

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**Модуль 1.**

**Клінічна імунологія та алергологія**

**Тема 3.**

**МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ  
ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ, ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ  
ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ**

***Методичні вказівки  
для студентів і лікарів-інтернів***

Рекомендовано  
вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 1 від 24.01.2013.

**Харків  
ХНМУ  
2013**

Модуль 1. Клінічна імунологія та алергологія. Тема 3. Механізми імунного захисту при бактеріальних, вірусних, грибкових та протозойних інфекціях: метод. вказ. для студентів і лікарів-інтернів. / упор. П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, О.І Залюбовська. – Харків : ХНМУ, 2013. – 40 с.

Упорядкувачі П.Г. Кравчун  
В.Д. Бабаджан  
О.І Залюбовська

**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 й неспецифічні механізми. Їх взаємодія схильна до певної тимчасової послідовності й характеризується синергізмом взаємного посилення.

З моменту опису перших випадків ВІЛ та СНІД й ідентифікації вірусу на початку 80-х років ХХ ст. захворювання набуло характеру пандемії. За оцінками UNAIDS у 2008 р. у світі налічувалося більше 40 млн ВІЛ-інфікованих. Вперше ВІЛ-інфекція на Україні була зареєстрована в 1987 р. і за період з 1987 по 1994 р. було зареєстровано 183 ВІЛ-інфікованих громадянина України. З 1995 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 імунопатогенезу при ВІЛ-інфекції та імунологічних методів їх виявлення і контролю.

### **Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань**

1. Укажіть основні механічні фактори, які зашкоджують проникненню інфекційного збудника в організм при наявності імунодефіцитного стану.
  - A. Цілісний шкірний покрив.
  - B. Механічне видалення збудника інфекції з організму з секретами: селезінки, потом, назальним секретом, слизом бронхів.
  - C. Жоден зі вказаних варіантів відповіді.
2. На користь якого з перерахованих патологічних станів свідчить високий титр антитіл до стрептолізину О?
  - A. Хронічний гломерулонефрит.
  - B. Ревматоїдний артрит.
  - C. Недавно перенесена стрептококова інфекція.
  - D. Системний червоний вовчак.
3. Яке з наведених підтверджень вірно описує механізм протівірусної дії інтерферону?
  - A. Інтерферон формує покриття поверхні клітин, зашкоджуючи таким чином пенетрації вірусу.
  - B. Інтерферон безпосередньо руйнує вірус у позаклітинному середовищі.
  - C. Інтерферон знищує вірус, який потрапляє у клітину.
  - D. Інтерферон діє через геном клітини, активуючи продукцію проти-вірусних білків.
4. Стрімкий розвиток імунної недостатності при СНІДі обумовлений:
  - A. Ураженням CD4-клітин вірусом імунодефіциту.
  - B. Приєднанням вторинної інфекції, обумовленої умовно-патогенним збудником.

*С. Знищенням Т-хелперів вірусом імунодефіциту.*

*Д. Жодним із перерахованих механізмів.*

*Е. Усіма перерахованими механізмами.*

**5.** Визначить можливі шляхи поширення набутого імунодефіциту, обумовленого РНК-вміщуючим ретровірусом.

*А. Статевою шляхом.*

*В. Парентеральним шляхом при переливанні цільної крові та окремих її компонентів.*

*С. Трансплацентарним від матері плодом.*

*Д. Жодним з перерахованих шляхів.*

*Е. Усіма перерахованими шляхами.*

**Вірні відповіді на питання: 1 – А, В. 2 – С. 3 – D. 4 – А, В. 5 – А, В, С.**

### **ОРІЄНТОВНА ОСНОВА ДІЇ**

**Неспецифічний імунітет.** Першим бар'єром на шляху проникнення збудника хвороби в організм хазяїна є шкіра і слизова оболонка. Злущення ороговілого епітелію, наявність на шкірі жирних кислот, виділення сальних залоз, функція миготливого епітелію слизових оболонок, наявність лізоциму, інгібіторів розмноження бактерій і вірусів у секретах обумовлюють знищення збудників. Проте головним механізмом захисту є фагоцитоз. При цьому не всі захоплені клітини гинуть, наприклад, мікобактерії, бруцели, сальмонели, лістерії можуть не тільки зберігатися у фагоцитах, але і у ряді випадків розмножуються там. Деякі бактерії (капсульні форми пневмококів) взагалі фагоцитуються.

Клітинні механізми несприйнятності поєднуються з гуморальними чинниками. Це – лізоцим, інтерферон, альтернативний шлях активації комплементу. Остання реакція обумовлена бактеріями, вірусами, грибами, ендотоксинами, розвивається безпосередньо після проникнення інфекційного агента.

**Специфічний імунітет.** Оскільки мікроорганізми мають різноманітні антигенні детермінанти, то в організмі через певний період часу розвивається поліклональна імунна відповідь. При цьому входні ворота інфекції та особливості збудника визначають, яка форма імунної реактивності – клітинна або гуморальна – буде реалізована.

Тривалість імунного захисту може бути довічною (кір, кашлюк) або обмеженою (грип). В обох випадках відповідальними за це є довгоживучі клітини імунологічної пам'яті.

Таким чином, у 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  
(за Н.В. Медуніциним)

Стадії імунітету	Клітини, які беруть участь	Імунологічні процеси
Індукція (аферентна)	Антигенпрезентуючі клітини (макрофаги, дендритні клітини, 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 клітин
Ефекторна (продуктивна)	Т-кілери, плазматичні клітини	Диференціювання клітин-попередників в ефекторні клітини, антитілоутворення
Формування імунологічної пам'яті	Т- і В-клітини пам'яті	Накопичення клітин пам'яті

### **Особливості імунітету при бактерійних інфекціях**

**Імунна відповідь при інвазії позаклітинних мікроорганізмів.** Імунна відповідь, направлена проти позаклітинних паразитуючих бактерій (стафілококи, стрептококи, клостридії, збудники дифтерії, кишкових інфекцій та ін.), а також деяких великих вірусів (кору, поліомієліту), має дві мети: **елімінацію** власне збудників і **нейтралізацію** їх токсинів.

Більшість збудників позаклітинних бактерійних інфекцій, обумовлюють утворення специфічних антитіл, які зв'язуються з поверхнею бактерій і за наявності 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 відіграє 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 клітини.*

Специфічні Т-клітинні рецептори (ТКР) здатні розпізнавати чужорідний антиген тільки в комплексі зі власними клітинними антигенами головного комплексу гістосумісності (МНС) на поверхні допоміжних антиген-презентуючих клітин (АПК). Професійними АПК організму є макрофаги, дендритні клітини і В-лімфоцити. Їх роль у різних типах імунної відповіді неоднакова. Так, у гуморальній імунній відповіді в основному функцію АПК здійснюють В-лімфоцити, які здатні розпізнавати антиген у розчині та зв'язувати білкові, полісахаридні й ліпопротеїдні розчинні антигени за допомогою специфічних ІgM-рецепторів (а також рецепторів CR1 до С3b-компоненту комплементу, який у свою чергу може бути по-

в'язаний з мікробом), тоді як CD4 Т-лімфоцити можуть розпізнати тільки короткі пептидні фрагменти білкових антигенів у 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 у кислому середовищі фаголізосоми. Серед фрагментів, що утворилися, йде відбір за здатністю 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 із пептидом, який далі презентується на мембрані клітини. Комплекс антигенного пептиду з МНС II розпізнається ТКР за участю корцепторної молекули CD4. Причому початковий контакт між АПК і Т-лімфоцитом забезпечується взаємодією адгезивних молекул В7 і CD28, які відіграють також роль стимулюючих чинників. Додатковим сигналом активації CD4 Т-лімфоцита служить інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), що виділяється активованою антиген-презентуючою клітиною. IL-1 $\beta$  продукується багатьма клітинами організму у відповідь на інфекцію, дію мікробних токсинів, запальних агентів, деяких інших цитокінів, активованих компонентів комплекменту 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 у Т-хелпер (Тх). Причому при гуморальній формі імунної відповіді, здійснюваній проти позаклітинних інфекційних агентів, спостерігаються реакції запалення у пухкій сполучній тканині. У ній беруть участь базофіли і опасисті клітини, які при активації виділяють інтерлейкін-4 (IL-4). За наявності IL-4 CD4 Т-лімфоцити (Тх0) диференціюються в Т-хелпери 2-го типу (Тх2) і починають самі синтезувати IL-4, який є головним чинником зростання Тх2 і В-лімфоцитів. У 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, адгезивними молекулами в даному випадку є CD40L і CD40. Другим сигналом для активації В-лімфоцитів служить IL-4, який виділяється Тх2, а також необхідна наявність на мембрані В-лімфоцитів імуноглобулінового рецептора, пов'язаного з антигеном. Активовані Т-хелпером 2-го типу специфічні В-лімфоцити починають посилено продукувати відповідні за специфічністю антитіла – імуноглобуліни.

Антитіла можуть брати участь у різних способах елімінації інфекційних агентів: опсонізації бактерій і посиленні їх фагоцитозу через FCR і CR1-рецептори фагоцитів; нейтралізації бактерійних екзотоксинів; активації системи комплекменту з подальшою дією її мембраноатакуючого

комплексу. Крім того, специфічні антитіла класу IgA, наявні на поверхні слизових оболонок (sIgA), перешкоджають колонізації поверхні слизових оболонок бактеріями і беруть участь у нейтралізації їх токсинів.

Формування механізмів саногенезу (одужання) при різних бактеріальних інфекціях лежить в основі деяких особливостей імунітету, що виникає протягом таких захворювань.

Так, при бактеріальних інфекціях, збудники яких продукують екзотоксин (дифтерія, правець, ботулізм, газова гангрена та ін.), провідну роль у формуванні імунітету відіграють антитіла, що утворюються в організмі (антитоксини). Взаємодія молекули антитоксину і молекули токсину може приводити до різних результатів:

- Блокада рецепторної ділянки молекули токсину і, внаслідок цього, обмеження фіксації токсину на рецепторах клітин-мішеней.
- Пряма нейтралізація каталітичної (ензиматичної, токсичної) ділянки молекули токсину.
- Утворення імунного комплексу з нейтралізацією токсичної, рецепторної та (або) транслокаційних ділянок (субодиниць) токсину. Такі комплекси фагоцитуються і утилізуються клітинами макроорганізму. Проте антитоксичні антитіла не блокують адгезію бактерій на поверхні клітин-мішеней та їх колонізацію. Внаслідок цього штучний антитоксичний імунітет не створює повного захисту макроорганізму і не запобігає фіксації бактерій на поверхні клітин-мішеней, колонізації клітин і тканини, розмноженню 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 бактеріальних інфекцій (менінгококова інфекція, кашлюк, легіонельоз та ін.) вирішальна роль належить імунному лізису і фагоцитозу бактерій. Імуноглобуліни G (IgG), що утворюються при цих захворюваннях, ініціюють цілий ряд антитіло-опосередкованих біологічних реакцій:

а) при фіксації антитіла на поверхні бактерій відбувається активація комплементу за класичним варіантом з утворенням мембраноатакуючого комплексу і подальшим лізисом голих ділянок мембран бактерій;

б) опсонізація бактерій антитілами з подальшою взаємодією Fc-фрагментів антитіл з Fc-рецепторами макрофагів, що приводить до посилення поглинальної і перетравлюючої активності фагоцита;

в) комплекс "бактеріальний антиген–антитіло–C 1,4,2,3B", що утворюється, фіксується на рецепторах макрофагів до C3b, 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 внутрішньоклітинних мікроорганізмів**

Внутрішньоклітинні паразити здатні тривало існувати усередині фагоцитів і навіть розмножуватися у них (туберкульоз, туляремія, бруцельоз, лістеріоз та ін.).

Основні механізми, що дозволяють бактеріям здійснювати внутрішньоклітинний паразитизм, такі:

- Блокада фаголізосомального злиття (мікобактерії туберкульозу).
- Резистентність бактерій до дії лізосомальних ферментів (гонококи, стафілококи).
- Здатність бактерій швидко покидати фагосоми після поглинання і тривало перебувати у цитоплазмі (лістерії).

Клітинний імунітет має особливе значення в тих випадках, коли реакції фагоцитозу виявляються неспроможними, унаслідок чого виникає персистенція патогенних бактерій, формується скупчення лімфоїдних клітин і макрофагів (гранульома). 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, найпростіших, бруцел, лістерій.

Отже, для захворювань із тривалим внутрішньоклітинним перебуванням і розмноженням збудника (персистенція) характерне утворення гранульом в ураженій тканині. Такі бактерії стають недоступними для дії антитіл і гуморальних антибактеріальних чинників. Механізм саногенезу і формування імунітету при таких захворюваннях зв'язаний, перш за все, з утворенням цитотоксичних Т-лімфоцитів, які надають клінінґ-ефект на клітини-мішені, вміст у них паразитуючих бактерій і маркіровані рецепторами МНС-I, презентуючих антигени цих бактерій.

Основна протективна роль в імунній відповіді, що спрямована проти внутрішньоклітинних паразитів (*Micobacterium tuberculosis*, грибів, найпростіших, вірусів), належить клітинним механізмам. Здатність перерахованих мікробів перебувати і розмножуватися усередині клітин 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 у клітини; 2) знищити вже інфіковані клітини, щоб знизити 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:  $\alpha$  – продукований лейкоцитами;  $\beta$  – продукується фібробластами;  $\gamma$  – продукований Т-лімфоцитами-хелперами 1-го типу. Інтерферон гальмує транскрипцію вірусного генома в клітині-хазяїні та перешкоджає трансляції вірусної мРНК, що знижує вірусемію і полегшує завершення процесу елімінації збудника різними чинниками специфічного імунітету. У міжклітинному просторі й крові є постійний рівень інтерферону, що забезпечує природну резистентність організму до вірусної інфекції. Після вірусного інфікування організму вже через 1–3 год у міжклітинному просторі й крові збільшується рівень інтерферону.

Нейтралізація вірусу, що перешкоджає його прикріпленню до клітини-мішені, здійснюється антитілами IgG у позаклітинній рідині, IgM в крові й секреторними IgA-антитілами на поверхні слизових оболонок. Імунні комплекси, що містять вірус, можуть зв'язувати комплемент, що сприяє нейтралізації вірусу.

При розповсюдженні вірусу від клітини до клітини або при їх контакті, або у тих випадках, коли вірус інтегрується у геном чутливої клітини, на перше місце виходять клітинні імунні реакції за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Оскільки віруси є внутрішньоклітинними паразитами, основну функцію захисту від них виконують клітинні реакції.

**Специфічні Т-клітини-кілери** з'являються через 2–3 дні після зараження і передують появі віруснейтралізуючих антитіл.

У противірусному імунітеті руйнування клітин, що містять віруси, здійснюється як Т-лімфоцитами, так і, паралельно, активованими макрофагами.

Необхідно зазначити, що збудники, які розмножуються прямо у місці проникнення (грип), мають короткий інкубаційний період, що може бути небезпечним через певну інерційність розвитку імунних реакцій, особливо у людей з Т-клітинним імунодефіцитом, що призводить 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 у цитоплазмі інфікованих клітин. Переважно презентацією антигену в 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: в епідермісі шкіри і слизових оболонках повітроносних шляхів, де вони називаються клітинами Лангерганса, у слизових оболонках шлунково-кишкового і уrogenітального тракту, в інтерстиціальних тканинах серця, нирок та інших органів.

Білковий антиген (наприклад, вірусний капсид) у ході процесингу розщеплюється в протеосомах цитоплазми дендритної клітини, транспортується за допомогою білків-трансмiтерів (ТАР 1,2) в ендоплазматичну мережу, де утворюється його комплекс з пресинтезованою молекулою МНС I. 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 адгезивних молекул В7 і CD28. Другим сигналом активації цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) є секреція антигенпрезентуючою клітиною ІЛ-1 для 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. У 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 із 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:

– **інтерферон ІFN- $\gamma$** , що активує макрофаги (фагоцитують наслідки роботи лімфоцитів) і проліферацію Тх1;

– **інтерлейкін ІЛ-2**, чинник зростання Т-лімфоцитів (Т-кілерів, Тх1 і Т-клітин пам'яті), а також прискорення синтезу МНС і презентації в комплексі з ними чужорідних антигенів.

– **чинник некрозу пухлини-α**, що збільшує проникність судин, але при надмірній концентрації приводить до судинного шоку;

– **чинник некрозу пухлини-β** (лімфотоксин), що має власний цитотоксичний ефект (приводить до механізму апоптозу).

При Т-залежній імунній відповіді В-лімфоцити також виступають як антигенпрезентуючі клітини. В-лімфоцити своїми антигенрозпізнавальними рецепторами зв'язуються з антигеном, поглинаючи його. У фагосомі В-лімфоцитів антиген зазнає перетравлення. Пептиди, отримані з такого антигену, повертаються на поверхню В-лімфоцитів в асоціації з молекулами гітосумісності класу II (МНС II). Тут вони розпізнаються Т-клітинним рецептором, який є на поверхні CD4+ клітини. Це приводить до стимуляції CD4+ лімфоцита (хелпера) і продукції ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-5. Інтерлейкіни, що утворилися, стимулюють В-клітинну проліферацію і диференціювання з перетворенням, врешті-решт, на антитілопродукуючу плазматичну клітину.

Спочатку В-клітини продукують і секретують тільки ІgМ (перші 4–5 діб після антигенної стимуляції). Потім В-лімфоцити перемикають синтез з ІgМ на ІgG і далі на ІgА і ІgЕ (14–16 діб, максимум 21–24 дні). Таким чином, при Т-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) завдяки лізису інфікованих вірусом клітин і, як наслідок, припинення породження інфікованого потомства.

Одужання від гострої вірусної інфекції зазвичай супроводжується формуванням клітин пам'яті й 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 °С, головний біль, нежить, біль у горлі, може бути слезотеча, подразнення очей, біль у 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 2–3-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 уражає легеневі тканини. Після цього починають виявлятися симптоми, перераховані вище.

Однак ці симптоми можуть не виявлятися **від 24 до 48 год** 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 штамп вірусу можна тільки лабораторним шляхом.

Підтвердженням випадком інфекції вірусом грипу вважається випадок гострого захворювання людини з лабораторно підтвердженим діагнозом за допомогою спеціальних лабораторних тестів.

**Можливий випадок інфекції вірусом грипу визначається**, якщо на гостре респіраторне захворювання захворіє людина, яка:

- 1) була в тісному контакті з хворим з підтвердженим діагнозом грипу;
- 2) знаходилася в тісному контакті зі хворими тваринами, характерно для каліфорнійського грипу А(Н1N1);
- 3) подорожувала в місцях, де є хворі з підтвердженим діагнозом грипу в останні 7 днів до початку захворювання.

**Загальні заходи з профілактики 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 ефективного захисту організму від нових вірусів грипу.

Найбільш ефективні й безпечні в даний час спліт-вакцини – вакцини з розщеплених вірусів, із яких видалені токсини, такі вакцини включають 4 антигени на кожен із трьох типів вірусу грипу. Профілактична ефективність вакцин цього класу коливається в інтервалі від 75 до 96 %. Класичним прикладом препаратів цього класу є вакцини "Інфлувак" (Голандія) і "Ваксігріп" (Росія).

Залежно від різних умов, вакцинація дає 70–90 % гарантію того, що людина не захворіє на грип. Вакцинація 80 % колективу (школярів, співробітників фірми, підприємства) дозволяє знизити захворюваність грипом до нульових значень. Щеплення проти грипу на 50–60 % знижують захворюваність на всі ГРЗ.

Думка, що вакцини перенавантажують імунітет або зовсім пригнічують його, помилкова. Це невірно хоч би тому, що сенс вакцин полягає в стимулюванні імунітету, а не в його пригніченні. 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 відіграє істотної ролі і, звичайно, не перенавантажує імунну систему.

## Противірусні препарати

Окрім вакцин в арсеналі профілактичних і лікувальних засобів є противірусні препарати: гропрінозин, арбідол мають імуномодулюючу, інтерферогенну і антиоксидантну дію, активну відносно вірусів грипу А і В; рибівірин – синтетичний аналог нуклеозидів із 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 12 років. 1 капсула містить 75 мг озельтамівіру. Для лікування грипу таміфлю призначають у 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 у клітинах синтез протеїнів, які забезпечують антивірусний та імуномодулюючий ефект, спрямований на звільнення клітин від вірусів.

**Індуктори інтерферону.** Для профілактики вірусних захворювань також широко використовуються індуктори інтерферону циклоферон (неовір) 12,5 % розчин 2 мл в/м 2 рази на тиждень № 7, або аміксин 1 табл. 0,125 г за схемою: 3 табл. одразу, потім по 1 табл. через день № 7; амізон 1 табл. 0,25 г (схема та ж), активізуючи вироблення клітинами організму різних видів інтерферону: альфа-, бета-, гамма-інтерферонів. Посилене вироблення

власного інтерферону забезпечує підвищення протівірусного захисту організму і надає імуномодулюючу дію.

Імуноактивні препарати різних груп, що зміцнюють імунітет: лікопід, поліоксидоній, ІРС-19, імудон, бронхомунал, рибомуніл, імунофан.

Фітотерапія (імунал) і застосування гомеопатичних засобів (грип-хель, ангінгель, афлубін).

Методи неспецифічної імунопрофілактики в період епідемії грипу:

– прийом інтерферону (лаферон, інтерферон людський лейкоцитарний) або його індукторів (неовір, аміксин, циклоферон);

– застосування імуномодуляторів бактеріальної природи (ІРС-19, рибомуніл, бронхомунал) для передсезонної імуностимуляції;

– хіміопрофілактика – прийом упродовж всього періоду епідемії ізопринозину (гропрінозину) або арбідолу, аміксину;

– загальнозміцнюючі процедури (загартування, голкорексфлексотерапія, вітамінотерапія, адаптогени (ехінацея, елеутерокок, женьшень) мають другорядне значення.

#### **Медикаментозна профілактика грипу**

1) аміксин 0,125 г (1 табл.) 1 раз на тиждень протягом 6 тиж;

2) арбідол 0,2 г (2 табл.) 1 раз на день протягом 10–14 днів;

3) анаферон по 1 табл. 1 раз на день за 30 хв до їди або через 30 хв після їди, розсмоктувати у роті, протягом 1–3 міс – епідемічного сезону;

4) вітамін С по 1 г на добу;

5) ліки-адаптогени – настойку родіоли рожевої, елеутерокока, лимонника, по 10 краплин 3 рази на день після їди, а також циклоферон по 1 табл. 1 раз на день 3 рази на тиждень або альфа-інтерферон у вигляді мазі для носа протягом від 3 тиж до 1 міс;

б) кагоцел призначають 7-денними циклами (2 дні по 2 табл. на день, потім – перерва 5 днів і ще 2 дні по 2 табл. на день) протягом 1 міс.

Вагітним жінкам (починаючи з 14-го тижня вагітності) можна використовувати альфа-інтерферон у супозиторіях по 150 000 МО двічі на день протягом 5 діб.

Екстрена хіміопрофілактика грипу:

– Озелтамівір (таміфлю) – 75 мг 2 рази на добу протягом 5–7 днів.

– Гропрінозин має прямий антивірусний та імуностимулюючий ефект, приймають його під час піку захворювання з профілактичною метою по 0,5 г (1 табл.) 3 рази на день протягом 7–10 днів.

– Арбідол має таку ж дію, приймають його під час піку захворювання з профілактичною метою по 0,2 г (2 табл. по 0,1 г) 1 раз на день протягом 10–14 днів.

Етіотропна терапія грипу при захворюванні:

– Озелтамівір (таміфлю) – 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

– Гропринозин приймають, починаючи з першої доби грипу з лікувальною метою бажано після їди, пігулку можна подрібнити, по 1 г (2 табл. по 500 мг, 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 має таку ж дію, приймають його, починаючи з першої доби грипу по 0,2 г (2 табл. по 0,1 г) 4 рази на день протягом 5 днів.

– Аміксин 0,125 г (1 табл.) 1 раз на день після їжі в 1-, 2-й та 4-й дні від початку лікування.

– Анаферон у перші 2 год по 1 табл. через кожні 30 хв, потім протягом 1 доби 3 рази на день, з другої доби і далі – по 1 табл. 3 рази на день до повного одужання.

Вітамінотерапія активує гуморальні й клітинні реакції імунітету.

***Лікування легких випадків вірусної пневмонії, викликаной вірусом грипу, у протівірусними препаратами:***

1) арбідол 0,2 г (2 табл.) 4 рази на день після їжі 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 струминно або краплинно 1 раз на день 10 днів;

4) аскорбінова кислота 1 г/доб протягом 5 днів.

Арбідол потрібно приймати 4 рази на добу по 2 табл. кожні 6 год 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 супозиторіях – по 500 000 МО двічі на день (добова доза 1 000 000 МО) протягом 5 днів.

***Лікування середньоважких і важких випадків вірусної пневмонії***

У лікуванні грипу з середньою тяжкістю перебігу рекомендують комбінувати кагоцел і арбідол. У перший день від початку хвороби потрібно приймати кагоцел по 2 табл 3 рази на день, наступні три дні – по 1 табл. 3 рази на день. Арбідол потрібно приймати 4 рази на добу по 2 табл. кожні 6 год протягом 7–10 днів. Застосовувати альфа- і гамма-інтерферон за тією ж схемою, яка описана вище.

Можна також застосовувати інгаверин – добова доза 90 мг один раз на 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 супозиторіях по 500 000 МО

двічі на день протягом 5 діб. Потім необхідна підтримуюча терапія по 150 000 МО двічі на тиждень протягом 3 тиж.

Рекомендації щодо лікування хворих із важкими формами грипу, ускладненого пневмонією, за наявності вираженого лейкоцитозу, що супроводжується токсикогенною зернистістю нейтрофілів:

1. Інтерферон-альфа і бета по 1 млн ОД в/м 1 раз на день протягом 5 днів.

2. Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВІГ) безпечний у плані перенесення вірусних інфекцій, містять достатню кількість IgG, відповідального за нейтралізацію вірусів, з активністю Fc-фрагмента. ВІГ вводять у добовій дозі 400 мг/кг в/в краплинно або інфузійно по 1 мл/кг/год через день 3 рази.

Застосовують інтраглобін – ВІГ, що містить у 1 мл 50 мг IgG і близько 2,5 мг IgA.

Пентаглобін – ВІГ, збагачений IgM і містить: IgM – 6 мг, IgG – 38 мг, IgA – 6 мг у 1 мл. Застосовують дорослим 0,4 мл/кг/год, далі 0,2 мл/кг до 15 мл/кг/год протягом 72 год – 5 мл/кг 3 дні, при необхідності – повторний курс. Октагам – ВІГ, що містить у 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 внутрішньом'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 днів, потім поступово зменшити дозу і відмінити препарат.

5. Цефтріаксон по 1,0 в/в або внутрішньом'язово протягом 5–7 днів відповідно до Наказу МОЗ України № 122.

### **Особливості імунітету при бактеріальних інфекціях, що мають первинно-хронічний перебіг**

Другий механізм клітинно-опосередкованої імунної відповіді – хронічне запалення. Воно розвивається на патогени, що розвиваються усередині вакуолей клітин (деякі бактерії, мікобактерії – збудники туберкульозу і прокази, деякі найпростіші – лейшманія). Презентацію антигену здійснюють в основному макрофаги в асоціації з МНС II класу. Процесинг антигену відбувається також, як при гуморальній імунній відповіді – у везикулярній фракції. Активовані антигенпрезентуючі клітини CD4 Т-лімфоцити (Тх0) диференціюються на Т-хелпери 1-го типу за участю ІЛ-2. Диференціювання Тх0 саме в цьому напрямі визначається наявністю ІЛ-2, що продукується активованими макрофагами, та інтерфероном, що продукується натуральними кілерами, активованими в ранню фазу відповіді на внутрішньоклітинні паразитуючі збудники. В результаті утворюється клон специфічних Тх1, що активують систему мононуклеарних фагоцитів.

Макрофаги отримують від Tх1 два сигнали активації: інтерферон секретується Tх1 і діє через специфічний рецептор, а другий сигнал виходить від мембранозв'язаної форми фактору некрозу пухлини або секретованої TN. Хоча всі макрофаги мають рецептори для інтерферону, активуватися при контактах з Tх1 будуть, в першу чергу, інфіковані макрофаги, що несуть на мембрані ТКР, що розпізнає антиген.

*Отже, ефекторним механізмом при такій формі імунної відповіді є скупчення привертаних 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 (гранульома), яка може просочуватися солями кальцію. Гранульома є невід'ємною рисою хронічного запалення при персистуванні інфекції. Будь-яка форма імунної відповіді починається з розпізнавання чужорідного антигену, тобто його зв'язок зі 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-розпізнавальним рецептором спричиняє активацію лімфоцита, яка виявляється його посиленою проліферацією (клональною експансією), тобто накопиченням клона антиген-специфічних лімфоцитів, і подальшим диференціюванням лімфоцитів із набуттям 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 імунodefіциту за поліморфноядерними лейкоцитами, Т-лімфоцитами, С3 компонентом комплементу. Функціональними дефектами лейкоцитів є їх нездатність утворювати псевдоподії (синдром "ледачих лейкоцитів"), нездатність формувати фаголізосоми (синдром Чедіака–Хігасі), порушення здатності до продукції активних форм кисню, що забезпечують

переварювання мікроба. Дефіцит за С3 також веде до зниження активності фагоцитів. І, нарешті, найчастіше мікози у людини виникають при низькій продукції Т-лімфоцитів (Т-супресорів і Т-хелперів).

Формування імунітету пов'язують з відновленням функціональної активності поліморфноядерних лейкоцитів і посиленою продукцією Т-лімфоцитів.

Специфічні антитіла утворюються лише при деяких формах глибоких мікозів. Вважають, що вони не беруть участі в механізмах захисту, будучи свідками імунної перебудови організму.

### **Профілактика і лікування грибкових інфекцій**

Дріжджові і цвілеві гриби входять до числа десяти патогенів, що виявляються найчастіше в клініках. Близько 7 % лихоманок неясного генезу в стаціонарі й до 50 % в онкогематології обумовлені грибами. В Україні, де відсутні епідемічні вогнища особливо небезпечних грибкових інфекцій, провідне місце в структурі мікотичної патології займають умовно патогенні гриби.

Збудниками мікозів людини є різні дріжджеподібні (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) і цвілеві (*Asparagillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucos* spp.) гриби.

Кандидоз може розвиватися як ендегенне і екзогенне захворювання, тому що патогенність *Candida* невисока, переважно розвиваються ендегенні форми на фоні ослаблення захисних сил організму.

З сучасних позицій розглядають два принципово різних механізми патогенезу кандидозу: інвазивний і неінвазивний. **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 порожнього резорбуючого органа – кишки або на поверхні шкіри і слизових оболонок. У патогенезі кандидозу відіграє роль розвиток і поглиблення дисбіозу і мікст-інфекцій у просвіті кишки, на поверхні шкіри і слизових оболонок, резорбція продуктів аномальної ферментації живильних речовин і метаболітів грибів.

У розвитку рецидивуючого кандидозу відіграють роль як неповна ерадикація грибків із слизової оболонки, так і реінфекція, екзогенна або ендегенна.

Класифікація кандидозу за глибиною 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, основні з них такі: кандидоз шкіри, нігтьових валиків і нігтів, слизової оболонки рота, геніталій, дихальних шляхів і вуха, травного тракту, кандидозний менінгіт, кандидозний ендокардит, перикардит, міокардит; кандидозний тромбофлебіт; кандидозний остеомієліт, артрит, медіастиніт; внутрішньочеревні абсцеси, перитоніт, абсцеси селезінки, печінки, підшлункової залози, асоційовані з *Candida spp.*; кандидозний енд офтальміт; кандидемія і гострий гемобластозний кандидоз.

Слід зазначити, що при кандидозі може уражатися практично будь-який орган. Найчастіше уражаються 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 й гістологічні ознаки грибкових інфекцій;
- гіпертермія, резистентна до антибіотиків широкого спектру дії;
- позитивна серологічна реакція.

● багаточисельна колонізація *Candida* у хворих, що мають чинники ризику;

- виділення грибів роду *Candida* з крові та інших стерильних анатомічних зон;

- виявлення грибкового енд офтальміту;
- чинники ризику інвазивного кандидоза;
- тривала антибактеріальна терапія препаратами широкого спектра дії;
- виділення *Candida spp.* з двох і більше анатомічних зон;
- проведення програмного гемодіалізу;
- багатократні трансфузії компонентів і препаратів крові;
- тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії;
- катетеризація венозних судин;
- тривала катетеризація сечового міхура;
- парентеральне харчування, особливе застосування жирових емульсій;
- зондове ентеральне харчування;
- операції на органах черевної порожнини, особливо з приводу перфорації порожнистих органів і гострого панкреатиту;
- опіки II–III ступеня;
- важкі черепно-мозкові травми, поєднані травми;
- важкі інфекції (сепсис, перитоніт, інтраабдомінальні абсцеси);

- імуносупресивні стани (цукровий діабет, застосування імунодепресантів, тривале лікування кортикостероїдами, хіміо- і променева терапія пухлин, ВІЛ-інфекція);

- діарея або виражений мукозит.

**Лікування мікозів.** У даний час існує 4 групи протигрибкових препаратів наступної дії: антибіотики, піримідинові похідні, азолі та ін.

**Амфотерицин В.** Найбільш широкий спектр протигрибкової активності властивий поліеновому антибіотику – амфотерицину В. Він є стандартом при лікуванні інвазивних мікозів, але відрізняється високою токсичністю. Рекомендована доза препарату – 0,5–1 мг/доб 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* та *C. glabrata* і при аспергільозі.

**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.

Похідними азолів є імідазолі (клотримазол, міконазол, кетоконазол) і триазолі 1-го покоління (флуконазол, ітраконазол) і 2-го покоління – похідні флуконазолу (вориконазол, равуконазол) і похідні ітраконазолу (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 флуконазолу складає 50–400 мг/доб (у середньому 6 мг/кг/доб).

**Вориконазол.** Основною відмінністю вориконазолу від його попередника флуконазолу є ширший спектр антифунгальної активності. Вориконазол блокує синтез ферменту 14а-деметилази, пов'язаного з продукцією ергостабілу – важливого компонента мембрани клітини грибів. Призначають вориконазол у дозі 0,2–0,4 г/доб, всередину або в/в, краплинно.

**Равуконазол** має хімічну структуру, схожу з флуконазолом і вориконазолом. 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 у дозі 5 і 10 мг/кг/доб.

**Тербінафін (ламізил)** – препарат із широким спектром дії, активний відносно дерматофітів, цвілі (у тому числі й аспергил), диморфних грибів, із первинною фунгіцидною дією і дуже високою активністю при системних мікозах. Тербінафін призначають у дозі 250 мг на день протягом 4 тиж.

**Кетоконазол (нізорал)** у дозі 200–400 мг/доб приводить до очищення слизових оболонок від нальотів молочниці протягом 24–72 год. Усунення шкірних пошкоджень вимагає 2–9 тиж. Випускають у пігулках по 200 мг.

**Ітраконазол (ітрунгар)** у концентрації в 100 разів менше, ніж кетоконазол, пригнічує включення 14С-ацетату 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. Ітраконазол добре проникає і розподіляється в органах і тканинах, де його концентрація в 2–5 разів вище за рівень у плазмі. Препарат застосовується для лікування поверхневих системних мікозів. Ітраконазол 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*, дерматофітів і дріжджоподібних грибів, у тому числі *Fonsecaea spp.*, *Histoplasma spp.*, *Pseudallescheria boydii* та *Penicillium marneffei*. Призначають при оральному кандидозі по 100 мг 1 раз/доб протягом 15 днів, при вульвовагінальному кандидозі по 200 мг 1 раз/доб протягом 3 днів, при поверхневому кандидозі по 100 мг 1 раз/доб протягом 7 днів, при ураженні висококератинізованих зон шкіри, таких як кисті рук і стопи, призначають додаткове лікування по 100 мг/доб протягом 15 днів.

**Позаконазол** є похідним ітраконазолу. Препарат має дуже низьку розчинність у воді, в даний час він доступний тільки у формі для прийому всередину. Позаконазол відрізняється широким спектром активності. Має високу активність відносно дріжджів, включаючи *Candida spp.* і *Cryptococcus neoformans*, а також більшості міцеліальних збудників мікозів, зокрема полірезистентних *Scedosporium* і *Fusarium spp.* Важливою особливістю позаконазолу є його відмінність 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.*

Ехінокандини є новим класом антимікотиків із відмінним від інших антимікотиків механізмом дії, пов'язаним з блокадою синтезу 1,3-β-D-глюкана, – важливого структурного і функціонального компонента 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 ліпopeптид, що отримується при ферментації продуктів життєдіяльності гриба *Glarea lozoyensis*. Каспофунгін проявляє фунгіцидну активність проти *Candida spp.*, включаючи резистентні (*C. krusei*) і з пониженою чутливістю (*C. glabrata*) до азолів, або резистентні до амфотерицину В (*C. lusitaniae*) штами. Каспофунгін не активний відносно *Cryptococcus neoformans*, фунгістатично діє на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* і *A. Terreus*. Каспофунгін призначають у дозі 70 мг у перший день, потім – 50 мг на добу.

**Мікафунгін** є синтетичним препаратом, що отримується при хімічній переробці продуктів життєдіяльності гриба *Coleophoma empedri*. Має широкий спектр активності *in vitro*, який включає *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, зокрема резистентні до азолів і амфотерицину В штами. Активний відносно *Aspergillus spp.*, хоча і не надає на них фунгіцидної дії. Як і всі ехінокандини, мікафунгін не активний проти *Cryptococcus*, *Fusarium* і *Trichosporon spp.*

**Анідулафунгін** має спектр активності, схожий із каспофунгінном і мікафунгінном. Має високу активність *in vitro* відносно *Candida spp.*, включаючи штами, резистентні до флуконазолу й 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. Незважаючи на позитивний ефект, який спостерігається впродовж всього курсу лікування і у найближчі після його завершення терміни, відміна препарату призводить до поступових рецидивів грибкових уражень. Тому схеми лікування хворих на хронічний кандидоз індивідуальні.

При проведенні тривалої антибактеріальної терапії потрібна профілактика грибкових інфекцій. Профілактичним препаратом, що широко застосовується, є ністатин. Проте він ефективний для профілактики кандидозу тільки у 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 в осіб, що страждають на важкі захворювання, які розглядаються як сприяючі чинники (цукровий діабет, імунодефіцитні стани), ефективні тільки системні азольні препарати і амфотерицин. При виборі системного антимікотику слід віддавати перевагу тріазолам: флуконазолу й ітраконазолу.

При лікуванні вагітних жінок місцеві антимікотики за показаннями можна призначати тільки в II і III триместрах. Системні антимікотики при вагітності не рекомендуються.

## Особливості імунітету при протозойних захворюваннях

Для збудників протозойних інфекцій характерна надзвичайна різноманітність антигенного складу. Особливості обумовлені внутрішньоклітинною локалізацією збудників, мінливістю їх поверхневих антигенів, наявністю антигенів, спільних 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 украй низка унаслідок їх утворення в результаті поліклональної активації В-лімфоцитів і антигенної мінливості паразитів.

Одужання настає при активації Т-лімфоцитів (T<sub>c</sub>, T<sub>h</sub>). 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 опасистих клітин. У деяких випадках паразитичним хробакам вдається уникнути розпізнавання завдяки шару перехресно-реагуючих антигенів з організмом хазяїна.

Індукція специфічних імунних реакцій при інфекціях може бути причиною формування імунопатологічних станів (алергічні, аутоімунні реакції та імунологічна недостатність).

Так, при раптового вивільненні великих кількостей антигенів у результаті загибелі мікроорганізмів у сенсibilізованому організмі утворюються імунні комплекси, що викликають аутоімунні гломерулонефрити. Це ускладнює перебіг стрептококових, пневмококових і стафілококових ін'єкцій. Токсичні імунні комплекси можуть утворюватися і при персистуючих вірусних інфекціях. Особливо чітко це виявляється при гострому вірусному гепатиті А, коли загибель гепатоцитів проявляється типовими клінічними симптомами, що співпадають із початком імунної відповіді. Поява антитіл у надлишку антигену приводить до утворення токсичних імунних комплексів, а виникнення імунних комплексів у надлишку антитіл при руйнуванні інфікованих клітин 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 й бронхіальній астмі.

Аутоімунні реакції часто супроводжують інфекційні захворювання. Класичним прикладом їх є ураження суглобів і ендокарда при ревматизмі, що викликається, як відомо,  $\beta$ -гемолітичним стрептококом. У їх реалізації беруть участь декілька механізмів: модифікація власних антигенів збудниками або їх токсинами, наявність перехресно-реагуючих антигенів між хазяїна і мікроорганізмом, інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти в геном хазяїна, модифікація білків клітини-мішені білковими структурами вірусів, що в неї проникли.

Імунологічна недостатність, особливо за Т-ланкою, практично завжди супроводжує бактеріальні, вірусні, грибкові та паразитарні захворювання. Ці стани можуть бути скороминущими або викликати серйозну патологію, виявлятися негайно або відстрочено, коли інфекція давно перенесена, супроводжуватися різноманітною клінічною картиною (часті ГРЗ, грип) або протікати безсимптомно, виражаючись у 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 табл. 3 рази на день протягом одного дня (за два тижні повторити лікування).

Вермокс – по 1 табл. 2 рази на день протягом трьох днів (за два тижні повторити).

Декарис – по 1 табл. 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, приготовленим 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 остигнутому 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 їдою і після відвідин туалету. Ретельне миття овочів і фруктів перед вживанням, боротьба з мухами. Вологе прибирання житлових приміщень. Проведення протиглистового лікування всіх наявних у сім'ї тварин (коти, собаки). Пройти обстеження і профілактичне протиглистове лікування всім членам сім'ї.

### **Механізми вислизання мікроорганізмів від імунної відповіді**

Багато патогенних мікроорганізмів у процесі еволюції паразитизму набули чинників стратегії, що дозволяють їм подолати дію захисних механізмів господаря.

Деякі мікроорганізми, ймовірно, для того, щоб відхилитися від небажаних контактів із 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 ІgА, який перешкоджає адгезії та розмноженню збудників шляхом блокади поверхневих антигенів. Проте деякі бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) секретують ферменти, які вибірково руйнують секреторний ІgА.

Інші збудники, що селяться у тканинах хазяїна, намагаються уникнути поглинання фагоцитуючими клітинами. Так, полісахаридна капсула оберігає пневмококи від взаємодії з рецепторами фагоцитуючих клітин, що утруднює адгезію. Іноді у капсулі містяться речовини, які й 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 хазяїна в таких випадках засновані на специфічності й різноманітності антитіл. Циркуючі у 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 здатність до дифузії в тканинах і може стати об'єктом фагоцитозу. Зв'язуючись із 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. У цьому випадку мікроби не тільки не уникають захоплення цими клітинами, але, проникнувши в організм, навіть спрямовуються до тканинних гістіоцитів або виділяють хемотаксичні чинники, що привертають фагоцити. Не виключена можливість, що деякі з них, не чекаючи фагоцитозу, самі проникають у клітини типу макрофагів. Внутрішньоклітинне паразитування мікроорганізмів може здійснюватися різними способами. Деякі рикетсії, найпростіші (*Trypanosoma cruzi*) уникають загибелі, знаходячись не у 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 призвело б до пошкодження і загибелі самої клітини.

Деякі мікроби (мікобактерії, хламідії, токсоплазми) інгібують злиття фагосом, в яких вони знаходяться, з лізосомами. Інші пристосовуються до бактеріцидних речовин і протеолітичних ферментів лізосом. Мікобактерії

мають оболонку, резистентну до лізосомальних ферментів, а також продукують ряд ферментів, нейтралізуючих реактивні кисневі радикали фагоцитів. Лейшманії секретують протеази, що інактивують лізосомальні ферменти. Деякі бактерії продукують екзотоксини, що отримали назву лейкоцидини, які викликають дезінтеграцію лізосом усередині макрофагів, що веде до руйнування клітинної органели і до загибелі клітин.

Багато зі внутрішньоклітинно паразитуючих бактерій, найпростіших і вірусів усередині макрофагів по-різному інтерферують зі складною системою внутрішньоклітинної трансдукції сигналів. Викликане ними порушення взаємозв'язків між протеїнкіназами, фосфоліпазами та іншими молекулами внутрішньоклітинних 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 у клітинах типу макрофагів, як правило, приводить до розвитку поліморфних захворювань, часто з гострою стадією, але з характерним тривалим персистуванням збудника, з чергуванням періодів відносного благополуччя і загострень. Так, захворювання, що викликаються мікобактеріями (туберкульоз, проказа), характеризуються дуже високим ступенем інфікованості й низькою частотою розвитку в інфікованих клінічно вираженого захворювання. Тоді як інфіковані *Mycobacterium tuberculosis* складають одну третину всього населення земної кулі, хвороба розвивається лише у незначній кількості з них.

У деяких осіб хвороба розвивається відразу ж після інфікування, тоді як у інших вона може зберігатися в субклінічному стані персистування впродовж багатьох років і навіть десятиліть їх життя до моменту її клінічного прояву. Проте паразити, нечутливі до мікробіцидних чинників макрофагів (або ті, що поселилися в будь-яких 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). Для мікроба, що знаходиться усередині живої клітини, поліморфноядерні лейкоцити безпечні: на власну клітину, покриту непошкодженою оболонкою, вони не діють. Однак після руйнування клітини-хазяїна навколо неї скупчуються нейтрофіли і активно фагоцитують збудника. Для внутрішньоклітинних паразитів безпечні не тільки фагоцити, але і гуморальні чинники захисту організму: специфічні антитіла не проникають у 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 внутрішньоклітинними паразитами, залишається важким завданням.

З імунологічної точки зору вірусні інфекції відрізняються від інших (протозойних, бактеріальних) 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 хазяїна. Тому з погляду існування виду вірусу вигідна тривала його персистенція в організмі хазяїна. 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 й 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 внутрішньоклітинному паразитуванні бактерій, протягом десятків років чергуються періоди латентності без явних проявів і повторні запалення, що викликають клінічні симптоми. Дуже часто віруси безпосередньо впливають на здійснення механізмів імунного захисту. Так, геном аденовірусів кодує білок, що перешкоджає транскрипції і трансляції молекул МНС I, які відіграють істотну роль у противірусній імунній відповіді. Інший продукт гена 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 адгезивних молекул ICAM-1 і LFA-3, що беруть участь у первинному заякоренні імунокомпетентних клітин з іншими (антиген-презентуючими клітинами, інфікованими клітинами). Риновіруси зв'язуються з ICAM-1 на епітеліальних клітинах, використовуючи ці адгезивні молекули як власні рецептори.

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 вини-

кають у результаті обміну генетичним матеріалом з іншими вірусами інших хазяїв (антигенний шифт). Коли антигенна специфічність гемаглютиніну змінюється настільки, що набутий в минулу епідемію імунітет стане не-ефективним, 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 й 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 й це вигідно паразитові, оскільки з переходом до нової стадії його розвитку деякий час не спрацьовує механізм специфічного захисту, що існує в організмі хазяїна, необхідно його перебудувати і доповнювати. Наприклад, у зовнішньому шарі покриття дорослих паразитів не залишаться антигенів, що розпізнаються антитілами, специфічними відносно попередніх стадій розвитку паразита.

Антигенні варіації використовують для уникнення згубної дії анти-тіл *Trypanosoma brucei* й деяких видів *Plasmodium*. Велике значення мають процеси мімікрії – покриття поверхні паразита антигенами хазяїна. Наприклад, дорослі шистосоми мають рецептори для Fc-фрагмента імуноглобулінів хазяїна. 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, мають сильну супресивну дію, зокрема пригнічують залежну від IgE цитотоксичність макрофагів відносно шистосом *in vitro*. Фрагмент Fc залишається прикріпленим до паразита, продовжуючи сприяти мімікрії. Окрім імуноглобулінів, паразити здатні сорбувати на своїй мембрані інші антигени хазяїна: гліколіпіди і глікопротеїни еритроцитів, молекули МНС, що також сприяє маскуванню паразита і порушує ефективну дію механізмів імунітету.

Паразитуючі внутрішньоклітинні найпростіші так саме, як і бактерії, блокують нормальні механізми знищення таких мікробів макрофагами. *Toxoplasma gondii*, наприклад, пригнічує злиття фагосом із лізосомами, якимсь способом "вибудовувавши" уздовж мембрани фагосоми мітохондрії клітини-хазяїна. *Trypanosoma cruzi* вивільняється з фагосоми в цитоплазму, а *Leishmania* оточені електронощільним матеріалом, який, мабуть, захищає їх від "дихального вибуху". Макрофаги, проте, можуть знищувати цих паразитів, якщо будуть активовані лімфокінами (IFN), які продукують Т-лімфоцити. Більшість паразитарних інфекцій (втім, як і багато інших) супроводжуються імунодепресією. Деякі гельмінти здатні до поліклональної

активації В-лімфоцитів, продукуючих IgE, що дає перевагу паразитові й відповідно ослабляє імунітет хазяїна: високі концентрації неспецифічного IgE, зв'язуючись із 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 Tх1/Tх2 клітин-хелперів у напрямі, сприятливому для виживання збудника. Крайнім випадком вторгнення паразитів у функціонування імунної системи є використання деякими з них (головним чином трипаносоматидами) імунорегуляторних білків хазяїна – цитокінів – як власних чинників росту.

Обрані паразитичними організмами стратегії протидії імунній системі хазяїна не менш численні та складні, ніж власне механізми 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 у двох напрямках:

– Виявлення з діагностичною метою антитіл у сироватці крові обстежуваного за наявності набору відомих антигенів. Як антигени застосовують суспензії мікроорганізмів, інактивовані хімічними або фізичними методами, або використовують діагностикуми, що представляють фракції мікроорганізму. Як правило, результати серологічної діагностики отримують при дослідженні парних сироваток крові хворих, узятих у перші дні хвороби і через певні проміжки часу від початку захворювання.

– Визначення родової, видової і типової належності мікроорганізму або його антигенів із відомими імунними сироватками. Імунні сироватки повинні містити антитіла у високому титрі й бути строго специфічними. У лабораторній практиці застосовують серологічні реакції, засновані на прямій взаємодії антигену з антитілом (аглотинація, преципітація) і опосередковані реакції (непрямої гемаглотинації, скріплення комплекменту), а також реакції з використанням мічених антитіл або антигенів (імуноферментний, радіоімунний аналіз, метод флюоресцуючих антитіл).

**Реакція аглютинації** застосовується в лабораторній практиці для ідентифікації виділених мікроорганізмів або для виявлення специфічних антитіл у 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) із відповідними антитілами (преципітинами) і утворенням преципітату. Постановку реакції преципіта-

ції здійснюють двома методами: у рідкому середовищі – за типом реакції флокуляції, кільцепреципітації або в щільному середовищі в агарі (гелі). Застосування реакції преципітації має дві мети: виявлення антигенів за відомою імунною сироваткою, або антитіл із використанням відомих антигенів. Існує багато варіантів постановок реакції, але найчастіше використовують наступні методики: реакція преципітації в гелі за Оухтерлоном, радіальна імунодифузія за 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 має 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 й 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.

**Реакцію непрямої гемаглютинації (РНГА)** застосовують у двох варіантах: із відомим антигеном для виявлення антитіл або з відомими антитілами для виявлення антигену. Ця реакція специфічна, застосовують її для діагностики захворювань, що викликані бактеріями і рикетсіями. Для постановки РНГА використовують еритроцитарні діагностикуми, 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 з I(0) групою крові. При позитивному результаті РГА дослідження продовжують, визначаючи тип виділеного вірусу за допомогою реакції гальмування гемаглютинації типоспецифічними сироватками.

РТГА заснована на властивості антисироватки пригнічувати вірусну гемаглютинацію, оскільки нейтралізований специфічними антитілами вірус втрачає здатність аглютинувати еритроцити.

**Реакція імуофлуоресценції (РІФ).** РІФ заснована на з'єднанні антигенів бактерій, рикетсій і вірусів із специфічними антитілами, міченими флуоресцюючими фарбниками (флуоресцеїнізотіоціанат, родамін, В-ізотіоціаніт, лісатинродамін В-200, сульфохлорид та ін.), що мають реакційно-здатні групи (сульфохлорид, ізотіоціаніт та ін.). Ці групи з'єднуються з вільними аміногрупами молекул антитіл, які не втрачають при обробці флуорохромом специфічної спорідненості до відповідного антигену. Комплекс антиген-антитіло, що утворився, стають добре видимими структурами, що яскраво світяться, під люмінесцентним мікроскопом. За допомогою РІФ можна виявляти невеликі кількості бактеріальних і вірусних антигенів.

**Імуоферментний аналіз (ІФА)** використовується для виявлення антигенів за допомогою відповідних ним антитіл, кон'югованих з ферментом-міткою. Після з'єднання антигену з міченою ферментом імунною 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**

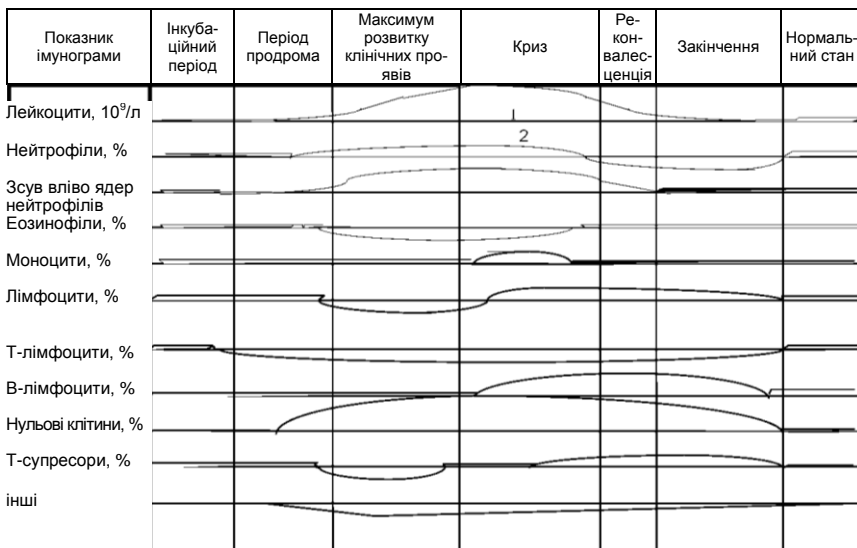
При розвитку імунопатологічних станів одночасно відбуваються специфічні й неспецифічні зміни імунної реактивності, причому другі в кількісному плані завжди переважають і розвиваються у ряді випадків більш прискорено. Особливо демонстративно це відбувається при розвитку запалення.

Запальний процес має характерні клінічні етапи, що супроводжуються вираженими зрушеннями на імунограмі: а) інкубаційний період; б) стадія продрому; в) поява і розвиток клінічної картини захворювання; г) максимальний розвиток процесу; д) криза захворювання; е) закінчення клінічних проявів хвороби; ж) реконвалесценція; з) одужання або перехід захворювання в хронічний перебіг (де потрібно розділити фази ремісії і загострення процесу).

Схема таких змін у динаміці стадій запального процесу для ряду показників імунограми наведена в *табл. 2*. Наявність або відсутність в імунограмі зрушень показників, характерних для відповідної стадії за-

пального процесу, може служити основою для прогнозування перебігу захворювання і корекції лікувальних заходів.

**Таблиця 2** – Схема динаміки основних показників імунограми при гострому запальному процесі  
(Лебедєв К.А. Імунологія в клінічній практиці, 1996)



**Примітка:** 1 – в нормі (прямі горизонтальні лінії); 2 – при запаленні (хвилясті лінії).

У **інкубаційному періоді** зміни імуногемограми мінімальні, лише кінці періоду падає відсоток Т-клітин.

У стадії **продрому** відбувається помірне зменшення відсотка еозинофілів, зниження відносної і абсолютної кількості базофілів, відсотка Т-клітин і збільшення рівня нульових лімфоцитів.

**Стадія розгорненої клінічної картини** характеризується максимальними значеннями лейкоцитозу, збільшенням рівня моноцитів, у середині стадії або ближче до кінця відсоток нейтрофілів нормалізується або знижується внаслідок збільшення відносної кількості лімфоцитів. Зрушення формули вліво залишається тим самим або збільшується завдяки появі 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 із продовженням зростання лейкопенії, з підвищенням вмісту Т-супресорів

відносно Т-хелперів, при зниженні фагоцитарної активності нейтрофілів. Подібні стани виникають при високій патогенності причинного збудника.

У *табл. 3* представлена динаміка змін показників імунограми в перші три доби розвитку гострої пневмонії бактеріального походження порівняно з імунограмою тієї ж пацієнтки через 2 міс після закінчення захворювання.

**Таблиця 3** – Динаміка показників імунограми в період розвитку пневмонії бактерійного походження

Жінка 42 років	Лейк.	Б	Е	М	Ю	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	О-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
1-а доба	7,9	0	0	3	0	4	69	24	50	9	41	48	2.	31	35	1,8	10
2-а доба	11,0	0	0	2	0	6	76	16	54	6	40	50	4.	38	29	0,9	9
3-а доба	12,2	0	0	3	0	9	70	18	49	8	43	45	4.	21	27	1,0	11
5-а доба	14,0	0	0	9	0	7	60	24	58	5	37	45	13	9.	15	1,6	20
7-а доба	8,9	0	3	12	1.	8	45	31	60	10	30	48	12	12	35	1,9	35
13-а доба пневмонії	6,1	0	2	5	0	3	60	30	70	12	28	50	20	30	20	2,7	26
Через 2 міс	6,5	0	4	3	0	3	66	24	69	10	21	58	11	40	21	3,0	8

**Примітка:** Б – базофіли, Е – еозинофіли, М – моноцити, Ю – юні, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні, Т-л – Т-лімфоцити, В-л – В-лімфоцити, О-кл – О-клітини, Тх – Т-хелпери, Тс – Т-супресори, Фа – фагоцитоз (фаза адгезії); Фз – фагоцитоз (фаза захоплення), ІН – індекс навантаження.

У стадії *кризи захворювання* з подальшим одужанням спостерігається нормалізація вмісту еозинофілів, збільшення відсотка В-клітин, зростання рівня Т-супресорів відносно Т-хелперів із відновлення зниженої кількості Т-клітин і нормалізація нуклеарів. У загальному аналізі крові спостерігається зниження загальної кількості лейкоцитів із нормалізацією зрушення ядерної формули нейтрофілів зі зменшенням юних форм на фоні збереження високого відносного вмісту лімфоцитів. Сприятливий перебіг відновного періоду ілюструється імунограмою на 7-у добу розвитку пневмонії (*табл. 4*).

**Стадія переходу процесу у в'ялий підгострий перебіг** супроводжується зниженням рівня еозинофілів. Одночасно спостерігається тривала відсутність відновлення кількості Т-лімфоцитів і кілерів, тенденція до збільшення кількості моноцитів при лімфопенії, стійке зрушення вліво при омолоджуванні незрілих форм нейтрофілів, низька активність фагоцитозу нейтрофілів при високій або зниженій адгезивній активності цих клітин. У *табл. 4* представлена імунограма, що характеризує затяжний перебіг пневмонії на фоні цукрового діабету. Хвора перебувала в ОРІТ із приводу діабетичної коми. На 8-у добу в неї розвинулася двостороння пневмонія. На фоні антибіотикотерапії через 10 діб відмічено поліпшення, підтвержене динамікою імунограми. Проте ще через 3 доби на імунограмі пацієнтки відмічені несприятливі тенденції в розвитку кінцевої стадії процесу. Клінічне одужання хворої затягнулося на 15 діб.

**Таблиця 4** – Імунограма, що характеризує зтяжний перебіг пневмонії на фоні цукрового діабету

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 за тривалістю 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 виходом її параметрів за межі нормальних значень.

Показником імунограми, що вказує на наявність клінічної ремісії хронічного процесу, є істотно знижений порівняно з нормою здорової людини індекс навантаження (ІН). Індексом навантаження (ІН) є співвідношення Е-РОЛ/Е-РОН у серії тестів навантажень, наприклад після 30 хв інкубації лімфоцитів при 37 °С 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 вказує 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, знижений ІН може однаковою мірою вказувати 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 частотою впевненості говорити про припинення у нього всіх хронічних запальних процесів.

У *табл. 5* наведена імунограма пацієнтки з хронічним тонзилітом, обтяженим частими ГРЗ (більше 6 захворювань на рік), отримана через 36 днів після закінчення чергової ангіни та на тлі повного клінічного здо-

ров'я. Дана імунограма характеризується зниженим значенням ІН, що указує на наявність у жінки хронічного процесу в стадії ремісії, незважаючи на картину клінічного здоров'я. В імунограмі можна відзначити високий рівень Т-супресорів, майже рівний відсотку Т-хелперів, що у здорових людей зустрічається у край рідко.

**Таблиця 5** – Імунограма пацієнтки з хронічним тонзилітом, обтяженим частими ГРЗ (більше 6 захворювань на рік), отримана через 36 днів після закінчення чергової ангіни та після 2 років профілактики на фоні повного клінічного здоров'я

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 вираженість 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 досить 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. 6*. Перша імунограма знята у пацієнтки під час розпалу важкого загострення хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), друга – після лікування в задовільному випадку.

**Таблиця 6** – Зміни імунограми при хронічному процесі у фазу загострення

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 у крові на початку загострення і нормалі-

зація показника в кінці, що пояснюється частою наявністю при хронічному процесі алергічного компонента. 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. Лебедев і С.Д. Понякіна (1996 р.) наводять наступну класифікацію імунограм і гемограм при запаленні.

**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.).

**Нейтрофільний тип** – на початку розгорненої клінічної картини спостерігається максимально розширена в часі нейтрофільна фаза, яка переходить у лімфоцитарну, невиражену і лише на етапі одужання.

**Лімфоцитарний тип.** У даному випадку нейтрофільна фаза скорочена до мінімуму, вона слабо виражена, виявляється в продромі, основний час займає лімфоцитарна фаза – вона характерна для ряду вірусних інфекцій, які пригнічують нейтрофільний паросток крові (кір, грип). При цьому існує декілька варіантів зрушень показників гемограми.

**Еозинофілія** частіше виявляється на ранніх етапах хвороби, характеризує наявність у патогенезі хвороби алергії, супроводжує посилення продукції IgE, як, наприклад, при туберкульозі й шистоматозі.

**Моноцитоз** – тривале виражене підвищення кількості моноцитів, що захоплює основний період захворювання. Характерний для патологічних процесів із вираженою продуктивною фазою за наявністю гіперчутливості до туберкульозної палички та ін.

**Моноцитопенія** характерна для процесів із невираженою продуктивною фазою запалення, як при стрептококової ангіні.

**Плазмоцитоз** виражається в появі в гемограмі значної кількості плазматичних клітин. Зазвичай цей феномен спостерігається при гострих запальних захворюваннях із подразненням лімфоїдної системи, наприклад, таких як кір.

**Різде збільшення ШОЕ.** Співвідношення Тх/Тс, що дорівнює або менше 1 (при підвищеній кількості Т-супресорів). Протягом ряду запальних процесів кількість Т-супресорів збільшується до цифр, що перевищують кількість Т-хелперів (наприклад, кір). При подібних захворюваннях зниження співвідношення Тх/Тс до значень, менше 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 менше 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 кількості Т-супресорів. Це найбільш характерний для ряду аутоімунних захворювань, наприклад саркоїдозу.

**Збільшення вмісту імуноглобулінів.** Деякі запальні захворювання характеризуються істотним підвищенням у крові рівня сумарних імуноглобулінів або їх окремих субкласів. Прикладом такого захворювання може служити вірусний гепатит.

**Слабка реакція імунограми** на запальний процес. В імунограмі, що слабо реагує, зрушення показників класичного аналізу крові практично відсутні, і лише ряд знов введених у лейкограму параметрів указує на процес, що триває. Це в першу чергу зниження відносної кількості Т-лімфоцитів, підвищення рівню нульових клітин, 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 синьогнійної 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. Наведені 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 із гострими запальними захворюваннями придатків матки. При виділенні умовнопатогенної мікрофлори провідним виявилось зниження функціональної активності й кількості Т-лімфоцитів, надмірний вміст лізоциму. Поєднання умовнопатогенної флори з гонококом супроводжувалося надлишком лізоциму, пригніченням реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) і активацією поглинальної функції нейтрофілів. Нарешті, умовнопатогенні збудники і кампілобактерії зумовили інгібіцію РБТЛ, зменшення рівня Т-клітин і гіперпродукцію ІgM.

При холециститі характер імунних порушень принципово інший. Він виражається гіперпродукцією імуноглобулінів основних класів і дефі-

цитом 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, у першому випадку зміни стосуються Т- і фагоцитарної ланки, при другому – Т- і В-імунних механізмів.

Специфічна інфекція – вірусний гепатит А приводить до диференційованої реакції з боку імунної системи залежно від тяжкості захворювання і наявності або відсутності гастродуоденіту. При атиповій безжовтяничній і легкій формі в спектрі дії патологічного процесу значаться Т-клітини, їх регуляторні субпопуляції і В-лімфоцити, при середньоважкій і важкій – ті ж клітини і натуральні кілери.

При кампілобактерному дисбіозі спостерігається стимуляція В-клітин і падіння вмісту Т-супресорів і Т-хелперів. Важко сказати, що є первинним: формування певних імунних розладів обумовлює розвиток дисбіоза, або дисбіоз визначає характер імунних порушень.

При носійстві патогенних стафілококів на слизовій оболонці носа провідним виявився дефіцит концентрації IgG, загальних лімфоцитів і Т-клітин 2-го ступеня. У пацієнтів з апендектомією формула міняється, відображаючи зниження продукції IgG, надмірну кількість IgM і дефіцит загальних лімфоцитів.

**Імунні зміни у дітей, що часто хворіють.** При дослідженні клітинних і гуморальних параметрів імунітету у дітей, що часто хворіють, виявляються досить однотипні відхилення від нормальних значень. В основному відмічається зниження вмісту загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зменшення концентрації секреторного IgA, низька активність лізоциму в носовому секреті, зниження інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів. Проте залежно від наявності супутньої патології виявляються певні особливості імунних розладів при аналізі їх формули.

Так, у дітей, що часто хворіють, без супутньої патології і з алергією переважно страждає клітинна ланка імунітету, виражаючись у зниженні кількості Т-хелперів, активних Т-клітин і Т-супресорів. У дітей із 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 кількості Т-хелперів, Т-активних лімфоцитів і гіперпродукція IgM. Нарешті, у дітей із надмірною масою тіла формула імунних порушень міняється принципово: зменшується кількість загальних Т-клітин і IgA.

### Тестові завдання для заключного контролю знань

1. 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.
2. 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 Капоши в осіб молодше 60 років.
3. Які препарати відносяться до противірусних, що застосовують при СНІДі?
  - A. Азидотимідин, рибавірин, ацикловір.
  - B. Сурамін, аденінарабіозид, анкаміцін.
  - C. Гетерополіаніон-23, фосфоноформат.
  - D. Жоден із перерахованих.
  - E. Всі перераховані препарати.
4. Які імуномодулюючі препарати застосовуються для лікування СНІДу?
  - A. Левамизол.
  - B. Ізопринозин.
  - C. Тимозин, тимопептин.
  - D. Імрег, інтерлейкін-2.
  - E. Всі перераховані препарати недоцільно застосовувати при СНІДі.
5. Інженер, який 3 роки працював за контрактом в Африці й протягом останніх 2 років почував себе задовільно, госпіталізований до пульмонологічного 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 комплексу.
  - C. Визначення фагоцитарного індексу.
  - D. Пошук антитіл до ВІЛ в тесті ELISA та методом імуноблотінгу.
  - E. Пошук активності лейкоцитів.

**Вірні відповіді: 1 – А, С; 2 – Е; 3 – А, В, С; 4 – А, В, С, D; 5 – D.**

## Література

1. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник – К. : ООО «Поліграф плюс», 2010. – 552 с.
3. Клінічна імунологія та алергологія / за заг. ред. О.М. Біловола, П.Г. Кравчуна, В.Д. Бабаджана, Л.В. Кузнецової – Х. : Гриф, 2011. – 550 с.
4. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підручник / за заг. ред. Л.В. Кузнецової, В.М. Фролова, В.Д. Бабаджана – К. : ООО «Полиграф плюс», 2012. – 922 с.
5. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : рук-во для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
6. Шушкевич Н.И. Учебное пособие по иммунологии / Н.И. Шушкевич, И.М. Морозова, С.В. Соболева. – Владимир : Изд-во Владим. гос. ун-та, 2006. – 100 с.

### Технологічна карта проведення практичного заняття

№ пор.	Етапи	Час, хв	Засоби	Обладнання	Місце проведення
1	Підготовчий	5	Пед. журнал		Навчальна кімната
2	Перевірка і корекція початкового рівня знань-умінь: – тестовий контроль, – усне опитування	15 45	Завдання-тести	Персональний комп'ютер	Навчальна кімната
3	Самостійна курація хворих	45	Хворі	Дані лабораторного та інструментального дослідження	Палати
4	Аналіз проведеної курації	45	Хворі, набір імунограм		Палати
5	Робота в імунологічній лабораторії	45	Набір імунограм		Лабораторія
6	Тестовий контроль кінцевого рівня знань	15	Тести		Навчальна кімната
7	Підбиття підсумків заняття	15			Навчальна кімната
	Усього	5 навч. год			

*Навчальне видання*

**Модуль 1.**  
**Клінічна імунологія та алергологія**  
**Тема 3.**  
**МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ**  
**ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ, ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ**  
**ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ**

***Методичні вказівки***  
***для студентів і лікарів-інтернів***

Упорядники      Кравчун Павло Григорович  
                          Бабаджан Володимир Данилович  
                          Залюбовська Олена Іллівна

Відповідальний за випуск      Кравчун П.Г.



Редактор М.В. Тарасенко  
Коректор Є.В. Рубцова  
Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко  
Комп'ютерний набір О.І. Залюбовська

План 2013, поз. 39.  
Формат А5. Ризографія. Ум. друк. арк. 2,5.  
Тираж 100 прим. Зам. № 13-3071.

---

**Редакційно-видавничий відділ**  
**ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022**  
**izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р

**Модуль 1.**  
**Клінічна імунологія та алергологія**

**Тема 3.**  
**МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ**  
**ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ, ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ**  
**ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ**

*Методичні вказівки*  
*для студентів і лікарів-інтернів*