

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №3 фтизіатрією
“ ” 20__
р.
Протокол № від
Завідувач кафедри
Доцент _____ к.мед.н. Борзих
О.А.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТА ПІДГОТОВКИ ДО
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль 4	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовний модуль	Клінічна імунологія та алергологія
Тема заняття №5	Набуті імунодефіцитні захворювання. СНІД, імпнопатогенез, імунодіagnostика, імунокорекція
Курс	П'ятий
Години	2

Методичні рекомендації до практичного заняття для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті підготувала: асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Білько В.В.

Методичні рекомендації перезатверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією _____

1. Актуальність теми.

Здатність імунної системи організму протистояти різним інфекційним чинникам (бактерії, віруси, грибки) є невід'ємною частиною процесу виживання людини. Здатність організму людини протидіяти різним мікроорганізмам обумовлена двома механізмами: неспецифічною протиінфекційною резистентністю, яка направлена на безліч інфекційних агентів, і розвитком специфічного набутого імунітету до конкретних мікроорганізмів. Набута резистентність популяції виникає через адаптивний імунітет у більшості частини населення після вакцинації або перенесеної інфекції. Сприйнятливість для всіх інфекцій є індивідуальною і завжди обумовлена недостатністю імунітету до інфекту. Якщо є резистентність – імунітет, то не виникають навіть особливо небезпечні інфекції. Умовно-патогенні бактерії і грибки індукують інфекційний процес в організмі з нормальними захисними механізмами лише тоді, коли співвідношення інфікуючої дози на одиницю захисного чинника, наприклад, на один фагоцит, перевищуватиме якийсь критичний рівень, тобто при відносному імунодефіциті. У такій ситуації фагоцит не в змозі поглинути і перетравити дане число мікробів. Зазвичай інфекції, що реалізуються умовно-патогенними мікробами, виникають у людей з дефіцитами у системі імунітету, і для цього достатньо невеликої дози мікроорганізмів, котрі не інфікують людей з нормальною системою імунітету, – тобто йдеться про абсолютний імунодефіцит. У зв'язку з цим з'ясування причин ослаблення імунологічного захисту організму, імунологічна характеристика станів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді, і розробка методів їх імунологічної корекції є важливим завданням діагностики і лікування вторинних імунодефіцитів.

Загальна мета: навчитися діагностувати, розуміти причини виникнення і механізми розвитку, методи імунологічної діагностики і імунотерапії вторинних імунодефіцитів.

Конкретні цілі:

1. Визначення, причини, механізми розвитку, діагностика вторинних імунодефіцитів.
2. Скласти програму обстеження хворого.
3. Знайомство з класифікацією вторинних імунодефіцитів.

4. Визначити тяжкість клінічних проявів і навчитися диференціювати симптоматику того або іншого вторинного імунодефіциту.
5. Поставити діагноз і визначити ускладнення первинних імунодефіцитів.
6. Характеристика основних видів вторинних імунодефіцитів.
7. Роль вторинних імунодефіцитів у патогенезі різних захворювань.

Теоретичні питання до практичного заняття:

1. Набуті (вторинні) імунодефіцити.
2. Причини розвитку вторинних імунодефіцитів.
3. Форми, види вторинних імунодефіцитів.
4. Класифікація вторинних імунодефіцитів за клінічною формою.
5. Ступені імунної недостатності, класифікація за функціональною недостатністю.
6. Діагностика вторинних імунодефіцитів.
7. Клініко-імунологічна характеристика вторинних імунодефіцитів.
8. ВІЛ-інфекція: імунопатогенез, імунодіагностика, імунокорекція.

Орієнтовна основа дії

Набуті (вторинні) імунодефіцити

Придбаний (вторинний) імунодефіцит – це порушення імунної системи, що розвиваються у постнеонатальному періоді або у дорослих і не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном «вторинний «імунодефіцит» слід розуміти порушення імунітету, що виникають у результаті соматичних та інших хвороб, а також інших чинників, і мають клінічні прояви (Міжнародна класифікація хвороб, X перегляд).

Придбаний (вторинний) імунодефіцит – це клініко-імунологічний синдром: а) що розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи; б) що характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників імунного статусу; в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, автоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття придбаного (вторинного) імунодефіциту виходять наступні його особливості.

1. Порушення у системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я які у клінічному, так і в імуно-лабораторному відношенні. Це можна з'ясувати шляхом бесіди з хворим.

2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухомі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати й «підстраховувати» одне одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі повинні носити не тільки кількісний характер. Слід оцінювати також функцію тих або інших клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості, наприклад НК-клітин, компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції – це безумовно найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.

4. Порушення у системі імунітету можуть зачіпати показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто вродженого (природного) імунітету.

Причини розвитку вторинних імунодефіцитів

I. Інфекційні

1. Вірусні інфекції:

а) гострі – кір, краснуха, грип, вірусна паротитна хвороба (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатити, герпес та ін.;

б) персистуючі – хронічний гепатит В, підгострий склерозуючий паненцефаліт, СНІД та ін.;

в) уроджені – цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).

2. Бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококова, менінгококова, туберкульоз та ін.

3. Протозойні інвазії і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінільоз, аскаридоз та ін.).

II. Аліментарні (порушення харчування)

1. Білково-енергетична недостатність.

2. Дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів – ретинолу (A), аскорбінової кислоти (C), альфа-токоферолу (E), фолієвої кислоти.

3. Виснаження, кахексія, втрата білка через кишечник, нирки.

4. Вроджені порушення метаболізму.

5. Зайве харчування, ожиріння.

6. Синдром порушення всмоктування у кишечнику.

III. Метаболічні

1. Хронічна ниркова недостатність, уремія, нефротичний синдром.

2. Хронічні захворювання печінки.

3. Цукровий діабет.

4. Гіперкатаболізм імуноглобулінів.

IV. Стани, що призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімforeя, опіки, нефрит).

V. Злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.

VI. Автоімунні захворювання. VII. Екзогенні й ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).

VIII. Імунодефіцит після різних впливів

1. Фізичних (іонізуюче випромінювання, ЗВЧ та ін.).

2. Хімічних (імуносупресори, цитостатики, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди та ін.).

3. Несприятливі екологічні чинники.

4. Імунодепресивні заходи лікування: лікувальні препарати (імунодепресанти, глюкокортикостероїди, цитостатики, антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).

4. Професійні шкідливості, у тому числі рентгенологічне випромінювання, радіоактивний вплив, біологічно активні та хімічно агресивні речовини.

5. Різні види стресу (емоційний, психічні травми, фізичний, спортивні перевантаження та ін.).

ІХ. Різні важкі захворювання, хірургічне втручання, наркоз, опіки. Х. Порушення нейрогормональної регуляції. ХІ. Вікові фактори: ранній дитячий вік, старечий вік, вагітність.

Серед вторинних імунодефіцитів виділені **три форми**:

- набута;
- індукована;
- спонтанна (код МКХ-10 D.84.9).

Набута форма вторинного імунодефіциту є синдром набутого імунодефіциту (СНІД), що розвивається у результаті ураження імунної системи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Індукована форма (код МКХ-10 D.84.8) вторинного імунодефіциту виникає у результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а також порушення імунітету, що розвиваються повторно по відношенню до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, **нирок, злоякісні новоутворення**).

Спонтанна форма (код МКХ-10 D.84.9) вторинного імунодефіциту характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона виявляється у вигляді хронічних, часто рецидивуючих інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, додаткових пазух носа, уrogenітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовно-патогенними) мікроорганізмами. Тому хронічні, часто рецидивуючі, уповільнені, такі, що важко піддаються лікуванню традиційними засобами, запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунодефіциту.

Види вторинних імунодефіцитів (залежно від етіологічного чинника):

- уточнений (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, з вказівкою конкретного діагнозу – захворювання, яке його викликало) (код МКХ-10 D.84.8);

- неуточнений (криптогенний, або есенціальний, або ідіопатичний, або спонтанний – виставляється за відсутності будь-якого етіологічного чинника) (код МКХ-10 D.84.9).

Види уточнених імунодефіцитів.

Інфекційний імунодефіцит формується у результаті дії інфекційного збудника, у т. ч. умовно-патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибовий, гельмінтний).

Токсичний імунодефіцит розвивається за умов тривалого впливу екзо- та ендотоксинів, ксенобіотиків тощо (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендегенний, опіковий тощо).

Метаболічний імунодефіцит розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, у т.ч. порушення кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування тощо).

Фізичний імунодефіцит розвивається у результаті тривалої дії на організм людини іонізуючого та ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо.

Психогенний імунодефіцит розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перевантаження, стресів, захворювань ЦНС тощо.

Посттравматичний імунодефіцит (у т.ч. операційний) розвивається за умов важких обширних травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрат, лімфореї тощо.

Класифікація вторинних імунодефіцитів за клінічною формою

Автоіммунна форма характеризується відповідними клінічними та лабораторними даними (гіпергаммаглобулінемія, підвищений рівень ЦІК тощо).

Алергічна форма (у т.ч. ІgЕ-залежний, реакіновий) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри та слизових оболонок, у першу чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) та лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень ІgЕ тощо).

Імуно-проліферативна форма характеризується формуванням пухлин у різних органах та системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдномоноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдаликів, аденоїдів, тимусу, пейєрових бляшок тощо.

Паранеопластична форма характеризується порушенням функціонування імунної системи в онкологічних хворих внаслідок дії пухлини на організм та ураження імунної системи після використання протибластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення тощо).

Нейрогенна форма (синдром хронічної втоми, нейроімуноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах тощо).

Змішана форма – характеризується наявністю у хворого двох чи більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням автоімунної).

Варіанти перебігу вторинних імунодефіцитів

Гострий – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються та зберігаються протягом 1 місяця.

Підгострий – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються та зберігаються протягом 3 місяців.

Хронічний – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються та зберігаються протягом 6 місяців.

Рецидивуючий – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту повторно формуються раніше, ніж через 6 місяців після успішно проведеного лікування.

Ступені імунної недостатності (в залежності від абсолютної кількості лімфоцитів; норма абсолютної кількості лімфоцитів – $1,4-3,2 \times 10^9$ /л).

1-й ступінь імунної недостатності – мінімальний (ІН-1) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,4-1,2 \times 10^9$ /л; лабораторні показники знижені на 15-30% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може не проявлятися (компенсована форма).

2-й ступінь імунної недостатності – середній (ІН-2) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,1-0,9 \times 10^9$ /л; лабораторні показники знижені на 35-55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит

може проявлятися одним чи комбінацією кількох клінічних синдромів, підгострим чи хронічним варіантом перебігу.

3-й ступінь імунної недостатності – високий (ІН-3) – абсолютна кількість лімфоцитів становить менше $0,9 \times 10^9$ /л; лабораторні показники знижені більш ніж на 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами.

Класифікація вторинних імунодефіцитів за функціональною недостатністю

ФН І – хворий зберігає працездатність, потребує амбулаторного лікування без видачі листка непрацездатності.

ФН ІІ – хворий тимчасово втрачає працездатність або його працездатність обмежена, потребує амбулаторного лікування з видачею листка непрацездатності.

ФН ІІІ – хворий втрачає працездатність тимчасово або має стійку втрату працездатності, потребує стаціонарного лікування та/або експертизи працездатності.

Діагностика вторинних імунодефіцитів

Першим етапом діагностики є збір анамнезу і з'ясування скарг хворого, які, залежно від виду імунопатології, можуть істотно розрізнятися. При наявності вторинного імунодефіциту в анамнезі зазвичай виявляються рецидивуючі інфекції, характер і локалізація яких може указувати на вид імунодефіциту. Алергічний процес має свої особливості, і вже тільки на підставі анамнезу можна іноді встановити правильний діагноз. Характерні риси має анамнез при автоімунних захворюваннях, що дозволяє відрізнити їх від інших видів патології. Лімфопроліферативні і онкологічні процеси також мають властиві їм ознаки.

Наступним етапом є проведення імунологічних досліджень, що дозволяють оцінити імунний статус хворого з передбачуваним імунодефіцитом.

«Імунний статус» – це стан системи імунітету здорового або хворого у певний момент часу за конкретних умов навколишнього середовища.

Імунологічний, або імунний статус (ІС), характеризується комплексом інформативних показників, що відображають стан різних ланок системи імунітету в момент дослідження при конкретному процесі або захворюванні.

Оцінка імунного статусу – це процес отримання комплексу неспецифічних і специфічних кількісних і функціональних показників, що відображають стан системи імунітету. Відображаючи форму і варіант захворювання, показники ІС служать основою для створення імунологічного «образу» хвороби, тобто її імунологічної характеристики, виявлення дефектної ланки імунітету.

Імунодіагностика – це застосування сукупності імунологічних методів для виявлення захворювання або визначення збудника хвороби у досліджуваному матеріалі.

Всі методи імунодіагностики діляться на 2 групи:

Загальні неспецифічні методи, що характеризують стан різних ланок системи імунітету: лімфоцитів, гранулоцитів, макрофагів, комплементу. Зазвичай їх застосовують для виявлення дефекту в системі імунітету, тобто при імунодефіцитах.

Специфічні методи, що дозволяють виявити антитіла, імунні Т-лімфоцити, антигени збудника в організмі людини або у зовнішньому середовищі. Ці методи використовують для діагностики інфекцій, алергії, автоімунних захворювань.

Стандарт діагностики при вторинних імунодефіцитних станах представлений наступними дослідженнями.

1. Обов'язкове лабораторне обстеження:

а) дослідження імунного статусу (визначення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, рівня імуноглобулінів А, М, G, фагоцитозу);

б) контроль виявлених порушень після курсу проведеної терапії.

2. Додаткові методи дослідження: спеціальні імунологічні дослідження залежно від клінічних проявів і дефектів, що виявляються, при первинній оцінці імунного статусу, такі як дослідження функціональної активності класів і субкласів лімфоцитів, гемолітичної активності системи комплементу, неспецифічних гострофазових показників, інтерферонового статусу, імунного контролю умовнопатогенних інфекцій та ін.

3. Інструментальна діагностика.

4. Консультації фахівців.

Основні ознаки вторинних імунодефіцитів:

- відсутність зв'язку із спадковістю і генетичною обумовленістю;
- виникнення на фоні нормальної реактивності у зв'язку із захворюванням, дією несприятливих фізичних і біологічних чинників, способів або засобів лікування;
- збереження дефіциту при лікуванні основного захворювання і усуненні чинників, що індукують його;
- відсутність або тривала сповільнена нормалізація імунного статусу.

Клініко-імунологічна характеристика вторинних імунодефіцитів

Переважаючі Т-клітинні імунодефіцити

1. Т-лімфоцитопенічний синдром

Паракортикальні зони лімфовузлів запусівають, лімфоїдна тканина атрофується. Знижена кількість Т-лімфоцитів на 15% і більше. Діагноз встановлюється при повторному підтвердженні на фоні ремісії основного захворювання.

Варіанти: автоімунний (з наявністю анти-Т-клітинних антитіл), стресовий, токсичний (лікарський), вірусний, дисметаболічний, при саркоїдозі, лімфограгулематозі, Т-лейкозі та ін.

Клінічна картина: рецидивуючі вірусні інфекції з тривалим перебігом у поєднанні з бактеріальними інфекціями.

2. Синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу

Імунний статус: відношення Th-CD4/Ts-CD8 менше 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений вторинний імунодефіцит). Діагноз встановлюється при виявленні і підтвердженні цих порушень у період ремісії основного захворювання. Клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

3. Синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу з підвищеною цитотоксичною реактивністю

Імунний статус: відносний лімфоцитоз. Імунорегуляторний індекс ThCD4/Ts-CD8 менше 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений вторинний імунодефіцит). Різко підвищені рівні NK-клітин (CD16), IgM, IgG, збільшений НСТ-тест. Є ознаки розвитку цитотоксичної реакції на фоні внутрішньоклітинної інфекції, наприклад герпес-вірусна, цитомегаловірусна інфекції. Клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

4. Синдром дефіциту лімфокінів та їх рецепторів

Встановлюється при неодноразовому підтвердженні.

Переважаю V-клітинні імунодефіцити.

5. Пангіпогаммаглобулінемія

Гіпоплазія лімфоїдних фолікулів, атрофічні лімфовузли. Імунний статус: зменшення концентрації гаммаглобулінів у сироватці крові, зниження рівня природних антитіл, зменшення у крові та інших біологічних рідинах (слина, секрет) IgA, M, G при нормальному або помірно зниженому рівні і функціональній активності Т-лімфоцитів. Клінічна картина: переважають рецидивуючі бактерійні інфекції дихальних шляхів, легень, сепсис.

6. Дисімуноглобулінемія

Імунний статус: зміна співвідношення між імуноглобулінами при обов'язковому зниженні концентрації одного з них на фоні нормального і підвищеного рівня інших.

7. Синдром дефіциту антитіл

Імунний статус: відсутність антитіл проти виявлених збудників інфекцій (наприклад, до стафілококу, стрептококу). Клінічна картина: рецидивуючі інфекції.

8. Дефіцит секреторного IgA Імунний статус: у слині, трахеобронхіальному, кишковому й інших секретах відсутній (понижений) рівень секреторного IgA. Клінічна картина: хронічні

бронхіти, запалення слизової оболонки ротової порожнини (парадонтози), хронічні тонзиліти, отити та ін.

9. Вторинний імунодефіцит при В-клітинних пухлинах (плазмоцитома Вальденстрема, лімфоми, В-клітинний лейкоз)

10. Вторинний імунодефіцит з явищами дисімуноглобулінемії і автоімунним компонентом. Імунний статус: характерні нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення рівня плазмочитів, В-лімфоцитів, збільшення Th2 (CD4+), CD8+, рівня IgM, ЦІК, комплементу, ШОЕ, СРБ і підвищення (рідше зниження) активності фагоцитів. Дефіцити макрофагів і гранулоцитів.

11. Синдром гіперактивації макрофагів-моноцитів

Імунний статус: моноцитоз, збільшення ІЛ-1 у біологічних рідинах. Клінічна картина: лихоманковий синдром, артрити і запалення різної локалізації.

12. Пангранулоцитопенія, дефіцит гранулоцитів

Імунний статус: агранулоцитоз і нейтрофілопенія. Варіанти – автоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний. Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання, виразка слизових оболонок.

ВІЛ-інфекція – хвороба, що викликається ретровірусом, уражує клітини імунної, нервової та інших систем і органів людини. Для неї характерний тривалий хронічний прогресуючий перебіг, що завершується розвитком СНІДу і супроводжуваних його опортуністичних захворювань.

Етіологія. ВІЛ відноситься до підродини лентивірусів сімейства ретровірусів. Відомі два типи вірусу: ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Обидва типи вірусу мають схожу структуру. В той же час вони мають відмінності – по молекулярній масі білків і деяким додатковим генам.

Імунопатогенез. Дендритні клітини (клітини Лангерганса, спеціалізовані клітини шкіри і слизових оболонок) одними з перших стикаються з ВІЛ у слизових оболонках і, згідно своєму призначенню, захоплюють, переробляють і переносять його на свою поверхню.

Після цього вони мігрують у лімфоїдну тканину, де представляють антиген Т-лімфоцитам, внаслідок чого відбувається активація останніх. Оболонковий білок gp120 ВІЛ-1 зв'язується з CD4, а також хемокіновими рецепторами, і починається складний біологічний процес взаємодії вірусу з клітиною, що закінчується синтезом нового покоління віріонів.

CD4-зв'язуюча ділянка оболонкового білка gp120 з'єднується з CD4-рецептором клітини-мішені. Цей крок негайно призводить до конформаційних змін, а окремі ділянки білків міняють своє розташування одна відносно іншої. У результаті відкривається і стає доступна для взаємодії друга ділянка gp120, призначена для пов'язання з корецептором CCR5.

На наступному етапі відбувається взаємодія CCR5 з CCR5-зв'язуючою ділянкою gp120. Після завершення цього процесу починаються конформаційні зміни gp41. Після злиття вірусної мембрани втрачає білки gp41 і gp120. РНК вірусу в оточенні нуклеокапсидних і капсидних білків потрапляє в клітину, і віріон «приступає» до процесу «роздягання». У результаті ослаблення міжмолекулярних зв'язків оболонки вірусу руйнуються. Під дією ферменту MAP-кінази відбувається фосфорилювання матричного білка.

Після «роздягання» вміст капсиду, і перш за все РНК, поступає в цитоплазму клітини, і починається зворотна транскрипція вірусної РНК за участю ферменту зворотної транскриптази. У цитоплазмі інформація з вірусної РНК за допомогою зворотної транскриптази (ревертази) переписується на ДНК.

Відмінністю ВІЛ-1 є його здатність транспортувати свою ДНК через інтактну ядерну мембрану. Це дозволяє вірусу заражати клітини, що не діляться, макрофаги і мікрогліальні клітини.

На наступному етапі провірусна ДНК вбудовується в хромосомний апарат клітини. Фермент інтегрази на трьох кінцях молекули провіруса видаляє по два нуклеотиди, а також надрізає хромосомну ДНК.

Клітинні ферменти репарації ДНК «прибирають» зайві нуклеотиди на п'яти кінцях провіруса, добудовують «пропущені частки» і за допомогою інтегрази зшивають кінці провірусної і хромосомної ДНК. Після вбудовування провірусна ДНК служить матрицею для транскрипції.

Клітинна імунна відповідь. У залежності від цитокінів, що секретуються, Т-хелпери діляться на два типи. Т-хелпери 1-го типу

виробляють в основному інтерлейкін-2 (IL-2) й інтерферон-α. Ці цитокіни підтримують ефекторні функції імунної системи (цитотоксичних Т-лімфоцитів, NK-лімфоцитів, макрофагів).

Т-хелпери 2-го типу виробляють переважно IL-4, IL-5, IL-6 і IL-10, які активують гуморальну відповідь.

Т-лімфоцити втрачають здатність продукувати Т-клітинний ростовий чинник – IL-2, внаслідок цього порушується диференціювання Т-клітин у різні функціональні субпопуляції – CD4 і CD8, а також активність NK-клітин.

IL-6 грає головну роль у термінальному В-клітинному диференціюванні в імуноглобулін-секретуючі клітини. Оболонковий білок вірусу діє безпосередньо на CD4 клони Т-клітин, індукуючи синтез IL-6 і збільшуючи його продукцію. Зменшення субпопуляції Т-хелперів 1-го типу супроводжується зниженням вироблення α- і γ-інтерферону. У свою чергу, функціональна активність NK-лімфоцитів знаходиться під безпосереднім впливом таких цитокінів, як IL-2 і інтерферон-γ.

У процесі розвитку ВІЛ-інфекції не тільки уражуються лімфоцити з CD4+-фенотипом, але і порушується функція лімфоцитів з CD8+-фенотипом, тобто Т-супресорів. Білок вірусу p15 надає супресивну дію на продукцію Т-клітинами IL-2 і γ-інтерферону. З IL-2 та іншими цитокінами тісно пов'язана функція цитотоксичних Т-лімфоцитів, відповідальних за протівірусний і протипухлинний захист організму.

Гуморальна імунна відповідь. ВІЛ впливає на функціональну активність В-лімфоцитів, збільшуючи синтез імуноглобулінів і особливо продукцію IgG.

Більшість антитіл, незважаючи на присутність вірусу, є неспецифічними (лише близько 5% від усіх імуноглобулінів – специфічні) і їх виробляється значно більше, ніж нормальними В-клітинами. Така гіперпродукція імуноглобулінів наростає в процесі розвитку інфекції.

Моноцити і макрофаги. Тканинні макрофаги у ВІЛ-інфікованих часто містять вірус, і оскільки вони не гинуть від його дії, вони можуть виступати джерелом даного вірусу в організмі. У макрофагів знижується хемотаксис, продукція активних форм кисню, антибактеріальна токсичність.

Клінічна картина. Наслідком впливу вірусу є наростаюче пригнічення функції імунної системи з подальшим розвитком

опортуністичних інфекцій (вірусної, бактеріальної, грибової, протозойної етіології). У своєму перебігу ВІЛ-інфекція проходить декілька стадій, які мають особливості клінічних проявів і достатньо чіткі лабораторні критерії.

Інкубаційний період може складати від 3 тижнів до 3 місяців, а в деяких випадках від 2 до 5 років і більше з моменту зараження.

Стадія гострого захворювання характеризується розвитком «мононуклеозного» симптомокомплексу. При цьому відмічаються підвищення температури до 38-38,5 °С, явища інтоксикації, фарингіт, лімфаденопатія, збільшення печінки і селезінки, проноси (більше тижня), дрібні не сверблячі висипання на шкірі (що зберігаються від 1-2 тижнів до 1-2 місяців). Можливі менінгіальні явища. У крові реєструється транзиторне зниження рівня CD4+-лімфоцитів і зростання числа CD8+-лімфоцитів. Тривалість цієї стадії складає 2-3 тижні, після чого захворювання переходить в одну з двох інших стадій – безсимптомну інфекцію або персистуючу генералізовану лімфаденопатію (ПГЛА). Можливі рецидиви клінічних проявів гострої стадії.

Стадія безсимптомного носійства реєструється в половини хворих і може розтягуватися на 3-6 років. У цей період хворий скарг не пред'являє, клінічні прояви хвороби відсутні. У крові хворих визначаються антитіла до антигенів ВІЛ. Протягом усього цього часу людина є вірусоносієм і може бути джерелом зараження.

Стадія персистуючої генералізованої лімфаденопатії. У цій стадії захворювання відзначається збільшенням шийних, надключичних, пахових, ліктьових, пахових лімфовузлів. Залози досягають 1-3 см у діаметрі (рідкіше до 4-5 см), частіше м'які, але можуть бути і щільними, болючі при пальпації, рухомі, не спаяні з оточуючими тканинами і між собою.

Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції та СНІДу

Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні маркерів вірусу й специфічних антитіл у біологічних рідинах.

Для постановки діагнозу використовуються наступні методики:

1. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – високочутливий метод виявлення вірусної РНК.

2. Гибридизаційний аналіз (ГА) – пошук певних нуклеїнових кислот і визначення їхньої кількості по зв'язуванню з ДНК-зондом.

3. Реакція імунофлюоресценції (РІФ) – виявлення антигенів у лейкоцитах крові. Метод специфічний, але низькочутливий.

4. Імуноферментний аналіз (ІФА) – високочутливий метод виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці хворого або носія.

5. Імуноблотінг – підтверджувальний тест. Метод виявляє антитіла до одного або декількох оболонкових або серцевинних білків ВІЛ. Результат вважається позитивним, якщо виявлені антитіла до будь-яких двох із трьох основних антигенів ВІЛ – p24, gp 41 і gp 120 (або gp 160).

6. Проточна цитометрія – дозволяє проводити визначення субпопуляцій лімфоцитів і виявляти фенотипічні маркери, що характеризують зміни функціонального стану клітин.

Визначення антитіл до ВІЛ 1-2 в крові. Антитіла до ВІЛ-1 і 2 в сироватці крові в нормі відсутні. Визначення антитіл до ВІЛ є основним методом лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції. У основі методу лежить ІФА (чутливість більше 99,5%, специфічність більше 99,8%). Антитіла до ВІЛ з'являються у 90-95% інфікованих протягом 3 міс. після зараження, у 5-9% – через 6 міс. і 0,5-1% – в пізніші терміни. У стадії СНІДу кількість антитіл може знижуватися аж до повного зникнення. При отриманні позитивної відповіді виявлення антитіл до ВІЛ, щоб уникнути псевдопозитивних результатів, аналіз повинен бути повторений ще 1 або 2 рази, бажано з використанням діагностичному іншої серії. Позитивним результатом вважається той, якщо з двох обидва або з трьох два аналізи виразно виявили антитіла.

Імуноблотінг на антитіла до вірусних білків ВІЛ у сироватці крові. Антитіла до вірусних білків ВІЛ у сироватці крові в нормі відсутні. Метод ІФА за визначенням антитіл до ВІЛ є скринінговим. При отриманні позитивного результату для підтвердження його специфічності використовується метод імуноблотінга Western-blot – зустрічна преципітація в гелі антитіл у сироватці крові хворого з різними вірусними білками, підданими розділенню по молекулярній масі за допомогою електрофорезу і нанесеними на нітроцелюлозу. Визначаються антитіла до вірусних білків gp41, gp120, gp160, p24, p18, p17 та ін. Виявлення антитіл до одного з глікопротеїнів gp41, gp120, gp160 слід вважати позитивним результатом. У разі виявлення антитіл до інших білків вірусу результат вважається сумнівним, і таку людину слід обстежувати ще двічі – через 3 і 6 міс. Відсутність антитіл до специфічних

білків ВІЛ означає, що ІФА дав псевдопозитивний результат. Разом з тим, у практичній роботі при оцінці результатів методу імуноблотінга необхідно керуватися інструкцією, що додається фірмою до використовуваного набору для дослідження.

Антиген p24 у сироватці крові. Антиген p24 у сироватці крові в нормі відсутній. Антигеном p24 є білок стінки нуклеотиду ВІЛ. Стадія первинних проявів після інфікування ВІЛ є наслідком початку реплікативного процесу. Антиген p24 з'являється в крові через 2 тижні після інфікування і може бути виявлений методом ІФА в період від 2 до 8 тижнів. Через 2 міс. від початку інфікування антиген p24 зникає з крові. Надалі в клінічному перебігу ВІЛ-інфекції відмічається другий підйом вмісту в крові білка p24. Він припадає на період формування СНІДу. Існуючі тест-системи ІФА для детекції антигена p24 використовуються для 113 раннього виявлення ВІЛ у донорів крові і дітей, визначення прогнозу перебігу СНІДу і контролю за терапією, що проводиться у цих хворих. Метод ІФА має високу аналітичну чутливість, що дозволяє виявляти антиген p24 при ВІЛ-1 у сироватці крові в концентраціях 5-10 пкг/мл і менше 0,5 нг/мл – при ВІЛ-2, і високу специфічність. Разом з тим слід зазначити, що рівень антигену p24 у крові схильний до індивідуальних варіацій, а це означає, що тільки 20-30% пацієнтів можуть бути виявлені за допомогою даного дослідження в ранній період після інфікування.

Антитіла до антигена p24 класів IgM і IgG з'являються в крові, починаючи з 2-го тижня, досягають піку протягом 2-4 тижнів і тримаються на такому рівні різний час: антитіла класу IgM протягом декількох місяців, зникаючи протягом року після інфікування, а антитіла IgG можуть зберігатися роками.

Завдання для перевірки початкового рівня знань

1. Які фактори можуть бути причиною розвитку вторинного імунодефіциту?

- A. Недостатність харчування.
- B. Важкі інфекційні захворювання.
- C. Тривалі хронічні рецидивуючі інфекції.
- D. Опромінення.
- E. Введення великої кількості кортикостероїдних препаратів.
- F. Введення цитотоксичних агентів.
- G. Жоден з перерахованих факторів.

2. Розвиток вторинного імунодефіциту може бути обумовленим:

- A. Ферментопатіями, у тому числі обумовленими недостатнім надходженням в організм або порушенням зв'язування в організмі іонів заліза.
- B. Імунодепресивною дією вірусів та їх токсинів.
- C. Зниженням функціональної активності макрофагів при хронічних інфекціях.
- D. Ураженням лімфатичних судин у результаті впливу мікробів та їх токсинів.
- E. Появою у плазмі крові факторів, що блокують бласттрансформацію лімфоцитів.
- F. Розвитком лімфопроліферативних захворювань.
- G. Жодна з перерахованих причин не може призвести до розвитку вторинного імунодефіциту.

3. Які клінічні ознаки характерні для хворих з недостатністю Т-клітинного імунітету?

- A. Підвищена чутливість до вірусних інфекцій.
- B. Схильність до новоутворень лімфоїдного або епітеліального походження.

- C. Зміна показників Т-клітинного імунітету.
 - D. Зміна показників гуморального імунітету.
4. З якими патологічними станами і захворюваннями, пов'язаними з імунодепресією, необхідно диференціювати СНІД?
- A. З уродженим імунodefіцитом.
 - B. Із злоякісною пухлиною лімфоретикулярної системи.
 - C. З важкою білково-енергетичною недостатністю.
 - D. З жодним із перерахованих патологічних станів.
5. У чому полягає системна відповідь на інфект при сепсисі?
- A. У неконтрольованому викиді цілого комплексу медіаторів.
 - B. У зменшенні кількості лімфоцитів.
 - C. У викиді цілого комплексу прозапальних та протизапальних цитокінів.
 - D. В інактивації системи комплементу.
 - E. В активації системи макрофагів, лімфоцитів та ендотелію.
6. Які фактори захисту частіше всього можуть бути порушені при вторинному імунodefіциті?
- A. Механічний захист від проникнення інфекційного збудника в організм.
 - B. Гуморальні фактори, які руйнують збудник, що потрапив в організм.
 - C. Фактори фагоцитозу.
 - D. Жоден з перерахованих варіантів.
7. При обстеженні хворих для оцінки імунного статусу необхідно:
- A. Дослідження клітинного імунітету.
 - B. Дослідження гуморального імунітету.
 - C. Дослідження системи комплементу.
 - D. Дослідження всіх параметрів.

8. Імунологічне обстеження хворих здійснюється як:
- A. Одноразове обстеження хворого під час вступу до клініки.
 - B. Двократне обстеження хворого.
 - C. Імунологічний моніторинг за перебігом захворювання.
 - D. Імунологічне обстеження у динаміці при використанні імунотропної терапії.
9. Завдання імунологічного обстеження хворих у клініці:
- A. Імунодіагностика.
 - B. Прогнозування перебігу захворювання.
 - C. Контроль за якістю лікування.
 - D. Призначення імунорегулюючої терапії за показаннями.
10. Які чинники зовнішнього середовища сприяють розвитку вторинних імунодефіцитів:
- A. Тривалі стреси.
 - B. Несприятливі кліматичні чинники.
 - C. Бактерії.
 - D. Віруси.

Вірні відповіді на питання: 1 – ABCDEF; 2 – ABCDEF; 3 – ABC; 4 – ABC; 5 – A; 6 – ABC; 7 – D; 8 – CD; 9 – ABCD; 10 – ABCD.

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