

**ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**  
**з дисципліни «Нове в розвитку імунopatології, її діагностиці та лікуванні»**  
**очної (денна, вечірня) форми навчання**  
**за спеціальністю 222 Медицина (теми 1 – 12)**

№	Назва теми	Годин
1.	<b>Сучасні технології в оцінці вікових особливостей імунної системи</b>	2
2.	<b>Інтегральні зв'язки нервової, ендокринної та імунної систем (адаптаційна вісь)</b>	2
3.	<b>Сучасні імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження антенатального розвитку плоду</b>	2
4.	<b>Нове в імунній діагностиці гострих, хронічних та рецидивуючих інфекцій</b>	2
5.	<b>Сучасні напрямки діагностики імунозалежних опортуністичних інфекцій</b>	2
6.	<b>Сучасні імунологічні стратегії лікування та профілактики імунотропних інфекційних хвороб</b>	2
7.	<b>Імунопатологічні синдроми та COVID-19</b>	2
8.	<b>Нове щодо синдрому втоми: етіологія, патогенез, діагностика та імунотерапія</b>	2
9.	<b>Іновації в імунодіагностиці та тактиці ведення пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом</b>	2
10.	<b>Сучасні підходи до діагностики та лікування еозинофільного синдрому</b>	2
11.	<b>Нові розробки в діагностиці синдрому кріопатії та його лікування</b>	
12.	<b>Нове в діагностиці та лікуванні імунопроліферативних синдромів та хвороб на сучасному етапі</b>	2
13.	<b>Сучасний імунопатогенез саркоїдозу, його діагностика та лікування</b>	2
14.	<b>Сучасні напрямки імунодіагностики та імунотерапії захворювань шкіри та слизових</b>	2
15.	<b>Сучасна імунодіагностика та імунотерапія патології органів дихання</b>	2
16.	<b>Новітні імунологічні іноваційні розробки у діагностиці патології серцево-судинної системи</b>	2
17.	<b>Сучасне в імунодіагностиці та імунотерапії патології травної системи</b>	2
18.	<b>Нове в імунопатології видільної системи</b>	2
19.	<b>Імунопатологія ендокринної системи: діагностика, терапія</b>	2
20.	<b>Іновації у діагностиці та лікуванні імунозалежного неплоддя чоловіків та жінок. Імунологічні проблеми неуспіху ДРТ</b>	2
21.	<b>Новітні підходи до діагностики імунопатології в хірургічній, офтальмологічній, урологічній, оториноларингологічній практиці</b>	
22.	<b>Сучасна диференційна діагностика та лікування алергічних та неалергічних реакцій</b>	2
23.	<b>Сучасні генно-інженерні технології створення діагностичних тест-систем, вакцин та лікувальних засобів</b>	2

**Тема самостійної роботи №1 «Сучасні технології в оцінці вікових особливостей імунної системи» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувати в аспірантів сучасні знання про вікові особливості розвитку імунної системи.

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів застосовувати знання вікових особливостей імунної відповіді у практичній роботі

**Навчальні питання:**

1. Вікові особливості імунної системи у дітей (перший критичний період)
2. Вікові особливості імунної системи у дітей (другий критичний період)
3. Вікові особливості імунної системи у дітей (третій критичний період)
4. Вікові особливості імунної системи у дітей (четвертий критичний період)
5. Вікові особливості імунної системи у підлітків

**Короткий зміст теми заняття:**

Формування та становлення імунної системи – це процес, який залежить і визначається через взаємодію генної регуляції імунної системи з факторами (антигенами) зовнішнього середовища. Так, спадкові фактори визначають силу чи слабкість імунної відповіді на певні антигени; схильність до формування різних типів імунопатологічних реакцій та станів; визначають так званий “конституційний” імунітет, тобто стійкість (резистентність) організму до різних хвороботворних патогенів. Тобто, існує сума генів, які регулюють. Після народження дитини формування імунної системи проходить поетапно і протягом цього періоду виділяються п’ять критичних періодів її розвитку. **Першим** критичним періодом після народження є період новонародженості; **другим** критичним періодом є вік 3-6 місяців; **третій** – 2-й рік життя; **четвертий** – 4-6 роки життя; **п’ятий** критичний період – підлітковий вік (у дівчаток з 12-13 років, у хлопчиків з 14-15 років).

**Період новонародженості** з точки зору імунології має особливе значення для формування в майбутньому адекватної імунної відповіді. Саме в цей час розвиток імунологічних механізмів і встановлення зв’язків між факторами імунної системи відбувається стрімко і визначає функціонування імунної системи в майбутньому. Після народження лімфоїдна тканини дитини отримує

потужний стимул для розвитку: на організм спрямовується потік антигенів через шкіру, дихальні шляхи, шлунково-кишковий канал, які активно заселяються різноманітною мікрофлорою вже в певші години після народження. У результаті такої антигенної стимуляції швидкими темпами проходить розвиток лімфоїдного апарату організму.

Для **першого критичного періоду** - періоду новонародженості - характерні наступні особливості: неповноцінні механічні бар'єри шкіри і слизових, що потребує ретельного догляду за ними, фагоцитоз в основному незавершений; рівень компонентів компоненту, синтез важливих цитокінів і sIgA знижений; кількість НК зменшена. У організмі новонародженого основну захисну роль відіграють лізоцим, який потрапляє в організм дитини з молозивом і грудним материнським молоком та материнські антитіла класу IgG. Характерними є слаба резистентність до умовнопатогенних бактеріальних мікроорганізмів, схильність до генералізації гнійно-запальних процесів, висока чутливість до вірусів (таблиця 1).

<b>Вид імунної відповіді</b>	<b>Клінічне значення</b>
<b><i>Неспецифічний (природжений) імунітет</i></b>	
клітинні фактори: фагоцитоз	Незавершеність фагоцитозу (високий рівень захворюваності на пневмонію, розвиток ускладнень).
загальні гуморальні фактори: ферменти (лізоцим), система пропердину	Найбільш ефективний і активований у перші дні життя; низький рівень лактоферину та фібрoneктину (схильність до інфекційних запальних захворювань).
система комплементу	Активація комплементу за класичним та альтернативним шляхом знижена; дефіцит C5 комплементу (зниження антибактеріального захисту, схильність до накопичення продуктів запалення та блокади ретикулоендотеліальної системи)
цитокіни	Обмежена секреція цитокінів, особливо IL, IFN (слабкий протівірусний захист, схильність до ранньої генералізації вірусної та бактерійної інфекції (Pneumococcus, Klebsiella, Hemophilis influenzae, стафілококи, гонококи)
натуральні кілери	Зниження числа та цитотоксичної активності НК-клітин (слабкий протипухлинний та протівірусний захист)
<b><i>Специфічний (набутий) імунітет</i></b>	
<b><i>клітинні фактори</i></b>	

лейкоцитарна формула	У перші 29 днів життя (на 5-7 добу) відбувається перша зміна лейкоцитарної формули крові (нейтрофіліоз змінюється відносним та абсолютним лімфоцитозом)
Т-лімфоцити	Т-лімфоцити незрілі, посилення супресивної функції лімфоцитів (попередження розвитку автоагресії); цитотоксична активність Т-лімфоцитів знижена
В-лімфоцити	Кількість В-лімфоцитів у 4-5 разів вища, ніж у дорослих, але їх активність ослаблена, що приводить до дуже низької продукції специфічних антитіл
Функціональна активність лімфоцитів	Реакція бласттрансформації лімфоцитів на мітогени проявляється слабо (слаба відповідь на інфекційні антигени)
<b>гуморальні фактори</b>	
Ig G	Власні антитіла продукуються недостатньо, особливо низька продукція субкласів IgG2 та IgG4; захисну роль виконують тільки материнські IgG (захист від дифтерійного токсину, вірусів поліомієліту, кору, краснухи, мікробних інфекцій – стрептококів, менінгококів, частково від правцю)
Ig A	Знижений синтез сироваткового та секреторного IgA (слабкий захист слизових дихальних шляхів, ЛОР-органів, ШКК; схильність до вірусних інфекцій); рівень сироваткового IgA до кінця 1-го року становить 28% його рівня в дорослих осіб
Ig M	Синтез IgM зростає до 2-3 тижня життя, в подальшому знижується, повільно підвищуючись досягає максимуму до 1-го року; схильність до бактерійних інфекцій; ослаблений антитоксичний імунітет
Ig E	Відносно високий рівень, в результаті чого явища імунного запалення посилюються
Ig D	З'являється тільки на 6-му тижні життя, досягає рівня дорослих осіб на 5-10-15 році життя; у пуповинній крові виявляється велика кількість В-лімфоцитів, на яких експресовані IgD.

Таблиця 1.

**Особливості імунної системи в період новонародженості (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1987)**

<b>Вид імунної відповіді</b>	<b>Клінічне значення</b>
<b>Неспецифічний природжений імунітет</b>	
цитокіни	Низька здатність до синтезу інтерферонів (часті гострі респіраторні вірусні інфекції)
<b>Специфічний (набутий) імунітет</b>	
<i>клітинні фактори</i>	
Т-лімфоцити	Зберігається переважання супресорної активності (пригнічуються реакції автоагресії при різних антигенних перевантаженнях)
<i>гуморальні фактори</i>	
Ig G	Суттєво знижується рівень IgG за рахунок катаболізму антитіл, отриманих від матері, в результаті чого ослаблюється пасивний гуморальний імунітет
Ig A	Підвищується синтез sIgA (з 3-х місяців), рівень сироваткового IgA низький
Ig M	На більшість антигенів розвивається первинна імунна відповідь, в результаті чого має атиповий перебіг кору, кашлюку; після перенесених інфекцій не формується стійкий імунітет; гепатиту В перебігає без жовтяниці, часто є причиною синдрому Джанотті-Крості

Таблиця 2.

**Особливості імунної системи в другий критичний період (3-6 місяців) (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1987)**

**Третій критичний період** формування імунної системи (2-3 роки) характеризується тим, що на тлі первинної імунної відповіді підвищується чутливість В-лімфоцитів до цитокінів (в першу чергу до інтерлейкінів), активується система Т-хелперів. Супресорна скерованість імунологічних механізмів змінюється на хелперну. Нормалізується синтез більш специфічних антитіл класу IgG, однак синтез субкласів IgG2 і IgG4 затримується. Через знижену активність місцевого імунітету, який забезпечується sIgA, діти цього віку чутливі до бактерійних і вірусних інфекцій органів дихання та ЛОР-органів (таблиця 3).

<b>Вид імунної відповіді</b>	<b>Клінічне значення</b>
<i>Специфічний (набутий) імунітет</i>	

<b>клітинні фактори</b>	
В-лімфоцити	Підвищується чутливість В-лімфоцитів до інтерлейкінів, активізується їх хелперна функція, проявляються аномалії імунітету
<b>гуморальні фактори</b>	
Ig M	Зберігається первинний характер імунної відповіді (дитина погано адаптується в дитячих колективах).
Ig G	Зберігається дефіцит IgG2 і IgG4, підвищена чутливість до вірусних інфекцій, поступово дозріває гуморальний імунітет
Ig A	Недостатній рівень, діти чутливі до вірусних інфекцій, спостерігаються часті захворювання дихальної системи та ЛОР-органів

Таблиця 3

**Особливості імунної системи в третій критичний період (2-й рік життя)**  
(Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1987)

У віці 4-6 років (**четвертий критичний період**) відбувається другий перехрест числа лімфоцитів і нейтрофілів, починає активно формуватися вторинна імунна відповідь через синтез IgG, розвиток імунологічної пам'яті. Залишається зниженою активність місцевого імунітету. Середня концентрація IgM і IgG у крові дітей аналогічна їх концентрації в дорослих осіб; рівень IgA у крові залишається зниженим; вміст IgE - збільшується. Таким чином, до 6-8 років завершується становлення набутого специфічного імунітету. Для цього періоду характерна висока частота atopічних, паразитарних, імунокомплексних хвороб. У цей період відбувається другий перехрест числа лімфоцитів та нейтрофілів крові: знижується вміст лімфоцитів, підвищується вміст нейтрофілів Система неспецифічного та місцевого імунітету в основному завершує свій розвиток. Формуються чисельні хронічні захворювання полігенної природи (таблиця 4).

Вид імунної відповіді	Клінічне значення
<b><i>Специфічний (набутий) імунітет</i></b>	
<b>клітинні фактори</b>	
Т-лімфоцити	Збільшується кількість Т-хелперів, зменшується кількість Т-супресорів, підвищується імунорегуляторний індекс
В-лімфоцити	Зменшується абсолютна кількість В-лімфоцитів
<b>гуморальні фактори</b>	
- Ig G	Формується вторинна імунна відповідь на більшість антигенів (висока частота паразитарних, імунокомплексних хвороб, маніфестують пізні природжені імунодефіцити).

Ig A	Зберігається недостатність місцевого імунітету слизових, sIgA нижчий рівня дорослої людини (часті рецидивуючі захворювання носоглотки)
Ig M	Ig M досягає рівня дорослого людини
Ig E	Підвищується рівень Ig E (висока частота atopічних захворювань)

Таблиця 4

**Особливості імунної системи в четвертий критичний період (4-6 років життя) (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1987)**

**Особливості імунної системи в п'ятому критичному періоді (12-13 років)**

Підлітковий вік є п'ятим критичним періодом у розвитку імунної системи людини. У дівчаток він починається в 12-13 років, у хлопчиків – у 14-15 років. Для цього періоду характерно зменшення маси лімфоїдних органів. Починаючи з підліткового віку, органи імунної системи починають анатомічно “старіти”, у лімфоїдних органах змінюється співвідношення клітин лімфоїдного ряду. Активна лімфоїдна тканина замінюється на жирову. Так, до 17 років кількість лімфоїдних пейєрових пляшок зменшується на 15% порівняно з 12 роками. Кількість лімфоїдної тканини в апендиксі в юнацькому віці порівняно з раннім дитячим віком знижується вдвічі. Підвищується секреція статевих гормонів (андрогенів, естрогенів), що призводить до пригнічення клітинної ланки імунної системи і стимуляції гуморальної ланки. Частота розвитку atopічних хвороб зменшується. Відзначається збільшення частоти хронічних запальних та лімфопроліферативних хвороб. **У хлопчиків** зростає стимуляція секреції статевих гормонів (андрогенів), що призводить до пригнічення клітинного імунітету (підвищується чутливість до мікобактерій туберкульозу, інших інфекцій, від яких захищає переважно клітинна ланка імунної системи - вірусних, грибкових, паразитарних, гельмінтних); формування автоімунних хвороб через активацію гуморальної ланки. **У дівчаток** через недосконалу регуляцію рівня естрогенів та прогестерону знижується супресорна функція Т-лімфоцитів, підвищується імунорегуляторний індекс, характерний ускладнений перебіг автоімунних та алергічних хвороб.

**Контрольні питання:**

1. Зміни клітинних факторів вродженого імунітету в різні вікові періоди розвитку імунної системи в дітей
2. Зміни гуморальних факторів вродженого імунітету в різні вікові періоди розвитку імунної системи в дітей
3. Зміни клітинних факторів набутого імунітету в різні вікові періоди розвитку імунної системи в дітей

4. Зміни гуморальних факторів набутого імунітету в різні вікові періоди розвитку імунної системи в дітей
5. Статеві гормони та імунітет – як це взаємодіє у підлітків.

## **Тема самостійної роботи №2 «Інтегральні зв'язки нервової, ендокринної та імунної систем (адаптаційна вісь» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувані в аспірантів сучасні знання про інтегральні зв'язки нервової, ендокринної та імунної систем

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів застосовувати знання про інтегральні зв'язки нервової, ендокринної та імунної систем у практичній роботі.

### **Навчальні питання:**

1. Основні ендокринні, імунні фактори та нейромедіатори, які взаємодіють між собою.
2. Ведучі механізми співпраці основних ендокринних, імунних факторів та нейромедіаторів
3. Гіпоталамус та гіпофіз – центральні органи регуляції гомеостазу.
4. Нервові клітини як продуценти цитокінів.

### **Короткий зміст теми заняття:**

**Нервова, імунна та ендокринна системи** – це загальна система реагування на зовнішні стимули і подразники – системи адаптації. Вплив стресових чинників на організм супроводжується активацією функції кори наднирників з наступним імуносупресивним впливом кортикостероїдів, що відноситься до захисної реакції організму, скерованої на формування захисту від каскаду гіперреактивних імунних реакцій та стимуляції автоімунних механізмів. Подальше прогресуюче зростання кортикостероїдзалежної супресії призводить до розвитку значних імунодефіцитних порушень, а також розладів адаптаційних механізмів взаємодії нервової, імунної та ендокринної систем. На теперішній час встановлено, що при розвитку тривожних станів відбувається активація Т-лімфоцитів, які регулюють продукцію цитокінів. Цитокіни впливають на виділення й обмін норадреналіну і серотоніну в головному мозку, особливо в гіпоталамусі та гіпокампі, виявляючи як стимулюючу, так і гальмуючу дію на дофамінергічні, ацетилхолінергічні й серотонінергічні нейротрансмітерні системи, модулюючи емоційний стан і активуючи когнітивні функції.

**Нервова, ендокринна та імунна системи** взаємодіють за такими механізмами: 1) лімфоїдна тканина має симпатичну та парасимпатичну інервацію. Особливо багата нервовими волокнами селезінка, симпатичні нерви якої є відгалуженнями сонячного сплетіння, а парасимпатичні - відходять від



правого блукаючого нерва. Лімфатичні вузли мають менш розвинену інервацію. Виявлені контакти адренергічних волокон з лімфоцитами та макрофагами. Парасимпатична нервова система стимулює всі стадії формування імунної відповіді; 2) нервова система здатна контролювати секрецію деяких гормонів різної хімічної природи (кортикостероїдів, пептидних гормонів гіпоталамуса і гіпофіза, таких як тироксину, адреналіну, дофаміну тощо); 3) лімфоцити, клітини глії (астроцити) та мікроглії на своїй поверхні експресують рецептори для деяких гормонів, медіаторів, нейропептидів, в т.ч. для стероїдів, катехоламінів, енкефалінів, ендорфінів, цитокінів тощо.

**Нервова та імунна системи** мають подібний спосіб свого функціонування: 1) мозок та імунна система здатні розпізнавати і запам'ятовувати певний об'єкт, тобто це системи, які володіють пам'яттю; 2) зв'язок між імунною та нервовою системами здійснюється за допомогою розчинних медіаторів; 3) на поверхні лімфоцитів наявні рецептори для нейромедіаторів (ацетилхоліну, дофаміну, енкафалінів, ендорфінів тощо); 4) кількість клітин, які функціонують у кожній системі майже однакова і складає  $10^{12}$ .

До центральних органів регуляції відноситься *гіпоталамус та гіпофіз*. Завдяки *гіпоталамусу* запускається складний еферентний шлях передачі центральних нейрорегуляторних впливів на імунокомпетентні клітини з експресованими рецепторами до нейротрансмітерів, нейропептидів, гормонів ендокринних залоз тощо. Було доведено що цитокіни IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  здатні приймати участь в регуляції функції ЦНС. Пептидні нейроімунні ліганди мають спільні для обидвох систем рецептори. Так, імунокомпетентні клітини синтезують нейропептиди, а клітини нейроендокринної системи продукують лімфокіни й монокіни. На основі цього можна стверджувати, що ці три системи володіють і використовують однаковий набір сигнальних молекул у вигляді фізіологічно активних субстанцій - цитокінів для внутрішнього системного й міжсистемного зв'язку. Окрім цього, вони володіють однаковим спектром рецепторів для загальних лігандів. *Гіпофіз* здатний синтезувати різні регуляторні пептидні гормони: адренкортикотропний (АКТГ), тиреотропний (ТТГ), соматотропний (СТГ), аргінін-вазопресин, окситоцин, нейрофізін, пролактин, вазоактивний інтестинальний поліпептид. Моноцити, лімфоцити, селезінкові макрофаги також продукують або стимулюють утворення АКТГ, ендорфінів,  $\gamma$ -меланостимулюючих гормонів, кортикотропноподібного пептиду; у кістковому мозку синтезується мет-енкефалін,  $\beta$ -ендорфін; у тимусі - лей- і мет-енкефаліни,  $\beta$ -ендорфін; плазматичні клітини слизової ШКК синтезують -  $\beta$ -ендорфіни; Т-лімфоцити - енкефаліни і СТГ; гранулоцити - вазоактивний інтестинальний поліпептид.

Виявилось, що вираженими ендокриноподібними властивостями володіють деякі цитокіни. Наприклад,  $\alpha$ - і  $\beta$ -IFN індукують синтез кортикостероїдів подібно до АКТГ; механізм синтезу меланіну подібний до синтезу меланотропіну; збільшення зв'язування йоду з клітинами щитоподібної залози подібний до тироксину; пригнічення активності інсуліну подібно до впливу глюкагону, а також збуджують активність нейронів. IL-1 через

гіпоталамус модулює секрецію ендорфінів, регулює в крові рівень АКТГ, кортикостерону, глюкози; **IL-2** стимулює проліферацію і диференціацію олігодендроцитів, збуджує активність нейронів гіпоталамусу, регулює експресію генів на клітинах гіпофіза, збільшує рівень АКТГ і кортизону в крові;  **$\alpha$ -TNF** - збільшує поріг чутливості на біль і пригнічує локомоторну активність. У клітинах ЦНС утворюються інтерферони, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, тимічні пептиди.

Процес імуногенезу супроводжується перебудовою або змінами наступних гормонів: альдостерону, глюкокортикоїдів, тестостерону, АКТГ, тироксину, пролактину тощо.

Найчастіше при антигенній стимуляції змінюється рівень кортикостероїдів (вже через 30-60 хвилин). Реалізація глюкокортикоїдних реакцій на антигенну стимуляцію відбувається за участю гіпоталамо-гіпофізарного комплексу. Підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові впливають на імунну відповідь шляхом посилення виходу нейтрофілів з кісткового мозку, зниження числа циркулюючих макрофагів, депонування Т-лімфоцитів у кістковому мозку, зміна продукції IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , підвищення синтезу IgG та IgM.

Завдяки відкриттю рецепторів до нейромоделюляторів на мембранах імунокомпетентних клітин були встановлені механізми щодо сприймання цими клітинами змін, які відбуваються в процесі взаємодії між нервовою та імунною системами. Серед нейропептидів, які безпосередньо працюють у нервовій системі, важливу роль у регуляції імунної системи відіграють **енкефаліни**. На основі проведених досліджень було показано, що після стимуляції рецепторів до мет-енкефаліну на Т-лімфоцитах селезінки, підвищується активність натуральних кілерів та продукція IL-2. Опіодні пептиди (ендорфін, мет-енкефалін, морфін) стимулюють активність гранулоцитів до фагоцитозу, натуральних кілерних клітин, пригнічують активність адгезивних молекул. Вивчена роль в імунних процесах таких пептидних регуляторів, як субстанція Р та соматостатин. Показано, що **субстанція Р** стимулює проліферацію та диференціацію клітин лімфоїдної тканини та секрецію ними цитокінів, в т.ч. протипухлинних цитокінів. Т- і В-лімфоцити володіють рецепторами до субстанції Р. Соматостатин пригнічує вивільнення з базофілів і мастоцитів (тучних клітин) біологічно-активних речовин, знижує активність Т-лімфоцитів.

На основі проведених досліджень було встановлено, що АКТГ, глюкокортикоїди, андрогени, естрогени, прогестерон, паратгормон пригнічують активність імунної системи; окситоцин і вазопресин; тироксин, кальцитонін, мелатонін та інсулін - стимулюють синтез антитіл та фагоцитоз.

**Механізми взаємодії між імунною та нервовою системами без участі цитокінів:** 1) трансляція гуморальних сигналів периферичної нервової системи в нервову тканину та активація центральної нервової системи через блукаючий нерв і ноціцептивні волокна в складі симпатичних нервових закінчень. Результатом реалізації цього механізму є порушення інервації (наприклад, при застосуванні адреноблокаторів), що веде до розвитку тканинно- та органоспецифічних пошкоджень; 2) регуляція імунної системи через гіпоталамо-

гпофізарно-наднирникову вісь проявляється максимальною продукцією антитіл на тлі підвищення концентрації кортизолу, в результаті чого збільшується синтез норепінефрїлу та активізація нейронів.

Основні біологічні ефекти цитокїнів не обмежуються тільки участю в регуляції імунних процесів. Цитокїни мають здатність потужно впливати на поведінку, пам'ять, нейроендокринні взаємодії, регуляцію циркоїдних ритмів, температуру тіла тощо. Ефекти регуляторних цитокїнів, які продукуються астроцитами і клітинами мікроглії подані в таблиці 5.

<b>Цитокїни</b>	<b>Клітини-продуценти НС</b>	<b>Основні ефекти цитокїнів</b>
IL-1	Мікроглія	Стимуляція фагоцитозу, посилення адгезії ендотеліальних клітин, гіпертермія, стимуляція білків гострої фази запалення
IL-2	Астроцити Мікроглія	Стимуляція проліферації і диференціації клітин, активація цитотоксичності макрофагів
IL-3	Мікроглія	Проліферація прогеніторних астроцитів і олігодендрогліоцитів
IL-6	Астроцити Мікроглія	Активація синтезу білків гострої фази
IL-8	Астроцити Мікроглія	Активація процесів хемотаксису, стимуляція процесів ангиогенезу
IL-10	Астроцити Мікроглія	Пригнічення синтезу цитокїнів
IL-11	Мікроглія	Пригнічення синтезу прозапальних цитокїнів. Проліферація прогеніторних астроцитів і олігодендрогліоцитів
IL-13	Мікроглія	Пригнічення синтезу прозапальних цитокїнів
IL-15	Астроцити Мікроглія	Стимуляція проліферації і диференціації клітин, активація цитотоксичності макрофагів
IL-17	Мікроглія	Активація експресії IL-6, IL-8, ICAM
IL-18	Мікроглія	Індукція синтезу $\gamma$ -IFN
TNF- $\alpha$	Астроцити Мікроглія	Активація макрофагальної активності мікроглії, активація експресії ICAM, посилення адгезії ендотеліальних клітин, активація синтезу білків гострої фази, стимуляція ангиогенезу, підвищення експресії молекул HLA II класу
IFN- $\gamma$	Астроцити Мікроглія	підвищення експресії молекул HLA I і II класу, активація макрофагальної і противірусної активності мікроглії, активація експресії ICAM, посилення адгезії ендотеліальних клітин
IP-10	Мікроглія	Активація хемотаксису, цитотоксичної активності, пригнічення процесі ангиогенезу

## Таблиця 5

Ефекти регуляторних цитокінів, які продукуються астроцитами і клітинами мікроглії (Якобісяк М., 2004).

Таким чином, ґрунтовні знання про адаптаційну вісь є необхідними як для наукової роботи, так і для реалізації практичної лікарської діяльності аспірантами медичних ВУЗів.

### ***Контрольні питання:***

1. Клінічні прояви порушення регуляції взаємодії основних ендокринних, імунних факторів та нейромедіаторів.
2. Зміни клітинних факторів вродженого та набутого імунітету на тлі порушень роботи нервової та ендокринної систем.
3. Зміни гуморальних факторів вродженого та набутого імунітету на тлі порушень роботи нервової та ендокринної систем.
4. Методи оцінки функції гіпоталамуса та гіпофіза.
5. Нервові клітини як продуценти цитокінів.

### **Тема самостійної роботи №3 «Сучасні імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження антенатального розвитку плода» – 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати в аспірантів сучасні знання про етапи розвитку імунної та репродуктивної систем плода

***Професійно орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів застосовувати знання про етапи розвитку імунної та репродуктивної систем плода у практичній роботі.

### ***Навчальні питання:***

1. Онтогенез центральних органів імунної системи.
2. Онтогенез периферичних органів імунної системи.
3. Динаміка продукції основних факторів природженого імунітету (фагоцитарних клітин, компонентів комплементу, цитокінів) у плодовому житті.
4. Динаміка продукції основних факторів набутого імунітету (Т-, В-лімфоцитів, імуноглобулінів різних класів) у плодовому житті.
5. Особливості ембріональної закладки статевих органів.

### **Короткий зміст теми заняття:**

**Онтогенез імунної системи у плодовому житті.** Кістковий мозок закладається на 4-5 тижні внутрішньоутробного розвитку, починає функціонувати на 11-12 тижні, забезпечуючи: 1) постачання популяції поліпотентних стовбурових клітин для всіх ростків кровотворення (еритро-, моноцито-, лімфо- та гранулоцито-, тромбоцитозу); 2) дозрівання В-клітин у В-лімфоцити, на яких експресовані поверхневі Ig певної специфічності (кістковий мозок є аналогом сумки Фабриціуса). Стовбурові клітини на 3-8 тижні ембріогенезу спочатку з'являються в печінці. **Тимус** як центральний орган імунної системи закладається і розвивається раніше інших (на 4-тижні внутрішньоутробного розвитку) і здійснює вирішальний вплив на становлення, структуру і функцію периферичних органів імунної системи. Динаміка змін тимусу в ембріональному періоді: в ембріональному тимусі на 10-й тиждень внутрішньоутробного розвитку розрізняють кіркову та мозкову речовини, в петлях сітки виявляються круглі вільні клітини; на 16-й тиждень внутрішньоутробного розвитку починається потужна васкуляризація (в глибину тканини врастають вузькі тонкостінні судини, які утворюють сплетіння в мозковій речовині); на 20-й тиждень внутрішньоутробного розвитку відзначається щільна інфільтрація лімфобластами, середніми та малими лімфоцитами; після 21-го тижня внутрішньоутробного розвитку формується сітчаста основа тимусу та одночасно з'являються незрілі лімфоцити - тимоцити.

**Лімфатичні вузли** забезпечують бар'єрну захисну функцію, очищаючи лімфу. Їх закладка відбувається на 3-4 місяці внутрішньоутробного розвитку плода; спочатку утворюються шийні, підключичні, легеневі, ретроперитонеальні та пахові лімфатичні вузли; утворення капсули лімфатичних вузлів відбувається на 5-му місяці внутрішньоутробного розвитку. **Селезінка**, хоча й закладається на 5-6-му тижні ембріогенезу, однак досягає функціональної зрілості тільки через кілька років після народження. **Мигдалики** прилигового кільця починають закладатися з 9-14-го тижня внутрішньоутробного розвитку; спочатку формується піднебінний і прилиговий мигдалики. Язиковий та трубний мигдалики закладаються відповідно з 24-25-го та 28-32-го тижня. Мигдалики складаються з первинних і вторинних фолікул, які заповнені В-лімфоцитами. **Лімфоїдні скупчення кишківника** (солітарні лімфатичні фолікули, пейєрові бляшки, апендикс, плазмоцити слизової оболонки) закладаються на 9-15-му тижні вагітності і до 20-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Перші скупчення лімфоїдної тканини в шлунково-кишковому каналі з'являються в апендиксі та тонкій кишці на 3-4-му місяці внутрішньоутробного розвитку.

Лімфоцити вперше виявляються в тимусі на 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку, на 12-15-му тижні - в селезінці. У крові лімфоцитоподібні клітини визначаються на 8-10 тижні ембріогенезу. Лімфоїдні клітини з функцією Т-лімфоцитів виявляються на 9-10-му тижні, В-клітини

виявляються в печінці з 10-12-го тижня, в селезінці - з 12-го тижня ембріогенезу. На 16-му тижні починається диференція Т-лімфоцитів на Т-хелпери і Т-цитотоксичні лімфоцити, цитотоксична функція яких є значно зниженою. Фагоцитоз починає активізуватися з 20-го тижня, але поглинальна і перетравлююча здатність фагоцитів значно пригнічені. Синтез і секреція IgM реєструється в клітинах на 11-му, IgG - на 22-му тижні ембріогенезу. Рівень IgM складає 1/10 рівня материнських антитіл, а рівень IgG - ще більш менший.

Утворення компонентів комплементу починається в плода на 8-му тижні вагітності; компоненти C2 і C4 синтезуються макрофагами, C5 і C4 - у печінці, легенях, перитонеальних клітинах, C3 і C1 - в тонкій і товстій кишці. На 18-му тижні ембріогенезу в крові плода виявляються всі компоненти комплементу, однак активність цієї системи складає лише 30-50% показників дорослого. На тлі достатнього числа В-лімфоцитів, у крові плода є значна кількість плазматичних клітин, які синтезують антитіла. Більшою мірою це пов'язано з недостатнім синтезом цитокінів, активністю супресивних факторів (хоріонічного гонадотропіну,  $\alpha$ -фетопротеїну,  $\alpha$ -2-глобуліну). Окрім цього, відсутній вплив В-лімфоцитів на функцію Т-лімфоцитів і макрофагів.

У плодовому житті розвиток генітального тракту та статевих органів залежить від наявності яєчок чи яєчників, та присутності гену в регіоні Y – хромосоми (SRY), який визначає стать. Яйцеводи, матка та верхня частина вагіни у жінок походять з ембріонального попередника, так званої протоки Мюллера, тоді як епідидимус, vas deferens та сім'яні протоки диференціюються із протоки Вольфіана. Пренатальна продукція яєчками анти-Мюлерівського гормону (AMH) діє через його рецептор AMHR2, індукує регресію протоки Мюллера, тому що тестостерон керує розвитком похідних протоки Вольфіана. 5- $\alpha$  редуктаза грає велику роль у метаболізмі тестостерону до дигідротестостерону, а цей гормон є потрібним для розвитку простати і зовнішніх геніталій чоловіка. Паралельно із ступенями визначення статі та диференціації приводяться у відповідність розвиток і фізіологічні шляхи (наприклад, сигнальні шляхи гонадотропіну та кіспептину), які закладаються (встановлюються) в гіпоталамусі та гіпофізі, передвіщають статеве дозрівання і, відповідно, репродукцію, яка є вирішально контролювана цими органами. Цей розвиток і впливи пов'язані із високою експресією генів на кожній стадії роботи яєчника (фолікулогенез, овуляція, запліднення, імплантація та ранній розвиток ембріона). Вони регулюють сперматогонію, сперматоцити та сперматиди, як і соматичні клітини яєчка та функції сперматозоонів, які є численні та різні.

Генетична схильність та епігенетичні фактори діють на репродукцію та плідність від гаметогенезу до народження дитини, тобто протягом антенатального періоду. Людський геном містить 23 пари хромосом, у яких знаходяться від сотень до тисяч генів. Геном складається із трьох біліонів основних пар, з яких утворюються варіації. **Генетичні діагностичні методи** включають аналіз родоходу, аналіз хромосом, оцінку одиничних дефектів генів та вивчення «безпорядку» в геномі – число копій генів чи мутацій, які важливі для нормальної репродуктивної функції. Найчастіше зустрічаються генетичні

причини припинення антенатального розвитку плода, тобто хромосомна патологія; одиничні мутації генів, зв'язаних з непліддям; групи генетичних факторів, які становлять ризик звичних викиднів.

**Хромосомна патологія** – це транслокації, інверсії, делеції та дуплікації, з них **найчастіше транслокації**. Робертсонівські транслокації – це структурні хромосомні аберації, які виникають в результаті злиття центромер аероцентричних хромосом. Це може відбутися між гомологічними та не гомологічними хромосомами. У людській популяції вони зустрічаються з частотою 0,1%. Такі транслокації знайдено у 1,1% пар із звичними викиднями та 2-3% у неплідних чоловіків. Найчастіше у Робертсонівській транслокації є задіяні хромосоми 13 та 14 (der (13;14)(q10;10)) – це понад 75% від всіх Робертсонівських транслокацій. Носії збалансованих Робертсонівських транслокацій є фенотипічно нормальними, але мають ризик непліддя, звичних викиднів та нащадків із незбалансованим каріотипом. Тому вченими з Бельгії рекомендовано проводити преімплантаційну генетичну діагностику (PGD) ембріона перед трансфером до матки жінки. Захворювання муковісцидоз (Cystic Fibrosis – CF) та вроджена відсутність прохідності сім'яводів (Congenital Absence of the Vas Deferens – CAVD) відносяться до групи захворювань, викликаних мутаціями CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). CF – це хронічне ринопульмонологічне захворювання, яке супроводжується гастроінтестинальними порушеннями та проблемами із живленням, обструктивною азооспермією та синдромом втрати солі. Вроджена відсутність прохідності сім'яводів діагностується у чоловіків, які мають азооспермію (відсутність сперматозоїдів у еякуляті) та відсутні сім'яводи (у фіброзних тяжках можна знайти їх рудименти). Підтвердження діагнозу вимагає молекулярної генетичної діагностики для виявлення мутацій CFTR. Жінки із CF є плідними, хоча ризик смерті після пологів є такий самий, як і у невагітних хворих. Вважається, що ріст, вага, стан живлення та стан функції легень є факторами ризику, але вагітність не є асоційована із їх смертю. Ризик вроджених аномалій плода не є вищим від звичайного. Мозіцизм – це присутність в тому самому організмі двох або більше клітинних ліній, які походять із однієї стовбурової клітини, але мають різну хромосомну конституцію. Фенотип мозаїцизму 45,X/46, XY краще діагностується у жінок з дисгенезією гонад, синдромом Turner, у чоловіків із змішаною дисгенезією гонад, чоловічому псевдогермафродитизмі, та часом у здорових чоловіків. Ізольовані повідомлення про здорових жінок та чоловіків із цим порушенням свідчать, що вони мають сумнівні геніталії та низький зріст. Хромосомна патологія та втрата вагітності – патологія 45X, трисомія та поліплоїдія. Їх можна розділити так – 9% мають 45X, 30% -трисомію, 10% триплоїдію чи тетраплоїдію, 2% - структурну перебудову. Показано, що вік матері з викиднями з трисомією, а не іншими патологіями, був суттєво підвищений; середній вік гестації плода на час викидня був суттєво нижчий для хромосомно патологічного плода, ніж для нормального. Трисомія є результатом нероз'єднання при першому чи другому мейотичному поділі, більш часто у жінок. Механізми відрізняються у різних хромосом. Найчастіше це відбувається в хромосомах X, 16, 13, 18, 21. Якщо трисомія зустрічається у

молодої мами (має два чи більше викидні з трисомією), то трисомія торкається однакових хромосом. Це може дати результат у матері гонадної мозаїки для трисомії, яка підвищує ризик продукції ооцитів з переносом на додаткову копію трисомічної хромосоми.

Таким чином, у процесі антенатального розвитку гаметогенезу найбільш використовуваними є молекулярно-генетичні методи. По-перше, вони потрібні для підтвердження наявності синдромів первинних імунодефіцитів, а, по-друге, дають можливість виявляти транслокації, мозаїцизм та трисомії, які загрожують як нормальному розвитку імунної системи плода, так і його статевому формуванню.

### ***Контрольні питання:***

1. Етапи закладки та дозрівання центральних органів імунної системи у плодовому житті.
2. Етапи закладки та дозрівання периферичних органів імунної системи у плодовому житті.
3. Відмінності у кількості та концентрації основних факторів природженого та набутого імунітету в плода у порівнянні з новонародженою дитиною.
4. Чим регулюється та від чого залежить розвиток генітального тракту та статевих органів у плодовому житті.
5. Сфери застосування молекулярно-генетичних методів у діагностиці стану плода.

### **Тема самостійної роботи №4 «Нове в імунній діагностиці гострих, хронічних та рецидивуючих інфекцій» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати у аспірантів сучасне уявлення про гострі, хронічні та рецидивуючі запальні процеси

***Професійно-орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів інтерпретувати лабораторні показники запалення (зміни лейкоцитарної формули, протеїнограми, окремих гострофазових білків) у хворих з гострими, хронічними та рецидивуючими запальними процесами при трансплантації.

### ***Навчальні питання:***

1. Зміни загальноклінічних та імунологічних лабораторних, характерні для інкубаційного етапу гострого запального процесу
2. Зміни загальноклінічних та імунологічних лабораторних, характерні для продромального періоду запалення.
3. Клінічні та лабораторні ознаки клінічного розпаду запального процесу.



4. Загальноклінічні та імунологічні лабораторні параметри, характерні періоду реконвалесценції.
5. Зміни лабораторних імунологічних показників у хворих при хронічному запальному процесі.

### **Короткий зміст теми заняття:**

Кожному з клінічних етапів гострого запального процесу відповідають певні, характерні зміни лабораторних показників. Якщо цих змін немає або вони неадекватні, то це, як правило, свідчить про неадекватну реакцію імунної системи на запальний процес, що дає змогу прогнозувати несприятливі наслідки трансплантації (хронізація, розвиток ускладнень, летальний випадок).

**Інкубаційний** (латентний, прихований) період характеризується повною відсутністю будь-яких клінічних ознак захворювання, а зміни загальноклінічних лабораторних показників в цей період мінімальні. Єдиним суттєвим зсувом є зростання кількості незрілих лімфоцитів, що відображає мобілізацію молодих форм лімфоцитів з депо на периферію у орган-мішень. Як правило, такі зміни на 1-3 доби випереджають появу найперших клінічних і лабораторних проявів запального процесу. Досить часто цей показник застосовується для прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень у хірургічних клініках, що повинно сигналізувати щодо початку антибактеріальної терапії. **Продромальний** період характеризується появою перших клінічних симптомів, нетипових для якогось конкретного захворювання. Період **клінічного розпалу** відзначається найбільшим виявленням симптомів захворювання. У ньому умовно виділяють: 1) *стадію наростання клінічних явищ*, для якої характерні лейкоцитоз, нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок все більшого викиду з депо молодих і незрілих форм лейкоцитів; наростання еозинопенії, при тяжких процесах - анеозинемія; 2) *стадію плато*, для якої характерна розгорнута клінічна картина захворювання з максимальними проявами запального процесу, якій властиві моноцитоз, поступова нормалізація відносного нейтрофіліозу, який замінюється лімфоцитозом, зниження вмісту лейкоцитів і поява лейкопенії, стійке підвищення ШОЕ. Поява перелічених ознак свідчить про виснаження імунної системи, що може зумовити в подальшому генералізацію процесу або його хронізацію; 3) *стадія кризи і завершення процесу*, для якої характерна поява підвищеної кількості еозинофілів у крові; зниження лейкоцитозу з наступним зменшенням зсуву вліво (причому найбільш молоді форми зникають першими), збереження лімфоцитозу та підвищеного вмісту ШОЕ; 4) *стадія реконвалесценції*, якій характерні нормалізація лейкоцитарної формули та ШОЕ.

Якщо пацієнту виконувались імунологічні дослідження, то на *стадії наростання клінічних явищ* визначають: 1) подальше відсоткове (відносне) зниження кількості Т-лімфоцитів на тлі зростання кількості незрілих лімфоцитів, підвищення відносної кількості Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) щодо рівня Т-

цитотоксичних (CD8<sup>+</sup>). За рахунок цього збільшується співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (імунорегуляторний індекс), рівень якого свідчить про ступінь активації імунної системи і зазвичай корелює з тяжкістю процесу; 2) наростання адгезивної і фагоцитарної активності нейтрофілів. На *стадії плато* відзначають: 1) подальше зниження процентної кількості Т-лімфоцитів; підвищення кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів відносно рівня Т-хелперів і зниження імунорегуляторного індексу. Особливо несприятливим щодо генералізації запального процесу є різке наростання імунорегуляторного індексу при майже повному зникненні Т-лімфоцитів з наступним його різким зниженням, як правило, такі зміни передують септичним ускладненням; 2) максимальну активацію поглинальної функції нейтрофілів та зниження їх перетравлюючої здатності, наростання їх адгезивних властивостей. На *стадії кризи і завершення процесу* відзначають: 1) поступове зниження процентної кількості незрілих лімфоцитів, зростання кількості Т-лімфоцитів, Т-лімфоцитів цитотоксичних відносно кількості Т-хелперів і зростання імунорегуляторного індексу; збільшення кількості В-лімфоцитів. У *період реконвалесценції* відбувається нормалізація рівня Т- і В-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу.

Фактично, у періоді реконвалесценції нормалізується клінічний стан хворого і результати більшості лабораторних та інструментальних методів обстеження. Але робота регуляторних механізмів відновлюється не відразу. Якщо в цей період повністю відмінити всі ліки та відновити звичні навантаження, то може розвинутися загострення або хронізація процесу. У такому випадку виявляють: 1) повторне зниження вмісту еозинофілів, Т-лімфоцитів; 2) «спотворення» імунорегулюючого індексу, тобто невідповідність його ступеню тяжкості чи етапу запального процесу; 3) моноцитоз на тлі лімфопенії; 4) стійкий зсув лейкоцитарної формули вліво при "омолодженні" формули на тлі позитивної клінічної динаміки; 5) різке і тривале зниження адгезивної активності нейтрофілів або фагоцитарної активності; 6) тривале підвищення вмісту лейкоцитів і ШОЕ вже після завершення клінічних проявів.

Загалом, будь-яка невідповідність загальноклінічних та імунологічних лабораторних показників клінічним проявам захворювання свідчить про неадекватну реакцію і можливість виникнення несприятливих наслідків (рецидив, хронізація, тощо). Іншими причинами такої невідповідності можуть бути: 1) перебіг гострого запалення на тлі іншого – хронічного (наприклад, гострий бронхіт на тлі хронічного сальпінгооофориту); 2) прийом імуносупресивних препаратів (нестероїдні протизапальні препарати, антигістамінні, глюкокортикостероїди, цитостатики і т.п.); 3) наявність у пацієнта імунопатології (алергічні, автоімунні, імунокомплексні захворювання, пухлини тощо).

Хронічний запальний процес перебігає із зміною загострень та ремісії. Період ремісії супроводжується такими ознаками: 1) показники імунограми на нижній чи верхній межі норми; 2) слабо виражений лейкоцитоз ( без видимої

причини), лімфоцитоз і/або наростання ШОЕ; 3) зниження співвідношення IgM/IgG; 4) періодичне зниження кількості Т-лімфоцитів при зростанні імунорегуляторного індексу. Перелічені критерії здебільшого зумовлені тліючим запальним процесом, інтенсивність якого слабка і клінічно маніфестує лише періодично. Для періоду загострення хронічного запального процесу характерні: 1) зміни кількості еозинофілів - цей факт пояснюють частою наявністю алергічного компонента в патогенезі хронічного запалення; стійке і тривале зростання ШОЕ, яке не відповідає тяжкості перебігу і "переживає" клінічні прояви загострення; 2) раннє і значне зростання кількості В-лімфоцитів; 3) раннє підвищення концентрації імуноглобулінів, виражена дисімуноглобулінемія за рахунок IgG (при гострому процесі – IgM);

Імуносупресивна терапія, яку приймає пацієнт, здатна викликати ряд ускладнень: 1) сповільнення загоєння рани; 2) інфікування рани; 3) загострення хронічних інфекцій. В залежності від ступеня поширеності інфекції призначається лікування рани антибіотиками локально чи цілком. Вона може бути частково розкрита, щоб видалити джерело зараження. Усі ці заходи подовжують час перебування в лікарні, і додатково до інших факторів знизити якість життя пацієнта.

### ***Контрольні запитання.***

1. Причини формування та стадії запального процесу.
2. Основні покази до проведення імунологічних лабораторних досліджень пацієнтам з уже виконаними загальноклінічними обстеженнями крові та сечі.
3. Методи попередження розвитку запального процесу після оперативних втручань.
4. Доцільність профілактичного прийому антибіотиків після операції.

### **Тема самостійної роботи №5 «Сучасні напрямки діагностики імунозалежних опортуністичних інфекцій» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати у аспірантів сучасні знання щодо імунодіагностики та лікування опортуністичних інфекцій.

***Професійно-орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів правильно оцінювати клініко-імунологічний стан хворих з опортуністичними інфекціями, правилами їх імунодіагностики та сучасними методами лікування.

#### ***Навчальні питання:***

1. Визначення поняття опортуністичної інфекції.
2. Причини формування опортуністичних інфекцій.
3. Види опортуністичних інфекцій.

#### 4. Сучасні методи діагностики опортуністичних інфекцій.

##### **Короткий зміст теми заняття:**

**Опортуністичні інфекції (ОІ)** — медичний термін, який означає інфекційні захворювання, що спричинюють мікроорганізми, які зазвичай не здатні породити хворобу в людині з здоровою імунною системою, але можуть розвиватися у людей з ослабленою імунною системою. У випадку ВІЛ-інфекції використовують термін «ВІЛ-асоційовані інфекції».

*Механізм і причини розвитку.* Деякі мікроорганізми відносяться до умовно-патогенних представників мікрофлори людини. Це означає, що вони в невеликій кількості постійно знаходяться на слизових оболонках або шкірі, але розвиток інфекційного захворювання не викликають, так як імунна система постійно їх пригнічує. Опортуністичні інфекції є результатом недостатньої активності клітинного (Т-лімфоцити, макрофаги) і гуморального (антитіла, цитокіни) ланки імунної системи (імунодефіцит). Існує кілька основних причин розвитку імунодефіциту: вроджена (генетична) функціональна недостатність імунітету, пов'язана з наявністю дефектного гена, який відповідає за продукцію антитіл або кількості і якості клітин. При цьому опортуністичні інфекції розвиваються вже в ранньому дитячому віці. Застосування хіміотерапії під час лікування онкопроцесу (рак різної локалізації, лейкоз) - цитостатики, які пригнічують поділ пухлинних клітин, заодно пригнічують й імунну систему. Пухлинні захворювання червоного кісткового мозку і лімфоїдної тканини, що відповідають за формування клітин імунітету - при цьому кількість імунокомпетентних клітин залишається таким же або збільшується, але вони практично всі є функціонально дефектними. Застосування імуносупресорів - лікарські засоби, які пригнічують імунітет, їх тривалий час використовують в ситуаціях, коли необхідно штучно знизити імунітет (автоімунні захворювання, ревматизм, ревматоїдний артрит, після трансплантації органу для попередження імунного відторгнення). Тривале лікування антибіотиками (більше місяця), які спочатку приводять до дисбіозу (порушення нормальної мікрофлори з переважанням умовно-патогенних мікроорганізмів), потім - до безпосереднього пригнічення активності імунітету. Інфекції імунної системи - ВІЛ, вірусні гепатити (особливо вірусний гепатит С), вірус Епштейна-Барр паразитують в лімфоцитах, що призводить до зниження їх чисельності та функціональної активності.

*Види опортуністичних інфекцій.* Інфекційні захворювання при зниженні активності імунітету можуть бути різними, вони викликаються представниками патогенної і умовно-патогенної флори тільки в умовах імунодефіциту і практично ніколи не бувають у людей з нормальним імунітетом. До таких інфекцій відносяться:

- Пневмонія - запалення легенів викликане різними неспецифічними бактеріями (стафілококи, стрептококи, кишкова паличка). Частіше розвивається у людей, що палять на тлі інтоксикації, осідання шкідливих речовин в слизовій легких, що збільшує дефіцит імунітету.

- Пневмоцистна пневмонія - викликана специфічним грибком *Pneumocystis carinii*. Він мешкає в навколишньому середовищі (практично всюди) і в легких. Ця пневмонія на фоні імунодефіциту характеризується важким перебігом з частими летальними наслідками.
- Вірус папіломи людини (ВПЛ) - більшість людей заражені цим вірусом, але він знаходиться в ядрі клітин в «пасивному» неактивному стані. При зниженні імунітету на шкірі і слизових з'являються папіломи або загострені кондиломи, кількість і розмір яких у міру прогресування процесу збільшуються.
- Гістоплазмоз - інфекція, викликана грибком, який знаходиться у великій кількості в ґрунті. В організм людини він потрапляє з повітрям в легені, де при зниженні імунітету викликає запалення. Потім він може поширюватися по всьому організму з утворенням вогнищ вторинної інфекції.
- Бактерійний процес, викликаний специфічними мікобактеріями *Mycobacterium avium* і *Mycobacterium intracellulare*, які мешкають у навколишньому середовищі і у людини з нормальним імунним статусом не викликають патологічного процесу. У осіб з імунодефіцитом ці бактерії можуть викликати вогнищевий інфекційний процес в різних органах.
- Криптококовий менінгіт - уражаються оболонки головного і спинного мозку специфічним грибком, який мешкає в ґрунті і потрапляє в організм з повітрям.
- Герпесвірусні інфекції. Віруси простого герпесу - вірус у більшості людей знаходиться в організмі в неактивному стані, при імунодефіцитних порушеннях часто вражає слизові оболонки та шкіру. Оперізуєчий лишай - вірусна інфекція, викликана герпетическим вірусом *Varicellazoster*, присутній в організмі більшості людей, але при зниженні імунітету активується і призводить до появи висипу на шкірі і ураження нервів з розвитком інтенсивного болю в області їх іннервації. Останні роки набули значного поширення віруси герпесу людини 6- і 7-го типів та Епштейн-Барр вірус, які часто уражають нервову систему (стають причинами формування розсіяного склерозу, епілепсії, психопатичних станів тощо); уражають практично всі органи і системи. Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ) - при імунодефіцитних порушеннях призводить до ураження різних органів, зокрема може спровокувати сліпоту на тлі запалення сітківки (ретиніт), ураження кишки (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона) і нервової системи.
- Криптоспоридіоз - хронічна кишкова інфекція, яка викликає розвиток хронічної діареї (пронос), ця інфекція часто розвивається при СНІДі.
- Кандидоз - процес, викликаний дріжджоподібними грибками роду *Candida*, які мешкають в невеликій кількості на слизових і шкірі. У жінок часто призводить до розвитку молочниці піхви. Також кандидоз часто розвивається в слизовій рота, дихальних шляхів, на шкірі.
- Токсоплазмоз - захворювання, викликане найпростішими токсоплазмами. В організм людини вони потрапляють з доквілля від кішок (виділяються з калом) і при вживанні напівсирого м'яса. При вираженому імунодефіциті ці

мікроорганізми призводять до ураження головного мозку (токсоплазмоз). Активний інфекційний процес у вагітних є причиною викидня або важких вад розвитку плоду.

- Туберкульоз - важка бактеріальна інфекція, викликана специфічними паличками туберкульозу. Найчастіше вражає легені, з поступовим руйнуванням їх тканин і формуванням каверн (порожнини або «дірки» в легких).

**Імунодіагностика опортуністичних інфекцій.** Використовують мікробіологічний посів; ДНК-діагностику з використанням полімеразної ланцюгової реакції для ідентифікації ДНК/РНК збудника в різних біосередовищах (необхідно обстежити як мінімум три зразка з різних уражених тканин/рідин); імунофлюорисцентна діагностика й імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення специфічних антитіл класів IgA, IgM та IgG; визначення популяцій й субпопуляцій лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл, активність фагоцитозу, комплементу; рівень цитокінів тощо. Окрім цього, використовують додаткові методи дослідження.

**Діагностика деяких опортуністичних інфекцій.** Основні напрямки імунодіагностики опортуністичних інфекцій: 1) мікробіологічний посів 2) ДНК-діагностика з використанням полімеразної ланцюгової реакції; для ідентифікації ДНК збудника використовують сік простати та/або сім'яну рідину, зішкряб слизових уrogenітального каналу, піхви, цервікального каналу тощо; необхідно обстежити як мінімум три зразка уражених тканин/рідин; 3) імунофлюорисцентна діагностика специфічних антигенів і антитіл; 3) імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення специфічних антитіл класів IgA, IgM та IgG; 4) визначення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів, фагоцитів; 5) активність фагоцитозу; 6) визначення популяцій і субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD22), кількість активованих лімфоцитів; НК-клітин та їх активність; 7) рівень сироваткових інтерферонів (INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ); 8) активність комплементу; 9) рівень загальних імуноглобулінів (IgM, G, A, E); 10) рівень ЦІК. При ВУІ рекомендовано визначення цитокінів-маркерів запального процесу ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, факторів росту та TNF. При внутрішньоматковій інфекції зростає синтез ІЛ-2 мононуклеарами децидуальної оболонки, а при внутрішньоутробній інфекції зростає рівень ІЛ-10 в плідних водах.

Рекомендовано для діагностики опортуністичних інфекцій визначати білки, специфічні для вагітності, які продукуються синцитіотрофобластом та тканинами плоду (протеїн А, трофобластичний глобулін, плацентоспецифічний  $\alpha$ -мікроглобулін, трофобластичний  $\beta$ -глікопротеїн,  $\alpha$ -фетопропротеїн). При прогресуванні запального процесу рекомендовано застосовувати метод виявлення некрозу тканин (спектрофотометричне визначення сумарної фракції кислоторозчинних компонентів нуклеїнових кислот).

Можна використовувати швидкі тести для діагностики сифілісу, гонореї, хламідіозу, герпесу, трихомонозу, що підтримується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і Глобальним фондом у програмах, пов'язаних із ВІЛ/СНІДом. В Україні найчастіше використовуються тести, що базуються на принципах імунофільтрації та імунохроматографії (ІХА). Швидкі тести мають

наступні недоліки: 1) застосовуються виключно як методи якісної діагностики і не можуть визначати кількісну характеристику антигенів чи титр антитіл; 2) результати швидких тестів повинні братися до уваги тільки в сукупності з клінічними та іншими лабораторними даними.

### **Контрольні питання:**

1. Механізм і причини розвитку опортуністичних інфекцій
2. Діагностична цінність дослідження ДНК/РНК збудників.
3. Методи дослідження та інтерпретація показників імунної системи (загальноклінічний аналіз крові, фагоцитоз, система комплементу тощо).
4. Основні методи верифікації опортуністичних інфекцій.

### **Тема самостійної роботи №6 «Сучасні імунологічні стратегії лікування та профілактики імунотропних інфекційних хвороб» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувати у аспірантів знання про нейротропні та імунотропні інфекції.

**Професійно-орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів діагностувати, лікувати та попереджувати нейротропні та імунотропні інфекції.

### **Навчальні питання:**

1. Що таке імунотропні інфекції?
2. Класифікація герпесвірусів, основні клінічні синдроми з ураження нервової системи.
3. Особливості перебігу ВГЛ 1/2-нейроінфекції.
4. Ураження нервової системи при цитомегаловірусній, ЕБВ-інфекції та інфекції, викликаній ВГЛ-6.
5. Клініко-лабораторні діагностичні критерії герпесвірусних інфекцій.

### **Короткий зміст теми заняття:**

До імунотропних інфекцій належать: герпесвіруси (віруси простого герпесу 1/2 типів, герпес Zoster, цитомегаловірус, Епштейна-Барр вірус, віруси герпесу 6 і 7 типів); вірус сказу, арбовіруси, зокрема збудник кліщового енцефаліту. За останні 15 років виділені три нових антропонозних вірусів з групи герпесвірусів — HHV-6, HHV-7, HHV-8, які характеризуються багагранними клінічними проявами та безсимптомним носійством.

**Герпесвіруси** поділяються на 3 підродини: 1) α-герпесвіруси: віруси простого герпесу 1 та 2 типів (ВПГ—1 і ВПГ—2), *Simplexvirus*(YSV1/2); герпесвірус людини 3 типу (ВГЛ-3 — вірус вітряної віспи та оперізуючого лишая), також *Varicellovirus*. Вони швидко поширюються, мають короткий цикл репродукції в клітинах, зумовлюють цитоліз та латентну інфекцію в нейронах. 2) β-герпесвіруси: вірус герпес людини 5 типу - цитомегаловірус (ВГЛ-5/ЦМВ) - повільно розмножуються, викликають цитомегалію, мають тропність до

епітеліальних клітин слинних залоз, сечових шляхів, шийки матки і нирок; вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ—6), *Roseolovirus*; вірус герпес 7 типу (ВГЛ—7); 3) γ-герпесвіруси: герпес вірусу людини 4 типу - вірус Епштейна-Барр (ВГЛ-4/EBV); герпесвірус людини 8 типу (ВГЛ-8) - інфікують лімфоїдні клітини, мають тропізм до Т- і В-лімфоцитів з тривалою персистенцією в них, спричиняють лімфопроліферативні, аутоімунні, алергічні хвороби, новоутвори тощо.

*Віруси простого герпесу (Herpes simplex) типу 1 (HSV-1) або типу 2 (HSV-2)*. Після проникнення до організму через слизові оболонки або пошкоджену шкіру при первинному інфікуванні можуть спричинити віремію (первинне інфікування у серонегативних осіб, як правило, має тяжкий перебіг особливо на тлі імунодефіциту чи імунних порушень) → поширюється по нервових шляхах до чутливих нейронів (HSV-1 найчастіше трійний гангліон, HSV-2 найчастіше гангліон спінальних нервів S2–S5), де залишається у прихованій формі → за сприятливих умов доходить до реактивації (рецидивуючий герпес) під впливом несприятливих факторів довкілля (стрес, переохолодження, менструація, ослаблення організму, гіпотрофія, бактерійне захворювання, УФ-опромінення), рідше спонтанно. Встановлено, що вегетативна нервова система відіграє важливу роль у патогенезі інфікування HSV та рецидивів даної інфекції. Джерелом інфекції є пацієнт або носій інфекції. Можлива передача інфекції від вагітної жінки до плоду або новонародженого (перинатальне інфікування). Інфікування HSV-1 зазвичай відбувається у дитячому віці, а HSV-2 — під час сексуальних стосунків, рідше під час пологів. Інфікування HSV-1 не запобігає інфікуванню HSV-2. Інкубаційний період 1–26 днів (зазвичай 6–8 днів).

*Клінічні синдроми*: герпес слизової оболонки ротової порожнини та глотки (гострий гінгівіт, стоматит, фарингіт, тонзиліт, герпетичне ураження губ), генітальний герпес, герпес органу зору, шкіри, герпетичний панарицій тощо. Приблизно в 30 % пацієнтів при первинному інфікуванні HSV-2 з'являються менінгеальні симптоми, у 5% - менінгіт із легким перебігом. Рецидивуюча інфекція частіше у вигляді губного герпесу (HSV-1, рідше HSV-2), рецидиви у середньому більше 5 разів на рік, у деякого щомісяця. Найбільш інтенсивне виділення вірусу спостерігається протягом перших 24 год. (може зберігатися навіть до 5 днів). Герпетичний енцефаліт: виникає частіше після інсульту або ушкодження гематоенцефалічного бар'єру. До факторів ризику також включають лікування наталізумабом. Він перебігає з розладами свідомості, афазією, судомами, часто призводить до змін особистості та розладів когнітивних функцій; летальність до 30%. Рецидивний менінгіт частіше спричинений HSV-2.

*ВГЛ-3-інфекція* (вірус вітряної віспи та оперізуючого лишая). При первинному інфікуванні (частіше у дітей) розвивається вітряна віспа, при повторному - **оперізувальний герпес** без ускладнень, з очними ускладненнями, дисемінований оперізувальний герпес з енцефалітом, з менінгітом, з іншими ускладненнями з боку нервової системи. Залежно від ураження того чи іншого ганглію клінічно також виділяють гангліо-шкірний, вушний, очний, гангренозний (некротичний) оперізувальний герпес, з ураженням вегетативних



гангліїв. Гангліо-шкірній оперізувальний герпес - найчастіша форма ураження. Ураження нервової системи зустрічається відносно рідко, однак характеризується тяжким перебігом і високою летальністю. Розпочинається з гангліошкірних проявів з наступним приєднанням симптомів менінгоенцефаліта (атаксія, галюцинації, геміплегія, менінгеальні симптоми, кома). Усі вище наведені локалізації можуть супроводжуватися ураженням вегетативних гангліїв з розвитком інших ускладнень як з боку нервової системи, так й інших (вазомоторні розлади, синдром Горнера, затримка сечовиділення, порушення випорожнення).

*Цитомегаловірусна інфекція (CMV/ЦМВ-інфекція)* — поширена та вражає більшість людей. В імунокомпетентних людей перебіг первинної CMV інфекції, зазвичай безсимптомний. CMV здатний зумовлювати позитивну латентну інфекцію з періодичною субклінічною реактивацією. У пацієнтів з імуносупресією (зокрема у людей, які живуть з ВІЛ) реактивація CMV може супроводжуватися генералізацією інфекції з ураженням очей (хоріоретиніт), головного мозку (енцефаліт), легень (пневмонія), шлунково-кишкового каналу (гастрит, ентерит, коліт) тощо. ЦМВ-інфекція може бути вродженою або набутою, локалізованою або генералізованою. Найбільш типовим симптомокомплексом клінічної картини вродженої ЦМВІ є: тромбоцитопенічна пурпура (76%), жовтяниця (67%), гепатоспленомегалія (60%), мікроцефалія (53%), гіпотрофія (50%), недоношеність (34%), гепатит (20%), енцефаліт, хоріоретиніт, пневмонія, нефрит. Найбільш характерним для природженої ЦМВІ є ураження ЦНС. Рефлекси у новонароджених при цьому пригнічені, інколи спостерігаються розлади смоктання та ковтання тощо. Часто виявляють ураження з боку черепно-мозкових нервів з появою косоокості, ністагму, асиметрії обличчя. М'язова гіпотонія змінюється підвищенням тону м'язів кінцівок, можливі судоми. ЦМВІ може початися з гематологічних порушень: тромбоцитопенії, гемолітичної анемії. У 11–23% хворих з синдромом Гієна-Барре та іншими периферичними нейропатіями виявляють серологічно підтверджену первинну ЦМВІ. При набутій ЦМВІ, в першу чергу в пацієнтів з імуноними порушеннями, можливий розвиток енцефаліту, специфічні зміни клітин нейроглії, епендими шлуночків, ендотелію судин. Навколо них утворюються запальні інфільтрати, ділянки некрозу. Клінічно це проявляється як підгострий енцефаліт, який інколи має хвилеподібний рецидивний перебіг. Тяжкість перебігу посилюється з виникненням крововиливів у мозок, інколи з проривом у субарахноїдальний простір. Зі зменшенням вираженості проявів хвороби зміни у головному мозку набувають продуктивного характеру, на місці некрозу відбувається гліозна проліферація, утворюються кальцифікати, які розташовані перивентрикулярно. Клінічно це супроводжується тяжкими резидуальними неврологічними порушеннями у вигляді тяжкого епісіндрому, спастичних парезів. Однак за умови своєчасного раннього лікування залишкових явищ вдається уникнути.

За даними ВООЗ, близько 90 % дорослого населення інфіковані вірусом *Епштейна — Барр (ВЕБ)*. Первинне інфікування призводить до довічної персистенції збудника з можливою періодичною реактивацією. ВЕБ відіграє

ключову роль як в інфекційній, так і в неврологічній, імунологічній, ревматологічній, онкологічній, гематологічній та імунологічній патології. Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих, які страждають від хронічних рецидивуючих герпесвірусних інфекцій. Однак про хронічну інфекцію, викликану вірусом Епштейна — Барр, і її форми лікарі загальної практики обізнані явно недостатньо.

Основною клінічною формою Епштейна — Барр вірусної (EBV) первинної інфекції є гострий інфекційний мононуклеоз (ІМ). Існують докази етіологічного зв'язку EBV як первинної інфекції більше, ніж з 20 іншими патологічними станами, передусім з такими гострими неврологічними ураженнями, як синдром Гієна — Барре, менінгіт, енцефаліт, неврит лицевого нерва, розсіяний склероз, епілепсія та ін. Крім того, здатність збудника до хронічної персистенції в організмі людини з реактивацією під дією різних імуносупресивних чинників та спричинення онкогенної трансформації В-клітин може зумовити виникнення хронічних форм захворювання та злоякісних новоутворень. Існують різні теорії щодо механізмів персистенції EBV в організмі людини та можливої ролі імунної системи в розвитку хронічних форм інфекції. Описані різноманітні симптоми захворювання як загального характеру (астенія, дратівливість, лихоманка неправильного типу), так і мало характерні місцеві симптоми (відчуття тяжкості в животі та ін.). Захворювання може проявлятися пневмонією, гепатитом, увеїтом, нейтропенією, еозинофілією, тромбоцитопенією, гіпер- або гіпогамаглобулінемією, гіпоплазією кісткового мозку. Зважаючи на значну кількість лімфоїдної тканини в привушній слинній залозі, одним з частих проявів захворювання може бути паротит. У структурі етіологічних чинників нейроінфекцій частка EBV становить 37%, значно частіше вони виникають у осіб молодого віку. До хронічних відносять хронічний енцефаліт з наявністю одного або кількох синдромів: епілептиформного, дієнцефального, лікворогіпертензійного, кіркового. Найтипівішим серед уражень нервової системи вважають полірадикулоневрит Гієна — Барре. При підгострій EBV-інфекції ризик виникнення епілепсії значно вищий, ніж у разі гострого чи хронічного її перебігу. При хронічній EBV-інфекції описано випадки розвитку радикулоплексопатії, неврити лицевого нерву.

*HHV-6* є лімфотропним  $\beta$ -герпесвірусом, що проявляє найбільший тропізм до Т-лімфоцитів, клітин глії та є причиною раптової екзантеми немовлят. Первинна інфекція має перебіг у вигляді раптової екзантеми немовлят або проходить безсимптомно. До нервової системи *HHV-6* потрапляє гематогенним шляхом, на що вказують позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) сироватки крові у більшості хворих з верифікованою *HHV-6*-нейроінфекцією. Нещодавно був виявлений ольфакторний шлях міграції вірусу до ЦНС, який був відомий для *HSV-1*, що пояснює частий розвиток лімбічного енцефаліту, а також негативні результати ПЛР ліквору і сироватки крові та відсутність ураження мозкових оболонок у деяких пацієнтів з *HHV-6*-нейроінфекцією. Тяжкі форми ураження ЦНС зазвичай спостерігають у імунокомпрометованих осіб. Існує низка повідомлень про *HHV-6*-нейроінфекцію у осіб з первинними імунодефіцитами. Ендокринопатії, зокрема

цукровий діабет, здатні підвищувати ризик розвитку HHV-6-нейроінфекції. Приймання деяких імуносупресивних ліків, у тому числі імунобіологічних – алемтузумабу і наталізумабу, може сприяти реактивації HHV-6 з ураженням ЦНС. FLAG-хіміотерапія (флударабін (FL)udarabine; високодозований цитарабін (A)ra-C; гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (G)-CSF) також є причиною реактивації HHV-6 з наступним розвитком енцефаліту. HHV-6-віремію спостерігали щонайменше у 53% дітей, які приймали цитостатичну хіміотерапію з приводу раку. Безпосередньо хвороби нервової системи, в свою чергу, також сприяють розвитку HHV-6-нейроінфекції, ймовірно, завдяки порушенню місцевого імунітету мозку. Так, хвороба Альцгеймера може бути причиною реактивації HHV-6 з розвитком менінгоенцефаліту. Можливі випадки антенатального інфікування герпесвірусами з перериванням вагітності або розвитком тяжкого неврологічного дефіциту у новонародженого як резидуального дефекту після енцефаліту плода. Дитячий і літній вік є факторами ризику розвитку HHV-6-нейроінфекції у зв'язку з особливостями стану імунної системи в цих вікових періодах. Описані випадки мікст-інфекції, спричиненої вірусом кору і HHV-6, у дітей при первинному інфікуванні. Вірус може реактивуватись у пацієнтів, що перебувають у критичному стані на тлі будь-якої патології. Застосування амоксициліну сприяє реактивації HHV-6 з розвитком картини, що нагадує DIHS/DRESS (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), тому слід уникати призначення таких антибіотиків у пацієнтів з епізодами HHV-6-інфекції в анамнезі.

Для лабораторної діагностики використовують вміст герпетичних везикул, слину, зішкряби з уражених слизових оболонок, кон'юнктиви, кров, спинномозкову рідину. Серодіагностику проводять за допомогою РІФ, ІФА; молекулярно-генетичну діагностику здійснюють з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції з метою виявлення ДНК вірусів. Для лікування застосовують противірусні препарати (ацикловіри, валавіри, ганцикловіри, валганцикловіри тощо), препарати інтерферонів, внутрішньовенні імуноглобуліни, специфічний ЦМВ-імуноглобуліг (цитоган).

***Контрольні питання:***

1. Класифкація герпесвірусів
2. Клінічний перебіг гострої та хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції
3. Особливості клінічної картини гострої та клінічної інфекції, викликані вірусом герпесу людини 6-го типу.
4. Особливості перебігу герпесвірусної інфекції в імунокомпроментованих та імунокомпетентних пацієнтів.
5. Основні принципи діагностики та лікування імуотропних інфекцій.

**Тема самостійної роботи №7 «Імунопатологічні синдроми та COVID-19» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувати у аспірантів сучасні знання про розвиток тяжких клінічних та імунopatологічних синдромів після інфекції COVID-19.

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів застосовувати сучасні знання про розвиток тяжких клінічних та імунopatологічних синдромів після інфекції COVID-19 у своїй клінічній практиці.

**Навчальні питання:**

1. Загальна характеристика роду коронавірусів.
2. Основні знання про тяжкий гострий респіраторний синдром та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – основні ускладнення коронавірусної інфекції.
3. Основні фактори провірусної імунної відповіді за умов норми та при патології.
4. Цитокіни моноцитарно/макрофального, Т-лімфоцитарного та дендритноклітинного походження: різновидності, функції.
5. Що таке імунopatологічний синдром – визначення, перелік.

**Короткий зміст теми заняття:**

**Коронавіруси (CoVs)** належать до родини вірусів *Coronaviridae* порядку *Nidovirales*, що містять одноланцюгову РНК. Міжнародний комітет із таксономії вірусів (International Committee on Taxonomy of Viruses) поділяє CoVs на чотири типи:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , і  $\delta$ . Під електронним мікроскопом вірусні частинки мають сферичну або багатогранну форму кристалу. На поверхні вірусів виступають потовщені на одному кінці шипи, які утворюють шиповидний білок (spike protein). У середині вірусної частинки знаходиться вірусний геном, запакований у нуклеокапсид. CoVs — найбільш відомі РНК-віруси, які викликають головним чином респіраторні й кишкові інфекції та індукують різні клінічні прояви захворювання. CoVs вже давно відомі як небезпечні патогени, що інфікують дихальні шляхи домашніх тварин, викликають захворювання органів дихальної системи з легким і тяжким перебігом у людини. На сьогодні ідентифіковані сім вірусів HCoV, що вражають людину, а саме:  $\alpha$ -тип: HCoV-229E і HCoV-NL63;  $\beta$ -тип: HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-OC43 і 2019 nCoV, який є збудником нинішньої епідемії. Відповідно до своєї патогенності, віруси HCoV поділяються на **слабопатогенні** (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 і HCoV-NKU) і **високопатогенні** (коронавірус ГРДС (SARS-CoV), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) і SARS-CoV-2)). Слабопатогенні віруси HCoV вражають верхні відділи дихальних шляхів і викликають у здорових людей сезонні респіраторні захворювання із симптомами застуди — від слабких до помірних. Високопатогенні віруси вражають нижні відділи дихальних шляхів і викликають тяжку пневмонію, яка прогресує до гострого пошкодження легень (ГПЛ) і ГРДС зі смертельним кінцем. Патогенні HCVs є причиною високої захворюваності та смертності і становлять серйозну загрозу для здоров'я суспільства.

**Тяжкий гострий респіраторний синдром**, викликаний новим коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), вперше виник в Ухані (Китай) у грудні 2019 р. SARS-CoV-2 належить до родини високопатогенних коронавірусів людини (HCoV), які становлять серйозну загрозу для галузі охорони здоров'я. Більшість хворих на нову коронавірусну інфекцію (COVID-19) мають хороший прогноз захворювання, але деякі з них перебувають у критичному стані, відзначаються також летальні випадки. У більшості тяжкохворих та померлих пацієнтів не спостерігалися тяжкі клінічні симптоми на ранній стадії захворювання на COVID-19. Деякі з пацієнтів скаржилися лише на помірну лихоманку, кашель або біль у м'язах. Стан цих пацієнтів раптово погіршувався на пізніх стадіях захворювання або у процесі одужання. **Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)** і поліорганна недостатність розвивалися у пацієнтів раптово, спричиняючи летальний кінець протягом нетривалого періоду. Цитокінова буря (ЦБ) розглядається як одна з основних причин виникнення ГРДС та поліорганної недостатності, вона відіграє важливу роль у процесі прогресування захворювання. Деякі клінічні дослідження демонстрували, що ЦБ розвивається у хворих на COVID-19, які перебувають у критичному стані. Саме тому пошук впливу на ЦБ є вкрай важливим при менеджменті пацієнтів із COVID-19.

Тривалий час вважали, що цитокіни відіграють важливу роль в імунопатології вірусної інфекції. Добре координувана вроджена імунна відповідь є першою лінією захисту від вірусної інфекції. Однак некерована і надмірна імунна відповідь може завдати шкоди організму. Дані, отримані при спостереженні пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, свідчать про те, що в механізмі розвитку інфекцій, викликаних HCoVs, важливу роль відіграє **протизапальна відповідь**. Результати експериментів на клітинних культурах *in vitro* свідчать, що в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, дендритних клітинах (ДК) і макрофагах відбувається відстрочене вивільнення цитокінів і хемокінів на ранній стадії SARS-CoV. Пізніше клітини виділяють противірусні інтерферони (ІФН) у низьких концентраціях і прозапальні цитокіни — інтерлейкіни (ІЛ), фактор некрозу пухлин (ФНП) і хемокіни. Подібно до інфекції SARS, MERS-CoV вражає епітеліальні клітини дихальних шляхів людини, ТНР-1 клітини, макрофаги моноцитарного походження периферичної крові людини, ДК та індукує підвищення рівня прозапальних цитокінів та хемокінів. Після зараження MERS-CoV для виділення великих кількостей ІФН індукуються плазмоцитоїдні ДК. Вміст цитокінів та хемокінів у сироватці крові є значно вищим у пацієнтів із MERS, які мають тяжчий перебіг захворювання, ніж у пацієнтів із легкими і помірними формами MERS. Підвищені рівні вмісту цитокінів та хемокінів у сироватці крові у хворих на MERS пов'язані з великою кількістю нейтрофілів і моноцитів у тканинах легень і периферичної крові, що дозволяє припустити, що ці клітини можуть відігравати певну роль у патогенезі ураження легень. Подібні явища спостерігалися у пацієнтів із інфекцією SARS-CoV. Вироблення ІФН-1 або ІФН- $\alpha$ / $\beta$  є основною ланкою вродженої імунної відповіді на вірусні інфекції, а ІФН-1 — ключова молекула, яка відіграє антивірусну роль на ранніх стадіях

захворювання. Відстрочене вивільнення ІФН на ранніх стадіях інфекцій SARS-CoV і MERS-CoV не сприяє антивірусній відповіді організму. Згодом швидко зростаючий рівень цитокінів та хемокінів повертає запальні клітини, такі як нейтрофіли і моноцити, що в результаті призводить до надмірної інфільтрації клітин запалення у тканини легень, викликаючи їх пошкодження. Дослідження свідчать про те, що некерована і/або надмірна цитокінова та хемокінова відповідь клітин, уражених SARS-CoV або MERS-CoV, може відігравати важливу роль у патогенезі розвитку цих двох захворювань.

Швидка реплікація вірусів SARS-CoV призводить до відстроченого вивільнення ІФН- $\alpha$ - $\beta$ , що супроводжувалося міграцією багатьох «запальних» моноклеарних макрофагів. Нагромаджені моноклеарні макрофаги отримують сигнали активації за допомогою рецепторів ІФН- $\alpha$ - $\beta$  на їхній поверхні й виробляють більше моноцитарних хемоатрактантів (таких як CCL2, CCL7 і CCL12), що, у свою чергу, призводить до подальшої акумуляції моноцитарних макрофагів. Моноклеарні макрофаги підвищують концентрації прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-6, ІЛ- $\beta$ , індукована синтаза оксиду азоту), обтяжуючи таким чином перебіг захворювання. Виснаження запальних моноклеарів або нейтралізація запального цитокіну ФНП захищало мишей від смертельної інфекції SARS-CoV. Крім того, ІФН- $\alpha$ - $\beta$  або прозапальні цитокіни, що виробляються моноклеарними макрофагами, індукують апоптоз Т-клітин, що надалі перешкоджає кліренсу вірусу. Ще одним наслідком швидкої реплікації вірусу та інтенсивної прозапальної відповіді цитокінів/хемокінів є індукція апоптозу клітин епітелію та ендотелію легень. ІФН- $\alpha$ - $\beta$  і ІФН- $\gamma$  активізують інфільтрацію клітин запалення за допомогою механізмів, які залучають Fas-ліганд або ФНП-залежний ліганд, що індукує апоптоз. Апоптоз клітин ендотелію та епітелію є причиною пошкодження бар'єрів, створених епітеліальними клітинами капілярів легень та альвеол, що, відповідно, викликає трансудацію та альвеолярний набряк легень та в результаті призводить до гіпоксії. Отже, медіатори запалення відіграють ключову роль у патогенезі ГРДС. ГРДС — провідна причина смерті пацієнтів від коронавірусної інфекції SARS-CoV або MERS-CoV. Наявні дослідження свідчать, що деякі прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 $\beta$ , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор (ГМ-КСФ), активні форми кисню і хемокіни (CCL2, CCL-5, ІФН- $\gamma$ -індукований протеїн 10 (IP-10), CCL3) роблять свій внесок у виникнення ГРДС. Ці дані підтримують точку зору, що при SARS-CoV висока кількість часток вірусу і незбалансована цитокінова/хемокінова відповідь є причиною виникнення ЦБ при ГРДС — основної причини смерті пацієнтів від SARS-CoV або MERS-CoV.

Що стосується імунопатологічних синдромів, то, враховуючи повну втрату балансу між про- і антизапальними цитокінами, гострий запальний дистрес-синдром, на цьому тлі буде сформовано багато імунопатологічних синдромів. Поки що є чіткі докази того, що пацієнти, які перехворіли інфекцією COVID-19, є схильними до формування автоімунного та вторинного імунодефіцитного синдрому інфекційного генезу.

### ***Контрольні питання:***

1. Перелічіть будь ласка основні приклади слабопатогенних та високопатогенних коронавірусів.
2. Цитокінова буря в процесі прогресування ускладнень інфекції COVID-19.
3. Базові механізми порушення регуляції імунної системи при інфекції COVID-19.
4. Порушення апоптозу та незбалансована цитокін/хемокінова відповідь при інфекції COVID-19 як основні причини розвитку тяжких клінічних синдромів.

### **Тема самостійної роботи №8 «Нове щодо синдрому втоми: етіологія, патогенез, діагностика та імунотерапія» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати у аспірантів сучасне уявлення про синдром хронічної втоми, причини його формування, імунопатогенез, клініку, діагностику, лікування.

***Професійно-орієнтована мета заняття:*** опанувати діагностичні критерії та сучасні методи лікування синдрому хронічної втоми.

### ***Навчальні питання:***

1. Визначення синдрому хронічної втоми, проблеми діагностики.
2. Дискусії щодо етіології і патогенезу синдрому хронічної втоми.
3. Фактори ризику щодо формування синдрому хронічної втоми.
4. Основні клінічні ознаки синдрому хронічної втоми.
5. Діагностичні критерії і диференційна діагностика синдрому хронічної втоми.
6. Лікування і профілактика даного синдрому.

### **Короткий зміст теми заняття:**

**Синдром хронічної втоми** може проявлятися в будь-якому віці, у тому числі у дітей, з частотою 37 випадків на 100 000 осіб. При синдромі хронічної втоми не відзначається змін у складі крові і сечі, немає рентгенологічних змін, не виявляється органічних чи функціональних відхилень УЗД. Нормальними виявляються показники клінічних біохімічних досліджень, не виявляється змін в ендокринному та імунному статусі. Таким хворим зазвичай ставлять діагноз «нейро-вегетативна дистонія» і невроз. Однак, відповідне лікування не дає ніякого ефекту. Захворювання має прогресуючий перебіг і згодом виявляються різкі розлади пам'яті і психіки, що підтверджуються змінами на ЕЕГ.

**Синдром хронічної втоми (СХВ)** – це захворювання невідомої етіології, основним проявом якого є невмотивована виражена загальна слабкість, що на тривалий час позбавляє хворого активної участі у повсякденному житті. У зв'язку з тим, що розвиток синдрому хронічної втоми тісно пов'язаний з істотними

порушеннями функціонування імунної системи, це захворювання отримало назву «синдром хронічної втоми і імунної дисфункції». Незважаючи на активну дискусію, єдиної точки зору на етіологію та патогенез СХВ досягти немає. Окремі автори надають значення різним вірусам (Епштейн-Барр, цитомегаловірусу, вірусам герпесу 1-, 2-, 6-, 7-го типів, ентеровірусам тощо), неспецифічній активації імунних реакцій і психічним факторам. При цьому більшість вказує на зв'язок захворювання з екологічно несприятливими умовами і на те, що це «хвороба середнього класу», акцентуючи на роль соціальних факторів. Під час проведення диференційної діагностики рідкісних проявів хронічної EBV-інфекції та випадково асоційованих з нею захворювань необхідно насамперед виключити ймовірні патологічні стани інфекційного і неінфекційного походження. Важливого діагностичного значення набувають результати специфічного дослідження на тлі динамічного спостереження, порівняння та зіставлення цих результатів з клінічними змінами.

Дослідження останніх років свідчать про підвищену серотонінову активність мозку в пацієнтів з СХВ. Підвищення секреції пролактину, стимульоване серотоніном, може бути вторинним відносно до різних особливостей поведінки (наприклад, тривала бездіяльність, порушення засинання і прокидання). У даний час у патогенезі СХВ велика роль відводиться порушенням у системі цитокінів, які беруть участь у процесах кровотворення, репарації, гемостазу, діяльності ендокринної і центральної нервової систем. Слід підкреслити, що найбільш переконливою є інфекційна або вірусна теорія (дебют СХВ нерідко зв'язаний з гострим грипоподібним захворюванням).

Клінічна картина встановлюється згідно з критеріями, опублікованими в 1988, 1991, 1992, 1994, 2000 роках. Центром контролю за захворюваннями (США) було сформульовано **комплекс великих критеріїв**: тривала втома неясного генезу, яка не проходить після відпочинку; зниження більш як на 50% рухового режиму, що спостерігається не менше як 6 місяців; та **малих об'єктивних критеріїв**: захворювання починається раптово, як при грипі, з підвищенням температури до 38°C; болю в горлі, першіння; невеликого збільшення (до 0,3 – 0,5 см) і болючості шийних, потиличних та пахвових лімфовузлів; незрозумілої генералізованої м'язової слабкості; болючості окремих груп м'язів (міфлгії); мігруючих болей в суглобах (артралгії), періодичних болей голови, розладів сну (гіпо- або гіперсонмія); нейропсихологічних розладів (фотофобія, зниження пам'яті, підвищена дратівливість, сплутаність свідомості, зниження інтелекту, неможливість концентрації уваги, депресія); швидкого розвитку всього симптомокомплексу. Для встановлення діагнозу СХВ необхідна наявність 1-2 великих критеріїв та 8-ми або більше малих симптоматичних критеріїв.

**Лабораторна діагностика** полягає у визначенні показників імунної системи. Встановлено такі зміни при СХВ: 1) зниження рівня IgG за рахунок зниження насамперед підтипів IgG1 та IgG3-підтипів; 2) зниження кількості CD3<sup>+</sup> та CD4<sup>+</sup> -клітин; 3) зниження кількості натуральних кілерів NK; 4) підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів; 5) підвищення рівня специфічних антивірусних антитіл різного типу; 6) підвищення концентрації β-



ендорфінів; підвищення рівня цитокінів IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Проте на даний час не існує лабораторних тестів, які однозначно вказували б на наявність у хворого СХВ або відміняли його.

Лікування СХВ: на даний час вважається, що ефективної монотерапії СХВ не існує. Терапія має бути комплексною та суворо індивідуальною. Однією з найважливіших умов є постійний контакт пацієнта з лікуючим лікарем. З медикаментів добре зарекомендували себе малі дози психотропних засобів: трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (флуоксетин, сертралін) та ін. Призначають також вітаміни, мікроелементи, есенціальні жирні кислоти, ацетилкарнітин. Вивчається ефективність імунотропної терапії (введення імуноглобулінів, імуностимуляторів тощо), антимікробного та антивірусного лікування. У хворих з СХВ спостерігається виражена імунна дисфункція за клітинним та гуморальним типом, що вимагає відповідної корекції і тривалої імунореабілітації. Застосовують також симптоматичну терапію: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), знеболюючі, H2-блокатори. Істотний ефект досягається при застосуванні методів психологічної, а також функціональної реабілітації, у тому числі: фізіотерапевтичні методи, голкорексфлексотерапія, лікувальна фізкультура і т.д. Певні надії покладаються на використання поліпептидних ноотропних препаратів, оскільки вони ефективно відновлюють порушений метаболізм та інтегративні функції мозку (наприклад, кортексин).

***Контрольні питання:***

1. Визначення поняття синдрому хронічної втоми.
2. Імунопатогенез синдрому хронічної втоми.
3. Причини та тригери розвитку синдрому хронічної втоми.
4. Діагностичні критерії синдрому хронічної втоми.
5. Лікування синдрому хронічної втоми.

**Тема самостійної роботи №9 «Іновації в імунодіагностиці та тактиці ведення пацієнтів з атифосфоліпідним синдромом» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати в аспірантів сучасні знання щодо імунопатогенезу, клініки, діагностики та принципів лікування антифосфоліпідного синдрому.

***Професійно орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів застосовувати свої знання для адекватної клінічної, лабораторної та імунологічної діагностики й лікування антифосфоліпідного синдрому.

***Навчальні питання.***

1. Причини розвитку антифосфоліпідного синдрому.
2. Імунопатогенез антифосфоліпідного синдрому.

3. Клінічні прояви антифосфоліпідного синдрому.
4. Основні критерії діагностики антифосфоліпідного синдрому.
5. Основні принципи лікування антифосфоліпідного синдрому.

### **Короткий зміст теми заняття:**

*Антифосфоліпідний синдром (АФС), синдром Х'юза* - хронічний вазо-оклюзивний процес з розвитком поліорганної ішемії, а в ряді випадків і поліорганної недостатності, внаслідок рецидивуючого тромбоутворення в дрібних внутрішньоорганних судинах на тлі циркуляції в крові вовчакового антикоагулянту та присутності антифосфоліпідних антитіл.

*Етіологія:* 1) екзогенні фактори (малорухомий спосіб життя, ожиріння, тютюнопаління, оперативні втручання, травми тощо); 2) ендогенні стимули (бактеріальні та вірусні інфекції, паразитарні інвазії, системні захворювання сполучної тканини, лімфопроліферативні синдроми, злоякісні новоутворення тощо); 3) медикаменти (естрогеномістні контрацептиви, глюкокортикостероїди, антиконвульсивні та психотропні засоби, кокаїн, кофеїн та ін.). Імуногенетично АФС пов'язують з HLA DR7, DR4, DQW7, DRW53.

*Патогенез.* В основі АФС лежить розвиток аутоімунної реакції на фосфоліпідні детермінанти, внаслідок чого виникає коагулопатія, яка, з одного боку, проявляється прокоагуляцією і, як наслідок, утворенням тромбів, з іншого – ушкодженням тромбоцитів, еритроцитів, нейронів. Припускають, що більшість вірусів людини тропні до ендотелію судин. Персистуючи в ендотелії, віруси викликають морфологічні та функціональні зміни клітин; при цьому руйнується основна мембрана стінок судин через пошкодження ендотелію, що веде до активації фактора XII Хагемана згортаючої системи крові та розвитку гіперкоагуляції, а також виробленню аутоантитіл. Вплив антифосфоліпідних антитіл на фосфоліпідні не прямий, а білково-опосередкований. У ролі білка-кофактору найчастіше виступають аполіпопротеїн Н ( $\beta$ 2-глікопротеїн-1) і протромбін.  $\beta$ 2-глікопротеїн-1 – природний антикоагулянт, який гальмує протромбіназу, контактну активацію згортання крові, АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, синтез ними фактора X, модулює антикоагулянтні ефекти білків C і S. Антитіла, що містяться у сироватці крові з АФС, насправді розпізнають антигенні детермінанти не фосфоліпідів, а конформаційні епітопи, які формуються в процесі взаємодії  $\beta$ 2-глікопротеїну-1 та протромбіну з фосфоліпідами. До інших білків-кофакторів відносять також високомолекулярний кініноген, протеїни C і S, анексини, особливо анексин V, тромбомодулін, прекалікреїн, фактор XI, фактор X.

*Клінічні варіанти:* 1) первинний АФС (генетично детермінований) – характерні сімейні випадки, есенціальний (7-12%); 2) вторинний АФС (на тлі аутоімунних хвороб, хронічних інфекційних захворюваннях, злякисних новоутворів, при медикаментозній непереносимості тощо (88-93%). До інших варіантів відносяться: "катастрофічний" АФС (найчастіше спровокований інфекцією); деякі мікроангіопатичні синдроми (тромботична тромбоцитопенія, гемолітико-уремічний синдром); HELLP-синдром (гемоліз, підвищення активності печінкових ферментів, тромбоцитопенія, вагітність); синдром гіпотромбінемії; ДВЗ-синдром (дисемінована внутрішньосудинна коагуляція); АФС, асоційований з васкулітом; АФС у людей похилого віку. *Варіанти перебігу:* 1) "жіночий"- звичне невиношування вагітності, мігрень; 2) особи до 45 років - транзиторні ішемічні атаки, гострі коронарні синдроми, нестабільна стенокардія, гостре порушення мозкового кровообігу, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність; 3) рецидивні венозні тромбози судин нижніх кінцівок, селезінки, печінкових вен, тромбоемболії легеневої артерії – масивні, субмасивні (часто сімейні випадки).

*Критерії діагностики АФС. Клінічні:* 1) судинний тромбоз артерій та/або вен будь-якої локалізації в тканині чи в окремих органах (доплер - чи морфологічно підтверджений); 2) патологія вагітності - внутрішньоутробні смерть плоду після 10 тижнів з нормальними морфологічними ознаками, передчасні пологи до 34 тижнів з вираженою плацентарною недостатністю чи прееклампсією), три і більше самовільні аборти до 10 тижнів без гормональних порушень, дефектів матки чи хромосомні вади; 3) Livedo reticulares (сітчатий малюнок шкіри); 4) геморагічний синдром (внаслідок тромбоцитопенії). *Лабораторні:* 1) у плазмі присутній вовчаковий антикоагулянт (ВА), виявлений  $\geq 2$ -разово з інтервалом у  $\geq 12$  тиж.; 2) наявність у сироватці або плазмі антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) класу IgG або IgM, у середній або високій концентрації (тобто  $>40$  GPL або MPL, або  $<99$  центиля), виявлених  $\geq 2$ -разово з інтервалами у  $\geq 12$ -тижні стандартизованим методом ІФА (ELISA); 3) анти- $\beta_2$ -ГП-I антитіла присутні в сироватці або плазмі (в титрі  $>99$  центиля), виявлені  $\geq 2$ -разово з інтервалом у  $\geq 12$  тиж., стандартизованим методом ІФА (ELISA); 4) тромбоцитопенія, помірна нейтропенія, гемолітична анемія; 5) хибнопозитивна RW. Діагностуємо антифосфоліпідний синдром, якщо присутній  $\geq 1$  клінічний критерій та  $\geq 1$  лабораторних критеріїв. Вказані критерії не застосовують, якщо клінічні симптоми захворювання виникли в період  $<12$  тиж. або  $>5$  років від моменту виявлення аФЛ.

*Імуноterapia АФС:* первинний АФС без клініки - спостереження, профілактика тромбозів; первинний з тромбозом - низькомолекулярні гепарини або гепарин;

вторинний АФС - лікування основної патології, профілактика тромбозів; вторинний АФС з тромбозом - лікування основної патології, низькомолекулярні гепарини або гепарин; вагітність з АФС - з першого дня вагітності аспірин у низьких дозах 80-100 мг на добу, курсами низькомолекулярні гепарини (фраксипарин 1 мг/кг) з 10 по 34 тиждень один раз на місяць; АФС з тромбоцитопенією (>50Г/л) - системні ГКС, біовен-моно довенно. *Оцінка ефективності лікування:* реканалізація ділянок тромбоутворення при великих тромбозах, при тромбозах дрібних судин зникнення чи зменшення основних клінічних проявів, відсутність рецидивів тромбозів; доношена вагітність; стійка ремісія чи зменшення проявів основного захворювання при вторинному АФС; відновлення працездатності, покращення якості життя.

### ***Контрольні питання:***

1. Етіологічні чинники формування антифосфоліпідного синдрому.
2. Імунопатогенетичні аспекти формування антифосфоліпідного синдрому.
3. Класифікація та клінічні варіанти перебігу антифосфоліпідного синдрому.
4. Клінічні критерії діагностики антифосфоліпідного синдрому.
5. Лабораторні критерії діагностики антифосфоліпідного синдрому.
6. Імунотерапія антифосфоліпідного синдрому.
7. Оцінка ефективності лікування антифосфоліпідного синдрому

### **Самостійна робота №10 «Сучасні підходи до діагностики та лікування еозинофільного синдрому» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати в аспірантів сучасні знання про причини розвитку та імунологічні механізми формування еозинофільного синдрому, клінічні його прояви, основні підходи до діагностики та лікування.

***Професійно-орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів на основі оцінки результатів клінічних, параклінічних та імунологічних обстежень хворих встановити діагноз еозинофільного синдрому та призначати адекватне лікування.

### ***Навчальні повідомлень:***

1. Причини розвитку еозинофільного синдрому.
2. Механізми формування еозинофільного синдрому.
3. Клінічні прояви еозинофільного синдрому.
4. Критерії діагностики еозинофільного синдрому.
5. Основні підходи до лікування еозинофільного синдрому.

### **Короткий зміст теми заняття:**

Останнім часом через посилення алергізації населення нашої планети спостерігається підвищення частоти автоімунних захворювань, онкологічних хвороб, активація паразитарних інфекцій. Це стало причиною зростання поширеності еозинофільного синдрому, який часто супроводжує вказані хвороби, може впливати на особливості їх перебігу, їх прогноз та розвиток ускладнень, що потребує диференційованого підходу до лікування. Окрім того, почастишало виявлення есенціального гіпереозинофільного синдрому. Більшість дослідників вважають, що еозинофільний синдром є супутнім при низці захворювань, але може виступати як окрема генетично зумовлена нозологічна одиниця, що потребує особливо ретельної диференційної діагностики. Еозинофілія виникає внаслідок посилення диференціації клітин-попередниць і проліферації еозинофілів у кістковому мозку за рахунок продукції інтерлейкінів (IL-5, IL-3, IL-4, IL-13); активації взаємодії між еозинофілами й ендотеліальними клітинами, що призводить до посиленої адгезії та міграції еозинофілів; активації хемокінових зв'язків з еозинофілами. Причинами еозинофільного синдрому можуть бути: паразитарні інвазії, особливо тканинні паразити; алергічні захворювання: бронхіальна астма, кропив'янка, набутий ангіоневротичний набряк, сінна лихоманка, деякі випадки підвищеної чутливості до лікарських препаратів; хвороби системи крові: хронічний мієлолейкоз, істинна поліцитемія, перніціозна анемія, хвороба Годжкіна, стан після спленектомії; системні васкуліти: синдром Чардж-Стросса, вузликочий поліартеріїт; системні хвороби сполучної тканини: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, склеродермія, еозинофільний фасциїт (синдром Шульмана), еозинофільний міозит; захворювання шкіри: еозинофільний целюліт (синдром Велля); хвороби легень: синдром Леффлера, легенева інфільтрація з еозинофілією (ЛІЕ синдром; саркоїдоз; новоутворення всіх типів, особливо за умов метастазування і некрозу пухлини; інфекційні хвороби: туберкульоз, скарлатина, кір, стафілококова інфекція; хвороби шлунково-кишкового каналу: еозинофільна гастроентеропатія, неспецифічний виразковий коліт; хвороби серця: синдром Дресслера, еозинофільний міокардит Кімурі, ендокардит Леффлера; опромінення; тютюнопаління; спадкові імунодефіцити та інші хвороби: синдром Джоба, лімфогістіоцитоз, важкий природжений імунодефіцит, поєднання тромбоцитопенії з відсутністю променевої кістки. Під час клінічного обстеження хворих з еозинофільним синдромом виявляють: локально підвищену чутливість і біль у м'язах при натискуванні та після незначного фізичного навантаження, повзучі висипки, гранульоми на шкірі, спазми і біль у животі, блювання, пронос іноді з домішками крові, болісне сечовипускання, значну кількість хвороб і багато клінічних симптомів в одного хворого. Діагностика еозинофільного синдрому в пацієнтів включає такі обов'язкові дослідження: морфологічний аналіз мазків крові, сечі, харкотиння; серійні трикратні дослідження випорожнень на наявність яєць гельмінтів і паразитів та імуноферментний аналіз специфічних антитіл до них. Дослідження кісткового мозку, хромосомний аналіз і проведення тканинної біопсії здійснюють за показами. Пацієнтів з еозинофілією необхідно періодично обстежувати з використанням

ехокардіографічного і рентгенологічного дослідження для встановлення еозинофільного ушкодження серця чи легень. У разі помірної і вираженої еозинофілії з діагностичною метою для з'ясування її етіології іноді призначають глюкокортикоїди (преднізолон у дозі 1 мг/кг на добу протягом 3-5 днів). Підходи до лікування еозинофільного синдрому передбачають застосування великої кількості медикаментів, які пригнічують їх розмноження. Це, в першу чергу, глюкокортикоїди, міелосупресивні медикаменти та  $\alpha$ -інтерферони. Медикаменти, які впливають на еозинофільний хемотаксичний сигнал, включають антагоністи й інгібітори лейкотрієнів. Деякі з антигістамінних препаратів (дезлоратидин) прямо *in vitro* пригнічують еозинофіли. Ідентифікація молекул, які специфічно регулюють функцію або продукцію еозинофілів, вимагає нових терапевтичних стратегій. Уже розроблена людська форма моноклональних антитіл до IL-5 та еотаксинів, які блокують взаємодію клітин з IL-5 чи еотаксинів через рецептори.

***Контрольна питання:***

1. Диференціація та проліферація еозинофілів в нормі та в при патології.
2. Основні механізми активації та деструкції еозинофілів.
3. Діагностичне значення анамнезу для встановлення діагнозу еозинофільного синдрому.
4. Клінічні прояви ушкодження різних органів та систем в хворих на еозинофільний синдром.
5. Клінічні та параклінічні дослідження хворих на еозинофільний синдром.
6. Ведення хворих на еозинофільний синдром.

**Тема самостійної роботи №11. Нові розробки в діагностиці синдрому кріопатії та його лікування» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** Сформувати у аспірантів сучасне уявлення про імунодіагностику різних проявів кріопатії й особливості їх лікування.

***Професійно орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів користуватися знаннями диференційної імунодіагностики різних видів синдрому кріопатії для грамотного ведення пацієнтів.

***Навчальні питання:***

1. Причини синдрому кріопатії.
2. Сучасні критерії диференційної діагностики різних видів цього синдрому.
3. Базові та сучасні методи лабораторного вивчення кріопреципітатів.
4. Основні підходи до лікування різних видів синдрому кріопатії.

**Короткий зміст теми заняття:**

За останні роки спостерігається значний ріст числа хворих із синдромом кріопатії, який зустрічається при різній соматичній патології. Часто такі патологічні стани як гемобластози, колагенози, інфекційні хвороби, особливо вірусний гепатит С, клінічно маніфестують синдромом кріопатії. Характерними клінічними прояви кріопатії є: відчуття похолодання кінцівок та тіла, набряк та акроціаноз шкіри кінцівок, свербіж, парастезії, порушення чутливості при контакті з холододим чинником, висипання (везикульозного, папульозного, геморагічного характеру), які найчастіше локалізуються на нижніх і верхніх кінцівках, суха гангрена пальців. До пізніх проявів синдрому кріопатії відноситься хронічна ниркова недостатність. Залежно від провідного механізму формування синдрому кріопатії запропоновані діагностичні критерії диференційної діагностики восьми видів цього синдрому. Розрізняють наступні кріопатичні синдроми: ІgЕ-залежний (реагіновий), неалергічний, гіпокомплементарний, гемолітичний, лімфоцитотоксичний, кріофібриногенемічний, кріоглобулінемічний моноклональний та поліклональний. Виділяють наступні діагностичні критерії цих кріопатичних синдромів.

1. *ІgЕ-залежний (реагіновий) кріопатичний синдром* – характеризується клінічними проявами респіраторного і кутанного алергозів з наступними даними лабораторного обстеження: гіпер-ІgЕ-емія та еозинофілія. Визначення цих показників є основними діагностичними критеріями цього виду кріопатії.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, антигістамінні препарати (2-, 3-го покоління), системна ензимотерапія (СЕТ), кортикостероїди (при необхідності). Спостереження лікарем-алерголога, консультативна допомога лікаря клінічного імунолога.

2. *Неалергічний кріопатичний синдром* – клінічно проявляється локальною гіперемією, набряком та свербіжем шкіри, дизбіозом кишки, холестатичними проявами, стійким спазмом судин, проявами хвороби Рейно та інтоксикаційними змінами зі сторони показників загального аналізу крові.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, лікування основної патології шлунково-кишкового каналу та спазму судин. Скерування до лікаря гастроентеролога та судинного хірурга. Консультативна допомога лікаря клінічного імунолога.

3. *Гіпокомплементарний кріопатичний синдром* – характеризується клінічно проявами респіраторного та кутанного алергозів, лабораторно – стійким зниженням рівнів загального комплексу та компонентів комплексу, зокрема С4, С1q-естерази.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, довенна інфузія свіжозамороженої/нативної плазми крові, С1q-естераза. Спостереження лікаря-клінічного імунолога.

4. *Гемолітичний кріопатичний синдром* - формується через наявність в сироватці крові хворих холодкових авто- та ізогемаглютинінів, що призводить до клінічної маніфестації симптомів гемолітичної анемії (блідість шкіри та слизових, тахікардія, головокружіння, запаморочення тощо) з характерними для неї лабораторними даними, в першу чергу зниження числа еритроцитів, рівня гемоглобіну, білірубінемією тощо. Окрім цього, має місце зниження рівня загального комплементу та С3 компоненту комплементу на тлі підвищеного рівня IgM та IgG.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, глюкокортикоїдна терапія, СЕТ, мембраностабілізатори. Спостереження лікаря-гематолога. Консультативна допомога лікаря клінічного імунолога.

5. *Лімфоцитолітичний кріопатичний синдром* - характеризується скаргами хворих на значне довготривале похолодання кінцівок, набряки шкіри відкритих частин тіла, субфебрилітет, часті інфекційні хвороби органів дихальної та уrogenітальної систем; наявність у сироватці крові холодкових антилімфоцитарних автоантитіл, які визначаються за допомогою лімфоцитотоксичного тесту. Цей вид синдрому кріопатії часто супроводжується клініко-лабораторними ознаками імунодефіциту.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, глюкокортикоїдна терапія, цитостатики, СЕТ, мембраностабілізатори, антибактеріальна та протівірусна терапія (за показами), імунотропна терапія. Спостереження лікаря-клінічного імунолога.

6. *Кріофібриногенемічний кріопатичний синдром* – характеризується скаргами хворих на парестезії, акроціаноз. Характерно формування синдрому Рейно, наявність кріофібриногенемії, гіперкоагуляційного синдрому з характерними даними капіляроскопії та доплерометричного дослідження з пробою артеріальної гіперемії.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, антикоагулянти, плазмаферез, гепатопротектори, СЕТ, кортикостероїди (при необхідності). Спостереження лікаря-ревматолога, судинного хірурга. Консультативна допомога лікаря-клінічного імунолога.

7. *Кріоглобулінемічний кріопатичний синдром (моноклональний)* – клінічно проявляється гарячкою, задишкою, порушеннями зі сторони шлунково-кишкового каналу та нервової системи, геморагічним синдромом, частими



інфекційними хворобами; при лабораторному дослідженні виявляється I тип кріоглобулінемії (моноклональний, який характеризується тим, що до складу кріоглобулінів входять Ig одного класу).

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору, плазмаферез, цитостатична терапія. Спостереження лікаря-онкогематолога. Консультативна допомога лікаря-клінічного імунолога.

8. *Кріоглобулінемічний кріопатичний синдром (поліклональний, змішаний)* - клінічно проявляється акроціанозом, мармуровою шкірою і/або холодовою алергічною висипкою, відчуттям оніміння, проявами синдрому Рейно, геморагічно-некротичним васкулітом, хронічним ДВЗ-синдромом. При лабораторному дослідженні - II тип кріоглобулінемії (змішаний) характеризується тим, що до складу кріоглобулінів входять моноклональні й поліклональні імуноглобуліни IgM та IgG, IgM та IgA; III тип кріоглобулінемії (поліклональний) - до складу кріоглобулінів входять поліклональні імуноглобуліни IgM + IgG, IgA + IgG, IgA + IgM, IgM + IgG + IgA. Окрім цього, в крові таких хворих часто діагностуються (у 90% випадків) специфічні маркери збудників вірусного гепатиту С, рідше В; продукти деградації фібриногену, фібринмономерів, гострофазні білки. При негативному результаті обстеження крові хворих на наявність маркерів вірусних гепатитів, рекомендовано повторне проведення таких дослідження після розщеплення кріокомплексів.

*Лікувальна тактика:* виключення впливу кріофактору; лікування препаратами інтерферону можна проводити лише після зниження кріоглобулінемії шляхом проведення плазмаферезу, застосування СЕТ, низькомолекулярних гепаринів, антиагрегантів, гепатопротекторів. Необхідно пам'ятати, що глюкокортикостероїди та цитостатики сприяють посиленій реплікації вірусів при їх персистенції. Спостереження лікарями: онкогематологом, нефрологом, інфекціоністом, ревматологом. Консультативна допомога лікаря-клінічного імунолога.

Такий диференційний підхід щодо діагностики синдрому кріопатії дасть можливість вчасно виявити причини розвитку цього виду імунопатології, підібрати адекватне патогенетичне лікування в залежності від виду синдрому кріопатії, що підвищить клінічну ефективність, зменшить ризик розвитку важких ускладнень.

### **Контрольні питання:**

1. Синдром кріопатії: визначення, імунопатогенез.
2. Діагностичні критерії диференційної діагностики видів цього синдрому.
3. Механізм запуску автоантитілоутворення внаслідок хронічної інфекції вірусом гепатиту В.

4. Сучасні методи терапії хворих з синдромом кріопатії різних видів.

**Тема самостійної роботи №12 «Нове в діагностиці та лікуванні імунпроліферативних синдромів та хвороб на сучасному етапі» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** Сформувати у аспірантів сучасні знання патогенезу, клінічних проявів і діагностичних підходів до лімфо- та імунпроліферативних процесів.

**Професійно-орієнтовна мета заняття:** навчити аспірантів діагностувати на основі клінічних і лабораторних досліджень імунпроліферативні процеси для правильного вибору імунотропної терапії.

**Навчальні питання:**

1. Етіологія та види імунпроліферативних синдромів.
2. Класифікація хронічних імунпроліферативних синдромів.
3. Клінічні особливості та сучасні методи імунодіагностики хронічних імунпроліферативних синдромів.
4. Сучасні підходи до імунотропної та еферентної терапії хворих з імунпроліферативними синдромами.

**Короткий зміст теми заняття:**

До **імунпроліферативних** належать захворювання, викликані порушеннями функціонування імунної системи, яким властива надмірна проліферація клітин (В- і Т-клітин, натуральних кілерів) або надмірна продукція імуноглобулінів.

За міжнародною класифікацією МКХ – 10 до злоякісних імунпроліферативних хвороб належать:

<u>C88.0</u>	<u>Макроглобулінемія Вальденстрема</u>
<u>(C88.1)</u>	Хвороба важких альфа-ланцюгів
<u>(C88.2)</u>	Хвороба важких гамма-ланцюгів
<u>(C88.3)</u>	Імунпроліферативна хвороба тонкої кишки
<u>(C88.7)</u>	Інші злоякісні імунпроліферативні хвороби
<u>(C88.9)</u>	Злоякісна імунпроліферативна хвороба, неуточнена
<b><u>(C90)</u></b>	<b>Множинна мієлома та злоякісні плазмоклітинні новоутворення</b>
<u>(C90.0)</u>	Множинна мієлома
<u>(C90.1)</u>	Плазмоклітинний лейкоз
<u>(C90.2)</u>	Плазмоцитома екстремедулярна

<b>(C91)</b>	<b>Лімфоїдний лейкоз (лімфолейкоз)</b>
(C91.0)	Гострий лімфобластичний лейкоз
(C91.1)	Хронічний лімфоцитарний лейкоз
(C91.2)	Підгострий лімфоцитарний лейкоз
(C91.3)	Пролімфоцитарний лейкоз
(C91.4)	Волосатоклітинний лейкоз
(C91.5)	Лейкоз зрілих Т-клітин
(C91.7)	Інший уточнений лімфоїдний лейкоз
(C91.9)	Лімфоїдний лейкоз, неуточнений
<b>(C92)</b>	<b>Мієлоїдний лейкоз</b>
(C92.0)	Гострий мієлоїдний лейкоз
(C92.1)	Хронічний мієлоїдний лейкоз
(C92.2)	Підгострий мієлоїдний лейкоз
(C92.3)	Мієлоїдна саркома
(C92.4)	Гострий промієлоцитарний лейкоз
(C92.5)	Гострий мієломоноцитарний лейкоз
(C92.7)	Інший мієломоноцитарний лейкоз
(C92.9)	Мієлоїдний лейкоз, неуточнений
<b>(C93)</b>	<b>Моноцитарний лейкоз</b>
(C93.0)	Гострий моноцитарний лейкоз
(C93.1)	Хронічний моноцитарний лейкоз
(C93.2)	Підгострий моноцитарний лейкоз
(C93.7)	Інший моноцитарний лейкоз
(C93.9)	Моноцитарний лейкоз, неуточнений
<b>(C94)</b>	<b>Інший лейкоз уточненого клітинного типу</b>
(C94.0)	Гостра еритремія та еритролейкоз
(C94.1)	Хронічна еритремія
(C94.2)	Гострий мегакаріобластний лейкоз
(C94.3)	Тучноклітинний лейкоз
(C94.4)	Гострий панмієлоз
(C94.5)	Гострий мієлофіброз
(C94.7)	Інші уточнені лейкози
<b>(C95)</b>	<b>Лейкоз неуточненого клітинного типу</b>
(C95.0)	Гострий лейкоз неуточненого клітинного типу
(C95.1)	Хронічний лейкоз неуточненого клітинного типу
(C95.2)	Підгострий лейкоз неуточненого клітинного типу
(C95.7)	Інший лейкоз неуточненого клітинного типу
(C95.9)	Лейкоз, неуточнена

<b>(C96)</b>	<b>Інші та не уточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та споріднених тканин</b>
(C96.0)	Хвороба Леттерера-Сіве
(C96.1)	Злоякісний гістіоцитоз
(C96.2)	Злоякісна тучноклітинна пухлина
(C96.3)	Справжня гістіоцитарна лімфома
(C96.7)	Інші уточнені злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та спорідненої тканини
(C96.7)	Злоякісне новоутворення лімфоїдної, кровотворної та спорідненої тканини, не уточнене

У практиці лікарів різних спеціальностей нерідко зустрічаються клінічні ситуації, при яких виявляється збільшення периферійних лімфовузлів (ЛВ). Збільшення розмірів ЛВ, що позначається терміном «лімфаденопатія» (ЛДП), є одним із симптомів цілого ряду захворювань, різних за своєю причиною, клінічними проявами, прогнозами, методами діагностики та лікування. У зв'язку з цим у діагностичному процесі беруть участь лікарі різних спеціальностей — інфекціоністи, онкологи, гематологи, морфологи тощо. Успішне вирішення диференційно-діагностичної проблеми багато в чому залежить від конструктивної взаємодії цих фахівців та їх обізнаності щодо захворювань, які виявляються збільшенням ЛВ.

**Захворювання та патологічні процеси, що супроводжуються збільшенням периферійних лімфовузлів.** Основними патологічними процесами, які спричиняють збільшення ЛВ, є інфекції, пухлинні ураження (первинні або метастатичні), імунопроліферативні та дисметаболичні процеси. Лімфаденопатія інфекційного походження можуть бути зумовлені безпосереднім інфекційним ураженням ЛВ із впровадженням інфекційного агента гематогенним чи лімфогенним шляхом у тканину (туберкульоз, актиномікоз, гнійні лімфаденіти, вірусні інфекції) або реактивним запаленням у відповідь на інфекційне вогнище у відповідній зоні (пахвовий лімфаденіт при панариції чи генітальній інфекції, підщелепний лімфаденіт при ротоглотковій інфекції тощо). При одній і тій же інфекції ЛДП може носити як інфекційний, так і реактивний характер. Пухлинне ураження ЛВ буває первинним (лімфопроліферативні пухлини) або вторинним — при лейкозі або раку (метастатичний процес). Пухлинні ЛДП становлять близько 70% усіх звернень хворих у спеціалізовані відділення з приводу збільшення ЛВ. Коли збільшення ЛВ не пов'язане ні з інфекцією, ні з пухлинним процесом, говорять про імунопроліферативну ЛДП. При цьому в ЛВ відбувається проліферація імунокомпетентних клітин або гранульоматозне запалення внаслідок різних порушень у системі клітинного, гуморального і неспецифічного імунітету. Дисметаболичні ЛДП зумовлені проліферацією фагоцитувальних мононуклеарів у ЛВ або відкладенням амілоїду при

відповідних захворюваннях. Основна проблема диференціальної діагностики при лімфаденопатії полягає, перш за все, у подібності клінічної картини пухлинних і непухлинних ЛДП. Лімфаденіти й реактивні гіперплазії ЛВ є важливою складовою синдрому ЛДП. За даними дослідження, проведеного в Гематологічному науковому центрі Міністерства охорони здоров'я Росії, непухлинні ЛДП складають 30% причин первинних звернень до гематолога з приводу збільшених ЛВ. Нозологічний діагноз встановлюється лише в 50% випадків у хворих на непухлинні ЛДП.

I етап діагностичного пошуку — виявлення і диференціація. На даному етапі діагностичного пошуку слід відпрацювати навички та вміння виявляти збільшені ЛВ. При цьому важливим є вміння відрізнити збільшений ЛВ від нелімфоїдних утворень різної локалізації. До таких утворень, що являють труднощі для диференціальної діагностики, відносяться кісти шийї, фіброми, ліпоми, додаткові частки молочної залози, вузли щитоподібної залози, гідраденіт, збільшення привушних слинних залоз і нелімфоїдні вузлові утворення (панікуліт Вебера-Крісчена та ін.). До речі, нелімфоїдні об'ємні утворення в шийній і пахвовій ділянках зустрічаються майже в 5% випадків збільшення ЛВ.

Серед доброякісних лімфопроліферативних хвороб існує низка синдромів, що мають хронічний перебіг і характерну клінічну картину «В-симптоматики»:

- лімфаденопатія;
- гепато- і спленомегалія;
- гіпер- $\gamma$ -глобулінемія;
- прояви автоімуніопатій.

Етіологія цих синдромів невідома, клінічна картина подібна до злоякісних лімфопроліферативних захворювань, аутоімунних хвороб, повільних вірусних хвороб, медикаментозних гіперсенситивних синдромів, хронічних паразитарних інфекцій (лейшманіоз). Незважаючи на полісиндромність, виокремлено 6 синдромів.

*Класифікація хронічних імунопроліферативних синдромів:* 1) хронічний поліпотентний імунопроліферативний синдром (ХПІС); 2) ангіоімунобластна лімфаденопатія (АІЛА); 3) синдром Канелла-Сміта; 4) ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів (синдром Кастлемана); 5) Grow-Fukase-синдром (синдром Таказукі); 6) синдром Purlilo (синдром Дункана).

Основними ознаками *хронічного поліпотентного імунопроліферативного синдрому (ХПІС)* є: жовтяниця (51%), зниження маси тіла (50%), порушення функції нирок (26%), висипання на шкірі (29%), гарячка (29%), синдром Рейно, імунна гемолітична анемія, артрити, тромбози на тлі «В-симптоматики». Зустрічається частіше у жінок віком 35-75 років. Лабораторними ознаками є: позитивна реакція Кумбса, наявність парапротейнів (М-градієнт), наявність

холодових антитіл, кріоглобулінів. Також виявляють аутоантитіла: антикардіоліпінові, антимитохондріальні, до парієнтальних клітин шлунку, гладком'язових волокон стінки шлунку, до мікрофіламентів (кератину, віментину, десміну).

*Ангіоімунобластна лімфаденопатія (АІЛА).* До особливостей АІЛА належить те, що вона маніфестує ознаками медикаментозної непереносимості після приймання ліків пеніциліну, алопурину тощо. АІЛА вважають перед стадією лімфоми. Основними клінічними ознаками є: екзантема (екзема, еритродермія, геморагічна пурпура), інтоксикаційний синдром, менш виражена гемолітична анемія з гемолітичними кризами, гепатоспленомегалія. Лабораторні ознаки: лімфопенія, наявність аутоантитіл до мікрофіламентів та гладких м'язів стінки шлунку на тлі «В-симптоматики».

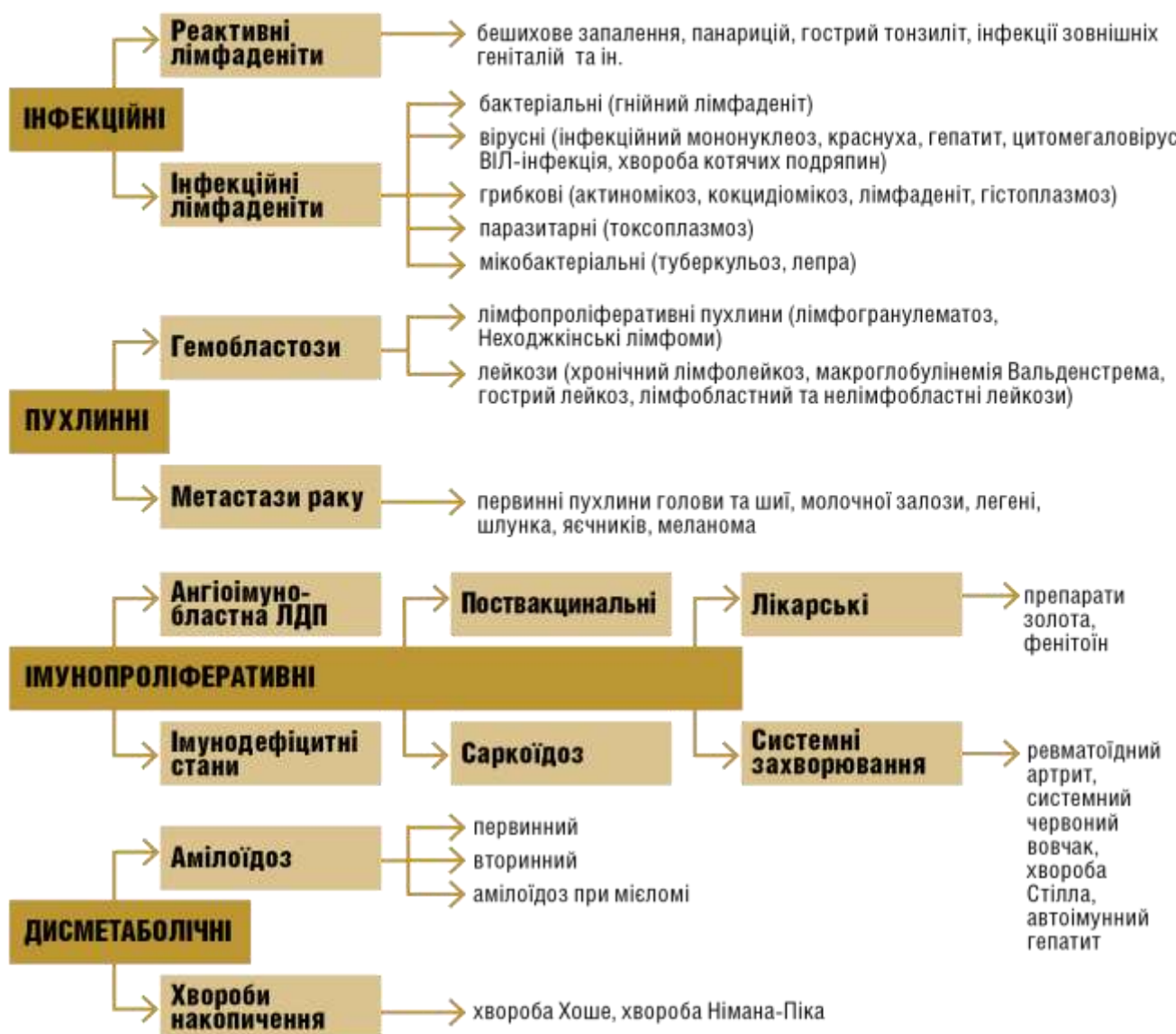
*Синдром Канелла-Сміта.* Особливостями синдрому є : початок у дітей між 1-2 місяцями життя; маніфестує гемолітичною анемією з поступовим включенням інфекцій; хронічний перебіг; вважають, що це дитячий варіант ХПІС.

*Ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів (синдром Кастлемана).* Розрізняють 3 типи ангіофолікулярної гіперплазії лімфатичних вузлів:

- гіалін-васкуляризований (місцеві симптоми);
- змішаний (місцеві симптоми);
- плазмоклітинний (загальні симптоми).
- Для локальної форми синдрому Кастлемана характерно: локалізоване збільшення лімфатичних вузлів середостіння, яке переходить у розвиток лімфоми чи плазмоцитоми, наявне збільшення  $\gamma$ - фракції білків. Для підтвердження діагнозу необхідна біопсія лімфатичних вузлів.
- Для системної форми синдрому Кастлемана характерно: наявність гарячки, втрата маси тіла («В» - симптоматика), зниження працездатності, розвиток саркоми Капоші, периферична нейропатія, розвиток шкірних папілом.
- *Grow-Fukase-синдром (синдром Таказукі, POEMS-синдром).* Клінічні особливості: полінейропатія (дистальна сенсорна), ендокринопатії (цукровий діабет, аменорея, гінекомастія, імпотенція, гіпотиреоз, недостатність наднирників), зміни на шкірі (гіперпігментація, гіпергідроз,

дієнт (наявні симптоми мієломи, остеоліз, остеопороз).

## СХЕМА. ОСНОВНІ ВАРІАНТИ ЛДП



ТАБЛИЦЯ. ОСНОВНІ ЗМІНИ В ПЕРИФЕРІЙНІЙ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЛДП, АСОЦІЙОВАНІ З РІЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

ЗМІНИ В КРОВІ	НАЙІМОВІРНІШІ ЗАХВОРЮВАННЯ
Абсолютний лімфоцитоз	Хронічний лімфолейкоз, інфекційний мононуклеоз
Збільшення кількості широкоплазмових лімфоцитів («атипові мононуклеари»)	Інфекційний мононуклеоз, мононуклеозоподібні синдроми
Нейтрофільний лейкоцитоз	Реактивні та інфекційні ЛДП, лімфогранулематоз, хвороба Стілла
Анемія гемолітична аутоімунна	Хронічний лімфолейкоз, лімфогранулематоз, Неходжкінські лімфоми, інфекційний мононуклеоз, СЧВ
Абсолютна лімфоцитопенія	Лімфогранулематоз, Неходжкінські лімфоми
Баластні клітини у крові	Гострий лейкоз, лейкомізація лімфом
Анемія нормохромна	Гострі лейкози, ревматоїдний артрит, СЧВ, хвороба Стілла
Анемія гіпохромна	Метастази в кістковий мозок (рак шлунка, легені, молочної залози та ін.)
Тромбоцитопенія аутоімунна	Лімфопроліферативні захворювання, СЧВ
Лейкопенія (нейтропенія)	СЧВ, гострий лейкоз (алеїкемічна фаза)
Еозинофілія	Лікарські ЛДП, лімфогранулематоз



*Синдром Purtilo (синдром Дункана)* - формується у відповідь на ЕБВ. Розвивається загальний варіабельний імунodefіцит з недостатнім контролем за роботою В-лімфоцитів, які інфіковані ЕБВ. Діагностика проводиться на підставі біопсії тимусу, лімфатичних вузлів, селезінки (Т-клітини відсутні), злоякісна лімфома, хронічний мононуклеоз, апластична анемія, набутий дефіцит імуноглобулінів (IgM), В-клітинна лімфома на тлі «В-симптоматики». Для підтвердження діагнозу: спадковий анамнез. У дитини відсутні антитіла до ЕБВА (ядерного Ag), у матері високі антитіла до капсидного та раннього антигенів ЕБВ, генетичний дефект в Х-хромосомі (Xg 26-27)

*Лікування імунопроліферативних синдромів:*

- глюкокортикостероїди (1-1,5 мг/кг);
- при анеміях (трансфузія відмитих еритроцитів);
- цитостатики;
- опромінення селезінки, спленектомія.

***Контрольні питання:***

1. Причини виникнення, види імунопроліферативних синдромів.
2. Класифікація хронічних імунопроліферативних синдромів.
3. Клінічні особливості та сучасні методи імунодіагностики хронічних імунопроліферативних синдромів.
4. Сучасні підходи до імунотропної та еферентної терапії хворих з імунопроліферативними синдромами.

**Використана література:**

**Основна: підручники, посібники**

1. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста. Ленинград: из-во Медицина, отделение в Санкт-Петербурге, 1987. – 279 с.
2. Чоп'як В.В., Костюченко Л.В., Бойко Я.Є та ін. Клінічна імунологія та алергологія для лікарів-інтернів різних спеціальностей. Львів: в-во «Неодрук», 2019. – 204 с.
3. Якобисяк М. Імунологія (переклад з польської під редакцією професора В.В.Чоп'як).- Вінниця: в-во «Нова книга», 2004. – 672 с.

**Статті:**

4. Хиць А.Р. COVID-19: патогенез цитокинового вибуху і можливості терапії. Український медичний часопис. – 2020. - №5. – С.78-91.
5. Annette Plüddemann, Jeffrey K. Aronson What is the role of T cells in COVID-19 infection? Why immunity is about more than antibodies. On behalf of the Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences University of Oxford 19 October 2020
6. Keymolen T., C.Staessen, W.Verpoest., A.Michels., M.Bonduelle., P.Haentjens, J.Vanderelst, I.Liebaers A proposal for reproductive counseling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis. 2009, [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org), Online

7. Kilic S., B.Yukse, Ozdemir E., Yesilyurt, N.Tasdemir, I.Keskin, M. Dogan Assisted Reproductive Treatment Applications in Men With Normal Phenotype but 45,X /46, XY Mosaic Karyotype: Clinical and Genetic Perspectives. *Taiwan Journal Odstet Gynecol* (2010); Vol.49, N2:199-202
8. Matthew Zirui Tay<sup>1</sup>, Chek Meng Poh<sup>1</sup>, Laurent Rénia <sup>1,2</sup> ✉, Paul A. MacAry<sup>2</sup> ✉ and Lisa F. P. Ng The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews | IMMunOLOgy volume 20 | June 2020 |363-374*
9. Michele Catanzaro, Francesca Fagiani<sup>1</sup>, Marco Racchi, Emanuela Corsini, Stefano Govoni, Cristina Lanni Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2 Signal Transduction and Targeted Therapy *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2020) 5:84
10. Moskowitz S.M., Chmiel J.F., Stern D.L., Cheng E., Cutting G.R. CFTR-Related Disorders. *Gene Reviews* (2011);26:1-23
11. Mohammad Asaduzzaman Chowdhurya, Nayem Hossainb, Mohammad Abul Kashemc, Abdus Shahidd, Ashraful Alam Immune response in COVID-19. *Journal of Infection and Public Health*13(2020)1619–1629
12. Poonia Bh., Kottilil S. Immune Correlates of COVID-19 control. *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol.11. – Article 569611. – 9 pages
13. Stanley Perlman COVID-19 poses a riddle for the immune system *Nature* | Vol 584 | 20 August 2020 , P.345-346
14. Zuo J, Dowell A, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T-cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *BioRxiv*2020.11.01.362319v1 [Preprint]. 2 November 2020. [www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.01.362319v1](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.01.362319v1).

#### **Методична література:**

1. Чоп'як В.В., Федоров Ю.В., Потьомкіна Г.О. та ін. Методична розробка циклу спеціалізації «Клінічна імунологія» (частина II). – Львів: підрозділ оперативного друку ЛНМУ імені Данила Галицького, 2013. – 70 с.