

**ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**  
**з дисципліни «Нове в розвитку імунopatології, її діагностиці та лікуванні»**  
**очної (денна, вечірня) форми навчання**  
**за спеціальністю 222 Медицина (теми 13 – 23)**

№	Назва теми	Годин
1.	Сучасні технології в оцінці вікових особливостей імунної системи	2
2.	Інтегральні зв'язки нервової, ендокринної та імунної систем (адаптаційна вісь)	2
3.	Сучасні імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження антенатального розвитку плоду	2
4.	Нове в імунній діагностиці гострих, хронічних та рецидивуючих інфекцій	2
5.	Сучасні напрямки діагностики імунозалежних опортуністичних інфекцій	2
6.	Сучасні імунологічні стратегії лікування та профілактики імунотропних інфекційних хвороб	2
7.	Імунopatологічні синдроми та COVID-19	2
8.	Нове щодо синдрому втоми: етіологія, патогенез, діагностика та імунотерапія	2
9.	Іновації в імунодіагностиці та тактиці ведення пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом	2
10.	Сучасні підходи до діагностики та лікування еозинофільного синдрому	2
11.	Нові розробки в діагностиці синдрому кріопатії та його лікування	
12.	Нове в діагностиці та лікуванні імунопроліферативних синдромів та хвороб на сучасному етапі	2
13.	<b>Сучасний імунopatогенез 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 імунopatології видільної системи</b>	2
19.	<b>Імунopatологія 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 імунopatології в хірургічній, офтальмологічній, урологічній, оториноларингологічній практиці</b>	
22.	<b>Сучасна диференційна діагностика та лікування алергічних та неалергічних реакцій</b>	2

23.	Сучасні генно-інженерні технології створення діагностичних тест-систем, вакцин та лікувальних засобів	2
	<b>Разом:</b>	<b>46 год</b>

**Тема самостійної роботи №13 «Сучасний імунopatогенез саркоїдозу, його діагностика та лікування» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувані в аспірантів сучасні знання щодо причин формування, імунopatогенезу саркоїдозу, особливостей його перебігу, імунодіагностики та лікування.

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів застосовувати основні критерії клінічної, лабораторної та імунологічної діагностики саркоїдозу.

**Навчальні питання:**

1. Поширеність та причини розвитку саркоїдозу.
2. Класифікація та основні клінічні прояви саркоїдозу.
3. Діагностичні критерії саркоїдозу.
4. Основні принципи лікування саркоїдозу.

**Короткий зміст теми заняття:**

*Саркоїдоз* – багатосистемне імунозалежне запальне захворювання невідомої етіології, яке найчастіше уражує дорослих осіб молодого та середнього віку і, як правило, проявляється прикореневою лімфаденопатією, інфільтрацією легеневої тканини та ураженням очей і шкіри. Діагноз саркоїдозу встановлюють на основі клініко-рентгенологічних даних, підтверджених гістологічним критерієм – наявністю епітеліоїдно-клітинних гранульом без казеозних змін. Причини розвитку: генетичні передумови, фактори довкілля (Бактерії та споріднені організми, віруси, хімічні сполуки). Клінічна симптоматика в залежності від локалізації: легені (затруднене дихання, кашель, біль у спині, задишка, важкість у грудях), шкіра (вузлова еритема, lupus pernio, бляшки, підшкірні вузлики), очі (іридоцикліт, сухий кератокон'юктивіт, передній і задній увеїт, глаукома, ураження слізних залоз), нервова система (церебральні та спінальні арахноїди, моно- і поліневропатії, синдром Рейно, поліміозит, вегетативні порушення, периферичні парези м'язів, звуження полів зору, менінгіт), кістки та суглоби (біль в суглобах, утворення кист), черевна порожнина (гранульоми печінки, спленомегалія, збільшення заочеревинних лімфатичних вузлів), нирки (порушення функції нирок, гіперкальциурія, нефролітіаз, нефрокальциноз, гломерулонефрит), серце (порушення ритму, міокардит, серцева недостатність, дилатативна кардіоміопатія), ЛОР-органи (ураження підщелепових та під'язикових слинних залоз, блідо-жовті бляшки на язиці, піднебінні, мигдаликах, гінгівіти, гранульоми порожнини носа), кров (лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія), імунозалежні симптоми (підвищена температура тіла, схуднення, швидка втома). Синдроми гострого перебігу: синдром Лефгрена: лімфаденопатія міжстіння, підвищення температури тіла, вузлова еритема, артралгії та підвищення ШОЕ. Цей синдром зустрічається переважно у жінок до 30-ти років; синдром Херфордта-Вальденстрема: лімфаденопатія середостіння, лихоманка, паротит, передній увеїт і парез лицевого нерва.

Рентгенологічні стадії: 0 - нормальна рентгенограма органів грудної клітки (при відсутності видимих рентгенологічних змін діагноз саркоїдозу не може бути виключеним при наявності уражень шкіри); I - білатеральна прикоренева лімфаденопатія (може спостерігатися паратрахеальна аденопатія); II - білатеральна прикоренева лімфаденопатія в поєднанні з легеневою інфільтрацією; III - легенева інфільтрація (без прикореневої лімфаденопатії); IV - легеневий фіброз. Патоморфологічні критерії: а) стадія альвеолі ту; б) стадія гранульоматозна; в) стадія фіброзу. Діагностичні критерії: клітинний склад рідини бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ) – лімфоцитарний характер; від'ємна туберкулінова проба; дослідження функції зовнішнього дихання; імунологічні критерії (зниження субпопуляційного індексу лімфоцитів у периферичній крові –  $CD4^+/CD8^+ < 1,5-2,0$ ; підвищення субпопуляційного індексу лімфоцитів у рідині БАЛ –  $CD4^+/CD8^+ > 2,0-3,0$ ; пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів у периферичній крові в РБТЛ з ФГА та підвищення їх функціональної активності в рідині БАЛ; гіперактивність гуморальної системи (підвищений загальний рівень IgG, ЦК, гіпергаммаглобулінемія). Цитокіновий профіль: підвищені рівні в рідині БАЛ ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15. Лабораторні показники: лейкопенія, лімфопенія, моноцитоз, еозинофілія, можливе підвищення ШОЕ; гіперкальцемія, гіперкальциурія; гіпергаммаглобулінемія; підвищені рівні ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), лізоциму в сироватці крові. Форми саркоїдозу: саркоїдоз ВГЛВ; саркоїдоз легень і ВГЛВ; саркоїдоз легень; генералізований саркоїдоз з ураженням органів дихання; позагрудна форма саркоїдозу. Клінічні критерії активності: підвищення температури тіла, посилення задишки та кашлю, увеїт, вузлова еритема, висипання, поліартралгія, міопатія, нейропатія, лімфаденопатія, паротит та збільшення слизних залоз, червоні рубці, серцева аритмія. Критерії сприятливого прогнозу саркоїдозу: вузлова еритема, прояви гострого запалення (гарячка, поліартрит), I стадія, відсутність порушень вентиляційної здатності легень, відсутність позалегневих уражень життєво важливих органів. Несприятливі прогностичні критерії: lupus pernio, хронічний увеїт, початок захворювання у віці понад 40 років, хронічна гіперкальціємія, нефрокальциноз, прогресуючий легеневий саркоїдоз, ураження слизової носа, нейросаркоїдоз, ураження кісток, міокарду, хронічна дихальна недостатність. Лікування: базова терапія саркоїдозу проводиться кортикостероїдами; не застосовують кортикостероїди у хворих з безсимптомним та малосимптомним перебігом саркоїдозу, який проявляється помірним збільшенням ВГЛВ (I стадія) з чітко вираженою тенденцією до їх зменшення через 2-3 місяці від виявлення захворювання при відсутності позалегневих уражень, порушень функції зовнішнього дихання та інших ознак активності процесу. Показами для призначення системних кортикостероїдів є: прогресування патологічного процесу, зростання інтенсивності бронхолегневих симптомів, перехід саркоїдозу у II стадію, наявність позалегневих уражень, особливо життєво важливих органів (центральна нервова система, серце, очі, нирки), гемолітична анемія, гіперкальціємія, поліартралгія. Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) показані у таких випадках: наявність кашлю з чи без гіперреактивності бронхів; рання стадія захворювання з помірно вираженою бронхолегеневою симптоматикою чи порушенням легеневої функції; застосування як альтернативи до пероральних кортикостероїдів у хворих, які потребують довготривалої підтримуючої терапії низькими дозами преднізолону. Рекомендовано застосовувати будесонід у високій дозі (від 800 до 1600 мкг, двічі на день). Режими терапії: комбінована терапія кортикостероїдами: преднізолон у добовій дозі 20 мг у поєднанні з будесонідом у

добовій дозі 1600 мкг; послідовна терапія: преднізолон у добовій дозі з 60 до 15 мг упродовж 12-24 тижнів з наступним застосуванням будесоніду в добовій дозі 1600 мкг. Можливе застосування: метотрексату, циклофосфаміду, азатиопріну, хлорамбуцилу, циклоспорину, хлорохіну, колхіцину, НПЗП, пентоксифіліну. Еферентні методи – плазмаферез (I, II, III стадії при прогресуючому перебігу): три сеанси через день з повторенням через 4-6 місяців. Критерії ефективності лікування: повна нормалізація даних рентгенологічного дослідження чи формування малих залишкових змін; нормальна вентиляційна здатність легень; нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету; відсутність скарг і відхилень. Тривалість диспансерного спостереження залежить від клінічної форми саркоїдозу, характеру перебігу захворювання та його наслідків. У випадку регресу саркоїдозу та наявності мінімальних постсаркоїдозних змін тривалість диспансерного спостереження повинна становити три роки від встановлення діагнозу. При формуванні дифузного фіброзу легень, розвитку дихальної та серцевої недостатності, прогресуючому перебігу саркоїдозу диспансерне спостереження необхідно здійснювати пожиттєво.

**Контрольні питання:**

1. Імунологічні аспекти формування саркоїдозу.
2. основні принципи класифікації саркоїдозу.
3. Клініко-імунологічні діагностичні критерії саркоїдозу.
4. Режим лікування зворих на саркоїдоз.
5. Покази до застосування ГКС.
6. Критерії ефективності лікування.
7. Диспансерне спостереження за хворими на саркоїдоз.

**Тема самостійної роботи №14 «Сучасні напрямки імунодіагностики та імунотерапії захворювань шкіри та слизових» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувані в аспірантів сучасні знання щодо особливостей клінічного перебігу, сучасних специфічних методів діагностики та тактики лікування алергічних захворювань шкіри.

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів застосовувати свої знання щодо особливостей клінічного перебігу, сучасних специфічних методів діагностики та тактики лікування алергічних захворювань шкіри.

**Навчальні питання:**

1. Основні види алергічного ураження шкіри та слизових.
2. Основні причини розвитку алергопатології з ураженням шкіри та слизових.
3. Особливості клінічного перебігу та диференційна діагностика алергічного дерматиту.
4. Особливості лікування алергопатології з ураженням шкіри та слизових.

## Короткий зміст теми заняття:

Найбільш поширені **алергічні** захворювання, що протікають з ураженням **слизових** оболонок дихальних шляхів: **алергічний** риніт, бронхіальна астма і інші. **Алергічне** запалення може розвиватися і на інших **слизових**, а також шкірних покривах: в цих випадках розвиваються **алергічний** кон'юнктивіт, атопічний і контактний дерматит, **алергічні** захворювання слизової оболонки порожнини рота і т.д.

Алергічні захворювання слизової оболонки порожнини рота, зокрема, багато-формна ексудативна еритема належить до захворювань інфекційно-токсико-алергічної природи, у патогенезі якої значну роль відіграє сенсibiliзація бактеріальними алергенами. Захворювання має рецидивуючий перебіг, лише у дуже тяжких випадках перебіг може бути перманентний. Нерідко рецидиву цієї недуги передують загострення хронічних захворювань (хронічного тонзиліту, періодонтиту, гаймориту та ін.), застосування антибіотиків та сульфаніламідних препаратів, переохолодження. У 30% випадків процес охоплює лише слизову оболонку порожнини рота (без пошкодження шкіри). На слизовій оболонці порожнини рота елементи ураження багатоформні (плями, пухирці, ерозії, нашарування). Широкі ерозії мають колоподібну форму з рівними краями. Свіжа ерозія містить залишки геморагічного ексудату, через що її поверхня кровоточить. Пізніше ерозії вкриваються фібринозним нальотом. Ясна звичайно в процес не втягуються, за винятком синдрому Стівена-Джонсона. Лімфатичні вузли збільшені, болючі, внаслідок вторинного інфікування. Триває захворювання 2-3 дні. У гострий період хвороби призначають знеболюючі засоби, проводять гігієнічну обробку порожнини рота та зубів, обробку ерозивних поверхонь ензимами, застосовують обволікуючі та кератопластичні препарати. У період ремісії з метою профілактики рецидивів багатоморфної ексудативної еритеми лікар-стоматолог повинен провести санацію порожнини рота; призначити консультації у суміжних фахівців, зокрема у алерголога-імунолога для вибору методів специфічної гіпосенсибілізації та імунокорекції (таблиця 1).

**Класифікація харчової гіперчутливості з оральним синдромом:** 1) **імунні реакції** – **алергічна гіперчутливість:** IgE-залежні (напр., анафілаксія, гостра кропивниця, оральний алергічний синдром); IgE-незалежні, клітинні (напр., целиакія, ентеропатія, індукована харчовими білками); змішаного типу (IgE-залежні та IgE-незалежні, напр. еозинофільний езофагіт, гастрит і ентероколіт);

2) **неімунні реакції** — **неалергічна гіперчутливість** (харчова непереносимість): метаболічні (наприклад, непереносимість лактози); фармакологічні (наприклад, на тирамін - сири, мариновані оселедці, кофеїн, теобромін - шоколад, чай, кола, гістамін риби, квашена капуста, триптамін - помідори, сливки, серотонін - банани, помідори; токсичні (напр. токсини риб родини скумбрієвих); інші ідіопатичні нескласифіковані (напр. сульфіти). **Продукти, що найчастіше викликають алергію з оральним синдромом:** 1) у дітей — білок коров'ячого молока, білок курячого яйця, пшениця, арахіс, соя, деревні горіхи, морепродукти; 2) у дорослих — риба, морепродукти, арахіс, деревні горіхи. Перехресні реакції між харчовими продуктами переважно зумовлені перехресною

реакцією з пилом рослин, на які у пацієнта є алергія (найбільш типові симптомокомплекси перехресних реакцій: синдром береза-яблуко-горіхи, селера-морква-полін-приправи, синдром типу банан-латекс та кліщі-равлики).

Порушення	Симптоми	Діагностичні дослідження
IgE-залежні анафілактична реакція з симптомами з боку шлунково-кишкового тракту	початок <2 год після вживання алергену: нудота, блювання, біль у животі, діарея; типово із симптомами з боку шкіри та дихальної системи	позитивний прик-тест або sIgE  ± пероральний провокаційний тест
синдром оральної алергії	негайно після контакту слизової оболонки ротової порожнини з сирими фруктами: свербіж, парестезії, еритема або набряк губ, язика, ротової порожнини і глотки	позитивний прик-тест зі свіжими фруктами/овочами (методом <i>prick-prick</i> )  ± пероральна провокаційна проба: позитивна з сирими продуктами, негативна з вареними
IgE-залежні та IgE-незалежні		
еозинофільний езофагіт	діти: симптоми рефлюксної хвороби — хронічні або з періодичними загостреннями, блювання, дисфагія, біль у животі, підвищена збудливість  дорослі: біль у животі, дисфагія	позитивний прик-тест і/або sIgE, однак слабка кореляція з клінічними проявами; елімінаційна дієта і провокаційний тест; ендоскопія, біопсія
еозинофільний гастрит і ентероколіт	хронічні або з періодичними загостреннями; біль у животі, блювання, підвищена збудливість, відсутність апетиту, порушення стану живлення, втрата маси тіла, анемія, ентеропатія із втратою білка	позитивний прик-тест і/або sIgE (слабка кореляція з клінічними симптомами); елімінаційна дієта і провокаційний тест; ендоскопія, біопсія

Таблиця 1.

Маніфестація харчової алергії з боку ШКТa (Чернишова Л.І., Волоха А.П., Костюченко Л.В. та ін., 2013). \* - sIgE — визначення алергенспецифічних IgE у сироватці крові

Щодо захворювань шкіри, то найпоширенішим є атопічний дерматит (АД) - це запалення шкіри в осіб з генетичною схильністю до алергії, яке починається в дитячому віці, характеризується типовим ураженням шкіри зі свербіжем, підвищенням рівня загального IgE й іншими імунологічними порушеннями. Кропив'янка - захворювання з характерними шкірними елементами (папули, міхурі), сильним свербіжем з локалізацією патологічного процесу в дермі, швидкою динамікою, причиною якої є поліетіологічні фактори. Якщо

уражаються підшкірний і підслизовий шари дерми, виникає (*ангіоневротичний набряк АНН*) - це досить щільний набряк глибоких пластів шкіри (частіше в ділянках обличчя, голови, шиї, статевих органів) без вираженого свербіжу. Маніфестація АД у вагітних жінок відбувається на будь-якому терміні гестації. До тригерних факторів належать: харчові продукти, медикаменти, косметичні засоби, шерсть тварин, одяг з вовни, вироби зі шкіри, латексу, стрес, УФО, контакти з водою. До ендогенних тригерних факторів належать: хронічні хвороби ШКК (гастрит, дисбіоз, холецистит, ферментопатії), гепатити, гельмінтози, хронічні мікози. Диференційну діагностику необхідно проводити з дифузним нейродермітом, мікозами шкіри, себорейним дерматитом, Т-клітинною лімфомою шкіри, свербіжем шкіри при холестазі. Важливо виявити наявність сенсibilізації до багатьох алергенів (побутових епідермальних, пилкових, харчових, грибкових); високий ступінь колонізації *St. aureus*, *Herpes simplex*, *Varicella*, папіломавірусом людини, вірусом моллюстка, грибами (*Trichophyton*, *Candida*, видів *Rhizopus spp.*, *Spegazzinia tessartha*, *Pityrosporum ovale*), часта супутня патологія ШКК, порушення психіки, розвиток катаракти, висока концентрація IgE в крові. *Лікування*: елімінація причинно-значущих алергенів і тригерних факторів (уникнення подразнюючих шкіру факторів – одяг, косметика, хімічні речовини, детергенти, щоденний душ тощо), гіпоалергенна (елімінаційна) дієта; місцева терапія, системна фармакотерапія; лікування супутньої патології, санація хронічних вогнищ інфекції, корекція імунної відповіді в період ремісії (СAB, імунотропні препарати - бажано до вагітності); ентеросорбенти в період загострення: мікотон, хітозан, пектосорб, атоксіл, мультисорб). Догляд за шкірою (засоби, які звожують та пом'якшують шкіру, постійно 2-3 рази/день, особливо після купання); фірми “Ейвен”, “Віши”, “Біодерма”, “А-Дерма” тощо. Місцева терапія – застосування нефторованих ГКС: гідрокортизону 17-бутират (локоїд), мометазон форуат (елоком) – невеликими дозами, не більше 10 днів; при ексудативному мокнучому процесі – не використовувати мазь, краще крем, лосьон; при свербіжі – феністил гель (коротко!)

Діагностика та лікування алергічних захворювань вимагає особливого контролю зі сторони лікарів. Акцент необхідно зробити на профілактичні заходи: дієта, елімінація алергену, санація хронічних вогнищ інфекції, лікування супутньої патології, особливо ШКК, відмова від тютюнокуріння. При лікуванні алергічних захворювань шкіри та слизових необхідно звертати увагу на побічні дії медикаментів. Якщо такі проблеми виникають у молодих жінок, лікування алергічних захворювань, в т.ч. специфічну алерговакцинацію, необхідно проводити до настання вагітності вагітності.

### ***Напрямки дискусії:***

1. Причини розвитку алергічних захворювань шкіри.
2. Особливості терапії алергопатології шкіри.
3. Основні принципи догляду за шкірою та місцевого лікування алергічного дерматиту.
4. Гострі стани в алергології – шкіра та слизові органи-мішені.

5. Профілактичні заходи, скеровані на попередження розвитку алергопатології шкіри та слизових

## **Тема практичного заняття №15 «Сучасна імунодіагностика та імунотерапія патології органів дихання» – 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувати в аспірантів сучасні знання про хвороби верхніх дихальних шляхів та їх клініко-діагностичні критерії.

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити лікарів-слухачів на основі знань клінічних особливостей і діагностичних критеріїв правильно діагностувати хвороби верхніх дихальних шляхів та підбирати схеми їх імунотропного лікування.

### **Навчальні питання:**

1. Відмінності у механізмах розвитку імунопатології при легневих хворобах
2. Захворювання легень інфекційного генезу – клініка, діагностика, імунотерапія
3. Тригери, механізми розвитку, клініка та сучасні підходи до імунотерапії у хворих бронхіальною астмою
4. Клінічні особливості хронічних обструктивних захворювань легень, їх імунопатогенез
5. Дифузні паренхіматозні захворювання легень як імунопатологія: пошук імунотерапевтичних засобів для лікування

### **Короткий зміст теми заняття:**

Найпоширенішою легеневою патологією є хвороби легень інфекційного генезу. До хвороб, спричинених хронічною легеневою інфекцією, відносяться: позагоспітальна пневмонія, госпітальна пневмонія, нерозрішена пневмонія, а також тяжка пневмонія з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) і сепсисом. До захворювань легень інфекційного генезу відноситься також туберкульоз легень. Тяжкий перебіг хвороби та уповільнена її регресія часто зумовлені порушенням стану імунної системи у таких пацієнтів. Вирішальна роль у патогенезі туберкульозу належить імунологічним механізмам, які визначають характер хвороби та особливості її клінічного перебігу. Туберкульоз легень – це вторинний імунодефіцит, при якому функціональна активність системи захисту організму суттєво знижена. Інфікування *Mycobacterium tuberculosis* запускає в організмі різноманітні захисні механізми, серед яких ключове значення для формування імунітету мають макрофагальна і Т-клітинна ланки. Розвиток туберкульозної інфекції багато в чому визначається антимікробною активністю макрофагів, значний вплив на яку здійснюють Т-лімфоцити ( $CD4^+$  і  $CD8^+$ ) 1-го типу, що продукують прозапальні цитокіни. Отже, перебіг та прогноз захворювання здебільшого залежать від цитокінового фону, який сформувався в осередку інфекції. Негативний вплив на імунітет здійснюють не тільки мікобактерії та продукти їхньої життєдіяльності, а й бактерицидна та бактериостатична дія протитуберкульозних препаратів, котрі змінюють біологічні властивості збудника туберкульозу.

При туберкульозі спостерігаються порушення системного та місцевого імунітету.



антитілозі зростанням поширеності туберкульозного процесу спостерігаються більш суттєві зрушення в Т-ланці імунітету, що пов'язані з кількісним та функціональним імунодефіцитом, а також зниження специфічного протитуберкульозного захисту й активізація антитілопродукуючої функції В-лімфоцитів. Отже, у пацієнтів з уперше виявленим туберкульозом легень основні імунологічні порушення проявляються Т-клітинною недостатністю, дисфункцією В-лімфоцитів, розвитком автоімунних і специфічних реакцій. Тому з метою підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз цілком логічним виглядає застосування імуномодулювальних засобів, здатних змінювати силу, характер і спрямованість імунних реакцій. Інтенсивна хіміотерапія туберкульозу препаратами, що впливають безпосередньо на збудника захворювання, залишається головною та обов'язковою складовою сучасного підходу до лікування цієї патології. Але поряд із цим важливе значення мають і методи патогенетичної терапії, спрямовані на відновлення та зміцнення імунної системи організму. Тому одним зі шляхів підвищення ефективності терапевтичних заходів може бути вплив на імунну систему організму, функціональна активність якої при туберкульозі суттєво знижена, а застосування тривалої (6-12 міс) багатокомпонентної (4-6 антимікобактеріальних препаратів) медикаментозної терапії ще більше ускладнює її відновлення. Імуномодулювальну терапію при туберкульозі бажано проводити після ліквідації синдрому інтоксикації та аналізу функції клітинного й гуморального імунітету, неспецифічних факторів захисту, які, про що йшлося вище, частіше за все порушені, особливо при деструктивних формах туберкульозу легень. З метою їх вивчення доцільні збір імунологічного анамнезу, клінічне та лабораторне імунологічне дослідження. Для покращання результатів протитуберкульозної терапії та корекції порушень імунного статусу у фтизіатрії існує досвід використання **препаратів тимусу** (Т-активіну, тималіну, тимогену, тимоптину, вілозену) і **неспецифічних імуностимуляторів** (кемантану, аміксину, нуклеїнату натрію, поліоксидонію, циклоферону, галавіту, ісміжену, кіпферону, текому). Однак не всі вони виявляють достатньо високу ефективність і безпечність при лікуванні хворих на туберкульоз. Найкращі результати від лікування імуномодуляторами досягнуто при одночасному застосуванні тимогену та інтерферону, що несе за собою додаткові економічні витрати та додатковий ризик розвитку побічних реакцій, властивих препаратам інтерферонового ряду. **Аміксин**, що застосовувався в комплексній терапії туберкульозу органів дихання, є синтетичним індуктором інтерферону. Він стимулює гуморальну імунну відповідь, активує фагоцитоз, відновлює співвідношення Т-хелпери/ Т-супресори, чинить пряму противірусну дію. **Нуклеїнат натрію** – це натрієва сіль нуклеїнової кислоти, отриманої шляхом гідролізу та очищення з дріжджів. Препарат має здатність стимулювати фактори природного та набутого імунітету. Проте негативною стороною застосування нуклеїнату натрію та його похідних є їх властивість стимулювати ріст і розмноження бактерій, що зовсім небажано при туберкульозі. Російський імуотропний засіб **поліоксидоній** виявляє імуностимулювальну дію на гуморальну імунну відповідь та фагоцитарну ланку імунітету, посилює кооперацію Т-і В-лімфоцитів. Групою авторів проводилося дослідження, присвячене вивченню ролі цього препарату в комплексній терапії пацієнтів з активним туберкульозом легень. Було встановлено, що прийом поліоксидонію хворими з інтоксикаційним синдромом сприяв повній його ліквідації вже через 1 міс після проведеного лікування у 77% пацієнтів. У контрольній групі симптоми інтоксикації

протягом такого само проміжку часу зникли лише в 47,8% випадків. Окрім того, припинення бактеріовиділення спостерігалось у 80% хворих основної групи, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 60%. Через місяць після закінчення імунотерапії значне розсмоктування інфільтрації виявлено у 52% хворих основної та тільки у 10,3% пацієнтів контрольної групи. При дослідженні впливу поліоксидонію на імунологічні параметри у пацієнтів із туберкульозом легень з'ясувалося, що головним чином препарат впливав на фагоцити периферичної крові – моноцити й нейтрофіли. Так, у хворих основної групи через місяць після закінчення курсу прийому поліоксидонію спостерігалися відновлення поглинальної здатності моноцитів, нормалізація рівнів спонтанної та індукованої хемілюмінесценції нейтрофілів. Поліоксидоній діє як антиоксидант, впливає на вираженість запальних реакцій і гальмує надмірне утворення сполучної тканини в легенях. Деякі дослідники займалися вивченням можливостей застосування індуктора інтерферону під назвою **циклоферон**. У результаті проведеної терапії цим препаратом через 6 міс лікування в основній групі встановлено зниження (на 30%) бактеріовиділення, прискорення темпів закриття порожнин розпаду порівняно з показниками у хворих, які отримували стандартну поліхіміотерапію. Крім того, в основній групі на 40% знизилася частота порушень функціональної активності печінки. Однак щодо впливу цього препарату на лімфоцити та макрофаги хворих на туберкульоз чітких даних не отримано.

Специфічна імунотерапія є єдиним методом, що може вплинути на природній перебіг алергічних захворювань, а також попередити перехід **алергічного риніту** у **bronхіальну астму**. За даними даного документу, ефективність САВ складає при бронхіальній астмі – 70-75%, цілорічному риніті – 70-80%, інсектній алергії – 85-95%, полінозі – 80-90%. Принцип САВ полягає у введенні хворому причинних агентів (алергенів), які є етіологічним чинником алергічного захворювання, починаючи з із субпорогових доз, що не викликають клінічних проявів захворювання, з поступовим підвищенням доз і збільшенням інтервалу між введенням алергенів. Покази для проведення САВ у хворих з алергічною бронхіальною астмою: 1) нетяжкий перебіг БА (інтермітуючий та легкий персистуючий перебіг); 2) чітке підтвердження причинного алергену; 3) підтвердження IgE-залежного механізму сенсibiliзації; 4) вік від 5 до 50 років; 5) готовність хворого до тривалої специфічної алерговакцинації (САВ). САВ проводиться лише лікарем-алергологом. Для проведення САВ використовують стандартизовані алергени. Починати САВ необхідно в період контролю бронхіальної астми, через місяць після завершення загострення хвороби. Враховується по-тенційна важкість астми, очікувана ефективність, економічна доцільність, тривалість і зручність САВ, ризик розвитку побічних дій, доступність та якість екстрактів алергенів. САВ проводиться впродовж року (при алергії до побутового пилу, кліщів, епідермальних алергенів) або перед сезонно (при інсектній і пилоквій алергії), чи сезонно. САВ призначається тільки після ліквідації провокуючих факторів оточуючого середовища. Протипокази до проведення САВ: 1) БА в період загострення, неконтрольований перебіг; 2) ускладнений перебіг алергічних захворювань органів дихання (емфізема легень, пневмосклероз,

легеневе серце); 3) гострі та хронічні інфекції у фазі загострення; 4) пухлини, захворювання крові; 5) колагенози; 6) психічні захворювання; 7) соматичні захворювання з порушенням функції відповідних органів і систем (некомпенсований цукровий діабет, тиреотоксикоз тощо); 8) відтерміновані позитивні шкірні проби з алергенами. Обмеження застосування САВ: 1) недостатнє розуміння хворими необхідності САВ та його недисциплінованість; 2) значна тривалість алергічного захворювання, наявність проявів неспецифічної гіперреактивності; 3) епідермальна алергія та сенсibiliзація до харчових, лікарських, хімічних алергенів; 4) полісенсibiliзація; 5) наявність анафілактичних реакцій при попередній САВ. Відносні протипокази до проведення САВ: 1) вік до 3-х років і понад 60 років; 2) шкірні захворювання; 3) хронічні інфекційні захворювання; 4) маловиражені шкірні проби з алергенами; 5) неефективність попередньої САВ; 6) вагітність. Якщо САВ була розпочата до вагітності, слід знизити підтримуючу дозу алергену.

Важливими є мікробіологічні аспекти хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). ХОЗЛ є захворюванням, що можна попередити і яке піддається лікуванню. Обмеження прохідності дихальних шляхів зазвичай прогресує і асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі фактори ризику розвитку ХОЗЛ: довготривале тютюнопаління (індекс паління - 10-20 пачко-років); промислові та побутові шкідливі викиди (повітряні поллютанти, гази та пара хімічних сполук, продукти згорання біоорганічного палива); інфекції, спадковий дефіцит  $\alpha$ -1-антитрипсину; гіперреактивність бронхів. Характерними є системні порушення при ХОЗЛ: кахексія з втратою жирової маси; втрата скелетної мускулатури та її слабкість; остеопороз; депресія; анемія; підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Загострення ХОЗЛ бувають інфекційного та неінфекційного генезу. Більшість загострень викликаються інфекційними агентами, про них в першу чергу свідчить підвищення ступеня гнійності мокроти. Також посилюється задишка й збільшується кількість мокроти. При виборі антибактеріальної терапії необхідно орієнтуватися на такі критерії, як вік пацієнта, частота загострень впродовж останнього року, наявність супутньої патології та рівень показника ОФВ1. КАТЕГОРІЇ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ (M.Niedermaier, 2000). Група А (по GOLD): легке загострення без факторів ризику (незалежно від віку, ОФВ1 > 50% від належного, < 4 загострень/рік, відсутність важких супутніх захворювань). Основні інфекційні збудники *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, рекомендовані антибіотики  $\beta$ -лактами (пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін), тетрациклін; триметоприм-сульфаметоксазол  $\beta$ -лактамі/інгібітор  $\beta$ -лактамази (амоксицилін/клавуланат); макроліди; цефалоспорини 2 та 3 генерації; кетоліди. ГРУПА В (по GOLD): середньо-важкий перебіг загострення з наявністю одного або декількох факторів ризику (вік > 65 років, ОФВ1 35-50% від належного, > 4 загострення в рік, із супутніми захворюваннями тощо). Основні збудники – збудники групи А + Enterobacteriaceae. Рекомендовані антибіотики  $\beta$ -лактамі/інгібітор  $\beta$ -лактамази (амоксицилін/клавуланат), фторхінолони  $\beta$ -лактамі/інгібітор  $\beta$ -лактамази (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам); цефалоспорини 2 та 3 генерації,

фторхінолони. ГРУПА С (по GOLD): важкий перебіг загострення з факторами ризику (незалежно від віку, ОФВ1 < 35% від належного, > 4 загострень в рік, терапія ГКС, бронхоектази тощо). Основні збудники – збудники групи А + В + інфікування Ps.aeruginosa. Рекомендоване лікування фторхінолонами, β-лактамами с активністю проти Ps. Aeruginosa. Фактори ризику поганого прогнозу пацієнтів з інфекційним загостренням – це важкий ступінь ХОЗЛ, наявність супутньої соматичної патології, часті загострення протягом року та використання антибіотиків протягом останніх 3 місяці. Загалом антибіотикотерапія не належить до категорії імунотропної, проте має м'який імуносупресивний вплив на імунну систему пацієнта.

До імунозалежних захворювань легень відносяться також дифузні паренхіматозні захворювання легень, зокрема ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ), інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ) та саркоїдоз. Триває пошук нових діагностичних імунологічних маркерів цих хвороб та засобів імунотерапії для їх лікування.

### ***Контрольні питання:***

1. Причини і клінічні прояви захворювань легень інфекційного генезу. Особливості їх діагностики.
2. Імунотропні препарати у лікуванні туберкульозу.
3. Специфічна алерговакцинація у лікуванні бронхіальної астми.
4. Імунопатологічні ефекти антибіотикотерапії у пацієнтів з ХОЗЛ.
5. Відомі імунологічні маркери дифузних паренхіматозних захворювань легень.

### **Тема самостійної роботи № 16 «Новітні імунологічні іноваційні розробки в діагностиці патології серцево-судинної системи» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати в аспірантів сучасні знання про імунопатологічні механізми захворювання серцево-судинної системи та сучасні методи їх попередження та лікування

***Професійно орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів на основі знань клінічних особливостей і імунологічних діагностичних критеріїв серцево-судинних хвороб діагностувати їх та підбирати схеми їх імунотропного лікування.

### ***Навчальні питання:***

1. Основні імунні та імуногенетичні фактори розвитку ревматизму.
2. Імунні механізми розвитку атеросклерозу.
3. Значення моніторингу рівня прозапальних цитокінів та системи гемостазу при прогресуючому атеросклерозі.
4. Сучасні підходи до лікування прогресуючого атеросклерозу, плейотропний ефект статинів та дезагрегантів.
5. Сучасні методи лікування наслідків та ускладнень інфаркту міокарда.

## Короткий зміст теми заняття:

Роль імунопатологічних процесів у розвитку захворювань серця – ревматизму, атеросклерозу, інфаркту і т.д. є дуже важливою. Імунологічна лабораторна діагностика в кардіології є досить спеціалізованою, в залежності від патології. Зокрема, для виявлення локалізації інфаркту міокарду рекомендоване визначення антитіл, специфічних до міозину. Для цього використовують радіоізотопний або імуноферментний методи, а наявність цих антитіл в тканинах – за допомогою імуногістохімії. Не менш популярним для імунологічних досліджень є ревматизм, особливо гострий. За останні роки частота та тяжкість захворювання суттєво знизилася. Зниження захворюваності ревматизмом посприяло введенню у клінічну практику нових імунологічних досліджень, які застосовують і для інших захворювань з суглобовим синдромом. Наприклад, визначення антинуклеарних антитіл (ANA) при системному червоному вовчаку та ревмофактора (RF) при ревматоїдному артриті дозволило диференціювати ці хвороби від ревматизму. Найпоширеніша концепція ревматизму ґрунтується на певних бактеріологічних характеристиках стрептококу та характеру імунної відповіді на нього зі сторони організму. У пацієнтів, котрі страждають від ревматизму, виявляють антитіла до таких продуктів життєдіяльності стрептококів, як стрептолізин О (АСО), у підвищеній кількості у порівнянні зі здоровими. У них виявлено також антитіла проти тканинних компонентів серця, проте тільки у пацієнтів, які мають високий титр АСО. Стрептококова інфекція може мати у таких хворих безсимптомний перебіг, навіть без симптомів фарингіту, що може прискорити ревматичну атаку. Як при багатьох автоімунних хворобах, при ревматизмі також виявили перехресно реагуючі з тканинними елементами серця антигени стрептококів групи А. Концепція щодо реактивних по відношенню до тканин серця антитіл справджується і при інших, крім ревматизму, хворобах серця – інфаркті міокарду, постперикардіотомічному синдромі тощо. Розв'язати цю суперечність допомагають імуногенетичні дослідження. Показано, що присутність антигену HLA-B5 у представників родини хворих ревматизмом спостерігали частіше, ніж у родин хворих нефритом чи нестрептоковою інфекцією. У здорових людей, які не мають антигену HLA-B5, спостерігалася слабка реакція бласттрансформації до певних антигенів стрептококів, а конкретніше до ДНК-ази А. Тобто значення HLA-типування у хворих ревматизмом для виявлення цього імуногенетичного маркера очевидне.

Атеросклероз також має імунопатологічні аспекти. Це вікове мультифакторне захворювання неясної етіології, у розвитку якого відіграють роль такі фактори ризику – порушення ліпідного обміну та інших ланок метаболізму, зокрема вуглеводів та сечової кислоти, імунні, генетичні, інфекційні, гемодинамічні фактори та інші. Формування атеросклеротичних бляшок з наступним їх руйнуванням призводить до інфаркту міокарду, інсульту, хронічної ішемії та емболії, інших органних порушень. Атеросклероз завжди супроводжується імунним запаленням у ділянці атеросклеротичних бляшок, місцевим та системним підвищенням рівня С-реактивного протеїну, прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1, -6, металопротеїназ, ростових факторів. Під впливом цитокінів, які синтезуються макрофагами, фібробластами, активованими лімфоцитами, та інфекцій Chlamydia pneumonia, Cytomegalovirus та гемодинамічних факторів відбувається не тільки прогресуюче збільшення бляшок, але і їх руйнування. Діагностика атеросклерозу та його ускладнень відбувається з використанням інструментальних, клінічних, лабораторних

загальноклінічних та імунологічних методів для раннього виявлення атеросклеротичних бляшок в артеріях різних басейнів, зокрема сонних. Важливо також вчасно діагностувати артеріальну гіпертензію, підвищення рівня холестерину, прозапальних цитокінів, цукрового діабету тощо.

Для лікування прогресуючого атеросклерозу в основному використовують статини, які, крім гіпохолестеринемічної дії, мають імуносупресивний, прозапальний ефект і виступають як дезагреганти. При інфаркті міокарду проводять тромболізис. При якому важливим є попередження побічних реакцій, зокрема алергічних. Для імунологів важливою є вчасна діагностика аутоімунного синдрому Дреслера, який може розвинути через два-три тижні після інфаркту міокарда і лікується за допомогою імуносупресивної терапії.

На сьогоднішній день доволі поширеним є лікування серцевої недостатності стовбуровими клітинами. Так звані сателітні клітини вперше були описані у 1961 році Mauro як фіксовані прекурсорні клітини, які знаходяться у скелетній мускулатурі. Основне покликання цих клітин – відтворення функції скелетних м'язів у випадку пошкодження. Сателітні клітини знаходяться у фазі спокою і служать резервом м'язевих перкурсорних клітин. Після активації вони можуть проліферувати, диференціюватися і проникати у нові м'язеві тяжі. Міобласти є попередниками сателітних клітин, їх можна отримати шляхом біопсії скелетних м'язів і необхідно культивувати *in vitro*. Але в результаті цих досліджень було показано, що трансплантація скелетних м'язів може пошкоджувати міокард та бути фактором ризику аритмії. Справа в тому, що ці клітини не є перкурсорними клітинами міокарду, такими як кардіальні прогеніторні клітини, і молоді кардіоміоцити, намагаючись співпрацювати з ними, втрачають свої унікальні властивості – скоротливість та резистентність до стресу. Проте міобласти із скелетної м'язевої тканини і надалі залишаються одними із найбільш відповідних клітин для відновлення цілісності та функцій міокарду. Трансплантація міобластів для лікування наслідків інфаркту міокарду є новим напрямком у кардіології. Смерть кардіоміоцитів спричиняє ослаблення кровообігу, внаслідок чого стартує каскад подій: запалення, формування нескоротливого фіброзного рубця, деформація оточуючого життєздатного міокарда (компенсація та ремоделювання). Головною метою трансплантації клітин у постінфарктний рубець є відновлення скоротливості клітин, що повинно покращити систолічну функцію і попередити або регресувати ремоделюючий процес. Яким чином імплантація скелетних м'язевих клітин може покращити функцію серця? Механізм далі залишається невідомим. Вчені, які працюють над цією проблемою, висунули кілька гіпотез. Перша гіпотеза: імплантовані клітини можуть діяти як допомога у посиленні серцевої стінки і її здатності витримувати навантаження, обмежувати поширення інфаркту і відповідно шлуночкове ремоделювання. Завдяки структурній подібності ступінь виживання пересаджених клітин і резидентних кардіоміоцитів посилюється. Отримано результати щодо покращення регіональної діастолічної функції, яку спостерігали не тільки після трансплантації міобластів, але і після усунення клітин, не здатних скорочуватися (фібробластів та клітин, похідних від стовбурових кісткового мозку CD 133+). Більшість трансплантованих в міокард клітин не виживають через апоптоз та ішемію. Частота введень (період введення) клітин покращує виживання клітин. Різні стани тканинного мікрооточення визначають перспективу відторгнення клітин як в терапії раннього, так і пізнього інфаркту. У випадках, коли

превалює хронічна ішемія, першим завданням імплантації клітин є елімінація екстремально гіпоксичного стану, посилення ангиогенезу та покращення виживання міобластів. Ранній постінфарктний сценарій вимагає, щоби трансплантовані міобласти були здатні пригнітити запальний процес. Покращення виживання пересаджених клітин можна досягнути генетичними маніпуляціями. Існує ряд досягнень у комбінації клітинної терапії та генної терапії: по-перше, забезпечення експресії відповідних генів у міобластах посилює їх виживання та вживлення між кардіоміоцитами, по-друге, міобласти покращуються введенням таких генів, які розпізнають райони пошкодженої тканини. Генна терапія *ex vivo* відкриває нові перспективи для ефективнішої трансплантації клітин, причому варіант імунної відповіді проти використаних *in vivo* аденовірусів-векторів виключається. Оскільки терапія скелетними міобластами в основному використовується в лікуванні пізніх постінфарктних станів, вона, на жаль, не є дієвою в плані відновлення кровопостачання серця. Отож, робота над удосконаленням лікування інфаркту міокарду методом тканинної терапії в розпалі. Зрозуміло, що тканинна терапія загалом не є методом лікування тільки однієї нозології, регенеративній медицині належить майбутнє.

***Контрольні питання:***

1. Імунопатогенез та основні фактори ризику розвитку атеросклерозу, зокрема імунні та інфекційні
2. Імунодіагностика та імунотерапія синдрому Дреслера
3. Найпоширеніші ускладнення атеросклерозу.
4. Місце тканинної та клітинної терапії у лікуванні інфаркту міокарда.
5. Генна терапія в лікуванні інфаркту міокарда.

**Тема самостійної роботи №17 «Сучасне в імунодіагностиці та імунотерапії патології травної системи» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати в аспірантів сучасні знання щодо причин формування та імунологічних механізмів розвитку автоімунних та алергічних хвороб шлунково-кишкового каналу та набутих імунодефіцитних порушень при цьому.

***Професійно орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів застосовувати свої знання щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку автоімунних та алергічних хвороб шлунково-кишкового каналу, формування імунодефіцитних порушень при цьому в їх практичній діяльності.

***Навчальні питання:***

1. Лімфоїдна тканина, асоційована з слизовою шлунково-кишкового каналу.
2. Етіологія та імунопатогенез *Helicobacter pylori*-інфекції.
3. Причини формування та імунопатогенез неспецифічного виразкового коліту.
4. Імунопатогенез хвороби Крона.
5. Еозинофільний гастроентерит – причини розвитку та імунопатогенез.
6. Етіологія та імунопатогенез атрофічного автоімунного гастриту.

**Короткий зміст теми заняття:**

*GALT* – організована лімфоїдна тканина, розміщена на протязі шлунку і кишечника (у власній пластинці), яка складається з ізольованих і згрупованих (пейєрові бляшки) лімфоїдних фолікулів, лімфоїдної тканини апендикулярного відростка, мигдаликів і мезентеріальних лімфатичних вузлів. Протягом останніх років спостерігається неухильне збільшення гастроентерологічних хвороб, асоційованих з *Helicobacter pylori*-інфекцією. Інфікованість дорослого населення України знаходиться в межах 80-85%, дітей – 40-70%. Доведено, що *H. Pylori* в 70% випадків стає причиною формування виразкової хвороби шлунка, в 90-100% - виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, 100% - хронічного антрального гастрита, в 60-70% випадків – раку шлунка. Сьогодні розглядають три механізми, завдяки яким *H. Pylori* індукує запальну відповідь, ушкоджує слизову оболонку (СОШ) ШКК: 1) виділення бактеріальних токсинів, які ініціюють запальні клітини і пошкодження ними епітелію ШКК; 2) безпосередній ушкоджуючий вплив *H. Pylori* на епітеліоцити, посилення експресії факторів хемотаксису; 3) формування відповідної імунної реакції. Активовані *H. Pylori* моноцити, макрофаги, нейтрофіли продукують фактор активації тромбоцитів, лейкотрієни, протеази і реактивні метаболіти кисню, які ушкоджуючим чином впливають на стан СОШ. *Неспецифічний виразковий коліт (НВК)* – хронічна запально-деструктивна хвороба товстої кишки, в основі якої лежать генетичні механізми, які сприяють локальному порушенню імунологічної толерантності лімфоїдної системи кишки (*GALT*). Первинно запальний процес виникає у прямій і сигмовидній кишках, часто уражає ободову кишку або товсту кишку повністю. Найбільше значення в патогенезі НВК надається імунологічним порушенням, кишковому дисбіозу та психологічним порушенням. *Хвороба Крона (ХК)* – хронічна рецидивуюча хвороба з характерним трансмуральним гранульоматозним запаленням і сегментарним ураженням різних відділів шлунково-кишкового каналу. Хронічний запальний процес і виразкування при ХК найчастіше розвивається в термінальному відділі тонкої кишки, однак можуть уражатися всі відділи ШКК: від порожнини рота до прямої кишки. Позакишкові прояви при ХК зустрічаються рідко. У 2/3 хворих спостерігається ураження тільки тонкої кишки, у 1/6 – тільки товстої, у 1/6 хворих – тонкої і товстої кишки. Гранульоматозне запалення при ХК пов'язано з фактом спотворення клітинного імунітету і селективної активації Тх-1 типу в відповідь на надмірну антигенну стимуляцію. Надмірна активація власне Тх-1 типу (а не Тх-2 типу, як при НВК) знаходиться під постійним генетичним і цитокіновим контролем. Тх-1 типу забезпечують запальні і цитотоксичні реакції, а Тх-2 типу, які є антагоністами Тх-1-типу – антитілоутворення. *Целиакія* - багатофакторна генетично детермінована аутоімунна Т-клітинно-опосередкована ентеропатія, індукована глютенном; патологічно змінена імунна відповідь слизової оболонки тонкої кишки на глютен. В основі патогенезу целиакії лежить атрофія слизової оболонки тонкої кишки під впливом гліадину, в результаті чого формується синдром мальабсорбції, який призводить до розвитку гіпотрофії, рахіту та інших метаболічних порушень.



*Еозинофільний гастрит* характеризується виразною дифузною еозинофільною інфільтрацією слизової, підслизової та м'язової оболонок шлунку (рідко уражається вся стінка шлунку) з відносною і абсолютною еозинофілією периферичної крові. Існують імунні та неімунні механізми реакції на харчові продукти. *Імунні* – контакт з алергеном, у тому числі внутрішньоутробний, макроглобулярність та імуногенність алергена, надлишок алергена в просвіті шлунку і тонкої кишки, попередній контакт факторів імунної системи з алергеном з утворенням клітин пам'яті, можливий дефіцит регуляторних Т-супресорів або sIgA; у 50-70% випадків діагностується атопія; *неімунні* – генетична схильність організму на рівні структурних, біохімічних, нейрорегуляторних, гормональних та інших процесів; особливості ферментативної системи та всмоктування в результаті гострих і хронічних інфекційних хвороб ШКК, нераціонального застосування антибактеріальної терапії, незбалансованого, нераціонального харчування, низької якості продуктів харчування, несприятлива екологічна ситуація, вікова чи набута підвищена проникливість печінки для антигенних структур. *Хронічний аутоімунний гастрит* – хронічне імунне запалення слизової шлунку, частіше фундального його відділу, опосередковане аутоантитілами до парієтальних клітин, що призводить до порушення фізіологічної регенерації залозистого епітелію, розвитку атрофії, розладів секреторної, моторної функцій шлунку. Хронічний аутоімунний гастрит пов'язаний з порушенням імунних процесів в організмі і зазвичай носить спадковий характер. Окрім асоціації аутоімунного гастриту з Н. рулогі, встановлений зв'язок цієї патології з герпес вірусною інфекцією (в першу чергу з ЦМВ і EBV), частіше в дітей. АІХГ супроводжується порушенням імунної системи, в першу чергу синтезу секреторного IgA. Окрім цього, утворюються антитіла до парієтальних клітин шлунку, які продукують соляну кислоту, антитіла до гастромукопротеїну (фактор Касля) – основного компоненту захисного бар'єра шлунку. Антитіла руйнують клітини залоз шлунку, в результаті чого розвивається атрофія слизової оболонки шлунку. При всіх порушеннях травного каналу спостерігається вторинний імунодефіцит, корекція якого залежить від глибини ураження імунної системи, форми, типу, виду імунодефіциту.

### **Контрольні питання:**

1. Будова, функції GALT.
2. Функції основних груп лімфоцитів, які входять до складу слизової ШКК.
3. Тригерні фактори та імунні механізми розвитку неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона.
4. Етіологія та імунні механізми формування целиакії.
5. Імунні та неімунні механізми формування еозинофільного гастриту.
6. Імунні порушення, які характерні для хронічного аутоімунного гастриту.

**Тема самостійної роботи №18 «Нове в імунопатології видільної системи» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** сформувати у аспірантів сучасні знання про імунологічні аспекти розвитку нефропатій та їх лікування.

**Професійно орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів використовувати знання про клініку, діагностику та лікування нефропатій на практиці.

**Навчальні питання:**

1. Причини формування імуноопосередкованих імунопатій.
2. Імуногенетичні механізми у розвитку нефропатій.
3. Глюкокортикоїди та імунний гомеостаз.
4. Цитостатики та імуноопосередковані гломерулопатії.

### **Короткий зміст теми заняття:**

Імуноопосередковані гломерулопатії – патологія нирок, яка трапляються найчастіше. Йдеться насамперед про первинний гломерулонефрит (гострий, швидкопрогресуючий, хронічний). У клінічній практиці зустрічаються пацієнти із системними автоімунними хворобами, зокрема системним червоним вовчаком (СЧВ), у яких серед симптомів домінує ураження нирок, нерідко СЧВ дебютує у вигляді гломерулопатії. Імуноопосередковані гломерулопатії можуть виникати як ускладнення інфекційного ендокартиту, як вторинна патологія у хворих на хвороби крові (мієло-, лімфолейкози, мієломна хвороба), при злоякісних пухлинах (паранеопластична нефропатія). Основними ланками запального процесу при імуноопосередкованих гломерулопатіях, на які з більшим чи меншим ефектом можна вплинути за допомогою патогенетичних підходів у лікуванні, є: 1) значні відхилення в роботі імунної системи в цілому (утворення імунних комплексів з їх фіксацією на базальній мембрані капілярів клубочків або, у випадку автоімунного механізму, утворення антитіл до антигенів базальної мембрани, інших структур ниркової паренхіми з подальшим каскадом активації та взаємодії цілої низки біологічно активних речовин; 2) виникнення локальної, нерідко – системної гіперагрегації та гіперкоагуляції; 3) порушення мікроциркуляції, гемодинаміки, особливо внутрішньониркової, з виникненням гіпертензії, в тому числі і внутрішньоклубочкової, що призводить до гіперфільтрації та протеїнурії (яка є наслідком підвищення проникливості капілярів).

Морфологічні зміни в нирковій паренхімі, а також старший вік хворих, тривалість хвороби, часті загострення (крім небезпеки швидкого прогресування гломерулонефриту), прогностично несприятливі щодо ефективності лікування і частіше вимагають поєднання імуноотропних (глюкокортикоїдів та цитостатиків) та інших препаратів. Загально визнаними препаратами імунодепресивно-протизапальної дії в нефрологічній практиці є глюкокортикоїди, терапевтична активність яких пояснюється пригніченням утворення автоантитіл, активації комплементу, продукції імунних комплексів, прискорення їх елімінації, зниження трансмембранної проникливості, гальмування клітинної відповіді бластоутворенням лімфоцитів на мітогени, пригніченням вивільнення

активованими лімфоцитами цитокінів, зниженням загальної їх продукції, а також продукції імуноглобулінів. Найчастіше в медичній практиці з глюкокортикоїдів застосовується преднізолон (5,0 мг) та інші еквівалентні препарати глюкокортикоїдного ряду: метидпреднізолон 4,0 мг, дексаметазон 0,75 мг, бетаметазон 0,6 мг. Преднізолон (чи еквівалентну дозу іншого глюкокортикоїду) призначають у розрахунку 1мг/кг маси тіла хворого на добу. Після поступового досягнення такої дози лікування триває 4-6 тижнів з наступним поступовим зниженням до повної відміни або підтримуючої дози у разі тривалого продовження лікування, особливо при гломерулопатіях на тлі системних хвороб сполучної тканини. У разі високої активності імуноопосередкованих гломерулопатій рекомендують пульс-терапію глюкокортикоїдами: 1,0 - 1,5 г/добу преднізолону внутрішньовенно, крапельно, щоденно або через день 3-5 разів. У разі відсутності або недостатності терапевтичного ефекту, а також при наявності протипоказів для глюкокортикоїдів рекомендують призначення цитостатиків, особливо у випадках імуноопосередкованих гломерулопатій на фоні системних хвороб сполучної тканини. Цитостатики призначають звичайно після зниження на 0,5 – 0,75 добової дози глюкокортикоїдів з подальшим продовженням лікування двома препаратами. Із цитостатиків застосовують антиметаболіти і препарати алкілюючої дії. Популярнішими є алкілюючі (циклофосфамід-циклофосфан, ендоксан, хлорамбуцил), які впливають на всі ланки імунних реакцій. Рідше застосовують антиметаболіти (6-меркаптопурин, азатіоприн), які гальмують продукцію антитіл, знижують активність Т-регуляторно-супресорних лімфоцитів. Циклофосфамід, 6-меркаптопурин, азатіоприн призначають по 1,5 – 2,0 і 3,0 – 4,0 мг/кг/добу, хлорамбуцил – по 0,1 – 0,2 мг/кг/добу. Лікування цитостатиками в максимальній дозі триває 4 – 8 тижнів (залежно від ефективності, побічної дії та ускладнень, як і при лікуванні глюкокортикоїдами) з подальшим (упродовж місяців) зниженням дози препарату до відміни або (особливо у хворих на системний червоний вовчак) до підтримуючої дози.

Останніми роками у випадках неефективності вищевказаних схем лікування призначають циклофосфамід по 1,0 раз на місяць протягом 5-ти і більше місяців. Сприяють елімінації імунних комплексів та антитіл також плазмаферез та лімфосорбція. Діапазон дії гепарину, низькомолекулярних гепаринів при лікуванні імуноопосередкованих гломерулопатій широкий: різнобічність антикоагулянтного впливу, покращення мікроциркуляції, антимиогенна дія на судини, клубочки, гальмування апоптозу, синтезу ендотеліну, активація ліполізу, натрійурезу та діурезу, гіпотензивний ефект. Препарати гепарину особливо показані у разі нефротичного синдрому, в комплексі з антиагрегантами, глюкокортикоїдами, цитостатиками, з вливанням свіжозамороженої плазми. Ефективним є призначення хворим на імуноопосередковані гломерулопатії системної ензимопатії (вобензим), що сприятливо впливає на гомеостаз, обмінні процеси, фібриноліз, знижує синтез цитокінів з прозапальною дією. Щодо призначення імунодепресивних терапій хворим на гострий гломерулонефрит, то слід зауважити, що її варто призначати тільки за умов формування нефротичного синдрому. Стабілізації клініко-лабораторних проявів хвороби впродовж 1,5 – 2 місяців, у разі неефективності інших медикаментів. Патогенетична терапія імуноопосередкованих гломерулонефритів вимагає адекватного

дозування препаратів. відповідної тривалості, пильного контролю за її ефективністю. Побічною дією та ускладненнями, в поєднанні з відповідним режимом, дієтою. Санацією вогнищ інфекції.

***Контрольні питання:***

1. Найпоширеніші імунопатологічні механізми при гломерулопатіях.
2. Покази до призначення імуносупресивної терапії при нефропатіях.
3. Терапевтична ефективність глюкокортикоїдів та її значення при імуноопосередкованих гломерулопатіях.
4. Цитостатики, глюкокортикоїди, антиагреганти та системна ензимотерапія в лікуванні нефропатій.

**Тема самостійної роботи №19 «Імунопатологія ендокринної системи: діагностика, терапія» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати у аспірантів сучасні знання про основні аспекти аутоімунних ендокринопатій.

***Професійно-орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів встановлювати можливі імунологічні аспекти аутоімунних ендокринопатій, рекомендувати план лабораторного імунологічного обстеження.

***Навчальна питання:***

1. Імунопатологія ендокринної системи.
2. Основні механізми патогенезу аутоімунних ендокринопатій.
3. Причини формування аутоімунних ендокринопатій.
4. Природа аутоімунного полігландулярного синдрому.

**Короткий зміст теми заняття:**

Однією з функцій імунної системи є збереження хімічного та біохімічного гомеостазу в організмі людини. Ця функція реалізується через виявлення та видалення зовнішніх агентів, які несуть чужорідну інформацію. А власна генетична інформація людини відображає не тільки нормальні ознаки, але і схильності до формування хвороб та імунопатологічних синдромів. **Аутоімунна ендокринопатія** – це полігенна та мультифакторна хвороба, яка асоціюється з певними імуногенетичними особливостями. Результати дослідження сімейного анамнезу хворих свідчать про спадковий характер ендокринопатій, бо на клітинах пацієнтів виявлено експресію антигенів II-го класу головного комплексу гістосумісності – HLA-DR3, -4, 5, асоційованих з активацією Т-лімфоцитів-хелперів та схильністю до аутоантитілоутворення.

Автоімунні ендокринопатії відносяться до органоспецифічних автоімунних хвороб, яким характерна схильність до формування клітинних ефекторних реакцій, надмірної активації Т-хелперів 1-го порядку. Незалежно від органу ендокринної системи, у якому розвиваються патологічні процеси, формування автоагресії проходить у дві фази: афекторну та ефекторну. Під час першої проходить активація наївних автоагресивних клонів лімфоцитів з наступною їх експансією і формуванням імунної відповіді – цитотоксичних Т-лімфоцитів та автоантитіл. Вони вступають у взаємодію з відповідними антигенними структурами тканин і руйнують або по меншій мірі змінюють функції гормонпродукуючих клітин. Проте у руйнуванні органу беруть участь не тільки специфічні, але й неспецифічні (вроджені) фактори, в результаті цього формується запальний процес. У вогнищі запалення концентруються клітини вродженого імунітету, прозапальні цитокіни, ферменти, інші біологічно активні речовини. Запальний процес спричиняє подальше руйнування тканини та клітин органу ендокринної системи, внаслідок чого кількість автоантигенів збільшується. Процес набуває незворотнього і циклічного характеру.

Однією з особливостей автоімунних ендокринопатій є одночасне формування гормональної дисфункції різних органів ендокринної системи. Цей стан визначається як автоімунний полігландулярний синдром, точна природа якого не встановлена.

**Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)** - це генетично зумовлений клінічний симптомокомплекс, що характеризується оліго- або аменореєю в поєднанні з ендокринними порушеннями. Менш постійними ознаками є гірсутизм, ожиріння, збільшення яєчників. Замість терміну “синдром полікістозних яєчників” часто використовується первинний термін “синдром склерокістозних яєчників”. Дане захворювання отримало назву згідно публікацій *Stein і Leventhal* – синдром Штейна-Левенталя. По даним гістологічного дослідження були виявлені множинні кісти субкортикального шару яєчників, потовщення білкової оболонки з фіброзом підлеглих тканин і велика кількість атретичних фолікулів з потовщенням *theca interna*. Частота синдрому полікістозних яєчників складає від 1,8 до 11% серед гінекологічних хворих, серед неплодних жінок – від 0,6% до 4,3% жінок.

Аналіз співвідношень гонадотропних та статевих гормонів і моноамінів в біологічних рідинах у хворих підтверджує гетерогенність даної патології. При аналізі виявляються 4 варіанта співвідношення між ними. *Перший* – висока продукція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) при нормальному рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і пролактину; співвідношення ЛГ/ФСГ значно збільшено (до 5), концентрація дофаміну і серотоніну в межах норми; рівень естрогенів достатній. Подібні явища можливі при первинному ураженні яєчників і збереженні гіпоталамо-гіпофізарних взаємовідносин. *Другий варіант* – рівень ЛГ в плазмі не такий високий, рівень ФСГ знижений, їх співвідношення 3,2. Екскреція дофаміну і серотоніну підвищена, 17-КС і ДЕА також підвищена, проба з дексаметазоном позитивна. Розвиток захворювання пов'язують з одночасним ураженням кори наднирників та яєчників. Для *третього варіанту* патогномонічною ознакою є незначне збільшення ЛГ і зниження ФСГ, співвідношення ЛГ/ФСГ в 4-5 раз вище норми. Вміст дофаміну знижений, серотоніну підвищений, 17-КС і ДЕА в межах норми. Дана картина характерна для первинного

порушення центральних моноамінергічних механізмів. Для *четвертого варіанту* характерно зниження дофаміну і підвищення серотоніну, збільшення секреції ЛГ, ФСГ, пролактину і андрогенів, відмічається порушення механізмів оберненого зв'язку між андрогенами і пролактином. Високий рівень пролактину підтримує гіперандрогенію. У пацієток з СПКЯ виявляють досить гетерогенну групу антитіл – антияйникові або антиоваріальні (проти антигенів прозорої зони яйцеклітини, тканинних елементів яйника, тобто антигенів на поверхні лютеїнізуючих та текальних клітин), антитіла проти статевих гормонів - ЛГ, ФСГ, пролактину. Антиоваріальні антитіла у значних концентраціях виявляються приблизно у 50% хворих з СПКЯ, антитіла проти статевих гормонів – майже у всіх. Дуже часто у таких пацієток діагностують цукровий діабет I-го типу та аутоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашімото). Диференційний діагноз: характерними для цього синдрому зміни в яєчниках можна знайти також при різних патологічних станах: адреногенітальному синдромі, синдромі Іценко-Кушинга, гіперпролактинемії, генітальному туберкульозі, на фоні постійних рецидивуючих запальних захворювань, перенесених в пубертатному віці або в ранній репродуктивній фазі. Провокуючими моментами можуть бути стреси.

**Синдром виснаження яєчників (СВЯ) або синдром передчасного згасання яєчників** – це мультифакторна патологія, яка характеризується вторинною гіпергонадотропною аменореєю на тлі дефіциту статевих стероїдів і має різноманітну симптоматику. Частота даного синдрому коливається від 1% до 3% і становить 10% у структурі вторинної аменореї; є однією з форм передчасної яєчничкової недостатності, суть якої полягає в тому, що нормально сформовані яєчники припиняють свою функцію раніше звичайного або очікуваного часу менопаузи (до 49,1 року). Безліч факторів відіграють роль у виникненні цього захворювання, причому як середовищних, так і спадкових. Майже у 80% хворих виявлено дію несприятливих факторів ще в період внутрішньоутробного розвитку, в пре- і пубертатний періоди. Установлено, що в 46% випадків родички першого та другого ступеня споріднення мали порушення менструальної функції і порівняно часто ранній клімакс (38–42 роки). Однією з причин раннього виснаження функції яєчників можуть бути генні мутації, успадковані або виниклі *de novo*. Не виключається можливість аутоімунних порушень. Але на жаль, у більшості випадків, розвиток синдрому виснаження яєчників визначається способом життя жінки, хронічними стресами, синдромом хронічної втоми, частими абортами, обтяженим гінекологічним анамнезом. Діагностика СВЯ заснована на появі аменореї у жінок репродуктивного віку (не менше 4-х міс.), безплідді, вазомоторних ознаках, підвищенні рівня гонадотропінів (до 40 МО/м). Фундаментальні дослідження виявили наявність різних типів естрогенових ( $\alpha$  і  $\beta$ ), прогестеронових (А і Б) і тестостеронових рецепторів не тільки в репродуктивних органах-мішенях, а й практично у всіх органах і системах, що призводить до системних порушень організму в цілому. Результати проведених досліджень свідчать, що в розвитку системних порушень у разі недостатності яєчників головну роль відіграє порушення гормонального гомеостазу – розвиток естрогендефіцитного стану. Незважаючи на відсутність чітких критеріїв діагностики, одними з основних вважають значне підвищення рівня гонадотропінів, особливо фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), різке зниження вмісту естрогенів, зменшення розмірів матки і яєчників і відсутність у них фолікулів. Це умовні параметри, оскільки зміна ФСГ не є високоспецифічним показником для СВЯ, крім того не є критерієм оцінки виснаження оваріального резерву, тому рекомендованим є визначення рівня антимюллерівського гормону (АМГ). **Синдром передчасного згасання яйників** часто співіснує з такими аутоімунними хворобами, як аутоімунний тиреоїдит, хвороба Грейвса, інсулінозалежний діабет, множинний склероз, ревматоїдний артрит); у пацієток знайдено аутоантитіла проти антигенів ендокринних залоз - щитовидної залози,

наднирників, підшлункової залози); антитіла, котрі перехресно реагують з рецептором для гонадотропінів; антитіла проти тканинних елементів яйника. У лікуванні захворювання рекомендованою є терапія естрогенами, які є м'якими модуляторами імунної системи жінки

### **Контрольні питання:**

1. Основні імуноопосередковані причини дисфункції ендокринних органів.
2. HLA – асоціації в розвитку автоімунних ендокринопатій.
3. Взаємодія факторів вродженої та набутої імунної відповіді у розвитку ендокринної патології.
4. Синдром полікістозних яєчників - причина розвитку та імунопатогенез.
5. Сучасні підходи до імунодіагностики синдрому полікістозних яєчників та синдрому передчасного згасання яйників.

### **Тема самостійної роботи №20 «Іновації у діагностиці та лікуванні імунозалежного непліддя чоловіків та жінок. Імунологічні проблеми неуспіху ДРТ» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** дати аспірантам сучасні знання про доцільність застосування допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні непліддя. **Практично**

**орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів діагностувати види непліддя, при яких показано застосування допоміжних репродуктивних технологій.

### **Навчальні питання:**

1. Види допоміжних репродуктивних технологій.
2. Алгоритм загальноклінічного та імунологічного лабораторного обстеження жінки перед застосуванням ДРТ.
3. Алгоритм загальноклінічного та імунологічного лабораторного обстеження чоловіка перед застосуванням ДРТ.
4. Імунозалежні причини неуспіху ДРТ.

### **Короткий зміст теми заняття:**

Історія застосування *допоміжних репродуктивних технологій* (ДРТ) в Україні має більше 20-ти років. Найбільш поширеним методом був і залишається запліднення *in vitro* (*in vitro fertilization – IVF*). Це порівняно проста процедура, при якій сперматозоїд проникає у яйцеклітину жінки самостійно. Цьому процесу передують така ж акросомальна реакція, як і в природних умовах. Цикл IVF в основному проходять жінки із трубним генезом непліддя або загином шийки матки. Існує ще ускладнена процедура IVF, яка називається IVM (*in vitro maturation*), яку проводять жінкам з непліддям найчастіше ендокринного характеру, коли яйцеклітина не досягає ступені зрілості, необхідної для злиття ооцит-сперматозоїд. «Дозрівання» премордіального фолікула від такої пацієнтки також відбувається в умовах *in vitro*. Останнім часом у зв'язку із збільшенням кількості неплідних пар з приводу «чоловічого» фактора в репродуктології застосовують техніку інтрацитоплазматичного

введення сперматозоїда в яйцеклітину під мікроскопом - ICSI (intracytoplasmic sperm injection). Якщо гаметогенез у пацієнтів слабкий, нерідко використовують донорські яйцеклітини і сперматозоїди. Це єдиний вид донорства, який не вимагає подібності за антигенами HLA-системи (за сублокусами А, В, С), у зв'язку з тим, що на гаметах представлені неklasичні антигени HLA (сублокуси I, E, F, H, G).

До допоміжних репродуктивних технологій відноситься також внутрішньоматкова інсемінація підготовленими сперматозоїдами партнера. Незважаючи на дешевизну цього методу, його ефективність невисока - до 10%.

Для проведення ДРТ необхідно пацієнтам (чоловікам та жінкам) провести певний комплекс обстежень, який залежить від ураженої репродуктивної ланки.

Лабораторно-діагностичний алгоритм обстеження **жінки**, у якої відсутнє запліднення і яка планує ДРТ.

1. Дослідження прохідності труб. Якщо в анамнезі вже було 2 невдалі спроби ДРТ, таку жінку необхідно обстежувати більш ретельно для встановлення можливої причини відсутності імплантації зародка.
2. Виявлення причин нерегулярності менструального циклу (необхідно гормональне обстеження, в першу чергу визначення пролактину та гормонів, характерних для гіпофізарно-гіпоталамічної недостатності\*).
3. Виявлення ймовірного синдрому полікістозних яєчників чи синдрому передчасного згасання яєчників (УЗД-обстеження, гормональне обстеження, визначення каріотипу). Можлива рекомендація для проведення такої хворій IVМ.  
*\*Перелік гормонів для груп 2 і 3: тиреотропний гормон, пролактин і тестостерон (визначати в один день), фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормон, кортизон. Естрадіол (1-ша половина циклу), прогестерон (2-а половина циклу), АКТГ, інсулін, глюкоза крові (ще краще зробити цукрову криву).*
4. Дослідження слизової уретри, шийки матки, піхви на наявність причинних збудників шляхом бакпосів, ДНК/РНК збудників методом PCR; визначення у крові специфічних антитіл класів IgG, IgA чи IgM методом ІФА (герпесвіруси: ВПГ1/2, ЦМВ, ЕБВ, хламідії, уреоплазми, мікоплазми, токсоплазми, ВІЛ, віруси гепатитів В і С тощо).

Лабораторно-діагностичний алгоритм обстеження **чоловіка** з порушеннями репродуктивної функції, який планує ДРТ:

1. Аналіз анамнезу щодо перенесених в дитинстві інфекцій (зокрема інфекційного паротиту), операцій (з приводу фімозу, парафімозу; варикоцеле; однобічного або двобічного крипторхізму); наявності соматичної патології тощо.
2. Проведення детальної спермограму (кількість сперматозоїдів в 1 мл та всьому об'ємі еякуляту, відсоток дегенеративних форм, наявність лейкоцитів у еякуляті та спермаглютинацію тощо).
3. Гормони: загальний тестостерон, пролактин, FSH, LH, естрадіол
4. Каріотип (в нормі повинен бути 46 XY)
5. Цитогенетика (дослідження гену генітального муковісцидозу *TRBM* (Трансмембранний Регуляторний Білок Муковісцидозу) та наявність мікрodelецій Y-хромосоми у ділянках, відповідальних за азооспермію (*AZF*))



6. УЗД-діагностика (трансабдомінальна або ректальна) – огляд простати, сім'яних пухирців, яєчок; доплерографія при варикоцеле та гідроцеле).
7. Дослідження слизової уретри, сім'яної рідини та соку простати на наявність причинних збудників шляхом бакпосів, ДНК/РНК збудників методом PCR; у крові специфічних антитіл класів IgG, IgA чи IgM методом ІФА (герпесвіруси: ВПГ1/2, ЦМВ, ЕБВ, хламідії, уреоплазми, мікоплазми, токсоплазми, ВІЛ, віруси гепатитів В і С тощо).
8. Дослідження ДНК сперматозоїдів.
9. Дослідити наявність антиспермальних антитіл, фіксованих на сперматозоїдах (прямий ІВТ-тест) та циркулюючих у сім'яній рідині та сироватці крові (непрямий ІВТ-тест): особливо звернути увагу на місце їх прикріплення (Н-голівка, Т – хвостик, Тt – кінець хвостика) та визначення класу антитіл IgG, IgA чи IgM.

Якщо в репродуктивному анамнезі є невиношування, **чоловікам та жінкам** рекомендується додатково провести:

1. Типування генів HLA II-го класу MHC DRB1\*0701-0702\*1101-1104, DRB3\*0101-0301, DRB480101, DQA1\*0201/80501, DQB1\*0201/0501, DQB1\*0201, асоційованих з репродуктивними втратами та визначення рівня гомології таких генів у подружньої пари.
2. Молекулярно-генетичне дослідження точкових нуклеотидних поліморфізмів (SNP) – 1082 G → A, -819 T → C, -592 A → C промоторної ділянки гена IL-10 (пІЛ-10).

**Вибір методу ДРТ.** З метою профілактики ускладнень та забезпечення успішного перебігу вагітності, застосовують: 1) інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда (ICSI); 2) донацію сперматозоїдів та донацію яйцеклітин. Перелік комплексного обстеження для виявлення *факторів, які можуть вплинути на перебіг вагітності після ДРТ:*

1. Ретельне обстеження партнерів старшого віку (виключити наявність пухлин яєчок у чоловіків та гормонозалежних новоутворів у жінок).
2. Змінити спосіб життя осіб молодшого віку (зібрати дані про шкідливі звички (тютюнопаління, токсикоманія, зловживання алкоголем та жирною висококалорійною їжею)
3. При хронічній вірусній інфекції в чоловіків (наприклад, наявності TORCH-комплексу), вірусна ДНК включаються в цитоплазму зрілих сперматозоїдів. У жінок, запліднених такими сперматозоїдами, невиношування може трапитися як після штучної інсемінації, так і після екстракорпорального запліднення.
4. Складності відокремлення сперматозоїдів для ДРТ з еякуляту, який виділяється раптово після мастурбації, може стати причиною появи фрагментації ДНК сперматозоїдів.
5. При використанні кріоконсервованих сперматозоїдів зародок може мати низьку якість, погано імплантуватися.
6. При використанні сперматозоїдів, отриманих методом хірургічної екстракції з яєчок чоловіків з повною азооспермією, ризик прееклампсії у жінок в три рази вищий.

Враховуючи всі перелічені аргументи, можна зробити висновок: чим краще і ретельніше буде проведено обстеження жінки та чоловіка неплідної пари, тим більш успішним буде результат застосування ДРТ.

До основних причини невдач допоміжних репродуктивних технологій (повторних негативних спроб ДРТ) відносяться: *ембріональний* фактор (погана якість) - 23,8%, *імплантаційний* фактор – 76,2%. Серед причин, пов'язаних із ембріональним фактором, переважають ендокринний (31,6%) та асоційований/комплексний (52,6%) чинник непліддя, а при імплантаційному – трубно-перитонеальний фактор (56,3%).

Імплантаційний фактор найбільше асоціює з змінами імунних факторів. Встановлено, що: 1) у жінок із повторними негативними спробами ДРТ рівень CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>NKT периферичної крові був майже у два рази вищий, ніж у здорових жінок з необтяженим репродуктивним анамнезом, частіше виявлялися підвищена активність НК-клітин та NKT-клітин, що особливо характерно при наявності імплантаційного чинника невдач ДРТ порівняно із жінками із гамето-ембріональним чинником; 2) у жінок із множинними невдалими програмами ДРТ щодо переносу ембріона (ПЕ) виявлено підвищення сироваткового рівня TNF- $\alpha$ , IL-2 і зниження рівнів IL-6 та IL-4, тоді як у жінок із успішною першою спробою ЗІВ та ПЕ визначався підвищений рівень IL-10 у сироватці крові, що відноситься до прогностично сприятливої ознаки. Зниження рівнів IL-6 та IL-4 та підвищення рівнів TNF- $\alpha$  та IL-2 негативно впливають на процеси раннього ембріогенезу та процеси імплантації; 3) зміна імунологічного мікрооточення у ендометрії супроводжується порушенням циклічності секреції ендометрієм цитокінів LIF та IL-18; 4) у жінок із повторними невдалими спробами ДРТ переважають аутоімунні захворювання щитоподібної залози. Аутоімунний тиреоїдит на еутиреоїдній стадії виявляється в 33,8% жінок з невдалими ДРТ. Високі титри антитирелідних антитіл (особливо анти-тиреопероксидазних, анти-тиреоглобулінових) відносяться до несприятливих прогностичних факторів; 5) у 67,5% пацієток із повторними невдалими спробами ДРТ з переважаючим трубно-перитонеальним та/або комплексним чинником непліддя ідентифікувався підвищений рівень ФСГ у першій фазі менструального циклу, переважання гіпоестрогенних станів і гіпопрогестеронемія в другій фазі менструального циклу, що свідчить про розбалансування центральної і периферичної ендокринної регуляції і спричиняє повторні невдачі ДРТ.

Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм *спостереження та обстеження пацієток із повторними невдалими спробами ДРТ*. До підготовчого етапу відноситься заняття з психотерапевтом для зменшення впливу стресу на життя жінки. Жінки, які готуються до ДРТ, підлягають медикаментозному лікуванню та інвазивним процедурам, що викликає хронічний стрес, який знижує здатність до відновлення та підвищує рівень кортизолу.

Спеціалістам акушер-гінекологам запропоновані схеми проведення імунокорекції в пацієток з невдалими повторними ДРТ у процесі проведення стимуляції овуляції на тлі імунопатологічних змін. До найбільш поширеного методу лікування відноситься проведення імунокоригуючої терапії на етапі стимуляції овуляції в жінок з імплантаційним чинником та імунологічними маркерами повторних невдалих спроб ДРТ та ПЕ. Пропонується введення *внутрішньовенних імуноглобулінів Біовен Моно\**, виробництва ПрАТ «Біофарма». Це лікування дає змогу підвищити результативність програми ДРТ і зменшити втрати на етапі гестації майже в десять разів. При виявленні зміни індексу співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів, і порушення циклічності секреції ендометрієм LIF та експресії IL-18 рекомендовано застосовувати

*галавіт*. Клітинами-мішенями для галавіту є макрофаги, нейтрофіли та Т-лімфоцити. Застосування певних імунотропних препаратів забезпечує прогресуючу вагітність в 65% пацієток з невдалими циклами ДРТ-ЕТ при наявності ембріонів хорошої якості в анамнезі.

Загалом лікарі-клінічні імунологи не заперечують проти застосування імунотропних препаратів у акушерсько-гінекологічній практиці, але пропонують консулярний підхід при веденні таких пацієнтів.

***Контрольні питання:***

1. План клінічного, інструментального та лабораторного обстеження жінки з первинним непліддям.
2. План клінічного, інструментального та лабораторного обстеження жінки з невиношуванням вагітності.
3. Встановлення імунозалежного характеру непліддя чоловіка.
4. Основні підходи до імунотерапевтичного лікування жінки після трансферу зародка.

**Тема самостійної роботи №21 «Новітні підходи до діагностики імунопатології в хірургічній, офтальмологічній, оториноларингологічній практиці» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** сформувати у аспірантів сучасні знання про імунопатологію в хірургічній та офтальмологічній практиці.

***Професійно-орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів хірургічних спеціальностей та офтальмологів діагностувати імунопатологію.

***Теми реферативних повідомлень:***

1. Визначення імунопатологічних станів, синдромів та хвороб в хірургічній практиці.
2. Діагностика імунодефіцитів в хірургії.
3. Механізми впливу анестетиків на імунну систему.
4. Сепсис у хірургічній практиці.
5. Алергопатологія в офтальмологічній практиці.

**Короткий зміст заняття.**

Формування імунопатологічних станів, синдромів та хвороб у хірургічних хворих. Депресія імунної системи у хірургічних хворих у першу чергу пов'язана з нейроендокринним стресом, який виникає внаслідок активації автономної нервової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем (ГГНС). Компоненти хірургічного стресу індукують виділення кортизолу і катехоламінів, які, у свою чергу, взаємодіють з відповідними глюкокортикоїдними та  $\beta$ 2-адренорецепторами моноцитів, макрофагів і Т-лімфоцитів, пригнічуючи продукцію Th1-лімфоцитами прозапальних цитокінів IL-12 і IFN- $\gamma$  та стимулюючи виділення Th2-лімфоцитами протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10. Хоча Th2-цитокіни в нормі обмежують запальну відповідь на хірургічне пошкодження, їх надмірна та неконтрольована секреція призводить до імуносупресії. Активовані моноцити, макрофаги та лімфоцити виділяють такі прозапальні цитокіни, як IL-1, IL-6,

TNF- $\alpha$ , які, у свою чергу, можуть посилювати активацію ГГНС. Таким чином, у передопераційному періоді нейроендокринна система, про- та протизапальні цитокіни синергічно посилюють імуносупресивні ефекти одне одного. Імуносупресивний ефект оперативного втручання призводить як до кількісних, так і до якісних змін у фагоцитарній системі. Кількісні зміни полягають у зниженні числа основних фагоцитуючих клітин: нейтрофілів і моноцитів. Якісні ж зміни характеризуються зниженням активності фагоцитів на всіх етапах фагоцитозу, порушенням їхньої здатності до утворення активних форм кисню та, відповідно, пригніченням реакцій оксидативного стресу. Важливо зазначити, що при проведенні операції більшою мірою страждає та популяція фагоцитарних клітин, яка розташована найближче до місця втручання. Так, при операціях на легенях найбільше знижується функціональна активність альвеолярних макрофагів. Клітини моноцитарно-макрофагальної системи є первинною ланкою імунітету та відіграють ключову роль в індукції як клітинної, так і гуморальної вторинної імунної відповіді. Хірургічне втручання порушує цю функцію моноцитів/ макрофагів: на 2-й і 7-й дні після операції настає істотне зменшення експресії HLA-DR і HLA-DQ антигенів на цих клітинах, внаслідок чого знижується здатність організму розвивати специфічну імунну відповідь. Характерною зміною гуморального імунітету є зниження кількості імуноглобулінів усіх класів, особливо IgG, який відіграє ключову роль у боротьбі з інфекційними агентами. Деякі автори відзначили появу в сироватці крові після операції нового білка кислої природи, що володіє імуносупресивними властивостями. Поява цього білка чітко корелює з падінням рівня IgG. У клітинному імунітеті під впливом оперативного втручання також спостерігаються кількісні і якісні зміни. Знижується загальне число лімфоцитів, зменшується рівень NK-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів та Т-хелперів з одночасним зростанням кількості Т-супресорів.

**Вплив анестетиків на імунну систему.** Численні дослідження показали, що поряд з хірургічним стресом у передопераційному періоді безпосередньо можуть впливати на функції імунокомпетентних клітин анестетики й анальгетики. Інгаляційні анестетики знижують проліферативну здатність лімфоцитів і виділення ними прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , призводячи таким чином до втрати протипухлинного та протиінфекційного захисту. Проте цей ефект анестетиків в умовах синдрому системної запальної відповіді (SIRS) може виявляти протективну дію шляхом зменшення кількості прозапальних цитокінів. Механізм даного впливу на лімфоцити досі залишається неясним, проте певна роль у ньому належить апоптозу. Так, ізофлуран та севофлуран викликають дозозалежний апоптоз Т-лімфоцитів шляхом порушення мембранного потенціалу мітохондрій та вивільнення з мітохондрій у цитозоль цитохрому С, що призводить до подальшої активації каспаз та загибелі клітини. На противагу загальній, регіонарна анестезія місцевими анестетиками пригнічує нейроендокринну активацію та імуносупресію зумовлену нею. Так, у пацієнтів з комбінованою загальною та епідуральною анестезією була відсутня депресія цитотоксичної активності NK-клітин, яка спостерігалась у пацієнтів, що отримували лише загальну анестезію. Гальмування депресії активності NK-клітин було пов'язано з пригніченням кортизолової відповіді внаслідок аферентної невральної блокади. Також у пацієнтів, яким виконувалась епідуральна або спінальна анестезія, не спостерігалось характерне для загальної анестезії пригнічення проліферації лімфоцитів та виділення ними лімфокінів. Цей ефект регіонарної анестезії на імуносупресивний вплив хірургічної травми та загальної анестезії може захистити

пацієнтів від післяопераційного розвитку інфекційних ускладнень або метастазування пухлин.

Сепсис (SIRS+інфекція) є складною клінічною проблемою, яка включає шкідливу або навіть руйнівну реакцію організму на інфекцію. Збір імунологічного анамнезу має надзвичайно важливе значення для діагностики, визначення терапевтичної тактики (зокрема, щодо ерадикації причинно значимого збудника) та оцінки ефективності призначеного лікування. Вважається, що сепсис розвивається за такими фазами: 1) початкової гіперзапальної фази (синдром системної запальної відповіді - SIRS); 2) протизапальної або імуносупресивної фаз (компенсаторний протизапальний синдром - CARS). Також узгоджено, що сепсис може розвиватися в дві фази: перша - гіперзапалення (цитокіновий «шторм») і друга - гіпозапалення (імунний «параліч»). У різних дослідженнях доведено, що пацієнти з початковою запальною фазою сепсису дуже чутливі до шпитальних інфекцій, причиною яких є умовно-патогенні організми.

*Патогенез сепсису та поліорганної недостатності.* У перебігу медіаторного каскаду важливо виділити наступні етапи: фаза впливу ендотоксину, фаза активації, медіаторна, імунопаралітична, кінцева. Першою ланкою реакції на впровадження мікроорганізмів є розпізнавання структурних компонентів різних патогенів, так званих молекулярних патернів – PAMP (pathogen-associated molecular patterns). Прикладами молекулярних патернів є бактерійні ліпопротеїни, ліпополісахариди (ЛПС), пептидоглікани грам-позитивних мікроорганізмів, вірусна двуспіральна РНК, а також ДНК. Молекулярні патерни зазвичай є компонентами клітинної стінки мікроорганізмів. Вони зв'язуються з відповідними патерн-розпізнавальними рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs), що продукуються клітинами організму і специфічними для певних PAMP мікроорганізмів. Клітинні PRRs є рецепторами для запуску неспецифічних захисних реакцій, головним чином виявляються у вигляді тканинного запалення. Після взаємодії мікроорганізмів або їх компонентів з мембранними PRRs запускається внутрішньоклітинний каскад передачі сигналу, що приводить до посилення функціональної активності клітин. Серед клітинних PRRs найбільше значення мають Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLRs), NOD-подібні рецептори (nucleotide-binding oligomerization domain receptors – NOD-like receptors, NLRs) та RIG-подібні рецептори (retinoic acid-inducible gene-like helicases – RIG-like helicases, RLHs). TLRs і NLRs є найважливішими компонентами вродженого імунітету. Вони відіграють вирішальну роль у протекції проти інфекції. TLRs розпізнають основні молекулярні патерни бактерій, вірусів, грибів та інших патогенів й активують прозапальні сигнальні шляхи у відповідь на мікробні патогени. Подальше проведення внутрішньоклітинного активаційного сигналу реалізується шляхом індукції з: Jun N-terminal kinase (JNK), extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) або phosphoinositide-3 kinase. На кінцевому етапі всі три шляхи забезпечують транслокацію нуклеарного фактора транскрипції NF-κB (nuclear factor kappa B) в ядро клітини. Взаємодія з TLRs активує множинні біологічні системи: кінінову, систему коагуляції, комплементарну, клітини периферичної крові — нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, макрофаги, а також ендотеліоцити. Цей процес також називається «метаболічною анархією» або «цитокіновою бурею», так як ініціює викид великої кількості медіаторів запалення, таких як прозапальні фактори IL-1, IL-6, цитокіни TNFα і TNFβ, хемокіни CCL2, CCL5, CCL11, а також протизапальні медіатори: IL-4, IL-10, IL-13, розчинні рецептори до TNF та ін. Цей процес супроводжує СПОН і є основою

формування ССВО при критичному стані різної етіології. TNF-фактор некрозу пухлин – ініціатор звільнення фосфоліпаз, порушення продукції NO, інгібіції ангіотензину II. З практичної точки зору надзвичайно важливо відзначити, що швидкість реакцій септичного каскаду різко зростає в умовах гіпоксії через експресію цитокинових рецепторів на поверхні клітин.

Період «імуного паралічу», супроводжується виснаженням і зниженням функціональної активності імунокомпетентних клітин. У разі нездатності регулюючих систем підтримувати гомеостаз, деструктивні ефекти цитокинів та інших медіаторів починають домінувати, що призводить до порушення проникності та функції ендотелію капілярів, запуску синдрому ДВЗ, формуванню віддалених осередків системного запалення, розвитку моно- та поліорганної дисфункції. *Поліорганна недостатність* — патологічний стан, який формується та прогресує в результаті важкої неспецифічної реакції організму на пошкодження або інфекцію та супроводжується неспроможністю двох і більше органно-функціональних систем та пов'язана з поширеним ураженням ендотеліальних і паренхіматозних клітин.

Головними механізмами, які призводять до імуносупресії при сепсисі, є погіршення функції адаптивної імуної системи, що включає: 1) прискорений апоптоз, який призводить до виснаження клітин; 2) погіршення реактивності внаслідок посиленої регуляції інгібуючих рецепторів або низькорівневої регуляції есенціальних коstimулюючих рецепторів на поверхні клітин; 3) зниження реакції цитокинів.

**Діагностика сепсису. Діагностичні протоколи SSC-Guidelines (2012):** 1) мікробіологічне дослідження, якщо це можливо, необхідно виконати до початку антибактеріальної терапії, за умови, що взяття матеріалу для посіву не супроводжується значною затримкою (до 45 хв) початку введення антибактеріальних засобів. Необхідно взяти не менше двох посівів крові у різні флакони до початку антибактеріальної терапії. Один із заборів крові повинен виконуватись через шкірно. Кожен забір крові потрібно брати з окремого венозного доступу; 2) дослідження вмісту 1,3-β-D-глюкану, вмісту маннану та анти-маннанових антитіл слід проводити у випадках диференціальної діагностики з інвазивним кандидозом як причиною інфікування; 3) візуалізуючі медичні дослідження необхідно провести якнайскоріше з ціллю підтвердження потенційного вогнища інфекції; 4) необхідно прикласти всі зусилля до якнайскорішої постановки або виключення специфічного анатомічного діагнозу інфекції, який потребує відповідних втручань з ціллю контролю над вогнищем інфекції в перші 12 годин постановки діагнозу; 5) при виявленні інфікованого панкреонекрозу як потенційного вогнища інфекції, радикальне оперативне втручання краще відкласти до адекватного; 6) відокремлення/демаркації життєздатних та некротично змінених тканин; 7) якщо хворий потребує заходів щодо контролю над вогнищем інфекції, необхідно вибирати ефективний засіб з нанесенням мінімального фізіологічного збитку пацієнту (наприклад, віддати перевагу чрезшкірному дренированию абсцесу, ніж відкритому); 8) визначення прокальцитоніну (в нормі менше ніж 0,05 нг/мл).

**Діагностичні критерії тяжкого сепсису (згідно SSC-Guidelines; 2012):** 1) сепсис-індукована гіпотензія; 2) рівень лактату вище верхньої межі норми; • діурез < 0,5 мл/кг/год на протязі 2 годин, не дивлячись на адекватну інфузійну терапію; 3) гостре ураження легень з PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 при відсутності пневмонії в якості вогнища інфекції; 4) гостре

ураження легень з  $PaO_2/FiO_2 < 200$  при наявності пневмонії в якості вогнища інфекції; 5) креатинін  $> 0,5$  мг/дл (176,8 мкмоль/л); білірубін  $> 2$  мг/дл (34,2 мкмоль/л); 6) кількість тромбоцитів  $< 100$  Г/л; коагулопатія (МНВ  $> 1,5$ ).

**Лікувальні заходи.** Пріоритетні напрями лікування хворих з сепсисом: своєчасна хірургічна санація інфекційного вогнища; адекватна і рання антибіотикотерапія; адекватна респіраторна підтримка; фармакологічна судинна й ізотропна підтримка; керована гіпокоагуляція; корекція гіповолемії; нутрієнтивна підтримка; імуноорієнтована терапія; еферентні методи терапії. Останнім часом хороший ефект з великим ступенем доказовості продемонстрував препарат  $\alpha$ -дротрекогін (активований протеїн С), який має антикоагулянтну, профібрінолітичну та антизапальну властивість. Його вводять у дозі 0,24 г/кг/год. Слід зазначити, що у хворих сепсисом проводять у більшості випадків пасивну імунотерапію. Імунотерапія, спрямована на створення активного імунітету проти даного виду інфекції, може здійснюватися тільки у видужуючих хворих. Використовують внутрішньовенні імуноглобуліни, гіперімунну плазму, кров донорів, імунізованих проти даного виду інфекції, особливо показано хворим із зниженим кількістю В-лімфоцитів. При низькому абсолютному числі лімфоцитів виникають показання до переливання лейкоцитарної маси або свіжої гепаринізованої крові, препарати ІЛ-1, а також прямими процедурами переливання крові — краще від імунізованого донора. Прогноз при сепсисі залежить від вірулентності мікрофлори, стану імунобіологічних сил організму хворого, своєчасної та адекватної комплексної терапії. Чим раніше госпіталізований хворий, чим швидше встановлене первинне септичне вогнище та проведена його хірургічна санація, чим інтенсивніше комплексне лікування, тим більше вірогідність одужання хворого.

Алергічні хвороби також відносимо до імунопатології, так як вони мають в основі алергічний синдром – найчисельніший імунопатологічний синдром в імунопатології. **Алергічний кон'юнктивіт** відноситься до сезонних або хронічних захворювань очей, яке провокують різні алергени, що впливають на кон'юнктиву (прозору оболонку, яка покриває очне яблуко і розташовується під повіками). За перебігом захворювання розрізняють гостру і хронічну форму алергічного кон'юнктивіту. Гостра форма виникає при контакті з алергеном і проявляється швидко, а хронічна представляє собою довготривалий запальний процес кон'юнктиви. Як правило, симптоми алергічного кон'юнктивіту з'являються одночасно на обох очах — людина починає відчувати наступне: 1) очі сильно сльозяться; 2) з'являється свербіж і печіння; 3) повіки набрякають; 4) область біля очей червоніє; 5) виникає непереносимість яскравого освітлення; 6) у деяких випадках з'являються виділення з очей. Вищеописані симптоми зазвичай виникають відразу після контакту з алергеном. Причому, нерідко з'являються по черзі, і часто пов'язані з проявами алергічного риніту.

Якщо захворювання пов'язане з "вуличними" сезонними алергенами, симптоматика буде більш вираженою, якщо порівнювати її з внутрішніми причинами проявів алергічного кон'юнктивіту (лупа кішок і собак, пилові кліщі тощо). Зазвичай лікар для постановки вірного діагнозу проводить огляд і з'ясовує, з якими потенційними алергенами контактує пацієнт і як часто проявляються симптоми алергічного кон'юнктивіту. У 90% випадків аналіз ситуації дозволяє встановити алерген. Якщо ж хвороба протікає в хронічній формі і явних причин на прояв алергії немає, пацієнт буде направлений на шкірні тести: 1) Прик-тест. Алерген в невеликій концентрації наноситься на шкіру, після чого вона проколюється ланцетом, реакція вивчається лікарем; 2) Патч-тест. Для діагностики застосовуються

набори алергенів (гаптени), які приклеюються на пластир до шкіри. У деяких випадках лікарем призначається молекулярно-генетична діагностика алергічних захворювань, щоб виключити запальні процеси та виявити додаткові причини виникнення алергічного кон'юнктивіту.

Лікування алергічного кон'юнктивіту, що виник із-за зовнішніх подразників, полягає у забезпеченні повної ізоляції пацієнта від алергена. Якщо ж кон'юнктивіт виник із-за алергенів з вулиці і проявляється лише у певний період року, тоді варто: 1) носити окуляри або головний убір, що надійно захищає очі від пилку рослин, який може переноситися вітром; 2) після приходу з вулиці закапувати очі спеціальними краплями на основі солей, щоб видалити алергени з кон'юнктиви. Якщо необхідно швидко позбутись симптомів, доктор призначить антигістамінні препарати (у формі тих же крапель для очей). Але, важливо розуміти, що тривале закапування очей може спровокувати погіршення стану, тому самолікуванням займатися суворо заборонено. Якщо симптоматика не стає м'якшою після тривалого лікування, лікар може призначити більш сильнодіючі лікарські засоби. Наприклад, очні краплі на основі кортикостероїдів, проте вони мають ряд мінусів, тобто побічних ефектів: 1) глаукома (підвищення внутрішньоочного тиску); 2) інфекційні захворювання (при попаданні інфекції разом з розчином); 3) катаракта. Використовувати вищеописані препарати необхідно під контролем лікаря. Із сучасних методів високу ефективність в боротьбі з алергічним кон'юнктивітом демонструють алерген-специфічна імунотерапія і імунобіологічна терапія. Причому, проводити подібну терапію можна при будь-якому типі і формі захворювання.

Алерго- та імунопатологічний компонент в хірургічних та офтальмологічних хворобах – далеко не рідкість, так як лікарі різних фахів та науковці-медики усвідомлюють, який загальний стан імунної системи має населення України у наш час. Тому наше завдання – бути знайомим з проявами алерго- та імунопатології та враховувати їх при призначенні схеми лабораторного обстеження та лікування.

#### ***Контрольні питання:***

1. Лабораторні та клінічні діагностичні критерії сепсису.
2. Покази до імунотерапії у хворих на сепсис.
3. Протипокази до імунотерапії у хворих на сепсис.
4. Алергопатологія у практиці лікарі-офтальмолога.

#### **Тема самостійної роботи №22 «Сучасна диференційна діагностика та лікування алергічних та неалергічних реакцій» - 2 год.**

***Навчальна мета заняття:*** дати аспірантам основи знань про причини та механізми формування алергічних та неалергічних реакцій.

***Професійно орієнтована мета заняття:*** навчити аспірантів методам діагностики та диференційної діагностики алергічних від неалергічних реакцій.

#### ***Навчальні питання:***

1. Реакція на медикаменти – алергічна чи неалергічна.



2. Алергени медикаментозного походження.
3. Неалергічні фактори побічної дії ліків.
4. Фактори, сприяючі розвитку неалергічних реакцій на медикаменти.

### **Короткий зміст теми заняття:**

На сьогоднішній день надзвичайно почастишали випадки медикаментозної алергії. У першу чергу потрібно проводити її диференційну діагностику від побічної дії медикаментів. Побічна дія медикаментів може проявлятися як токсичні реакції; суперінфекції та дисбіози; реакції, пов'язані із масивним бактеріолізом під дією медикаменту; психогенні реакції. Алергічна реакція має низку важливих особливостей, які відрізняють її від інших видів небажаних впливів ліків. До цих особливостей відносяться: відсутність зв'язку із фармакологічними властивостями препарату; наявність сенсibiliзації до препарату (імунологічна стадія алергічної реакції); ризик розвитку реакції у відповідь навіть на мізерні дози препарату.

*Медикаментозна алергія* – патологічна реакція на медикамент, в основі якої лежать імунологічні механізми. Практично кожен медикамент може бути алергеном, за винятком деяких хімічних речовин, які є складовими частинами біологічних рідин (глюкоза, хлорид натрію тощо). Більшість медикаментозних препаратів – прості хімічні речовини з молекулярною масою менше 1000 Дальтон. Такого роду речовини небілкової природи в імунологічному відношенні (за рідкісним виключенням) є неповними антигенами (гаптенами). Для того, щоби здійснити сенсibiliзуючу дію, вони повинні перетворитися у повний антиген.

Розвиток медикаментозної алергії можливий при наявності наступних факторів ризику: особливості самого препарату, шляхів його введення, дози та тривалості терапії; супутня патологія у хворого (бронхіальна астма, хронічні інфекції, порушення функції печінки тощо); базовий прийом інших препаратів, впливаючих на ефекторні системи; генетичні особливості хворого. Алергічні реакції на медикаменти мають наступну клінічну класифікацію: системні реакції, органні реакції, гематологічні реакції та ураження життєво важливих органів. Найчастіше істинні алергічні реакції на медикаменти розвиваються на антибіотики пеніцилінового ряду, нестероїдні протизапальні препарати, місцеві анестетики. Дуже рідко алергічні реакції викликають гормональні препарати, гіпотензивні середники, але цитостатики практично не спричиняють. Доволі часто після прийому або парентерального введення хімічних лікарських препаратів розвивається не істинна, а псевдо- або неалергічна реакція. Згідно з новою термінологією термін “псевдоалергія” рекомендовано вилучити з обігу і замінити терміном “неалергія”.

*Неалергічні реакції (НАР, псевдоалергічні)* – характеризуються наявністю причинного фактору та аналогічної до алергії клінічної симптоматики, однак принципіально

відрізняються від останньої відсутністю імунологічної фази з утворенням антитіл IgE і/або сенсibilізованих Т-лімфоцитів при наявності патохімічної і патофізіологічної фази.

Неалергічні реакції розвиваються за такими механізмами: гістаміновим (обумовленим підвищенням концентрації гістаміну); порушеннями активації системи комплементу; зміною метаболізму арахідонової кислоти (таблиці 2, 3). Фактори, сприяючі розвитку неалергічних реакцій на медикаменти: поліпрагмація; пероральне введення хімічних препаратів хворим з виразковими, ерозивними, геморагічними пошкодженням шлунка та кишківника; доза препарату, що невідповідає масі тіла та віку хворого; невідповідність температури розчинів для парентерального введення; одночасне введення несумісних між собою медикаментів.

Критерії	Неалергічні реакції	Істинні алергічні реакції
Алергічні хвороби у батьків	Як правило, відсутні	Як правило, є
Алергічні хвороби та реакції в анамнезі	Відсутні. В окремих випадках у хворого є непереносимість багатьох ліків	Характерний анамнез хворого алергічною хворобою, ознаки атопії
Наявність періоду сенсibilізації	Не вдається встановити	Встановлений період сенсibilізації або є «прихована» сенсibilізація
Кількість препарату, яка викликала реакцію	Частіше значні	Не має значення
Особливості клінічних проявів	Подібні на прояви реакції гіперчутливості негайного типу (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм тощо)	Можуть протікати по кожному із чотирьох типів алергічних реакцій
Тривалість реакції	Короткочасна	Залежить від типу алергічної реакції (від хвилин до тижнів)
Механізм розвитку	Ліберация медіаторів, активація комплементу, ензимопатії, зниження швидкості інактивації гістаміну, патологія тканинних базофілів тощо	Істинні алергічні реакції за участю антитіл та сенсibilізованих Т-лімфоцитів
Результати лабораторних тестів визначення специфічного Ig E	Від'ємні	Позитивні у 40-60%
Лікувально-профілактичні заходи	Терапія основного захворювання; зниження дози або відміна препарату	Повне припинення контакту із причинним алергеном, а також з перехресно

		реагуючими медикаментозними та харчовими алергенами
--	--	---

**Таблиця 2.**

Диференційно-діагностичні критерії алергічних та неалергічних реакцій на медикаменти (Чопяк В.В., Потьомкіна Г.О., Ломіковська М.П, та ін., 2020)

<b>Ознака</b>	<b>Алергія</b>	<b>Неалергія</b>
Наявність імунної фази реакції	так	ні
Обтяжена спадковість	так	ні
Розвиток реакції після першого контакту з алергеном	немає	є
Розвиток реакції після повторного контакту з алергеном	завжди є	не постійна
Термін розвитку реакції	від кількох хвилин до 24 годин	від кількох хвилин до кількох днів
Залежність від дії причинного алергену	є	відсутня
Доза алергену, який викликає реакцію	мінімальна	висока
Залежність між дозою алергену та силою реакції	немає	є
Моно- чи поліалергія	частіше моноалергія	частіше поліалергія
Шкірні проби з алергеном	позитивні	в межах норми
Рівень загального IgE	підвищений	в межах норми
Еозинофілія	є	немає
Ефективність терапії	ефективне специфічне лікування	ефективне неспецифічне лікування ШКК, печінки, дисбіозів тощо, антигістамінні і мембранстабілізуючі препарати.
Ефект елімінації	є	немає

**Таблиця 3.**

**Лікування алергічних хвороб включає:** освіту та навчання хворих; елімінаційну терапію; алерговакцинацію (специфічну імунотерапію алергенами – АСИТ); фармакотерапію. **Освіта та навчання хворих** здійснюється з висвітленням наступних питань: елімінаційні заходи, особливості поведінки при проведенні специфічної імунотерапії, суть фармакотерапії, вміння контролювати функцію зовнішнього дихання, основні алергени регіону, календар їх пилкування, строки спороутворення грибів, наявність екологічно небезпечних підприємств тощо. **Елімінаційні заходи** – скеровані на зменшення контакту хворого з побутовими, харчовими, пилковими та іншими алергенами

**Алерговакцинація (АСИТ)** – це введення в організм хворого причинного алергену в дозах, які постійно збільшуються, починаючи з субпорогової. *Метою лікування є зниження чутливості хворого до природньої експозиції причинного алергену (специфічна гіпосенсибілізація), що сприяє розвитку тривалої ремісії, зменшенню випадків розвитку важких форм та прогресування алергічних хвороб, зменшенню потреби в фармакотерапії тощо.* *Механізм дії АСИТ* - введення причинного алергену сприяє утворенню блокуючих антитіл класу IgG і активації Т-хелперів 1 типу, які є антагоністами Т-хелперів 2 типу, що призводить до зниження синтезу IgE ІЛ-4, медіаторів алергії, збільшення продукції ІЛ-12 тощо. *Алергенні вакцини* – очищені водно-солеві екстракти алергенів або виділені з них окремі алергени-компоненти. *Покази до АСИТ* : IgE-опосередкованих характер хвороби, яка має тривалий клінічно виражений перебіг з неможливою елімінацією чітко встановленого причинного алергену. СИТ проводиться під наглядом лікаря-алерголога паралельно з базовою і симптоматичною терапією. Після введення алергену хворий спостерігається протягом 40 хвилин. Доведений позитивний ефект АСИТ при: полінозі, атопічній бронхіальній астмі, алергічному риніті, інсектній алергії. *Способи застосування АСИТ* - в залежності від введення: парентеральні (підшкірний, внутрішньошкірний, аплікаційний, метод шкірних квадратів); неінвизійні (оральний, сублінгвальний, інтраназальний, кон'юнктивальний, інгаляційний), - в залежності від тривалості курсу: цілорічна, сезонна.

**Фармакотерапія алергічних хвороб включає:** 1) протизапальні засоби (глюкокортикостероїди, кромони); 2) антимедіаторні засоби (антигістамінні, антилейкотрієнові); 3) симптоматичні засоби (деконгестанти, бронхолітики, відхаркуючі). Новим напрямком у лікуванні алергічних хвороб є *засоби біологічної терапії - моноклональні антитіла*, скеровані проти глікопротеїнових рецепторів на мембранах лімфоцитів (CD20 на В-лімфоцитах, CD58 на Т-лімфоцитах, CD11a на антигенпрезентуючих клітинах); IL-5 та TNF- $\alpha$ ; IgE.

Найчастіше призначають омалізумаб (ксолар) – рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла проти IgE. Його основа – IgG людини, які містять 5% мишачих антитіл. Ці моноклональні антитіла зв'язують циркулюючі IgE-антитіла незалежно від їх специфічності, але не зв'язують фіксованих на тучних клітинах та базофілах IgE. Загалом на сьогоднішній день сформувався нова концепція застосування імунomodуляторів в алергологічній практиці. Вона в основному скерована на молекулярні механізми розвитку алергопатології і повинна закінчуватися довготривалою ремісією без побічних ефектів. Мішенями дії імунomodуляторів є: 1) антигенна презентація, костимуляція; 2) Т- клітинна

активація, експансія: 3) рух/переміщення клітин (адгезивні молекули); 4) ефекторні молекули (цитокіни).

Що стосується лікування неалергічних реакцій, то це повністю залежить від природи основного захворювання, яке створило підґрунтя для цих реакцій.

**Контрольні питання:**

1. Поясніть, що таке імунологічна стадія алергічної реакції
2. Перелічіть, які Ви знаєте диференційно-діагностичні критерії алергічних та неалергічних реакцій
3. Чи знаєте Ви інші (крім медикаментів) фактори, провокуючі розвиток неалергічних реакцій.
4. Основні підходи до лікування алергічних та неалергічних реакцій.

**Тема самостійної роботи №23 «Сучасна генно-інженерні технології створення діагностичних тест-систем, вакцин та лікувальних засобів» - 2 год.**

**Навчальна мета заняття:** дати аспірантам сучасні знання про сфери застосування технології генної інженерії у медицині

**Професійно-орієнтована мета заняття:** навчити аспірантів показам до застосування генно-інженерних лікарських препаратів та ДНК-вакцин

Навчальні питання:

1. Що таке генна інженерія.
2. Плазмідні та вірусні вектори для переносу генів – що потрібно знати про ці біологічні об'єкти.
3. Основні технології виготовлення сучасних тест-систем для визначення специфічних антитіл.
4. Доцільність виробництва та застосування ДНК-вакцини у порівнянні з іншими типами вакцин.

Генна інженерія – це спосіб внесення змін в молекулярну взаємодію у клітині й поза нею. За рахунок змін в основних біологічних молекулах ДНК створена можливість вносити зміни- варіанти у живих системах, які не виникають в результаті природної еволюції. Технології одержання рекомбінантних молекул ДНК і клонування (розмноження) генів допомагають розщепити на фрагменти молекулу ДНК, модифікувати її і знову реконструювати в одне ціле. При цьому робиться багато копій цієї молекули. Потім, використовуючи цю рекомбінантну молекулу, можна синтезувати молекули РНК і одержати білок з певними якостями і властивостями. Рекомбінантні молекули ДНК (тобто ті, у яких внесли «правильний» ген чи гени) використовуються для виробництва медичних препаратів, біохімічній промисловості, сільському господарстві. Зокрема добутки генної інженерії використані для створення нових типів вакцин — рекомбінантних і ДНК-вакцин. Технологія конструювання рекомбінантних ДНК є одним з найважливіших досягнень біотехнології.

**Тест-системи на основі генно-інженерних технологій.** Розробка першої української **тест-системи** для лабораторної діагностики коронавірусу SARS-CoV-2 (Кашуба В.І., Мельнічук Н.С., Геращенко Г.В., Марчишак Т.В., Ткачук З.Ю., Тукало М.А.)

Відповідно до доручення Секретаря Ради національної безпеки і оборони України Данілова О.М. від 21.01.2020 року № 173/14-04/2-20, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України (ІМБГ НАН України) залучено до участі в роботі зі створення лабораторного варіанту української тест-системи для діагностики китайського коронавірусу SARS-CoV-2, що викликає захворювання COVID-2019. Набір для виявлення нового коронавірусу SARS-CoV-2 розроблений на основі ампліфікації кДНК вірусу у пробі використанням інтеркалюючого флуоресцентного барвника SYBR Green (EvaGreen). Учасниками групи було підібрано високоспецифічні праймери до N-білка коронавірусу SARS-CoV-2 (рис.1, 2). Є також варіант набору з додатковими праймерами на ділянку РНК, що кодує вірусний S білок. Але у зв'язку з появою мутацій частіше за все у саме у S білку, його використання можливе лише за умови постійного моніторингу мутацій коронавірусу в українській популяції. Тест-система для діагностики коронавірусу SARS-CoV-2 пройшла реєстрацію в Україні у березні 2020 року та являє собою готовий до використання набір для кількісної полімеразної реакції (кПЛІР). В наборі є ПЛІР суміші з інтеркалюючим флуоресцентним барвником SYBR Green (EvaGreen), високоспецифічні праймери до N-білка коронавірусу SARS-CoV-2 та референсного гена бета актину, реагенти для позитивного, негативного і внутрішнього контролів. Розроблена тест-система здатна визначати від 30-100 копій вірусу у пробі. Реєстрація медичного виробу (16.03.2020 р.): «Тест-система для діагностики коронавірусу SARS-Cov-2» Декларація про відповідність № ІМБГ – 001/версія 1 вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* (затверджений Постановою Кабінету міністрів України від 02 жовтня 2013 р. №7754). Строк дії декларації: з 13.03.2020 р. до 15.03.2025 р.

**Ідентифікація пухлино-асоційованих антигенів для новітніх імунохімічних методів діагностики та лікування раку (В. В. Філоненко, д.б.н., професор)** Основою для створення сучасних протипухлинних вакцин та специфічних протипухлинних антитіл є пухлино-асоційовані антигени (ПАА). Застосування технології SEREX (серологічної ідентифікації пухлино-асоційованих антигенів) дозволило ідентифікувати понад 60 пухлино-асоційованих антигенів меланоми, раку кишечника, щитоподібної та молочної залоз. Зазначені антигени в майбутньому можуть бути використаними для створення протипухлинних антитіл людини з наступним застосуванням у клінічній практиці для лікування онкологічних захворювань. Наразі вже отримано цілу низку моноклональних антитіл проти ПАА та сигнальних молекул, що зазнають суттєвих змін у процесі злоякісної трансформації клітини, а саме антитіла проти: S6K1, S6K2, TSC1, TSC2, Ki67, PTEN, mTOR, CK2, FGFR1, FGFR3. Вказані антитіла придатні для детального діагностування та прогнозування перебігу онкологічних захворювань методами імуногістохімічного та серологічного аналізу.

**Широкомасштабний пошук біомаркерів епітеліальних пухлин. Розробка різноманітних діагностичних та прогностичних методів вивчення пухлин (А. В. Риндич, д.б.н., професор, член-кор. НАН України)**

Зміни у рівні позаклітинних ДНК, що циркулюють у сироватці чи плазмі крові, пов'язують із наявністю та розвитком пухлин. Крім того, позаклітинні ДНК містять генетичні та епігенетичні зміни, властиві пухлинним ДНК, тому їх вивчення дозволяє встановити пухлино-специфічні сигнатури, включаючи метилювання генів у сироватці крові пацієнтів. Значимість позаклітинних ДНК як онкомаркерів оцінюється за допомогою порівняння їх концентрації в онкохворих та здорових донорів і визначення гіперметилювання пухлино-асоційованих генів плазми. Також ми проводимо дослідження експресії та функції можливого прогностичного маркера раку молочної залози – інтерсектину 2 (ITSN2). Інтерсектин 2 було запропоновано для діагностичних тестів з метою прогнозування перебігу захворювання після хірургічного втручання з приводу раку молочної залози та хіміотерапії на основі ЦМФ. Ми проводимо аналіз профілів експресії ізоформ ITSN2, які утворюються внаслідок альтернативного сплайсингу, у різних груп пацієнтів, хворих на рак молочної залози, та досліджуємо складну взаємодію адаптерного протеїну ITSN2 з білками-партнерами. Результати, отримані протягом цього проекту, дозволяють поглибити розуміння механізмів розвитку пухлин та сприяють підтвердженню інтерсектину 2 в якості прогностичного маркера раку молочної залози з подальшим використанням у клінічній практиці.

**Ліки на основі генно-інженерних технологій.** Відкриття просторової структури препаратів проти патогенних бактерій (М. А. Тукало, д.б.н., професор, академік НАН України)

Використали відмінності між ферментами людини та прокариотів для розробки специфічних інгібіторів, які можуть слугувати потенційними ліками проти *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis* та *Streptococcus pneumoniae*. Основою стратегії пошуку антибактеріальних сполук є поєднання рентгеноструктурного аналізу білка-мішені, комп'ютерного моделювання взаємодії низькомолекулярних лігандів з цільовим білком та методів синтезу комбінаторної хімії. З використанням технології гнучкого докінгу проведено віртуальний скринінг бібліотеки із 100000 хімічних сполук (відділу медичної хімії), і після *in vitro* та *in vivo* біологічного скринінгу було відібрано декілька інгібіторів лейцил-тРНК синтетази *M. Tuberculosis*, які мають антитуберкульозну активність.

Отримання нового **антиангіогенного цитокіну сендомап** – С-модуля тирозил-тРНК синтетази (О. І. Корнелюк, д.б.н., професор, член-кор. НАН України). Створено та протестовано *in vitro* новий біотехнологічний продукт – цитокін сендомап. Бактеріальна система експресії та очищення цитокіну сендомап дозволяє отримати рекомбінантний білок у препаративних кількостях – близько 10 мг продукту з 1 літру бактеріальної культури. Цитокін сендомап може бути широко використаний як медіатор прокоагулянтної та антиангіогенної дії, індуктор апоптозу та, у перспективі, як можливий протипухлинний препарат у клінічній онкології.

**ДНК-вакцина, зроблена за допомогою генно-інженерних технологій.** Це — генно-інженерна конструкція, яка після введення в клітину забезпечує продукування білків патогенів або пухлинних антигенів та викликає імунну реакцію. Введення ДНК-вакцин в організм називають генетичною імунізацією. ДНК-вакцинація має низку переваг у порівнянні зі звичайними вакцинами. Зокрема показано, що такі вакцини забезпечують не

лише вироблення антитіл (гуморальний імунітет), а й специфічну цитотоксичну відповідь (клітинний імунітет), що раніше було досяжним лише з допомогою живих вакцин. Сьогодні ДНК-вакцини не застосовують для лікування людини, проте прогнозується, що генетична імунізація допоможе подолати цілий ряд захворювань. Ідея використовувати фрагменти ДНК для вакцинації з'явилася у 50-60-ті роки. Після серії дослідів було з'ясовано, що генетична інформація ДНК зберігає здатність транскрибуватись і транслюватись після перенесення в іншу клітину. Виявили, що введення тваринам геному вірусу поліомієліту стимулює вироблення антитіл. Пізніше активацію гуморального імунітету введенням молекул ДНК, отриманих з неінфекційних агентів. Починаючи з 90-х років наукові лабораторії почали все активніше досліджувати імуностимулюючі властивості ДНК. У 1992 році Танг разом з колегами показав, що ген гормону росту людини, вбудований в плазмиду, стабільно експресується в організмі миші, а синтезований гормон розпізнається імунною системою як антиген і стимулює вироблення антитіл. Процес введення плазмідної ДНК для стимуляції гуморального імунітету був названий Тангом «генетична імунізація».

**Структура ДНК вакцини, створеної на основі плазмідного вектора.** За структурою ДНК-вакцина — це вбудована у вектор нуклеотидна послідовність, що кодує певний антиген чи антигени. Вектором в генній інженерії називають молекулу нуклеїнової кислоти, яка слугує для доставки генетичного матеріалу до клітини та забезпечує його реплікацію чи експресію. Раніше для транспортування генів в клітину застосовували вектори на основі вірусів: модифікованого (ослабленого) вірусу натуральної віспи, аденовірусів та ретровірусів. Вірусні вектори є достатньо ефективними, проте мають значну ймовірність розвитку побічних ефектів, пов'язану з відносно високою імуногенністю самого вектора. Тому на сьогодні як вектор частіше використовують бактеріальну плазмиду — невелику стабільну кільцеву молекулу ДНК, здатну до автономної реплікації. Сама по собі плазміда не викликає потрібної специфічної імунної відповіді, для цього в неї вшивають гени імуногенних білків. Також ДНК-вакцина повинна містити регуляторні послідовності, необхідні для експресії генів в клітинах еукаріот. Готову ДНК-конструкцію доставляють в бактеріальну клітину, де нарощується кількість її копій. Після цього проводять виділення й очищення плазмід, які несуть потрібну вставку. Важливим етапом створення ДНК-вакцин є дизайн (конструювання) вектора. Обов'язковими структурами плазмідного вектора є сайти рестрикції, селективний маркер та точка початку реплікації ДНК-вакцини в бактеріальній клітині. Щоби здійснювався синтез антигену, ДНК-вакцина повинна містити промотор і сигнал поліаденілювання. Промотор є важливим фактором ефективності вакцини, оскільки визначає силу імунної відповіді: чим більша експресія гену, що кодує вірусний чи пухлинний антиген, тим сильніша імунна відповідь. Найчастіше використовують промотор вірусу SV40 або цитомегаловірусу (CMV). Для стабілізації мРНК-транскриптів в плазмиду вбудовують сигнал поліаденілювання, частіше за все, отриманий з гену гормону росту бика (*BGH*) або вірусу SV40. Як селективні маркери вибирають бактеріальні гени стійкості до антибіотиків, часто це ген стійкості до канаміцину. При конструюванні ДНК-вакцин найбільш популярною є точка початку реплікації *Escherichia coli*<sup>[13]</sup>. Готову вакцину потрібно доставити в організм людини чи тварини, де її місце призначення — антиген-презентуючі клітини (АПК) — макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити. Тут буде відбуватись синтез і посттрансляційна модифікація антигену, після чого він буде вбудований в мембрану клітини, щоб привернути увагу імунної системи. Основа проблема



полягає в доставці достатньої кількості плазмід в АПК. Методи доставки генетичного матеріалу в клітинну поділяють зазвичай на 2 групи: вірусні і невірусні. Для перенесення генів, яких немає в клітині господаря, але які мають змінити її функцію, використовують переносники (вектори) — плазмідні або вірусні. Плазмідні (епісоми) — це малі дуже низькоорганізовані живі істоти, які фактично є невеликими кільцевими молекулами ДНК, оточеними оболонкою (навіть не мембраною!). Хоч і примітивні, але здатні до стабільного існування і реплікації. Плазмідні можуть проникати у хромосоми клітини-господаря. За рахунок реплікації кількість копій плазмід регулярно збільшується і вони рівномірно розподіляються між потомством клітини, яка ділиться. Якщо у якості вектора використовують вірус, ситуація є складнішою. Віруси є досконалішими біологічними об'єктами, мають трьохшарову мембрану, але їх називають «часткою» а не клітиною, бо вони не мають сформованого ядра, тільки згусток ДНК або РНК всередині. Зробити так, щоби вірус переніс потрібний ген у ядро клітини-господаря, але сам не почав у цій клітині розмножуватися - велике досягнення молекулярних біологів!

Контрольні питання:

1. Основи знань про технологію генної інженерії.
2. Виготовлення тест-систем з використанням технології генної інженерії.
3. Виготовлення лікарських препаратів з використанням технології генної інженерії.
4. ДНК вакцина, створена на основі плазмідного вектора.

### **Використана література:**

**Основна: підручники, посібники:**

1. Чернишова Л.І., Волоха А.П., Костюченко Л.В. та ін. «Дитяча імунологія». – Київ: Медицина. -2013.-719с.
2. Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів (частина друга) під ред. проф. Чоп'як В.В. / Львів.- Видавництво ЛНМУ ім. Данила Галицького.-2015.-622 с.
3. В.В.Чоп'як, Г.О.Потьомкіна «Специфічна імунопрофілактика сьогодні і завтра». – Львів:В-во ДНМУ імені Данила Галицького. – 2011. – 90 с.
4. Чоп'як В.В., Г.О.Потьомкіна, А.М.Гаврилюк, Х.О.Ліщук-Якимович, О.С.Толох, Р.Р.Головин. Клінічна імунологія та алергологія (посібник для практичних занять). – К.: ВСВ «Медицина».- 2017. – 223 с.
5. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Ломіковська М.П, Зубченко С.О. Медикаментозна алергія: імунопатогенез, клініка, діагностика, лікування, профілактика. – Львів: «НеоДрук», - 2020.-106 с.
6. Чоп'як В.В., Гаврилюк А.М., Толстяк Я. Ф., Кріль І.Й. «Сучасна трансплантологія: імунодіагностика та імунотерапія». –Львів: «НеоДрук», - 2020.-121 с.
7. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О.Гаврилюк А.М., Толстяк Я. Ф., Зубченко С.О. «Сучасні проблеми клінічної імунології та алергології в терапевтичній практиці». – Львів: «НеоДрук», - 2020.- 219 с.
8. Забриски Д.Б., Ингл М.А., Вилларрил Г. Клиническая иммунология сердца. М: Медицина, 1094. – 279 с.

**Додаткова: підручники, посібники**

1. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. Immunologia / Warszawa:Wydawnictwo naukowe PWN.-2014.-511 s.

2. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. Immunologia /Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN.- 2017.- 497 s.
3. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shil Pillai / Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system.- 2016. – 319 p.
4. Myosin: biosynthesis, classes and function. Editor: David Broadbent . - 2018 Nova Science Publishers, Inc. , 612 s. <https://www.researchgate.net/publication/325147086>

### Статті:

1. Гаврилюк А.М. із співавт. Імунозалежні причини жіночого непліддя Медицине аспекты здоровья женщины.-2010.-№4(31).- С. 54-62.
2. Грищенко В.И., Грищенко Н.Г., Загребельная И.В., Абузайд С.С., Кузьмина И.Ю., Лупояд В.С. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия// Медицине аспекты здоровья женщины.-2010.-№1(28).- С. 5-13.
3. Гюльмамедова И.Д., Назар О.В., Ильин И.Е., Бойкова И.Н., Гюльмамедова Е.А. Роль иммунологического фактора у женщин с неэффективными циклами IVF-ET в анамнезе// Медицине аспекты здоровья женщины.-2010.-№9-10(38-39).- С. 10-13.
4. Seidel M., Borczynska A., Rozwadowska N., Kurpisz M. Cell-Based Therapy for Heart Failure: Skeletal Myoblasts. Cell Transplantation. Vol. 18, pp.695-707, 2009
5. Kurpisz M. Preclinical and Clinical Studies on Application of Human Myoblasts in Regeneration of the Postinfarction Heart. Transplantation Proceedings, Vol. 42, pp. 3323-3327, 2010
6. Rozwadowska N., Kurpisz M. Genetic Modification of Stem Cells in Ex Vivo Gene Therapy. In: Advances in Genetics Research (Editor Kevin V. Urbano) Vol. 8, pp.1-20, 2012
7. Althaf M, Kosi M, Jim J, Sharma A, Halawa A Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review World J Transplant 2017 December 24; 7(6): 339-348
8. Chowdhry M., R. Makroo R., Thakur Y., et al. The good, the bad, and the ugly of luminex donor-specific crossmatch HLA. 2018 Jun;91(6):501-506. doi: 10.1111/tan.13239
9. Urinary cell levels of mRNA for OX40, OX40L, PD-1, PD-L1, or PD-L2 and acute rejection of human renal allografts. Transplantation /Afaneh C, Muthukumar T, Lubetzky M et al // . - 2017. - 90(12):1381–1387.

### Методична

1. Методична розробка циклу спеціалізації «Клінічна імунологія» (Чоп'як В.В., Федоров Ю.В., Потьомкіна Г.О. та ін., Львів: відділ оперативного друку ЛНМУ імені Данила Галицького, 2013. – 84 с.
2. Методична розробка циклу тематичного удосконалення «Сучасні питання вакцинації» / Чоп'як В.В., Костюченко Л.В., Бойко Я.Є., Гаврилюк А.М., Ліщук-Якимович Х.О., Гаєвська В.Ю., Зубченко С.О., Ломіковська М.П. // Львів, в-во «НеоДрук». – 2018. – 143 с.
3. Методична розробка циклу тематичного удосконалення «Молекулярна імунологія та алергологія» / Чоп'як В.В., Зубченко С.О., Пшенична І.В., Ломіковська М.П. // В-во «НеоДрук», Львів. – 2018. – 134 с.
4. Lasek W. Immunologia (repetitorium)/ Warszawa:Wydawnictwo naukowe PWN.-2014.-193 s.



