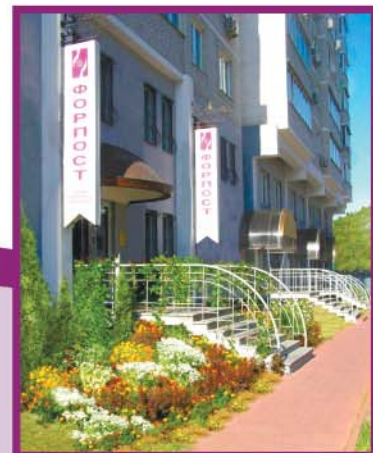
ImmunoCAP® EliA® Phadia
(Імунокап) Золотий стандарт алерго - та імунодіагностики у Світі.

К Л І Н І К А



ФОРПОСТ

Україна,
03150, м.Київ, вул. Тверська, 2,
тел./факс: (044)502 22 62
www.forpost.ua



РЕСПІБРОН

RESPIBRON

Багаторічний
позитивний досвід
країн Західної Європи

ДОСКОНАЛА СИСТЕМА ЗАХИСТУ

НА ТРЬОХ РІВНЯХ

ВІД ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



захист від вірусів та бактерій!



Мілі Хелскере Лтд.,
Великобританія

Представництво в Україні: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 5, оф. 1
тел./факс: +38 (044) 254-01-71, 254-04-76; e-mail: office@mili.net.ua; <http://www.mili.ua>

Реклама лікарського засобу для фахівців охорони здоров'я.



Сертифікат державної реєстрації 739/08-300200000

АЛЕРОН НОВЕ ПОКОЛІННЯ ПРОТИ АЛЕРГІЇ



АЛЕРОН для дорослих та дітей:

- ✦ високоактивний від будь-якої алергії: хронічної, сезонної, харчової, побутової або викликані прийомом ліків;
- ✦ безпечніший, ніж традиційні протиалергічні засоби;
- ✦ без звикання при тривалому прийомі;
- ✦ зручний – 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

ЗА ДОДАТКОВОЮ ІНФОРМАЦІЮ
ЗВЕРТАТИСЯ ЗА ТЕЛЕФОНОМ **8 800 500 2430**
(ДЗВІНКИ ЗІ СТАЦІОНАРНИХ ТЕЛЕФОНІВ В МЕЖАХ УКРАЇНИ БЕЗКОШТОВНО)

Реєстраційне посвідчення: № UA/5615/01/01 від 15.12.2006 МОЗ України. Виробник: Actavis Груп АТ, Ісландія.
Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в недоступному для дітей місці.

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

кагоцел®

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ
И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ

Семь бед - один ответ!



Эффективен и безопасен

ПРЕИМУЩЕСТВА

- ✓ Растительное происхождение
- ✓ Широкая противовирусная и иммуномодулирующая активность
- ✓ Корректирующее влияние на все уровни иммунной системы
- ✓ Выраженный противорецидивный эффект
- ✓ Высокая эффективность и отличная переносимость
- ✓ Удобная схема лечения
- ✓ Усиливает клинический эффект антибиотиков
- ✓ Разрешен к применению у взрослых и детей старше 6 лет



Р/С № UA/2615/01/01 приказ № 924 от 07.12.2009 выдано МОЗ Украины
Перед применением препарата внимательно прочитайте инструкцию

www.alexpharm.ua

ВИТРОЛЕКС®

(Азитромицин)



**Качественный азитромицин
по доступной цене широкого спектра
действия**



ТОВ «Укрмедсервіс»; «Укрмед-Дон»
83060, м.Донецьк-60, Порт-Артурна, 212

Тел./факс:8-067-624-87-99, 8-050-222-84-20, E-mail:aspr@mail.ru

**ПЕРЕЛІК ІМУНОФЕРМЕНТНИХ ТЕСТ-СИСТЕМ
ТОВ «УКРМЕДСЕРВІС», «УКРМЕД-ДОН»**

(ТУ У 24.6-30206555:002:2007; Свідоцтво про держ.реєстрацію № 6113/2007)

Назва
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерферону альфа
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерферону гамма
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-1 β
Тест-система ІФА для кількісного визначення С-реактивного протеїну (високочутлива)
Тест-система ІФА для визначення ІgG антитіл до цитомегаловірусу та їх авідності
Тест-система ІФА для визначення ІgM антитіл до цитомегаловірусу Іg A антитіл до цитомегаловірусу
Тест-система ІФА для визначення ІgG (M,A) антитіл до вірусів герпесу I, II та I-II типів
Тест-система ІФА для визначення ІgG (A, M)антитіл до Candida albicans
Тест-система ІФА для визначення авідності ІgG антитіл до Candida albicans
Тест-система ІФА для визначення ІgG антитіл до ентеровірусів
Тест-система ІФА для визначення ІgM антитіл до ентеровірусів або ІgA антитіл до ентеровірусів

(ТУ У 24.6-30206555:001:2005, Свідоцтво про держ.реєстрацію №3850/2005;
ТУ У 24.4-35204704-001:2012, на реєстрації)

Назва
Тест-система ІФА для кількісного визначення С3-компоненту комплемента
Тест-система ІФА для кількісного визначення С4-компоненту комплемента
Тест-система ІФА для кількісного визначення С5-компоненту комплемента
Тест-система ІФА для кількісного визначення трансформуючого фактору росту β 1
Тест-система ІФА для кількісного визначення ICAM-I
Тест-система ІФА для кількісного визначення VCAM-I
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-2
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-5

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Прожовження табл.

Назва
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-6
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-10
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-12
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-13
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-17
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-23
Тест-система ІФА для кількісного визначення загального IgE
Тест-система ІФА для кількісного визначення алерген-специфічних IgE
Тест-система ІФА для кількісного визначення алерген-специфічних IgG
Тест-система ІФА для кількісного визначення алерген-специфічних IgG4
Тест-система ІФА для кількісного визначення IgA,IgG,IgM до Streptococcus pneumoniae
Тест-система ІФА для кількісного визначення IgA,IgG,IgM до Staphilococcus aureus
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-8;
Тест-система ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-4;
Тест-система ІФА для кількісного визначення фактору некрозу пухлин α ;
Тест-система ІФА для кількісного визначення антитіл до ендотоксину;
Тест-система ІФА для кількісного визначення антитіл до двуспіральної ДНК;
Тест-система ІФА для кількісного визначення антитіл до односпіральної ДНК;
Тест-система ІФА для кількісного визначення альбуміну
Тест-система ІФА для кількісного визначення гістаміну
Тест-система ІФА для кількісного визначення IgA,IgG,IgM до ASCA
Тест-система ІФА для кількісного визначення IgA секреторних

**Перелік алергенів, до яких можливо визначення
специфічних IgE (G, G₄) антитіл**

МОЛОЧНІ ПРОДУКТИ			
йогурт кефір	сирок бринза	сир козяче молоко	коров'яче молоко казеїн молока
М'ЯСО, ЯЙЦЯ			
яловичина телятина свинина	конина баранина кролик	індичка гусак качка	курка яйце жовток яйце білок
РИБА ТА МОРЕПРОДУТИ			
короп товстолобик сом щука пеленгас бичок судак	анчоус кілька вугор оселедець скумбрія камбала крижана риба	минтай ставрида хек форель сьомга кета ікра червона	морський гребінець кальмар креветки рак краб
СОЛОДКЕ Й НАПОЇ			
цукор тростинний цукор фруктоза	чай зелений чай чорний	кава каркаде	какао шоколад
ГОРІХИ			
горіх волоський арахіс	мигдаль	фундук	кеш'ю
ГРИБИ			
опеньки	лисички	глива	печериця
ОВОЧІ ТА СПЕЦІЇ			
гарбуз кабачок цукіні баклажан буряк огірок томат перець солодкий	картопля капуста білокачанна -/- варена -/- брюссельська -/- броколі -/- китайська -/- червона -/- кольорова	морква квасоля горох соя ріпчаста цибуля цибуля порей селера петрушка	кріп салат зелений часник лавровий лист гвоздика щавель м'ята

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

ФРУКТИ І ЯГОДИ			
банан яблуко -/- антонівка -/- джонатан -/- семеренко -/- айдаред -/- голден (яблуко-груша) груша ківі агрус	кавун диня лимон апельсин грейпфрут мандарин абрикос персик слива хурма	нектарин (персик-яблуко) нектарин (персик-манго) малина полуниця чорниця виноград білий виноград червоний смородина чорна -/- червона -/- біла	черешня -/- жовта -/- рожева -/- червона манго шипшина фініки гранат оливки
КРУПИ Й БОРОШНО			
крупа вівсяна борошно житнє крупа ячмінна	крупа пшоняна рис	крупа гречана пшениця	крупа кукурудзяна перловка
ДРІЖДЖІ			
дріжджі пивні	дріжджі пекарські		
ПОБУТОВІ			
D.Farinae D.Pteronyssinus T.Putrescentiae волосся людини	дом. пил 06-10 дом. пил 19-7 латекс перо подушки	пил бібліотечний тарган вовна кішки вовна кролика	вовна вівці вовна собаки вовна морської свинки
МІКРОБНІ			
Aspergillum 3 виду Penicillum 2 виду	Candida albicans Alternaria alternata і ін.	дифтерія правець	
ПИЛКОВІ			
амброзія лобода береза ціклахена	соняшник пилوک жита акація пилوک пирію	кульбаба мятлик тимофіївка райграс	овсяниця їжа лисохвіст
ТЮТЮН СИГАРЕТНИЙ			
KENT	Glamour	Прима	інші

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Навчальний посібник

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА

Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М., Кравчун П.Г.,
Кузнецов Г.В., Курченко А.І., Романюк Л.І., Гавриленко Т.І., Гарник Т.П.,
Пілецький А.М., Осипова Л.С., Прилуцький О.С., Гуляр С.О.,
Назаренко О.П., Касянчук Н.Ю., Нагорный О.Є., Назар О.В., Кузнецов О.Г.,
Грем'яков В.О., Юркіна А.В.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ІМУНОЛОГІЯ

Національний підручник

*За загальною редакцією доктора медичних наук,
професора Кузнецової Л.В.*

*Рекомендовано Міністерством освіти та науки України
як Національний підручник для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів вищих медичних
закладів (факультетів) ІУ рівня акредитації
та вищих медичних закладів післядипломної освіти*

Підписано до друку 25.01.2012. Формат 60×84 1/16
Друк офсетний. Папір офсетний. Гарнітура SchoolBookC.
Обл. вид. арк. 57,38. Умов. друк. арк. 53,36.
Тираж 300 экз. Заказ № ????????

Издательство ТОВ «Полиграф плюс»
03062, м. Київ, вул. Туполева, 8
ТОВ «Полиграф плюс»
e-mail: design@poligraph-plus.kiev.ua
office@poligraph-plus.kiev.ua

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.