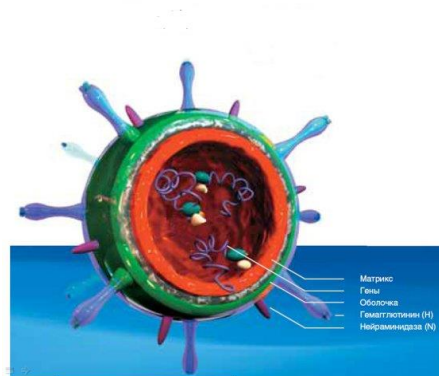
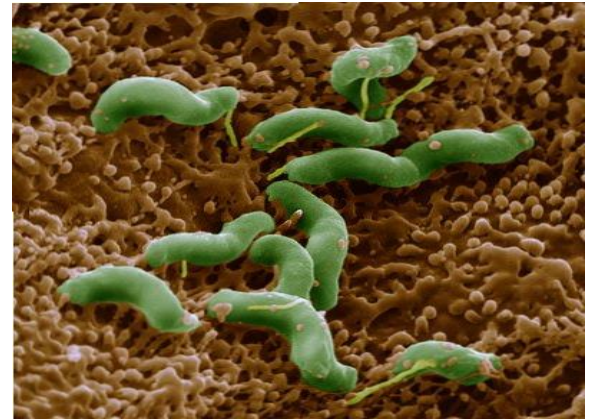
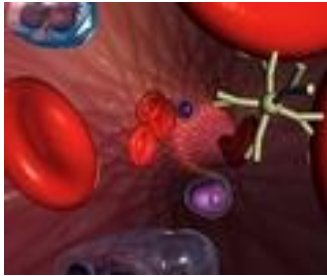


О.О. ХАНЮКОВ, К.Ю. ГАШИНОВА, І.В. ЄВСТІГНЄВ,
Є.М. ДИТЯТКОВСЬКА, Є.Д. ЄГУДІНА, О.І. КРАВЧЕНКО, О.С. ХМЕЛЬ

ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ



НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
ДЛЯ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ ТА САМОСТІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства
охорони здоров'я України»

Кафедра внутрішньої медицини 3
та кафедра професійних хвороб та клінічної імунології

ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

О.О. Ханюков, К.Ю. Гашинова, І.В. Євстігнєєв,
Є.М. Дитятковська, Є.Д. Єгудіна, О.І. Кравченко, О.С. Хмель

навчально-методичний посібник

Дніпро, 2019

Рекомендовано Вченою радою Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» як навчально-методичний посібник для студентів вищих навчальних закладів Міністерства охорони здоров'я України
Протокол засідання Вченої ради Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» № 10 від 25.04.2019 р.

Рецензенти:

А.І. Курченко – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольца.

Ю.А. Бісюк – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної, лабораторної імунології Національної медичної академії імені П.Л.Щупика

Колектив авторів:

Ханюков Олексій Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини 3 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Гашинова Катерина Юріївна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Євстігнєєв Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України».

Дитятковська Євгенія Михайлівна - заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Єгудіна Єлизавета Давидівна - доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини 3 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Кравченко Олексій Ігорович - кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України».

Хмель Олена Станіславівна - кандидат медичних наук, асистент кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Ханюков О.О., Гашинова К.Ю., Євстігнєєв І.В., Дитятковська Є.М., Єгудіна Є.Д., Кравченко О.І., Хмель О.С. – Імунодефіцитні стани у клінічній практиці :

Навчальний посібник для практичних занять та самостійної роботи. - Дніпро: 2019 р.

ISBN

Навчально-методичний посібник: призначено для студентів вищих медичних закладів, вміщує комплекс навчально-методичного матеріалу для вивчення імунодефіцитних захворювань та імунозалежної патології.

ISBN

Навчальний посібник сприятиме якісній теоретичній підготовці студентів, отриманню необхідних навичок під час практичних занять та самостійної підготовки.

УДК 616-097-036(075.8)

© Державний заклад
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»,
2019

ЗМІСТ

ВСТУП	6
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	7
РОЗДІЛ I. Дисфункції імунної системи	8
Частина I. Дисфункції імунної системи	8
Частина II. Клінічні прояви і класифікації первинних і вторинних імунодефіцитів.....	15
Частина III. Первинні імунодефіцити (ПІД).....	22
РОЗДІЛ II. Вторинні імунодефіцити (ВІД)	38
Частина I. Вторинні імунодефіцити.....	38
Частина II. Загальна варіабельна імунна недостатність у дорослих (ЗВІН).....	41
Частина III. Грибкові інфекції у хворих з імунодефіцитами.....	44
Частина IV. Вторинна імунна недостатність (ВІН) та ускладнення atopічних захворювань.....	49
Частина V. Синдром хронічної стомленості.....	51
Частина VI. Діагностика імунодефіцитів.....	53
Частина VII. Лікування хворих з імунодефіцитами.....	58
РОЗДІЛ III. ВІЛ-інфекція і СНІД	84
Частина I. ВІЛ-інфекція та СНІД. Імунопатогенез. Стадії.....	84
Частина II. Класифікація ВІЛ-інфекцій.....	94
Частина III. Диференційний діагноз при легеневих захворюваннях у ВІЛ- інфікованих.....	97
Частина IV . Диференційний діагноз хронічної діареї у ВІЛ-інфікованих.....	103
Частина V. Диференційна діагностика захворювань з ураженням ЦНС у ВІЛ- інфікованих з наявністю основної скарги – тривалого головного болю.....	108
Частина VI. ВІЛ-інфекція у дітей.....	118
Частина VII. Ревматичні синдроми при ВІЛ-інфекції.....	121
Частина VIII. Дослідження, які застосовуються у діагностиці ВІЛ-інфекції.....	123
Частина IX . Загальні принципи лікування ВІЛ-інфекції.....	125
Частина X. Клінічні і морфологічні особливості перебігу туберкульозу при ВІЛ- інфекції.....	128
РОЗДІЛ IV. Оцінка імунного статусу людини	165
Додаток 1.	195
Додаток 2.	205
ЛІТЕРАТУРА	225

ВСТУП

Програма з внутрішньої медицини вищих медичних учбових закладів III-IV рівнів акредитації, згідно Болонської декларації, передбачає організацію навчального процесу за кредитно-модульною системою.

Основною метою навчального посібника є допомога студентам у засвоєнні особливостей перебігу внутрішніх хвороб на тлі імунодефіцитних станів. У навчальному посібнику основну увагу приділено перебігу опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих а також методам діагностики вторинних імунодефіцитних станів.

Навчальний матеріал представлений за темами *"Природжені імунодефіцитні захворювання"* і *"Набуті імунодефіцитні захворювання"*. Студентам наведено теоретичний матеріал, комплект задач для самостійного розв'язання. Тестові завдання доцільно використовувати для контролю під час аудиторної роботи, враховуючи, що їх виконання потребує менше часу.

Комплект клінічних задач призначений для самостійної роботи студентів. Наведено приклади розв'язання задач. Це сприятиме досягненню кінцевих цілей модулю у проведенні диференційної діагностики спадкових та набутих імунних порушень при різній патології на підставі імунологічного анамнезу, даних клінічного та лабораторного обстеження хворого. Власні клінічні спостереження авторів сприятимуть засвоєнню студентами вміння складання плану обстеження хворого, аналізу отриманих даних досліджень з урахуванням імунологічних порушень.

Для оптимізації сприйняття поданого у навчальному посібнику матеріалу і полегшення роботи з пацієнтами авторами розроблена *"Схема обстеження пацієнтів з синдромом вторинної імунної недостатності"*, що сприяє збору відповідної інформації.

Для допомоги у клінічному обстеженні хворих наведено матеріали з огляду ротоглотки, шкіри, синдромів гепатоспленомегалії, лімфаденопатії. Додатки включають інформацію, яка необхідна для роботи з клінічними задачами.

Автори сподіваються, що навчальний матеріал посібника сприятиме оптимізації самостійної підготовки студентів, допоможе під час самостійної роботи вдома та під час практичних занять у клініці.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

RPR (Rapid Plasma Reagin)	- реакція преципітації плазми з кардіоліпіновим антигеном (Вассермана)
FTA-ABS	- реакція імунофлюоресценції-абсорбції
VDRL	- реакція преципітації інактивованої сироватки
VZV	- Varicella zoster
Альфа-ІФН	- альфа-інтерферон
ВААРТ	- високоактивна антиретровірусна терапія
ВЕБ	- вірус Епштейна-Барр
ВІД	- вторинний імунодефіцит
ЗВІН	- загальна варіабельна іmunна недостатність
ІД	- імунодефіцит
ІДС	- імунодефіцитний стан
ІРІ	- іmunорегуляторний індекс
ІС	- іmunна система
ІФА	- імуноферментний аналіз
Кон А	- конкавалін А
НК	- натуральні кілери
ПІД	- первинний імунодефіцит
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПМЛ	- прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
Т-л	- Т-лімфоцити
ТМП/СМК	- триметоприм/сульфаметоксазол
Т-с	- Т-супресори
ФГА	- фітогемаглютинін
ФНП-альфа	- фактор некрозу пухлин - альфа
ФПМЛ	- фактор пригнічення міграції лейкоцитів
ЦІК	- циркулюючі іmunні комплекси
ЦМВ	- цитомегаловірус

Дисфункції імунної системи

..... Частина I

Дисфункції імунної системи

Дисфункції імунної системи – клінічно маніфестне імунне порушення, верифіковане за результатами імунологічних лабораторних досліджень в динаміці, а також за анамнестичними критеріями, яке не притаманне віку, особливостям чи стадії розвитку патологічного процесу або лікуванню.

Виділяють тимчасові дисфункції імунної системи та постійні дисфункції імунної системи.

Імунодефіцит (ІД) - стан, при якому порушені один або декілька компонентів адаптивного або вродженого імунітету, в результаті чого організм не може ефективно боротися з інфекціями або захворюваннями.

ІД поділяють на **первинні та вторинні**.

Первинні ІД (ПІД) – уроджені порушення імуної системи (ІС), пов'язані з генетичними дефектами одного або кількох її компонентів (фагоцитозу, комплементу, гуморального і клітинного імунітету), які з часом призводять до появи тих чи інших клінічних проявів та кількісних і функціональних змін імунологічних показників.

ПІД – мало поширені захворювання, їх частота в середньому складає 1/2500 – 1/10000.

Значно частіше виявляється *селективний імунодефіцит ІgА* (повна його відсутність), його частота значно варіює залежно від етнічного походження: 1:143 на Аравійському півострові, 1:163 в Іспанії і 1:965 в Бразилії. Частота захворюваності є нижчою серед азіатських популяцій, наприклад, від 1:2600 до 1: 5,300 у Китаї і від 1:14,840 до 1:18,500 у Японії.

Вторинні ІД (ВІД) – порушення ІС, що виникає в пізньому постнатальному періоді або пізніше, не є результатом генетичного дефекту, характеризується наявністю стійких хронічних із частими рецидивами запальних процесів різних органів і систем з тривалими змінами кількісних і/або функціональних лабораторних імунологічних показників, які є дійсно вторинними, на що вказує попереднє нормальне функціонування імунної системи за даними анамнезу й імунологічного моніторингу.

ВІД можна розподілити на 3 форми: **набуту, індуковану і спонтанну**. (СНІД є прикладом **набутої** форми ВІД з ураженням ІС ВІІ).

Індуковані ВІД викликані конкретною причиною: травма, хірургічне втручання, цитостатики, кортикостероїди, рентгенівське опромінення. Також до індукованих ВІД належать порушення імунітету, які *розвиваються вторинно по відношенню до основного захворювання (діабет, злоякісні пухлини, хронічні захворювання печінки, нирок тощо)*. Індуковані форми ВІД можуть бути транзиторними і, якщо усунути причини їхнього розвитку, може відбутися повне відновлення імунітету.

Спонтанна форма ВІД на відміну від індукованої характеризується відсутністю очевидної причини, що обумовила б порушення імунної реактивності. У кількісному відношенні спонтанна форма – домінуюча, порівняно з індукованою та набутою формами ВІД. Клінічно спонтанна форма ВІД, як і інші імунодефіцити, проявляється хронічними рецидивуючими інфекційно-запальними процесами бронхолегеневого апарату, приносних придаткових пазух, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів, очей, шкіри, м'яких тканин, спричинених опортуністичними або умовно-патогенними мікроорганізмами з атиповими біологічними властивостями і наявністю множинної стійкості до антибіотиків.

Основні види *транзиторних імунодефіцитних станів*.

1. Фізіологічні (первинні атиpii):

- а) адаптаційні (клімато-географічний стрес, зміна роботи, фізичне та розумове перевантаження, висока відповідальність у праці тощо);*
- б) вагітність;*
- в) пологи;*
- г) вікові зміни.*

2. Патологічні (вторинні атиpii):

- а) дія біологічних факторів (вірусні, бактеріальні інфекції, найпростіші, синдром надлишкового росту бактерій);*
- б) психологічні фактори: стреси, конфлікти, нічні зміни, тривалий робочий день, гіподинамія;*
- в) дія фізичних факторів: іонізуюча радіація, СВЧ-випромінювання, гіперінсоляція, опіки, замерзання, відмороження;*
- г) дія хімічних факторів: вміст у повітрі, воді шкідливих домішок, харчові домішки (консерванти, стабілізатори, барвники, посилювачі смаку тощо), нераціональне харчування.*

Вплив стресу на імунітет

Факторами стресу можуть бути: зміни клімато-географічних умов мешкання і роботи, розумове та фізичне перевантаження, інтоксикації, інфекції, погане харчування тощо. У результаті надпорогових рівнів цих факторів, що виходять за межі, при яких можлива адаптація, підвищується синтез АКТГ передньою часткою гіпофізу, стероїдів наднирковими залозами, адреналіну при активації симпатико-адреналової системи. Це поступово призводить до порушень роботи імунної, ендокринної, нервової, серцево-судинної систем. В ІС швидше відбуваються інволютивні процеси, через що з'являються структурні зміни в лімфоїдних органах. Поступово зменшується кількість функціонально активної кількості лімфоїдних клітин у лімфатичних вузлах, селезінці, тимусі, знижуються гемопоетичні функції кісткового мозку. Наприклад, у шлунково-кишковому тракті на одиницю площини слизової оболонки меншає функціонально активних пейєрових пляшок та солітарних фолікулів, враховуючи ще значну кількість харчових домішок у раціоні.

Всі фактори, які спричинюють хронічний стрес, впливаючи на ІС, *сприяють розвитку інфекційних процесів, канцерогенезу, аутоімунних захворювань*. Однією з патогенетичних ланок є зменшення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів. Функціональна активність лімфоцитів також зменшується, відбувається імуносупресивний ефект. Якщо антигени мікробного, вірусного, грибкового походження потрапляють до організму на тлі надпорогової дії стресорних факторів, то пригнічується первинна і вторинна імунна відповідь при зниженні також і ефекторної функції НК-клітин та Т-л з цитотоксичною функцією. Як наслідок відбувається зниження протимікробного, противірусного, протипротозойного, протипухлинного імунітету.

Фізіологічні (транзиторні імунодефіцитні стани) при припиненні дії шкідливих факторів на певному етапі можуть перейти у відновлення імунної відповіді.

Тривала дія стресових факторів, виснаження голодуванням і тяжкою працею призводять до дистрофічних змін у лімфоїдних органах з посиленням їхньої інволюції, з розвитком транзиторних імунних порушень, а потім - ВІД, на тлі яких відбуваються:

- 1) важкий атиповий перебіг бактеріальних, грибкових, вірусних інфекцій, ураження найпростішими, гельмінтами з частими рецидивами, недостатньою ефективністю проведеної терапії;**
- 2) збільшення кількості неоплазій;**
- 3) індукція розвитку аутоімунних хвороб.**

Імунна система при вагітності, лактації, клімактеричному синдромі

Під час вагітності для забезпечення нормального розвитку плоду протягом усього терміну природно складаються умови тимчасового часткового ІД для попередження відторгнення за законами трансплантаційного імунітету, через наявність у плоду повного набору антигенів батька. Імунодепресивну дію забезпечує зростаюча протягом вагітності кількість Т-супресорів, синтез антитіл, які блокують антигенні детермінанти на плаценті, проти НІА-антигенів на клітинах ембріона, зниження синтезу Т-хелперами 1 типу фактора некрозу пухлин, ІЛ-2, γ -інтерферону. Активація Т-хелперів 2 типу та синтезування ними ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 ще більше посилює імуносупресію в організмі матері. Локально у матці ці клітини не тільки захищають плід, але й стимулюють ріст клітин трофобласту і проліферацію клітин плаценти. Робота гуморальної ланки імунітету вагітної жінки не пригнічується, а якісно змінюється: блокується продукція цитотоксичних ІgG2. Також для тимчасової імуносупресії на термін вагітності великого значення набуває локальне розташування макрофагів з рецепторами до Fc фрагментів ІgG, що забезпечує руйнування невеликої кількості антитіл, які синтезуються до антигенів плоду.

Отже, під час вагітності зазвичай виявляються такі зміни в імуннограмі:

1. Підвищення кількості Тс;
2. Пригнічення хемотаксису і метаболічної активності нейтрофілів;
3. Зниження вмісту ІgG, особливо цитотоксичного ІgG2.

Протягом вагітності формується *фізіологічний транзиторний імунodefіцитний стан*, що обумовлює підвищену чутливість до внутрішньоклітинних збудників, насамперед вірусної інфекції (кір, краснуха, вітряна віспа, грип, усі інші респіраторно-вірусні інфекції), а також до бактеріальних збудників (грамнегативна і кокова флора). Але зміни ці природні, і необдумане втручання препаратів, які впливають на імунну систему (а препаратів з точковою дією практично не існує) може порушити вагітність і призвести до ускладнень.

Лактація і імунна система

Для нормального розвитку дитини протягом вагітності необхідна достатня кількість ІgG, що потрапляють крізь плаценту до плоду. Тоді після пологів дитина ще достатній час захищена від збудників материнськими ІgG, які потрапили крізь плаценту під час вагітності. Якщо дитина народжується недоношеною (а ІgG в більшості випадків крізь плаценту проникає у плід з 32-го до 36-го тижня вагітності), то може розвиватися *повільний імунологічний старт (транзиторна гіпогаммаглобулінемія)*, коли у період до 5-6 місяців життя дитина слабо захищена від патогенних збудників.

Імунна система і клімактеричний синдром

У цей період підвищується ймовірність виникнення аутоантигенів, що розпізнаються як чужорідні. Крім вікових дисфункцій імунітету (пригнічення функцій Т-л, підвищення рівня різних категорій аутоантитіл, найбільшого значення набуває утворення антитіл проти антигенів яєчників, при цьому при посиленні цих аутоімунних реакцій клімактеричний синдром має більш тяжкий перебіг.

Імунна система в похилому й старечому віці

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, похилий вік - від 60 до 74 років, старечий – від 75 до 89 років, довгожителі – люди старші 90 років. Бактеріальні, вірусні, грибкові інфекції літніх і старечих людей часто характеризуються прихованою і стертою клінічною картиною, важкими ускладненнями, високою летальністю. З віком послаблюються гомеостатичні механізми, знижується лабільність реагування на зовнішні фактори різних систем організму. Знижується метаболізм, білково-синтетичні процеси. З віком поступово прогресують інволютивні зміни в ІС із зниженням неспецифічної резистентності та імунною недостатністю.

Протиінфекційний захист у літніх та старих людей певною мірою знижується, як наслідок — порушення неспецифічної резистентності організму, насамперед з боку нейтрофілів, що обумовлено:

1. Нейтропенією, як наслідок атрофічних та склеротичних змін у кістковому мозку;
2. Недостатньою опсонізацією збудників при фагоцитозі;
3. Пригніченням міграції фагоцитів;
4. Недостатністю кисневозалежного і кисневонезалежного шляхів знищення патогенів (ферментні системи).

При старінні зменшується кількість антитілпродукуючих клітин при первинній і вторинній імунній відповіді, більш виражені вікові зміни відбуваються при первинній імунній відповіді. Послаблюється чутливість В-л до невеликих доз антигену і зменшується здатність до синтезу антитіл. При цьому спостерігається тривала персистенція в організмі вірусних та бактеріальних антигенів, що сприяє підвищенню в крові рівня ЦІК.

У літніх і старих людей найбільші зміни серед усіх ланок імунітету відбуваються у Т-клітинній. З віком поступово зменшуються абсолютна і відносна кількість Т-л, порушуються співвідношення популяцій, проліферативна активність Т-л, цитотоксична активність Т-кіллерів (CD8+), цитотоксичність НК. Це може спричиняти поліклональну активацію В-л з появою автореактивних антитіл. З віком зменшується продукція інтерлейкінів, перш за все ІЛ-2, пригнічується експресія рецепторів до ІЛ-2. Це спричиняє порушення взаємодії і проліферації лімфоцитів. У лімфатичних вузлах з віком зменшується товщина коркового шару, кількість лімфоїдних фолікулів з реактивними центрами. В мигдаликах, групових лімфоїдних фолікулах з віком поступово зростають інволютивні зміни. Реактивні центри лімфоїдних фолікулів у відповідь на антигенну стимуляцію збільшуються незначною мірою або зовсім не змінюються. Все зазначене вище змінює клінічні прояви запального процесу при спричиненні його різними збудниками. Практично запалення виникає на тлі вікового імунодефіциту у людей похилого віку та старців.

Імунна система та екологічні фактори

Шкідливі фактори діяльності підприємств, що спричиняють порушення екології, суттєво впливають на зростання захворюваності на онкологічні, автоімунні, алергічні хвороби. Чимало хімічних сполук, з якими контактує людина, мають імунотропний вплив, є фоном для виникнення ПІД та спричиняють ВІД. **Хімічні сполуки, які впливають на здоров'я людей, можна поділити на сім основних груп:**

1. товари побутової хімії: косметичні, миючі засоби, детергенти;
2. харчові добавки: емульгатори, стабілізатори, барвники;
3. товари сільськогосподарської хімії: добрива, гербіциди, інсектициди тощо;
4. важкі метали: кобальт, свинець, ртуть тощо;
5. продукти згоряння органічних сполук: окис вуглецю, сірчаний газ, токсичні радикали тощо;
6. неорганічний пил: азбест, тальк, двоокис кварцу тощо;
7. продукти хімічної промисловості: формальдегід, аміак, бензол, лаки, фарби, пластмаси тощо.

У багатьох промислових містах цілий ряд хімічних сполук у кілька разів перевищують дозволений рівень концентрації, і під їхню дію, в першу чергу, потрапляють особи з фізіологічними транзиторними імунодефіцитними станами: вагітні, люди похилого віку, підлітки. Всі ксенобіотичні речовини порушують дозрівання ІС у дітей, пригнічують первинну та вторинну імунну відповіді, прискорюють інволютивні процеси в органах імунної системи.

Наслідками впливу ксенобіотиків на ІС є пригнічення протиінфекційного і протипухлинного імунітету, індукція розвитку ІД, алергічної та псевдо алергічної патології, автоімунних захворювань.

Імунна система та лікарські засоби

Частими помилками є призначення великої кількості препаратів без урахування їхньої взаємодії, лікування клінічних проявів без чіткого уявлення етіології й патогенезу захворювання. **Антибіотикотерапію** помилково призначають при будь-яких захворюваннях з підвищенням температури. Але, можливо, лихоманка обумовлена початком автоімунного або онкологічного, гематологічного захворювання? А може СНІДом? При призначенні антибіотиків треба чітко усвідомлювати, що у пацієнта інфекційно-запальний процес бактеріальної етіології, а не щось інше і ретельно обрати відповідний антибактеріальний препарат.

Через зловживання антибіотиками у хворих з'являються мікроорганізми, які мають зовсім нові потужні суперантигени, *особливо S.haemoliticus, Candida albicans, S.aureus, H.pilory*, суперантигени, які у більшості можуть включати й бактеріальні токсини, діють на Т-лімфоцити із значним вивільненням цитокінів, що сприяє розвитку імунотоксичної патології. Суперантигени активують надмірну кількість клітин ІС з розвитком бурхливої, але неефективної відповіді у відношенні до ліквідації патогену. Наслідком цього може бути картина хронічного захворювання без конкретного вогнища інфекції з тривалим субфебрилітетом або епізодичним підвищенням температури. При цьому бактеріальне дослідження може давати негативний результат навіть при клінічній картині сепсису. При тривалому призначенні антибіотиків патогенна флора кишечника інтенсивно розмножується, розвивається синдром надлишкового бактеріального росту, який свідчить про те, що кишківник став джерелом інфекції. Це значно підвищує інтоксикацію організму, пригнічує первинну та вторинну імунну відповідь, функціонування всіх ланок ІС.

Отже, антибіотики можуть впливати на ІС:

- 1. прямою токсичною дією;*
- 2. опосередковано при розвитку дисбіозу і п.;*
- 3. змішано, з прямою токсичною дією на ІС та пригніченням ланок ІС під впливом побічної дії.*

Після призначення антибіотикотерапії необхідно вирішити актуальну проблему ліквідації інфекційно-запального процесу бактеріального генезу з повним клінічним одужанням і нормалізацією лабораторних показників.

Також часто трапляється неадекватне призначення жарознижувальних, сульфаніламідних, антигістамінних препаратів. Небезпе́чність цих ліків при недоцільному призначенні полягає в тому, що **жарознижувальні препарати пригнічують фагоцитоз, погіршують продукцію антитіл, при гнійно-запальних процесах посилюється некроз. Сульфаніламідні препарати стимулюють розвиток лімфопроліферативних процесів (доброякісних і злоякісних). Антигістамінні препарати небезпечні у початковій фазі імунної відповіді при блокаді H1-, H2-, H3-гістаміночутливих рецепторів нейроендокринної, серцево-судинної, травної систем.**

Призначення кортикостероїдів і цитостатиків потребує чіткої впевненості у наявності у хворого автоімунного захворювання, виключення проявів паранеопластичного синдрому з клінічними масками ревматичних хвороб, а також СНІДу.

Імунна система та імунодефіцит

Які морфологічні зміни виникають в органах імунної системи на різних етапах життя людини? Вікова інволюція органів імунної системи починається вже в підлітковому віці. Зменшується маса лімфоїдної тканини органів імунітету. Поступово активна лімфоїдна тканина заміщується жировою. Кількість лімфоїдних (пейєрових) бляшок у стінці тонкої кишки в юнацькому віці (17-21 років) порівняно з підлітковим (12-16 років) зменшується на 15%, а в 22-35 років – на 27%. Площина розташування пейєрових бляшок у слизовій оболонці тонкого кишечника у віці 25-35 років зменшена більш як удвічі порівняно з немовлятами.

Маса лімфоїдної тканини у селезінці, представленої імунокомпетентною білою

пуплюю від дитячого (4-7 років) до юнацького віку, зменшується приблизно на третину, а в 22-25 років – більш ніж наполовину. Подібна картина спостерігається і в інших органах імунної системи. На тлі цього природного ІД суттєво знижуються захисні можливості ІС людей похилого віку і старців. Суттєві зміни виникають і в кістковому мозку. У діафізах трубчастих кісток у віці 20-25 років червоний кістковий мозок практично повністю заміщується жировою тканиною. У кістковомозкових порожнинах плоских кісток жирові клітини складають до 50% об'єму кісткового мозку.

Важливим органом ІС є апендикс. У дітей у апендиксі нараховується до 700-800 лімфоїдних вузликів. Після 25-30 років кількість лімфоїдних вузликів у апендиксі суттєво зменшується, у 50 років кількість лімфоїдних вузликів у апендиксі становить в середньому 150-170, при цьому їх розміри складають у середньому 0,4 мм (проти 0,7 у дітей). **Лімфоїдні (пейєрові) бляшки, як і численні лімфоїдні вузлики у стінках тонкої кишки, контролюють всмоктування продуктів перетравленої їжі. Лімфоїдні клітини вузликів і бляшок розпізнають і знищують прониклі у слизову оболонку чужорідні речовини. Це можуть бути будь-які антигени, що потрапили у кишечник.**

Без перешкоди можуть всмоктуватися моносахариди, амінокислоти, емульсовані жири. Всі інші речовини з більш складною будовою є чужорідними. Лімфоїдні бляшки являють собою щільно і компактно розташовані разом лімфоїдні вузлики. У склад бляшок можуть входити до 900 лімфоїдних вузликів, що підвищує функціональні можливості. У склад лімфоїдних бляшок входять *центри розмноження (гермінативні світлі центри)*. **У цих центрах відбувається місцеве відтворення лімфоцитів у стінках кишечника, де відбувається всмоктування продуктів травлення. Розміщення лімфоїдних вузликів з центрами розмноження у пейєрових бляшках забезпечує високий рівень імунного захисту в умовах потужної антигенної дії їжі, що перетравлюється, на слизову оболонку тонкої і товстої кишок.** Наявність різних харчових домішок (барвників, стабілізаторів, консервантів тощо) знижує функціональні можливості лімфоїдних вузликів, погіршується відновлення лімфоцитів у стінці кишки та пригнічуються їхні функціональні властивості. Це сприяє всмоктуванню не тільки моносахаридів, амінокислот та емульсованих жирів, але й речовин, що мають більш складну будову, що, в свою чергу, сприяє розвитку алергічних та псевдоалергічних реакцій, канцерогенезу, посилює можливість розвитку автоімунних реакцій. Враховуючи, що часто змінюється співвідношення кишкової флори з домінуванням умовно-патогенної, всмоктуються токсичні речовини. Це все сприяє формуванню ІД.

Лімфоїдна паренхіма лімфатичних вузлів представлена чисельними лімфоїдними вузликами з центрами розмноження і оточуючою їх дифузною лімфоїдною тканиною. У синусах лімфатичних вузлів є щільні дрібнопетлисті сітки, утворені ретикулярними волокнами й клітинами. Тут також знаходяться макрофаги і лімфоцити, що вільно переміщуються. *У петлях цих сіток затримуються зруйновані клітини, клітини-мутанти, в тому числі й пухлинні. При функціональній недостатності ІС (ІД) клітини-мутанти, пухлинні клітини можуть утворювати вторинну пухлину — метастаз.*

Лімфатичні вузли розташовані на шляхах відтоку лімфи від органів і тканин, і вся тканинна рідина проходить крізь дрібні коміркові петлі синусів. Тому лімфатична система, насамперед лімфатичні вузли, розташовані на шляхах току лімфи, контролюють більшість процесів обміну в організмі. Лімфатичні вузли з віком поступово втрачають свою функцію. У 25-30 років кількість лімфатичних вузлів зменшується у 1,5-2 рази, а у віці 50-60 років – у 2-4 рази. Із старінням організму лімфоїдна паренхіма у лімфатичних вузлах повністю або частково заміщується жировою і сполучною тканинами. При цьому часто відбувається зрощування розташованих поряд лімфатичних вузлів, що утворюють часточкові, стрічкоподібні вузли, які на препаратах, МРТ, КТ мають часточкову будову.

Такі лімфовузли не виконують функцію біологічних фільтрів. Морфологічна основа вікового імунодефіциту — зменшення кількості лімфоїдної тканини у

лімфатичних вузлах та інших органах імунної системи.

Імунодефіцит – це результат або недорозвинення, уродженої морфологічної і функціональної недостатності органів імунітету, або слідство ушкодження тих чи інших структур імунної системи на певних етапах життя людини.

Імунодефіцит розвивається як наслідок зменшення в організмі кількості лімфоїдної тканини або порушення взаємодії макрофагів, лімфоцитів, плазматичних та інших клітин, секреції цитокінів. Швидка і глибока інволюція імунної системи спостерігається при дії шкідливих факторів навколишнього середовища, шкідливих звичок (паління, надмірне вживання алкоголю), зловживання їжею, що містить численні харчові домішки. При цьому швидко зменшується кількість лімфоїдної тканини в органах ІС, порушуються взаємовідносини, функції імунокомпетентних клітин, виникають структурні дефекти у ланках імунної системи.

Якщо у практично здорової людини кількість імунокомпетентної лімфоїдної тканини, число функціонально повноцінних клітин імунної системи нижче від середніх показників, то його опірність до інфекцій буде нижчою, підвищується можливість канцерогенезу. Зберігати імунну систему необхідно з дитинства і практично здоровій людині, і тій, яка схильна до різних захворювань, хай не дуже виражений, але імунодефіцит.

Клінічні прояви і класифікації первинних і вторинних імунodefіцитів

За механізмами розвитку виділяють *спадкові і вроджені ІД (первинні)*. *Первинні ІД (ПІД)* – порушення функціонування ІС, яке є слідством **зміни структури (або втрати) генів, які кодують білки, задіяні у первинній і вторинній імунній відповіді, тобто в основі ПІД лежать грубі генетичні дефекти**. ПІД у більшості випадків виявляють після народження дитини. Для *спадкових ІД* характерне рецесивне спадкування генетичних дефектів. *Вроджені ІД* частіше спричиняються впливом на вагітних TORCH-інфекції і шкідливих факторів навколишнього середовища. *ПІД характеризуються такими властивостями*: 1) дитина народжується з наявністю ІД; 2) спадковість, частіше рецесивний тип наслідування; 3) допомогти в значній мірі можна шляхом трансплантації структур ІС або кісткового мозку чи тривалою замісною терапією. ПІД складають приблизно 1-2% у структурі всіх ІД, допомогти хворому в більшості випадків дуже складно.

Вторинні ІД (ВІД) – порушення функції ІС під впливом екзогенних факторів навколишнього середовища, при цьому вважається, що ІС певний термін життя до впливу шкідливих факторів функціонувала нормально і не було клінічних ознак ІД. При ВІД (набутих ІД) у більшості випадків лікування ефективніше, ніж при ПІД. Тобто ВІД – це 98-99% усіх ІД, коли людині можна допомогти на певній стадії дії шкідливих чинників при їх усуненні, і коли ще немає незворотних змін в ІС. Дія фактора, коли вона вища за *порогову дозу* і має певний термін впливу, призводить до розвитку ІД. Якщо вплив факторів навколишнього середовища нижчий, ніж пороговий, то клінічні ознаки ІД не визначаються.

Клінічні ознаки ПІД і ВІД подібні при ураженні однієї з ланок ІС. Класифікація й супутні клінічні прояви ПІД наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Класифікація й супутні клінічні прояви первинних імунodefіцитів

ЗАХВОРЮВАННЯ	СУПУТНІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ
1	2
В-клітинна недостатність (дефіцит антитіл)	
1) Зчеплена з Х-хромосомою агаммаглобулінемія (хвороба Брутона);	
2) Дефіцит імуноглобулінів з надлишковим утворенням ІgМ (зчеплений з Х-хромосомою)	Нейтропенія, лімфаденопатія
3) Дефіцит ІgА	Автоімунна патологія, респіраторна алергія, респіраторні інфекції, часто безсимптомні, харчова алергія
4) Дефіцити підкласів ІgG	Дефіцит ІgА
5) Дефіцит специфічних антитіл при нормальному або підвищеному вмісті імуноглобулінів у крові	
6) Імунодефіцит з тимоомою	Апластична анемія
7) Загальний варіабельний імунодефіцит	Автоімунна патологія
8) Тимчасова гіпогаммаглобулінемія немовлят	Інші ознаки недоношеності
9) Зчеплений з Х-хромосомою лімфопроліферативний синдром	Зараження вірусом Епштейна–Барра
Т-клітинна недостатність: переважно дефіцит Т-клітин	
10) Синдром Ді Джорджі	Гіпокальціємія, характерна форма обличчя, аномалія дуги аорти, хвороби серця
11) Хронічний кандидоз слизових і шкіри	Ендокринопатії
12) Комбінований імунодефіцит зі зберіганням імуноглобулінів (синдром Незелофа)	Бронхоектазія

13) Дефіцит нуклеозидфосфорилази (аутосомно-рецесивний)	
Комбінована Т- і В-клітинна недостатність	
14) Тяжкий комбінований імунodefіцит (аутосомно-рецесивний або зчеплений з Х-хромосою)	
15) Комбінована недостатність імунoglobulinів і аденозиндезамінази (аутосомно-рецесивна)	Аномалії скелету
16) Дисгенез ретикулярної тканини	Панцитопенія
17) Синдром «голих»лімфоцитів	Відсутність антигенів HLA
18) Атаксія-телеангіектазія (аутосомно-рецесивне захворювання)	Дерматит, ураження нервової системи
19) Синдром Віскотта-Олдрича (зчеплений з Х-хромосою)	Екзема, тромбоцитопенія
20) Карликовий зріст з укороченням кінцівок	Гіпоплазія хрящової тканини і волосся
Патологія фагоцитуючих клітин: порушення рухливості (міграції) клітин	
21) Синдром гіперімунoglobulinемії Е	Екзема, дерматит
22) Дефіцит адгезії лейкоцитів	Пізне відділення пуповини, лейкоцитоз, періодонтит
Порушення бактерицидної активності	
23) Хронічний гранулематоз (зчеплений з Х-хромосою або аутосомно-рецесивний)	Лімфаденопатія
24) Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (зчеплений з Х-хромосою)	
25) Дефіцит мієлопероксидази (аутосомно-рецесивний)	
26) Синдром Чедіака-Хігасі (аутосомно-рецесивний)	Альбінізм шкіри і очей, гігантські гранули у нейтрофілах
Патологія системи комплементу: дефекти системи комплементу	
27) C ₁	СЧВ, гломерулонефрит, васкуліт, імунна недостатність
28) C ₂	СЧВ, дерматити, гломерулонефрит, геморагічний васкуліт
29) C ₃	Рецидивуючі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіти, отити, синусити), сепсис
30) C ₄	СЧВ
31) C ₅	СЧВ, гломерулонефрит, васкуліт, оперізуючий лишай, гоно- і менінгококовий сепсис, екзема
32) C ₆	Синдром Рейно, гоно- і менінгококовий сепсис
33) C ₇	Синдром Рейно, інфекції сечовивідних шляхів, менінгіт, сепсис
34) C ₈	СЧВ, стафілококові і гонококові інфекції, сепсис
35) C ₉	Рецидивуюча лихоманка
36) Інгібітор C ₁	Ідіоматичний ангіоневротичний набряк (уроджений)
37) Інгібітор C _{3b}	Рецидивуючі кокові інфекції
38) Інгібітор C _{3a}	Рецидивуючий набряк, кропив'янка
39) Карбоксипептидаза	Те саме
Дефекти контролюючих білків системи комплементу	
40) Дефіцит фактора І (інактиватор C _{3b}), аутосомно-кододомінантний	Піогенні інфекції
41) Дефіцит фактора ІІ (аутосомно-кододомінантний)	Гемолітико-уремічний синдром, гломерулонефрит
42) Дефіцит пропердину (зчеплений з Х-хромосою)	Інфекції викликані збудниками роду Neisseria

Причини розвитку вторинних імунodefіцитів

1. *Протозойні інвазії та гельмінтози* (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінельоз, аскаридоз тощо).
2. *Бактеріальні інфекції*: стафілококова, пневмококова, менінгококова, туберкульозна тощо).

3. Вірусні інфекції:

- а. гострі** – кір, краснуха, грип, вірусний епідемічний паротит, вітряна віспа, гепатити, герпес тощо;
- б. персистуючі** – хронічний гепатит В, хронічний персистуючий паненцефаліт, СНІД тощо;
- в. вроджені** – цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).
- 4. Порушення харчування:** білково-енергетична недостатність, дефіцит мікроелементів, вітамінів – ретинолу, аскорбінової кислоти, альфа-токоферолу, фолієвої кислоти, виснаження, кахексія, втрата білка через кишечник, нирки, вроджені порушення метаболізму, ожиріння тощо.
- 5. Злоякісні новоутворення**, особливо лімфопроліферативні.
- 6. Автоімунні захворювання.**
- 7. Стани, що призводять до втрати імунокомпетентних клітин та імуноглобулінів** (кровотечі, лімфорей, опіки, нефрит).
- 8. Екзогенні та ендогенні інтоксикації** (отруєння, тиреотоксикоз, некомпенсований цукровий діабет).
- 9. Імунодефіцит після різних впливів:**
 - а. фізичних** (іонізуюче випромінювання, СВЧ тощо);
 - б. хімічних** (імуносупресори, хіміотерапія, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди тощо).
- 10. Порушення нейрогуморальної регуляції:** стресові впливи (важка травма, операції, фізичні, в тому числі спортивні, перевантаження, психічні травми тощо).
- 11. Природні імунодефіцити** – ранній дитячий вік, геронтологічний вік, вагітність.

Набуті нейтропенії і можливі причини їхнього розвитку

- 1. Післявірусні гранулоцитопенії:**
 - а.** інфекційний мононуклеоз;
 - б.** гепатит В;
 - в.** кір;
- 2. Нейтропенія, обумовлена наявністю антилейкоцитарних антитіл:**
 - а.** синдром Фелті (ревматоїдний артрит, нейтропенія, спленомегалія);
 - б.** системний червоний вовчак.
- 3. Медикаментозно індукований агранулоцитоз:** хлорамфенікол, препарати сірки, напівсинтетичні пеніциліни, фенілбутазон, протипухлинні препарати, опромінення, хлорпромазин, пропілтіоурацил, фениндіон, мепробамат, протисудомні засоби.
- 4. Нейтропенія, обумовлена мілопроліферативними захворюваннями.**
- 5. Лейкопенія, індукована інфекційними захворюваннями** (туберкульоз, тифоїдна лихоманка, бруцельоз, туляремія, малярія, рикетсіози).
- 6. Лейкопенія, індукована дефіцитом заліза і вітамінів.**
- 7. Циклічна нейтропенія.**
- 8. Нейтропенія, обумовлена гіперспленізмом.**

Набуті порушення фагоцитозу і можливі причини їхнього розвитку

- 1. Зниження опсонізуючої активності:**
 - а.** зниження рівня тафтсина (спленектомія);
 - б.** зниження рівня комплементу (СЧВ, цироз печінки, прийом глюкокортикоїдів);
 - в.** зниження концентрації IgG / IgM (множинна міелома, недостатність харчування);
 - г.** зниження рівня фібронектину;
 - д.** хвороба (синдром) Шегрена (зменшення IgG2, пневмококова інфекція);
 - е.** селективний дефіцит субкласів IgG;
 - ж.** дисеміноване внутрішньосудинне згортання.
- 2. Порушення фіксації C1 та IgG до бактерій під впливом IgM - ревматоїдного фактора.**

3. Синдром гіперімуноглобулінемії А.
4. Порушення прикріплення до збудника (гіперглікемія).
5. Синдром дисфункції актину, гіпофосфатемія.
6. Невідомі механізми порушення фагоцитозу (опіки, лейкемія).

Набуті дефекти хемотаксису фагоцитів і можливі причини їхнього розвитку

1. Порушення продукції хемоатрактантів.
 - 1.1. Зниження рівня С5а комплементу:
 - а) вплив інактивуючих факторів (хвороба Ходжкіна, цироз печінки, уремія);
 - б) гіперкатаболізм (системний червоний вовчак, гострий гломерулонефрит, хвороби імунних комплексів);
 - в) вплив медикаментів (кортикостероїди);
 - г) локальне руйнування комплементу бактеріальними продуктами.
 - 1.2. Порушення метаболізму арахідонової кислоти під впливом ліків (індометацин, саліцилати та інші НПВП, що блокують продукцію простагландинів та лейкотрієнів).
2. Порушення стабільності мікроканальців цитоскелета під впливом медикаментів (колхіцин, тетрацикліни, етанол, амфотерицин В, анестетики).
3. Захворювання та стани, які супроводжуються порушенням хемотаксису з невстановленим механізмом:
 - а) іхтіоз;
 - б) акродерматит з ентеропатією;
 - в) порушення харчування;
 - г) синдром Дауна;
 - д) гостра вірусна інфекція – герпес, грип;
 - е) похилий вік.
4. Вплив інгібіторів хемотаксису:
 - а) candida albicans;
 - б) гіперлізоцимемія (саркоїдоз)

Ознаки, що дозволяють запідозрити наявність імунодефіциту:

- 1 Рецидивуючі бактеріально-вірусні інфекції, що характеризуються:
 - ≈ хронічним перебігом;
 - ≈ неповним одужанням;
 - ≈ нестійкими ремісіями;
 - ≈ рефрактерністю до традиційного лікування;
 - ≈ незвичайним збудником (умовно-патогенна мікрофлора, опортуністична інфекція з зниженою вірулентністю збудника, з численною стійкістю до антибактеріальних препаратів).
- 2 Стать, вік, наявність кровних родичів з імунодефіцитом.
- 3 Незвичайні реакції на живі ослаблені вакцини.
- 4 Дані фізичного обстеження:
 - ≈ недостатність або затримка розвитку;
 - ≈ знижена маса тіла;
 - ≈ хронічна діарея;
 - ≈ субфебрилітет;
 - ≈ органомегалія;
 - ≈ збільшення, недорозвинення або повна відсутність лімфатичних вузлів, мигдаликів, тимусу;
 - ≈ дерматити, шкірні абсцеси;
 - ≈ кандидоз слизової оболонки порожнини рота;
 - ≈ порушення розвитку лицьової частини черепа;

- ≈ вроджені вади серця;
 - ≈ карликовість;
 - ≈ атаксія;
 - ≈ телеангіектазія;
 - ≈ підвищена стомлюваність;
 - ≈ потовщення дистальних фаланг пальців рук.
- 5 Ятрогенні втручання:
- ≈ хіміотерапія;
 - ≈ опромінення;
 - ≈ спленектомія.
- 6 Тривалий фізичний чи психоемоційний стрес.
- 7 Алергія.
- 8 Аутоімунні захворювання.
- 9 Пухлина.

Класифікація вторинних імунодефіцитів (Р. Я. Мешкова і співавтори)

- I.** За темпами розвитку:
1. Гострий імунодефіцит (обумовлений гострим інфекційним захворюванням, травмою, інтоксикацією тощо).
 2. Хронічний імунодефіцит (розвивається на тлі хронічних гнійно-запальних захворювань, аутоімунних порушень, пухлин, персистуючої вірусної інфекції тощо).
- II.** За рівнем поломки:
1. Порушення клітинного (Т-ланки) імунітету;
 2. Порушення гуморального (В-ланки) імунітету;
 3. Порушення системи фагоцитів;
 4. Порушення системи комплементу;
 5. Комбіновані дефекти.
- III.** За розповсюдженістю:
1. Місцевий імунодефіцит;
 2. Системний імунодефіцит.
- IV.** За ступенем тяжкості:
1. Компенсований (легкий);
 2. Субкомпенсований (середньої тяжкості);
 3. Некомпенсований (тяжкий).

Деякі дослідники виділяють так званий транзиторний імунодефіцит, підкреслюючи тим самим тимчасовий характер порушень. На нашу думку, у цьому випадку краще говорити про транзиторні зміни в імунограмі, які не підкріплені клінікою і, як правило не потребують призначення імунотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі мають потребу в повторному спостереженні.

Класифікація вторинних імунодефіцитних станів (Є.С.Білозьоров, 1992)

- I.** *За часом виникнення:*
1. Антенатальні вторинні імунодефіцитні стани (ІДС), наприклад, неспадкова форма синдрому Ді Джорджі.
 2. Перинатальні вторинні ІДС (наприклад, нейтропенія новонародженого, спричинена ізосенсибілізацією матері до антигенів нейтрофілів плоду з наступним їх руйнуванням. За аналогічним механізмом розвивається гемолітична хвороба новонародженого, тільки при цьому ізосенсибілізація виникає з еритроцитарних антигенів – резус-фактора).
 3. Постнатальні вторинні ІДС. Причини їхнього розвитку дуже різні.

II. За етіологією:

1. Протозойні і глистяні хвороби: малярія, трипаносомоз, токсоплазмоз, лейшманіоз, шистосомоз, трихінельоз тощо.
2. Бактеріальні інфекції: лепра, туберкульоз, сифіліс, пневмококові, менінгококові, стафілококові тощо.
3. Вірусні інфекції: кір, краснуха, грип, епідемічний паротит, вітряна віспа, гострий гепатит, персистуючі (хронічний гепатит В), уроджені (цитомегаловірусні, краснуха, підгострий склерозуючий пан енцефаліт).
4. Порушення харчування: виснаження, порушення кишкового всмоктування, переїдання, ожиріння, авітамінози. Імунні дефекти можуть бути викликані дефіцитами неорганічних речовин. Так, дефіцит заліза обумовлює пригнічення Т-клітинної функції; міділімфопенію, особливо Т-хелперів; селену, особливо з авітамінозом Е – інгібіцію продукції антитіл і тимічного гормону.
5. Хірургічні втручання і анестезія обумовлюють вже через 4-24 години лімфопенію, пригнічення функції цих клітин. За деякими даними, гальмування імунної системи зберігається до 30 днів.
6. Втрата білка через нирки, шлунково-кишковий тракт або іншими шляхами.
7. Хвороби обміну речовин: цукровий діабет тощо.
8. Злоякісні новоутворення.
9. Опіки.
10. Хронічний перебіг захворювань легенів, серцево-судинної системи, сечостатевої шляхів, шлунково-кишкового тракту тощо.
11. Стреси. Хоча, у певній мірі, ці реакції можна вважати фізіологічними. Перевтомлення.
12. Вік. У літніх людей відбувається атрофія тимуса з пригніченням клітинних імунних реакцій, зниження активності антитіл тощо. Діти до 1 року, існують повільно стартуючі діти з уповільненим дозріванням імунної системи.
13. Іонізуюча радіація.
14. Лікарські препарати – при їх застосуванні можуть виникати ІДС. Препарати переважно реалізують свій імуносупресорний ефект.

III. За формою:

1. Компенсована форма ВІД супроводжується підвищеною схильністю до збудників інфекцій, що клінічно проявляється у вигляді частих ГРВІ, пневмоній, піодермій.
2. Субкомпенсована форма ВІД супроводжується схильністю до хронізацій інфекційних процесів. Клінічно при цій формі визначається розвиток хронічних бронхітів, пневмоній, пієлонефритів, холециститів. Необхідно проводити диференційну діагностику з уродженою патологією з боку даних органів. Так, уроджені полікістози також супроводжуються розвитком хронічного інфекційного вогнища.
3. Декомпенсована форма ВІД проявляється розвитком генералізованих інфекцій, індукованих умовно-патогенною флорою, злоякісними новоутвореннями. Яскравим прикладом декомпенсованої набутої імунної недостатності є СНІД. Клінічно імунодефіцити проявляються чотирма основними синдромами: інфекційним, алергійним, автоімунним і імунопроліферативним.

Класифікація вторинних імунодефіцитів (вторинної імунологічної недостатності) з урахуванням особливостей патогенезу та локалізації основного дефекту (Д.К.Новіков, В.І.Новікова, 1994)

1. Комбіновані ВІД:

1.1. Панлейкопенічний синдром.

Варіанти: токсичний, автоімунний, інфекційний, радіаційний. Зменшення кількості всіх лейкоцитів, спустошення кісткового мозку, пригнічення колонієутворення. Клінічні прояви: тяжкі інфекції, сепсис. Алоімунний посттрансплантаційний варіант – РТПХ.

1.2. *Загальний лімфоцитопенічний синдром.* Ознаки: лімфоцитопенія (Т- і В-лімфоцитопенія); кількість лімфоцитів нижче від норми на 15% й більше («синдром недостатності лімфоцитів»).

Варіанти:

- 1) Автоімунний з антилімфоцитарними антитілами.
- 2) Лімфоцитарний як слідство руйнування лімфоцитів екзогенними факторами.
- 3) Вірусна лімфоцитопенія. Можлива гіпоплазія лімфатичних вузлів, мигдаликів, інших лімфатичних структур; клінічні прояви: часторецидивуючі з низькою ефективністю лікування, локалізовані або генералізовані, бактеріальні і вірусні інфекції; іноді спленомегалія.

1.3. *Синдром поліклональної активації лімфоцитів.* Ознаки: у крові антитіла різної специфічності з наростанням титру, гіперплазія фолікулів лімфатичних вузлів, підвищення рівня гаммаглобулінів, IgG і інших імуноглобулінів, зниження рівня Т-кіллерів і збільшення Т-хелперів, В-лімфоцитів, при близькому до норми рівні загальних Т-лімфоцитів. Клініка: інфекційні, автоімунні і алергічні процеси.

1.4. *Синдром лімфаденопатії (локалізованої або генералізованої).* Встановлюється при наявності гіперплазії лімфатичних вузлів.

Варіанти:

- 1) з нормальним рівнем лімфоцитів у крові;
- 2) з Т-лімфоцитопенією.

Клініка: тривалий субфебрилітет, вегетативна дисфункція (дистонія, кардіалгія тощо).

1.5. *Синдром гіпертрофії та гіперплазії мигдаликів і аденоїдів.* Хронічний тонзиліт, аденоїди; кількісна і функціональна дисфункція лейкоцитів і цитокінів.

1.6. *Посттонзилектомічний синдром.* Рецидивуючі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів після видалення мигдаликів через хронічний тонзиліт. Можливе помірне зниження Т-лімфоцитів, дисбаланс їхніх субпопуляцій, дисімуноглобулінемії, рецидивуючі інфекції носоглотки і верхніх дихальних шляхів; гіперплазія лімфоїдної тканини на задній стінці носоглотки і в ділянці дужок мигдаликів.

1.7. *Постспленектомічний синдром.* Пригнічена продукція антитіл на Т-незалежні антигени (стрептокока тощо), можлива Т-клітинна лімфопенія, підвищена чутливість до інфекцій.

1.8. *Тиміко-лімфатичний синдром.* Характеризується сполученням тимомегалії, недостатності надниркових залоз і функціональної активності лімфоцитів. Клініка: адинамія, бліда, мармурова шкіра, задишка при спокої, мікролімфоаденопатія, гіпо- і гіперсимпатикотонія, синдром раптової смерті у дітей.

1.9. *Синдром патології імунних комплексів.* Ознаки: високі рівні імунних комплексів у крові, відкладення їх у тканинах, зниження активності фагоцитів, пригнічення активності Fc-рецепторів лімфоцитів; васкуліти при імунних, алергічних інфекційних захворюваннях; гепатоспленомегалія, телеангіектазії.

1.10. *Метаболічні ВІД.*

1.10.1. *Дефіцити мікроелементів.* Дефіцит цинку – атрофія лімфоїдної тканини, пригнічення функції Т-хелперів і нейтрофілів, ентеропатичний акродерматит. Дефіцит міді – нейтропенія, порушення функції фагоцитів і Т-лімфоцитів; дефіцит інших мікроелементів.

1.10.2. *Імунодефіцит при гіповітамінозах.* Дефіцит вітаміну С – порушення функції фагоцитів, пригнічення синтезу антитіл тощо. Дефіцити інших вітамінів.

1.10.3. *Імунодефіцити при недостатності білків (аліментарний та ін.) і дисліпопротеїдеміях, порушеннях вуглеводного обміну.*

2. Т-клітинні дефіцити

2.1. *Т-лімфоцитопенічний синдром (рівень В-нормальний або помірно підвищений).* Паракортикальні зони лімфовузлів порожні, лімфоїдна тканина

атрофічна. Зниження кількості Т-лімфоцитів – на 15% й більше від нормального рівня для даного віку. Діагноз встановлюється при повторному підтвердженні на фоні ремісії основного захворювання. Можливі варіанти: автоімунний, з наявністю анти-Т-клітинних антитіл; стресовий, токсичний (лікарський та ін.); вірусний, дисметаболічний; при саркоїдозі, лімфогранулематозі, Т-лейкозі та ін. Клініка: рецидивуючі вірусні інфекції з тривалим перебігом у сполученні з бактеріальними інфекціями.

2.2. *Синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу.* Відношення Т-хелперів до Т-кіллерів менше 1,4 (і чим менше, тим сильніше виражений ВІД). Діагноз встановлюється при виявленні та підтвердженні цих порушень у період ремісії захворювання. Клініка: поліморфні, рецидивуючі інфекції різної локалізації.

2.3. *Синдром дефіциту лімфокінів та їхніх рецепторів.* Відомі дефекти синтезу:

2.3.1. Інтерлейкіну-2.

2.3.2. Рецепторів до ІЛ-2.

2.3.3. ФПМЛ.

2.3.4. γ -інтерферону.

2.3.5. лімфотоксину та ін.

Встановлюється при неодноразовому підтвердженні. Лімфокін-синтезуючу активність бажано розраховувати на одну Т-клітину-продуцент.

3. Переважно В-клітинні дефіцити

3.1. *Синдром ВІД при В-клітинних пухлинах (плазмоцитома, хвороба Вальденстрема, В-лімфолейкози і лімфоми).*

3.2. *Пангіпогаммаглобулінемія.* Відмічаються: гіпоплазія лімфоїдних фолікулів, атрофічні лімфатичні вузли, зменшення концентрації гаммаглобулінів у сироватці крові; зниження рівня природних та імунних антитіл, зменшення концентрації у крові й інших біологічних рідинах (слині, інших секретах) імуноглобулінів IgG, IgM, IgA класів при нормальному або помірно зниженому рівні і функціональній активності Т-клітин. Клінічно переважають рецидивуючі бактеріальні інфекції дихальних шляхів, легенів, інших органів, сепсис.

3.3. *Дисімуноглобулінемії.* Відмічається зміна співвідношень між імуноглобулінами при обов'язковому зниженні концентрації одного з них на фоні нормального або підвищеного рівня інших. Можуть бути дисімуноглобулінемії: gAM, GaM, GAm, а також сполучені при зниженні рівня двох імуноглобулінів – Gam, gaM. Клінічно: рецидивуючі інфекції.

3.4. *Синдром дефіциту антитіл.* Ознаки: відсутність антитіл проти виявлених збудників інфекції (наприклад, до стрептококу, гемофільної палички у дітей). Рецидивуючі інфекції.

3.5. *Гіпогаммаглобулінемія при загальній втраті білка.* Виникає при нефротичному синдромі, генералізованих формах уражень шкіри, ексудативній ентеропатії. Частіше знижується рівень низькомолекулярних імуноглобулінів – IgA і IgG (швидше відбувається втрата крізь нирковий фільтр, стінку кишки, шкіру), IgM може зберігатися у межах норми. Інфекційні ускладнення при нефротичному синдромі часто обумовлені дефіцитом імуноглобулінів.

3.6. *Дефіцит секреторного IgA.* У слині, трахеобронхіальному, кишковому та інших секретах відсутній (різко знижений) sIgA. Може виникати після трансфузії плазми, крові (утворюються антитіла до IgA) або після лікування препаратами, активуючими клітини-супресори, які блокують переключення синтезу з IgM на IgA. Клініка: хронічні бронхіти, запалення слизової оболонки ротової порожнини (пародонтози та ін.), хронічні тонзиліти, отити тощо.

3.7. *Дефіцити субкласів Ig (G1, G2, G3, G4). Дефіцити IgG1, IgG2 (у дітей), IgG3 іноді сполучається з дефіцитом IgA.* Клініка бактеріальних інфекцій. Ці дефіцити важко віддиференціювати від первинних.

4. Дефекти природних кілерів. Виявляються при вірогідному зниженні НК.

5. Дефіцити макрофагів і гранулоцитів.

5.1. Синдром ВІД при мієлозах.

5.2. Синдром гіперактивації макрофагів-моноцитів.

Ознаки: можливий моноцитоз, збільшення ІЛ-1 у біологічних рідинах, синдром лихоманки; артрити і запалення різної локалізації.

5.3. Пангранулоцитопенія: дефіцит гранулоцитів. Агранулоцитози і нейтрофілопенії: різке зниження у крові кількості усіх гранулоцитів або нейтрофілів.

Варіанти: автоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.

Клініка: гнійно-септичні захворювання, виразки слизових оболонок.

5.4. Синдром гіперезинофілії.

Ознаки: збільшення кількості еозинофілів у крові, секретах, тканинах; алергічні, автоімунні, паразитарні захворювання.

5.5. Дефіцит рецепторів нейтрофілів і молекул адгезії.

Ознаки: відсутність або зменшення кількості нейтрофілів з відповідними рецепторами і молекулами. Зниження їх адгезії до поверхні клітин.

Клініка гнійно-септичних процесів.

5.6. Дефіцит хемотаксичної активності нейтрофілів.

Ознаки: зниження спонтанної і індукованої їх рухливості.

Клініка бактеріальних гнійно-септичних процесів.

5.7. Дефіцит метаболічної активності нейтрофілів.

Ознаки: зниження показників звичайного і стимульованого НСТ-тесту, активності мієлопероксидази, інших ферментів.

Клініка: рецидивуючі бактеріальні гнійно-септичні процеси.

5.8. Дефіцит поглинальної активності нейтрофілів. Відмічається зниження фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу. Клініка: рецидивуючі бактеріальні гнійно-септичні процеси.

5.9. Дефіцит перетравлюючої активності нейтрофілів. Клініка: рецидивуючі процеси шкірних покривів і, рідше, інших тканин та органів.

6. Дефіцити системи комплементу.

6.1. Синдром гіпокомплементемії. Ознаки: зниження гемолітичної активності комплементу у крові, наявність значної кількості імунних комплексів; автоімунні, алергічні і інфекційні процеси.

6.2. Дефекти окремих факторів комплементу (відповідно до первинних імунодефіцитів).

7. Дефіцити системи тромбоцитів.

7.1. Тромбоцитопенічний синдром:

7.1.1. З антитромбоцитарними антитілами (автоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний);

7.1.2. З порушенням адгезії і функції тромбоцитів. Клінічно: тромбоцитопенічна пурпура.

Зазвичай перебіг ВІД підгострий і хронічний з частими рецидивами, низькою ефективністю проведеного лікування. Гострий початок ВІД можливий на тлі прийому цитостатиків, кортикостероїдів, проведення променевої терапії.

Первинні імунodefіцити (ПД)

Існують основні ознаки, які допомагають припустити ПД у хворих (Jeffrey Model Foundation, New York):

1. Вісім або більше випадків отиту протягом року.
2. Два або більше випадків синуситу протягом року.
3. Два або більше місяців призначення антибіотиків без значного клінічного ефекту.
4. Два або більше випадків пневмонії протягом року.
5. Значне відставання дитини за зростом або масою тіла.
6. Рецидивуючі глибокі абсцеси підшкірної клітковини або органів.
7. Персистуючий кандидоз ротової порожнини або інших ділянок шкіри чи слизових після однорічного віку.
8. Потреба у внутрішньовенному введенні антибіотиків для досягнення антибактеріального ефекту.
9. Дві чи більше «глибокі» інфекції: менінгіти, остеомієліти, целюліти або сепсис в анамнезі.
10. Первинні імунodefіцити в родинному анамнезі.

Клінічні ознаки ПД, відповідно до частоти виявлення, розміщені у табл. 2 (E.R.Stiehm, Immunodeficiency disorders: General considerations, 1989)

Таблиця 2. Клінічні прояви первинних імунodefіцитів

Характерні прояви:
<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів • Тяжкі бактеріальні інфекції • Хронічні інфекції, що погано піддаються лікуванню
Часті прояви:
<ul style="list-style-type: none"> • Затримка розвитку • Інфекції, спричинені рідкими мікроорганізмами • Ураження шкіри: висипка, себорейний дерматит, піодермії, телеангіектазії • Стійкий кандидоз ротової порожнини • Діарея, синдром порушеного всмоктування • Стійкі синуси ти, мастоїдит • Рецидивуючий бронхіт, пневмонія • Автоімунні захворювання • Зменшення лімфовузлів та мигдаликів • Гематологічні порушення: апластична/гемолітична анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія.
Рідкі прояви:
<ul style="list-style-type: none"> • Схуднення, лихоманка • Хронічний кон'юнктивіт • Збільшення лімфовузлів • Гепатоспленомегалія • Тяжкі вірусні інфекції, наприклад, спричинені herpes simplex або varicella zoster virus • Артралгія, артрит • Хронічний енцефаліт • Рецидивуючий менінгіт • Гангренозна піодермія

- Ускладнення вакцинації
- Пізнє відпадання пуповидного залишку
- Хронічний стоматит, пародонтит

Первинні імунодефіцити (ПІД)

Частота ПІД. Частіше серед ПІД зустрічаються патологічні зміни В-клітин, дефекти синтезу антитіл. Найчастіше серед ПІД – селективний ІД IgA; частота виявлення в популяції 1:400 (у більшості випадків клінічні прояви відсутні). За виключенням дефіциту IgA (його відсутність), патологія В-ланки імунітету складає приблизно 50 % випадків ПІД, патологія Т-клітинної ланки – приблизно 30 %, дефекти системи фагоцитів – 18 %, недостатність комплементу – 2 %. Загальна частота ПІД з клінічними симптомами приблизно складає 1:10000. ПІД бувають уродженими і спадковими, тому частіше вони виявляються в дитинстві. Межу 20 років переживають приблизно 20 % хворих з ПІД. Враховуючи зчеплення дефекту з Х-хромосомою, приблизно 70 % хворих з ПІД чоловічої статі.

I. ПІД з порушенням гуморальної ланки імунної системи:

1. Гіпогаммаглобулінемії з селективним дефіцитом одного із класів Ig або з комбінованим дефіцитом

- Найбільш часто з ПІД виявляється селективний дефіцит IgA (1:500).* Концентрація IgA у сироватці крові < 50мг/л, селективний дефіцит IgA може бути *уродженим*, обумовленим порушенням перетворення В-клітин у IgA–продукуючі клітини.
- Селективний дефіцит IgM*, виявляється рідше, ніж селективний дефіцит IgA. Обумовлений порушенням механізмів імунорегуляції, а також дефектом структури цього імуноглобуліну. Знижується резистентність до бактеріальних і вірусних інфекцій. Вище частота у цих хворих менінгококового сепсису.
- Селективний дефіцит IgG.* Частіше проявляється у формі дефіциту одного або кількох субкласів. Частіше визначається дефіцит IgG2 + IgG4 (у частині випадків у комбінації з дефіцитом IgA). Дефіцит субкласів IgG виявити важко, тому що вміст загального IgG може бути нормальним. Дефіцит IgG2 може сполучатися з атаксією - телеангіектазією і серпоподібноклітинною анемією. При селективному дефіциті IgG4 відмічаються рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів. Дефіцит IgG може спостерігатися одночасно з високим рівнем IgM, існує уроджена й набута форма, переважно у хлопчиків. У частині випадків при ураженні плоду вірусом краснухи порушуються механізми зворотного зв'язку між синтезом IgM і IgG. При цьому у сироватці крові спостерігається значний підйом рівня IgM (до 10 г/л), суттєве зниження вмісту IgG і нормальна або знижена концентрація IgA. Внаслідок цього знижується резистентність до інфекцій. Найбільш характерні рецидивуючі бронхіти і пневмонії.
- Сполучення дефіциту IgG і IgA.* Наслідування рецесивне. В імунограмі – зниження рівня IgG і IgA, підвищений рівень IgM. Механізм розвитку дефекту полягає в порушенні структури В-клітинної зони лімфатичних вузлів і дефекті стовбурової гемопоетичної клітини. При цьому при дефекті синтезу IgG і IgA у крові виявляється апластична або гемолітична анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія.
- Селективний дефіцит IgE.* Вміст IgE у сироватці крові < 15 мкг/л. У 70-80 % пацієнтів з атаксією – телеангіектазією спостерігається дефіцит IgE, у частині випадків із сполученням дефіциту IgA.
- Хвороба Giedion-Scheidegger (імунопарез).* Характеризується повною відсутністю IgA і IgM, при цьому вміст IgG у нормі або дещо знижений. При цьому ПІД немає значного зниження резистентності до інфекцій (IgG може функціонально компенсувати дефіцит IgA і IgM).

2. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія новонароджених.

Перенос IgG від матері до плоду починається з 3-4 місяця вагітності, і найбільш виражений з 32 до 36 тижня вагітності. Після народження дитини материнські IgG

захищають її від інфекцій, але поступово піддається катаболізму. При цьому поступово «стартує» свій синтез у дитини IgG, і вона практично захищена від інфекцій («старт» синтезу свого IgG у дитини звичайно починається з 4-5 місяця життя). Отже, найнебезпечніший місяць, коли знижена резистентність до збудників, – 3 місяць життя (рівень IgG у крові може знижуватись від 12-13 г/л до 3-5 г/л). Тепер можна з'ясувати, що недоношені діти не встигли від своїх матерів одержати належний запас IgG через плаценту, у них значно знижений рівень IgG у крові, суттєво знижена резистентність до збудників інфекцій, і це часто, в свою чергу, потребує замісної терапії.

3. Гіпогаммаглобулінемія з гіперкатаболізмом імуноглобулінів.

При домінантній спадковості м'язової міотонічної дистрофії, крім слабкості, міотонії відмічається значне (приблизно вдвічі) зниження вмісту IgG у сироватці крові. При цьому синтез цього імуноглобуліну нормальний, але значно прискорений катаболізм (удвічі швидше). Це, можливо, обумовлено дефектом молекули IgG. Також можливо, що IgG має прискорену швидкість розпаду при міотонічній дистрофії і селективно секвеструється за допомогою РНК-опосередкованого процесу.

Механізм виникнення гіпогаммаглобулінемії може бути обумовлений:

1. **Порушенням диференціювання** від стовбурової клітини до імунокомпетентної В-клітини. Із стовбурової клітини утворюється пре-В-клітина, а далі В-клітина, на мембрані якої спочатку виявляються IgM, потім - IgD. Дефект переключення синтезу з IgM на IgG спричинює нормальну або надлишкову продукцію IgM при відсутності IgG і IgA у хворого.
2. Другим можливим механізмом може бути порушення диференціювання Ig-експресуючих В-клітин у Ig-секретуючі В-плазматичні клітини. Це може виявлятися в дефіциті певних класів Ig при нормальному вмісті В-клітин у крові.

Клінічно гіпогаммаглобулінемія може виявлятися наступними захворюваннями і синдромами: гіпогаммаглобулінемією з селективним дефіцитом одного з класів імуноглобулінів (розглянута вище), хворобою Брутона, гіпогаммаглобулінемією з калікоаим ростом, синдромом Леша-Ніхема, синдромом Блума.

4. **Хвороба Брутона** – зчеплена зі статтю, переважно хворіють хлопчики. Жінки – гетерозиготи, порушення у них, характерні для хвороби, відсутні. У хлопчиків порушується синтез Ig. У крові знижений рівень усіх імуноглобулінів, але IgG – більшою мірою. Практично максимальний рівень IgG не перевищує 10 г /л, а у багатьох хворих вміст IgG < 1 г/л. У периферичних органах імунної системи практично відсутні зародкові центри і плазматичні клітини, у мигдаликах не визначаються фолікули. Показники клітинного імунітету в межах норми. Але, якщо при бактеріальних інфекціях антибіотикотерапія ефективна, то при розвитку вірусних інфекцій з тяжким перебігом (ентеровірусні інфекції, краснуха та ін.) є реальна загроза для життя цих хворих.
5. **Гіпогаммаглобулінемія з порушенням росту.** Зчеплена зі статтю, сімейна форма імунодефіциту. Порушується продукція імуноглобулінів різних класів. Затримка росту обумовлена порушенням формування кісткової тканини і пізнім початком пубертатного періоду.
6. **Синдром Блума.** Аутосомно-рецесивний тип спадкування. Характерні ознаки — карликовий зріст, підвищена чутливість до сонячної інсоляції (шкірні ураження), підвищена частота розвитку злоякісних пухлин. Вміст Т- і В-лімфоцитів у межах норми. Відбувається ураження В-клітин на тлі мегалобластної анемії в ранньому дитинстві. При наявності дефіциту транскобаламіну II порушується кінцеве диференціювання В-клітин, яке В₁₂-залежне. Якщо вчасно визначити причину синдрому, то великі дози вітаміну В₁₂ нормалізує рівень імуноглобулінів.
7. **Синдром Леша-Ніхема.** Генетично детермінований дефект ферменту гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази. Він бере участь у пуриновому обміні і має важливе значення для диференціювання і функціональної активності В-клітин,

меншою мірою – Т-клітин. При цьому синдромі в організмі накопичуються пурини, реакції клітинного імунітету не порушені, вміст у крові В-клітин і ІgМ суттєво знижений.

II. Загальний варіабельний імунодефіцит (СVID)

Групу СVID можна розділити за механізмом на 3 дефекти:

1. *Домінуючий В-клітинний дефіцит з блоком диференціювання на певній стадії дозрівання.*
2. *Дефект імунорегуляторних Т-клітин з перевагою Т-супресорів або дефіцитом Т-хелперів.*
3. *Вироблення антитіл до В- і Т-клітин.*

Загальний варіабельний імунодефіцит (СVID) нагадує первинну набуту гіпогаммаглобулінемію або гіпогаммаглобулінемію, що пізно проявляється. Набуті форми – це стани, які виявляються у більш старшому віці. Вони можуть бути первинними (ідіоматична форма) і вторинними (наприклад, у сполученні з плазмоцитомою, лімфолейкозом). При цьому ІД спостерігаються інфекції верхніх дихальних шляхів, синдром мальабсорбції, спруподібний синдром, нодулярна гіпоплазія лімфоїдної тканини кишечника, мегалоцитарна анемія, остеопатія. Концентрація гамма-глобуліну у цілому перевищує рівень, який визначається при інших видах імунодефіцитів.

Основні прояви СVID:

1. **Гіпогаммаглобулінемія з фолікулярною гіперплазією кишечника (спруподібний синдром).** Завдяки фолікулярній гіперплазії шлунково-кишковий тракт певною мірою компенсує основний дефект – майже повну відсутність ІgА і ІgМ та знижений рівень ІgG. У цих хворих кишкові інфекції рідко виявляються, але ризик виникнення злоякісних новоутворень підвищений.
2. **Гіпогаммаглобулінемія з доброякісною фолікулярною лімфобластою.** При цій формі ІД порушується дозрівання В-клітин і механізм негативного зворотного зв'язку: знижується синтез Іg на фоні підсиленої клітинної проліферації. При гістологічному дослідженні виявляється гіперплазія зародкових центрів лімфовузлів і селезінки з ознаками фолікулярної лімфобластної лімфоми.
3. **Дисгаммаглобулінемії** – це форма ІД, коли синтезуються імуноглобуліни з нормальними фізико-хімічними властивостями, але які не мають функцій антитіл через порушення співвідношення різних поліпептидних ланцюгів.
4. **Хвороба Дункан** (за прізвищем родини, яка спостерігалась) – зчеплений зі статтю ІД, який є імунопроліферативною хворобою із зниженням імунної відповіді на вірус Епштейна-Барр. Визначається підвищена продукція антитіл до антигена вірусного ядра, також підвищений рівень антитіл до корпускулярного антигена. Вміст В- і Т-клітин нормальний, але зменшені активність НК і Т-клітинна відповідь на вірус Епштейна-Барра. Як наслідок формується хронічна або гостра форми інфекційного мононуклеозу, набутої агаммаглобулінемії і розвиток В-клітинної лімфоми. До інфікування вірусом Епштейна-Барра хворі чоловічої статі практично здорові, після інфікування – приблизно 60-65 % пацієнтів помирають при формуванні масивної В-клітинної проліферації, що спричинює важку дисфункцію органів. При гістологічному дослідженні – повне спустошення тимусозалежних зон периферичних органів імунної системи.

III. Первинні імунодефіцити (ПІД) з переважним порушенням клітинної ланки імунітету:

1. **Синдром Ді Джордже.** При цьому ПІД виявляється гіпо- або аплазія стромы тимусу у зв'язку з дисембріогенезом. При гістологічному дослідженні виявляється значне зменшення кількості лімфоцитів у паракортикальних тимусозалежних зонах лімфатичних вузлів, у цих структурах та білій пульпі селезінки переважають ретикулярні клітини. Клінічно виявляються симптоми аплазії паразитовидних залоз (їхній ембріональний розвиток теж порушується, як і тимусу): тетанія, катаракта.

Характерними клінічними проявами є вади розвитку («вовча паша», аномалії дуги аорти). Хворі гинуть від значно виражених аномалій та тяжких інфекційних ускладнень. У крові виявляється зменшення кількості лімфоцитів, зниження їхньої функції (відсутність відповіді на антигенну або мітогенну стимуляцію). Концентрація імуноглобулінів у хворих — у межах норми.

2. **Синдром Незелофа** – алімфоцитоз. Гістологічно у тимусі – повна відсутність лімфоцитів, немає тілець Гассала, у лімфовузлах – спустошення тимусзалежних зон. Цей синдром може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом наслідування, бути зчепленим зі статтю, а також виникати після цитомегаловірусної інфекції у немовлят. Виявляються симптоми, зв'язані з недостатністю антитілоутворення. У крові характерними є виражена лімфопенія, значно зменшений рівень Т-клітин і нормальне співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів. У більшості хворих вміст імуноглобулінів нормальний, у деякого концентрація IgA і IgG знижена.
3. **Імунодефіцит при синдромі Дауна.** При цьому синдромі у більшості хворих виявляють недостатність тимусу з розвитком Т-клітинного ІД. При дослідженні у крові: на тлі лімфопенії посилена активність Т-супресорів і НК. Рівні IgA і IgG частіше підвищені, але можуть бути і знижені, як і показники фагоцитозу.
4. **Імунодефіцит при карликовому рості.** При цьому ПІД – аутосомно-домінантний тип наслідування, може проявлятися у різному ступені проявів: від тяжкої комбінованої імунологічної недостатності і селективного Т-клітинного ІД до селективного дефіциту гуморальної ланки імунітету. Хворі можуть жити до 65-70 років (в окремих випадках більше). Клінічно: карликовий зріст, укорочені кінцівки, у частини з них – дисплазія хрящів і волосся.
5. **Періодична лімфопенія.** До лімфоцитів власного організму синтезуються ауто антитіла (імунологічна амнезія). Цей ІД зустрічається у сім'ях з хромосомними аномаліями, наслідується за аутосомно-рецесивним типом. Клінічно: прояви бактеріальних і вірусних інфекцій, часто виникає екзема. У крові рівень IgA підвищений, IgM – знижений.
6. **Хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок.** Хворобу можуть виявляти у грудному віці, коли у дитини виникає кандидоз слизових рота, геніталій, шкіри і ці прояви дуже погано піддаються лікуванню. Такі клінічні прояви можуть вперше виникати у старшому віці. Грануляції, які утворюються на шкірі у ділянках кандидозного ураження, спричинюють косметичні дефекти. Кандидозний сепсис не виникає, резистентність до інших збудників збережено. Цей клітинний ІД з характерним персистуючим ураженням шкіри, слизових оболонок, нігтів грибами роду *Candida* може сполучатися з ендокринопатіями: гіпотиреозом, з гіпоплазією паразитовидних залоз, гіпоплазією кори наднирників (аддисонова хвороба), це, так званий, синдром кандидозу з ендокринопатією. Клінічні форми можуть значно відрізнятися за ступенем ураження від кандидозного локального вогнища (ділянка шкіри, ніготь) до генералізації процесу на шкірі виключно волосистої ділянки голови, слизових оболонок.

IV. Комбіновані первинні імунодефіцити (ПІД)

Комбіновані ПІД виникають при порушенні функціонування Т-хелперів, які забезпечують нормальну роботу Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів. При комбінованих ІД виникає важкий перебіг інфекцій з бактеріальними, вірусними, грибковими й найпростішими збудниками, а також спостерігаються тяжкі реакції після введення вакцин. Частіше при комбінованих ПІД сполучаються дефекти Т- і В-ланок імунітету. Спостерігаються частіше, ніж селективні, часто пов'язані з порушеннями у центральних органах імунітету. Механізмами, задіяні у розвитку комбінованих ПІД, можуть бути: дефекти стовбурових клітин, блок Т- і В-клітинного диференціювання, первинний Т-клітинний дефіцит, при якому пригнічується імунорегуляторна функція з подальшим розвитком В-клітинного ІД.

При комбінованих ПІД провідна роль належить дефекту Т-клітин. Вторинні

порушення В-ланки імунної системи обумовлені як відсутністю супресорного ефекту, так і посиленням активності Т-супресорів. Залежно від тяжкості дефекту по-різному виражена схильність до вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій.

1. Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Барр). Дефект тимусу спричиняє порушення клітинного дозрівання в ділянках цієї залози, при цьому цензорна функція тимусу втрачається. Клінічні прояви: прогресуюче порушення координації рухів, телеангіектазії (шкіра, очі), повільний розвиток, інфекційні процеси, головним чином дихальних шляхів. Часто виникають пухлини: лімфоми, лімфогранулематоз, гострий лімфолейкоз, карциноми. Частіше захворювання виявляють у віці від 3 до 15 років. Смерть частіше спричиняється тяжким перебігом інфекцій або злоякісними новоутвореннями. У крові: зменшується вміст Т-л (у більшій мірі Т-х, ніж Т-с), В-л. У $\frac{3}{4}$ хворих різко зменшується рівень IgA і IgE, у 15-30 % пацієнтів – IgG (підкласів IgG₂ і IgG₄). Зниження IgA обумовлене синтезом анти-IgA-антитіл. У частини хворих при сонографії тимус виявляється як ембріональний орган.

2. Швейцарський тип гіпогаммаглобулінемії. Причина цього комбінованого ПІД – порушення на рівні стовбурової клітини. Тип успадкування: аутосомно-рецесивний, або рецесивний, зчеплений зі статтю. Захворювання виявляється частіше в перші 6 місяців життя, більшість дітей не доживають до 2-річного віку. Клінічно: перші симптоми – екзантеми, схожі на кір, а також дріжджеподібний висип на слизових оболонках, резистентні до лікування пневмонії і шлунково-кишкові розлади. У крові: знижена кількість Т-л, вміст В-л у нормі або перевищує її, В-л неспроможні синтезувати Ig у достатній кількості. Рівні всіх класів Ig знижені. У кістковому мозку значно знижений вміст лімфоцитів, лімфобластів, плазматичних клітин. Характерні гіпоплазія тимусу і лімфовузлів, фіброзне ущільнення капсули, відсутність видимої межі між кортикальним і мозковим шарами, майже повна відсутність лімфоцитів і тілець Гассала. Основна маса клітин представлена ретикулярними. У лімфовузлах і селезінці виявляється лімфоїдне спустошення паренхіми. Пейєрові пляшки заміщуються фіброзною сполучною тканиною, у структурі лімфовузлів переважають щільні ретикулярні тяжі.

Ефект можна одержати після трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин.

3. Синдром Віскотга-Олдрича. Виникає через дефект протеїну що відповідає за клітинний цитоскелет лімфоцитів, тромбоцитів, та моноцитів/макрофагів. Порушується клітинний імунітет і виникає недостатність антитілоутворення. У крові більш характерно зниження вмісту IgM, значно рідше знижується синтез IgG, рівень IgA іноді підвищений. Значно підвищена концентрація IgE. Вміст лімфоцитів помірно знижується, пригнічуються реакції клітинного імунітету, на моноцитах може зменшуватися кількість Ig-рецепторів.

При гістологічному дослідженні – прогресуюче спустошення тимусозалежних зон лімфовузлів і селезінки, виражена гіперплазія ретикулярних клітин. Розмір зародкових центрів і вміст плазматичних клітин без змін. Клінічні прояви – характерна тріада: екзема, тромбоцитопенія (внаслідок ендогенного дефекту тромбоцитів) і інфекційні ускладнення. Рецесивний тип наслідування, зчеплений зі статтю. Хворіють тільки хлопчики, рідко доживають до 10 років. До летальних випадків призводять інфекційні ускладнення, геморагії, злоякісні лімфоми.

Ефективний спосіб лікування — трансплантація кісткового мозку, що відновлює вміст тромбоцитів.

4. Лімфангіектазія кишечника. Ця форма ПІД обумовлена втратою з лімфангіектазій кишечника у його просвіт вмісту лімфи, наслідком цього є гіпогаммаглобулінемія і лімфопенія. Більше вражається Т-клітинний імунітет (знижується кількість рециркулюючих з тривалим терміном життя Т-л), підвищена частота розвитку злоякісних новоутворень.

- 5. Імунодефіцит з тимомою (синдром Гуда).** Тимомома – пухлина виличкової залози, що супроводжується гіпогаммаглобулінемією (значним зниженням у крові IgG, IgM, IgA), лімфопенією з характерним дефектом функції лімфоцитів – високою супресивною активністю. Це обумовлює порушення клітинної ланки. У крові виявляється лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, анемія. Пухлина тимусу може сягати значних розмірів, маса може становити 1 кг. При гістологічному дослідженні у периферичних органах ІС спостерігається клітинна атрофія – дуже важко визначити межі зародкових центрів, різко зменшена кількість лімфоцитів і плазматичних клітин.
- 6. Синдром «голих» лімфоцитів** – цей комбінований ПІД характеризується відсутністю на мембрані лімфоцитів структур головного комплексу гістосумісності (антигенів класу I та II HLA). Вміст лімфоцитів може бути знижений або в межах норми, рівні Ig знижені, плазматичні клітини у більшості випадків відсутні. Клінічно: схильність до інфекційних процесів, при шкіряних пробах визначається анергія.
- 7. Ретикулярна дисгенезія.** Важка форма ПІД. При цьому комбінованому ІД порушується диференціювання поліпотентної гемопоетичної стовбурової клітини в лімфоїдну і мієлоїдну клітину-попередницю. У тимусі і лімфовузлах виявляються виключно ретикулярні клітини, у селезінці відсутні фолікули, основні клітини — ретикулоцити і макрофаги. У кістковому мозку відсутні клітини-попередниці лейкоцитів. У крові також знижений рівень гранулоцитів і моноцитів, знижена активність НК.
- 8. Імунодефіцити, обумовлені порушенням обміну речовин.**
Тяжкі порушення імунної системи можуть бути обумовлені порушенням метаболізму пуринів через дефіцит аденозиндезамінази і пуриннуклеозидфосфорилази.
- А) Дефект аденозиндезамінази.** Цей фермент — каталізатор незворотного дезамінування у системах «аденозин-інозин» і «дезоксааденозин-дезоксіінозин». Токсичний ефект спричинює дезоксиаденозин, блокуючи рибонуклеотидредуктазу і порушуючи тим самим синтез ДНК, що обумовлює швидку інволюцію виличкової залози. Також через дефіцит аденозиндезамінази блокується утворення S-аденозилметіоніну і метилування ДНК з порушенням нормальної проліферації лімфоцитів, більш чутливі Т-л. Спадкування відбувається за рецесивним типом. Клінічні прояви можуть бути як легкими формами клітинного ІД, так і тяжким комбінованим ІД.
Ефект лікування забезпечує трансплантація кісткового мозку.
- Б) Дефект пуриннуклеозидфосфорилази.** Цей ПІД виникає у формі тяжкого Т-клітинного ІД з лімфоцитопенією і порушенням проліферативної активності лімфоцитів при їх стимуляції. Тип спадкування – аутосомно-рецесивний. Імунна недостатність виникає у віці від 6 місяців до 6 років. Відсутність пуриннуклеозидфосфорилази суттєво підвищує концентрацію дезоксигуанозинтрифосфата, що, в свою чергу, блокує рибонуклеотидредуктазу і синтез ДНК. У крові – вміст В-л, продукція антитіл і концентрація Ig зберігаються у нормі.
- V. Первинні імунодефіцити з порушенням фагоцитарних функцій**
Дефіцити системи фагоцитів можуть бути кількісними або якісними (з порушенням функцій). Нейтропенія – це зниження абсолютного вмісту нейтрофілів у крові менш, ніж $1 \cdot 10^9$ /л, тяжка нейтропенія – зниження абсолютного вмісту нейтрофілів у крові менш, ніж $0,5 \cdot 10^9$ /л. Як нейтропенії, так і порушення функції фагоцитів (адгезії, рухливості, метаболізму, внутрішньоклітинного перетравлення бактерій) супроводжуються рецидивуючими інфекціями шкіри та м'яких тканин, що їх спричиняють бактерії, рідше – грибки. Характерними проявами є гінгівіти, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, абсцеси щелепно-лицьової

ділянки, парапроктити, абсцеси перианальної ділянки, пневмонії, остеомієліти.

- 1. Хронічний грануломатоз.** Цей ПІД як спадкове порушення фагоцитозу зчеплений з Х-хромосою або успадковується за аутосомним типом і характеризується нездатністю фагоцитів продукувати радикали кисню, що порушує клінінг та перетравлення мікробів, що були фагоцитовані. Тобто цей дефект суттєво змінює бактерицидність фагоцитів. Хронічний грануломатоз – тяжка форма ІД. При цьому у лімфовузлах, печінці, легенях, шкірі, підшкірній жировій клітковині і інших органах утворюються гранульоми. Особливо при такому дефекті важко руйнуються каталазопозитивні збудники. При дефекті продукувати радикали кисню мікобактерії, які синтезують каталазу, розташовуються внутрішньофагоцитарно у фагосомах, при утворенні фаголізосом бактерії не гинуть.

Клінічні прояви: часті пневмонії, загострення хронічного бронхіту з затяжним перебігом. Пневмонії можуть ускладнюватися утворенням абсцесів. Також виникають перианальні абсцеси, діарея, стоматити, дерматит. Під час огляду можна бачити множинні гранульоми шкіри, встановлюється наявність гепатоспленомегалії, враження лімфовузлів. Як збудники виявляються також *E.coli*, *Candida albicans*, *St.aureus*, *Pseudomonas*, *St.epidermalis*, *Serratia*, *Eischerichia*. Для цих збудників характерна можливість синтезувати каталазу і, якщо порушене утворення радикалів кисню, ці збудники в середині фагоцитів життєздатні. Фагоцити не виробляють супероксидні радикали та інші активні форми кисню через недостатню активність НАДФ-оксидази. При лабораторних дослідженнях часто діагностуються лейкоцитоз і анемія, кількість нейтрофілів може бути підвищеною або нормальною, кількість Т-л і В-л та їхня функція в межах норми. У розгорнутому тесті на фагоцитоз виявляється зниження перетравлюючої функції фагоцитів. Для встановлення діагнозу проводять тестування з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) і визначають бактерицидну активність *in vitro*.

Лікування: генерацію активних форм кисню стимулює введення γ ІФН. Більш ефективно – трансплантація кісткового мозку.

- 2. Синдром Чедіака-Хігасі.** В основі цього ПІД – порушення бактерицидної активності фагоцитів, а також дегрануляція лізосом при збереженому утворенні супероксидних радикалів та інших активних форм кисню. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Основні клінічні прояви – часто рецидивуючі бронхолегеневі захворювання. Гранульоми не утворюються, тому що збережено продукцію супероксидних радикалів кисню. У клінічній картині виявляються фотофобія, ністагм, альбінізм очей і шкіри.

Лабораторна діагностика : НСТ-тест у межах норми (що свідчить про нормальний синтез супероксидних радикалів кисню), виявляється зниження перетравлюючої активності нейтрофілів (дефект лізосомальних ферментів), хемотаксису нейтрофілів, виявляються гранулярні включення в лейкоцитах при мікроскопії.

Лікування: санація осередків хронічної інфекції, антибіотикотерапія, імуномодельючі засоби, трансплантація кісткового мозку.

- 3. Імунодефіцит з підвищеним вмістом IgE (синдром Джаба-Барклі).** Успадкування за аутосомно-домінантним типом. Механізм ІД – порушення рухливості (міграції) фагоцитів, а також високий рівень IgE. Встановлено, що підвищений рівень IgE — супутний порушенню міграції поліморфноядерних лейкоцитів, що значно знижує резистентність хворих до стафілококових уражень легень, шкіри, суглобів та інших органів. Хворі повідомляють, що в анамнезі у них були множинні глибокі абсцеси в підшкірній жировій клітковині. Також виявляються стафілококові абсцеси лімфовузлів, синусити, отити. При об'єктивному обстеженні можна виявити такі особливості, як руда шкіра, дерматит, нейродерміт, екзема. При рентгенологічному дослідженні легень, при їх ураженні виявляються зливні тіні.

Лабораторне обстеження: у гемограмі – еозинфілія, високий рівень IgE

(більше 1000 МЕ/мл). Суттєвих змін в імунограмі більше немає.

Лікування: антибіотикотерапія мало ефективна. Як профілактичний засіб можна застосовувати триметоприм (сульфаметоксазол).

- 4. Недостатність експресії молекул адгезії (дефіцит $Mac_1/LFA1/CR_3$).** Аутосомно-рецесивний тип успадкування. Механізм дефекту полягає в дефіциті специфічних глікопротеїнів на поверхні лейкоцитів; ці структури забезпечують прилипання лейкоцитів до поверхні, сприяють атракції збудників і виконують функцію рецепторів CR_3 до C_3b -компонента комплементу, який є опсоніном. Тяжкість цього ІД визначається ступенем дефіциту специфічних глікопротеїнів на поверхні лейкоцитів. Молекули адгезії LFA_1 розташовані на нейтрофілах, моноцитах, лімфоцитах, їхня функція – прикріплення до клітин ендотелію (забезпечення хемотаксису і адгезії). Молекули адгезії $Mo-1$ розташовані на великих гранулярних лімфоцитах, ці молекули адгезії зв'язуються з $C_3b_i (CR_3)$, забезпечуючи адгезію і зв'язування комплементу.

Порушення експресії $LFA-1$ і $Mo-1$ буває успадковане, а також набуте. Деякі препарати (кортикостероїди, саліцилати) можуть знижувати експресію цих рецепторів. Теж можливо на тлі важкого перебігу цукрового діабету.

Основні клінічні прояви: в'яле загоювання ран, затримка (більше 3 тижнів) відділення пуповинного залишку, періодонтит, рецидивуючі шкірні абсцеси, пневмонії, ураження шлунку і кишок, при вираженій недостатності – рецидивуючі або прогресуючі інфекції. У крові частіше виявляється лейкоцитоз $15-20 \cdot 10^6/л$, у вогнищах ураження гною немає.

Лікування: антибіотики і симптоматичне.

VI. Первинні порушення системи комплементу

- 1. Уроджений ангіоневротичний набряк.** Аутосомно-домінантний тип наслідування. Механізм розвитку – недостатність інгібітору C_1 -естерази. За відсутності інгібітора C_1 -естерази активується C_4 , що спричиняє вироблення вазоактивних кінінів, що підвищують проникність капілярів, і викликає утворення набряку.

Клінічні прояви: рецидивні набряки підслизових і підшкірних тканин, особливо кінцівок і слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів. Набряки можуть бути спровоковані фізичним навантаженням, незначною травмою, переохолодженням, перегріванням, емоційним стресом. Захворювання звичайно починається в дитинстві. При набряку верхніх дихальних шляхів з'являються симптоми бронхіальної обструкції або асфіксії. Якщо виникає набряк слизової оболонки кишечника, виникає біль у животі. Набряк зазвичай триває від 1 до 4 днів.

Діагностика: діагноз встановлюється при виявленні низького рівня інгібітору C_1 -естерази. Рівні C_1 і C_3 -естерази нормальні, а C_2 і C_4 -естерази – знижені.

Лікування: глюкокортикоїди, протигістамінні препарати, адреналін – ефекту не дають. Використовують інгібітори плазміну. При розвитку набряку можна застосовувати донорський C_1 -інгібітор естерази або свіжозаморожену плазму. Для профілактики уродженого набряку можна використати даназол, який підвищує рівень C_1 -естерази (за рахунок підвищення синтезу гепатоцитами, що збільшує рівень C_2 і C_4 -естерази до норми і симптоми захворювання (насамперед набряк) зникають.

- 2. Автоімунні захворювання.** У пацієнтів з дефіцитом C_2 і C_4 -естерази розвивається захворювання, яке нагадує системний червоний вовчак (це так званий вовчакоподібний синдром).

Лікування: глюкокортикоїди, не стероїдні протизапальні препарати.

- 3. Повторні інфекції.** Хворі з дефіцитом C_1 , C_3 і C_5 -естерази (або C_6 , C_7 і C_8 -естерази) мають підвищену схильність до бактеріальних інфекцій. Дефіцит C_6 , C_7 і C_8 -естерази спричинює бактеріємію, що викликається *Neisseria meningitidis* або *Neisseria gonorrhoeae*. Ці інфекції мають інший перебіг ніж у здорових осіб без

дефектів компонентів комплементу. У здорових антитіла до цих збудників не синтезуються, тому генералізація такої інфекції часто закінчується летально. При дефектах C₆-, C₇- і C₈-естерази утворюються антитіла, збудники частіше У-типу, це зменшує кількість летальних випадків. Основне у лікуванні — курс антибіотикотерапії.

Завдання до розділу « Первинні імунодефіцитні захворювання »

Завдання 1

У хлопчика К., 1,5 року, зі слів матері, протягом року гострі респіраторно-вірусні інфекції виникали 8 разів. Двічі хворів кишковими інфекціями. Консультація ЛОР: правобічний середній отит. У сечі виявлена бактеріурія – 10⁵ КУО, при посіві – ріст кишкової палички. В імунограмі: Ig A – 0,2 г/л, IgM – 0,85 г/л, IgG – 9 г/л. Який діагноз більш імовірний?

- А. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія
- В. ІД з підвищеним вмістом IgM
- С. Селективна недостатність IgA
- Д. Загальна варіабельна імунна недостатність
- Е. Синдром Ді Джорджи

Завдання 2

Дівчина С., 7 років, щорічно 5-6 разів хворіє гострим бронхітом. Мати відмічає тривалий характер кашлюкоподібного кашлю і невисоку ефективність лікування. На диспансерному обліку у ЛОР з діагнозом хронічний гайморит. Консультація окуліста: хронічний кон'юнктивит. В імунограмі: IgA – 0,19 г/л, IgM – 3,6 г/л, IgG – 1,22 г/л. Який показник вважається критерієм діагнозу?

- А. CD₃ < 20 %
- В. НСТ < 5 %
- С. CD₄/CD₈ > 1
- Д. IgM > 3 г/л
- Е. ФІ < 30 %

Завдання 3

Хлопчик Д., у віці 3 місяців, народився після 31 тижня вагітності. Переніс тяжку кишкову інфекцію. При огляді: гінгівіт, фарингіт, стрептодермія пахвових складок. Консультація ЛОР: лівобічний зовнішній отит. Зниження якого показника нижче певного рівня допоможе встановити діагноз?

- А. РБТЛ
- В. CD₄
- С. ФЧ
- Д. C₅₀
- Е. IgG

Завдання 4

У відділення госпіталізовано хлопчика Р., 8 місяців, з лівобічною нижньодолевою пневмонією, ДН₁. Зі слів матері, у дитини встановлені діагнози хронічного бронхіту і хронічного ентероколіту. Фізикальне обстеження: набряк і гіперемія перехідних складок кон'юнктив, гінгівіт, пародонтоз, підщелепний лімфаденіт. В імунограмі: Ig A – 0,08 г/л, Ig M – 0,1 г/л, IgG – 0,9 г/л. Який діагноз у хворого?

- А. Спадкова гіпогаммаглобулінемія
- В. Загальна варіабельна імунна недостатність
- С. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія
- Д. Синдром гіперімуноглобулінемії Е

Е. Хронічна грануломатозна хвороба

Завдання 5

Хлопчик М., 2,5 років, госпіталізований у відділення з правобічною нижньодолевою пневмонією, ДН_{II} важкого перебігу. За минулий рік було 5 загострень хронічного бронхіту. Фізикальне обстеження: ріст знижений, дерматофітія стоп, атопічна екзема кистей. Периферичні лімфовузли не пальпуються. При аускультатії: ослаблені дихання нам нижньою долею правої легені. Печінка і селезінка нормальних розмірів. В імунограмі: IgA – 0,08 г/л, IgM – 0,86 г/л, IgG – 1,8 г/л. Який препарат слід призначити лікарю?

- А. Альбумін 50мл
- В. Ig 0, 2 г/кг
- С. Нативну плазму 20 мл/кг
- Д. Тромбоцитарну масу 50 мл
- Е. лейкоцитарну масу 50 мл

Завдання 6

Дівчина В., 9 років, скаржиться на кашель з мокротинням, загальну слабкість. Двічі за останній рік хворіла пневмоніями, на диспансерному обліку з хронічним бронхітом. При аускультатії: у легенях розсіяні сухі розсіяні хрипи; ЧД 24 за хв. Аналіз мокроти: лейкоцити 40-45 в п/з, альв. епіт. – 4-5 в п/з. В імунограмі: IgA – 0,03 г/л, IgM – 0,06 г/л, IgG – 0,1 г/л. Лікар вважає, що у дитини загальна варіабельна імунна недостатність. Якого рівня IgG необхідно досягти у крові при в/в введенні Ig?

- А. 4-6 г/л
- В. 2-4 г/л
- С. 15-17 г/л
- Д. 1-2 г/л
- Е. 10-12г/л

Завдання 7

Хлопчика Н., 3 років госпіталізовано з діагнозом абсцес правої легені, сепсис. У анамнезі часті і затяжні вірусні інфекції. При огляді : загальний стан тяжкий, температура тіла 39,8⁰ С. При перкусії у ділянці нижньої долі правої легені звук тупий. Аналіз крові: Нв- 90 г/л, ер- 2.3×10^{12} /л, лейкоц.- 4.5×10^9 /л, е- 0, б-1 %, юн-14 %, п/я- 21 %, сегм.- 46 %, лімф.-10 %, мон.- 8 %, ШОЕ- 45 мм/год. Консультація гематолога: гемалітична анемія, проба Кумбса позитивна. Клінічний імунолог встановив попередній діагноз синдрому Незелофа (алімфоцитозу). Який механізм розвитку цього ІДЗ ?

- А.Порушення розпізнання антигенів.
- В. Гальмування системи комплементу.
- С. Пригнічення Т- клітинних реакцій.
- Д. Сповільнення диференціювання стовбурових клітин.
- Е. Функціональна неповноцінність В- лімфоцитів.

Завдання 8

Об'єктивно: дисплазія вушних раковин, мікрогнатія. Грубий систоло-діастолічний шум у 2 міжребер'ї зліва від грудини. Вміст кальцію у сироватці крові знижений. УЗД: гіпоплазія вилочкової залози. Наявність якої хвороби можна припустити?

- А. Тяжкого комбінованого імунодефіцит
- В. Синдрому Ді Джорджи
- С.Хвороби Брутона

- Д. Дефіциту інгібітора комплементу
- Е. Синдрому Вискотта- Олдрича

Завдання 9

Хлопчика Р., 2 місяців, направили на консультацію клінічного імунолога. При фізикальному обстеженні встановлені порушення розвитку скелету (деформації і окостеніння). Попередній діагноз лікаря- недостатність аденозин- дезамінази. Які дані він очікує отримати при імунологічному обстеженні ?

- А. Лімфоцитопенію, недостатність СД₃
- В. Підвищення рівня ЦІК і С₄
- С. Зниження ФІ і НСТ
- Д. Активацію НК і СД₄
- Е. Зниження СД₂₀

Завдання 10

У дівчини С., 15 років, при огляді невропатолога виявлена атаксія і спастична тетраплегія. Часто хворіє вірусними інфекціями з тяжким затяжним перебігом. В імунограмі: кількість В-л, концентрація ІgА ,Іg М ,ІgG у нормі, різке зменшення кількості СД₃ і стимуляції міогенами в РБТЛ. Яке первинне ІДЗ імовірне?

- А. Хвороба Брутона
- В. Загальна варіабельна імунна недостатність
- С. Недостатність пуріннуклеазидфосфорилази
- Д. Синдром Ді Джорджи
- Е. Хронічна грануломатозна хвороба

Завдання 11

У хлопчика К., 2 років, встановлена зупинка росту і розвитку, часто хворіє бактеріальними і вірусними інфекціями. Консультація інфекціоніста: у хворого діарея невизначеного генеза. При імунологічному обстеженні визначено значне зниження кількості лімфоцитів, відсутність реакції сповільненого типу у шкірній пробі на кандидозний антиген. Відсутністю яких структур на мембрані лімфоцитів пояснюється розвиток цього синдрому “ голих лімфоцитів ” ?

- А. Е- РОК
- В. СД₃
- С. Антигенів HLA II і І класу
- Д. LFA-2
- Е. СД₄

Завдання 12

Хлопчик Д., 4 років, часто хворіє бронхолегеневими інфекціями із затяжним перебігом. Протягом року 3 загострення хронічного гнійного середнього отиту. Консультація дерматолога: атопічний дерматит. Загальний аналіз крові: Нв- 95г/л, ер.- 3.1×10^{12} /л, лейкоц.- 4.2×10^9 /л, е- 9 %, б- 0, п/я- 5 %, сегм- 46 %, лімф.- 32 %, мон.- 8 %, ШОЕ-25мм/год, тромб. - $51,5 \times 10^9$ /л. В імунограмі: зниження рівня СД₃ і СД₄, значне зниження рівня Іg М, високий вміст Іg А і Іg Е. Зменшення якого показника входить в діагностичну триаду симптомів цього ІДЗ ?

- А. Тромбоцитів
- В. Іg Е
- С. СД₄
- Д. Іg А
- Е. Еозинофілів

Завдання 13

У дівчинки К., 8 років, встановлена лівобічна бактеріальна пневмонія тяжкого перебігу, ДН₂. Часто хворіє гострими респіраторно-вірусними захворюваннями. При огляді: телеангіектазії склер і шкіри, атаксія. В імунограмі: зниження рівня СД₃, відповіді на ФГА і бактеріальні антигени в РБТЛ. Яке захворювання у дівчинки?

- А. Синдром Чедіака-Хігасі
- В. Дефект опсонізації
- С. Гіпер Ig E-синдром
- Д. Селективний дефіцит Ig A
- Е. Синдром Луї-Барр

Завдання 14

У хворого К., 8 років, бактеріальна пневмонія ускладнилася септицемією. У анамнезі: менінгіт, пневмонія. Консультація ЛОР: лівобічний гнійний середній отит. Фізикальне обстеження: загальний стан тяжкий, перкуторно нижче кута лівої лопатки звук тупий, вологі хрипи, ЧДР 28 за хв. Загальний аналіз крові: Нв- 115 г/л, ер.- $3,9 \times 10^{12}/л$, лейкоц.- $3,1 \times 10^9/л$, е- 1 %, б-0, юн.- 15 %, пал.- 24 %, сегм.- 22 %, лімф.- 28 %, мон.- 10 %, ШОЕ- 30 мм/год. У 3-х гемокультурах – ріст *S.aureus*. В імунограмі- різке зниження вмісту С₃. Дефект якої функції у хворого?

- А. Поглинання
- В. Міграції
- С. Хемотаксису
- Д. Опсонізації
- Е. Кілінгу

Завдання 15

У відділення госпіталізовано дівчинку С., 12 років з набряком обличчя, задишкою інспіраторного характеру. Протягом життя набряк виникав декілька разів після незначних травм, переохолодження. При огляді: загальний стан тяжкий, набряк шкіри і підшкірної клітковини, шкіра бліда, ямка після натиснення не залишається. Який показник треба визначити для уточнення діагнозу?

- А. РБТЛ з ФГА
- В. СД₉₅
- С. Інгібітора С₁-естерази
- Д. Інтегринів LFA- 1
- Е. НАДН-оксидази

Завдання 16

Жінка К., 25 років, скаржиться на почервоніння обличчя, біль у суглобах кистей, ліктьових, колінних, суглобах стоп. В анамнезі: часто хворіла пневмоніями, на КТ виявлені бронхоектази. При огляді: еритема щік без набряку, телеангіектазії, атрофія шкіри. Суглоби не змінені. Аналіз антитіл до нативної ДНК- результат негативний. Який показник доцільно визначити?

- А. ФІ
- В. НСТ-тест
- С. Ig M
- Д. СД₂₅
- Е. С₄

Завдання 17

Чоловік Ф., 28 років, тривалий термін лікує хронічну гонорею з низкою ефективністю лікування. Слідує всім порадам лікаря, але скарги на зуд і виділення гнійного характеру з уретри залишаються. Який показник слід включити в імунологічне обстеження?

- A. СД₉₅
- B. С₇
- C. С₁ інгібітор
- D. Ig G₂
- E. Ig E

Завдання 18

Хлопчик Т., 10 років, скаржиться на порушення сечовиділення і біль в уретрі. В анамнезі: рецидивуючі інфекції шкіри і підшкірної клітковини, остеомієліт. Після уретроскопії уролог встановив діагноз грануломатозного уретриту. Порушення якого механізму в основі хвороби?

- A. НАДФН- оксидаз
- B. Хемотаксису
- C. Опсонізації
- D. Адгезії
- E. Поглинання

Завдання 19

У хлопчика Р., 3 років, поширене ураження шкіри стрептодермією, що рецидивує щорічно. На диспансерному обліку з хронічним гнійним бронхітом. При огляді: ністагм, частковий альбінізм, генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія. При дослідженні фагоцитозу виявлені порушення хемотаксису, де грануляції і пригнічення внутріклітинного кілінгу бактерій фагоцитами. Про яке ІДЗ можна думати?

- A. Хронічну грануломатозну хворобу
- B. Спадкову гіпогаммаглобулінемію
- C. Синдром гіперімуноглобулінемію Е
- D. Синдром Шедіака- Хігасі
- E. Синдром Луї- Барр

Завдання 20

У дівчинки К., 9 років, неодноразово виникали "холодні" абсцеси шкіри і підшкірної клітковини, рецидиви гнійного отиту. Консультація дерматолога: атипичний атопічний дерматит. Визначення якого показника уточнює характер ІДЗ?

- A. Ig E
- B. Ig G₄
- C. Ig A
- D. Ig M
- E. Ig G

Еталони відповідей на завдання до розділу «Первинні імунодефіцитні захворювання»

- | | |
|------|------|
| 1.С | 11.С |
| 2.Д | 12.А |
| 3.Е | 13.Е |
| 4.А | 14.Д |
| 5.В | 15.С |
| 6.А | 16.Е |
| 7.С | 17.В |
| 8.В | 18.А |
| 9.А | 19.Д |
| 10.С | 20.А |

Вторинні імунодефіцити (ВІД)

•••• Частина I ••••

Вторинні імунодефіцити

ВІД – це порушення імунної системи, які розвиваються в пізньому постнатальному періоді або у дорослих і які не є результатом генетичних дефектів. Як зазначали раніше, ВІД поділяють на *набуту, індуковану і спонтанну форми*. Набута форма виникає внаслідок ураження лімфоїдної тканини відповідним вірусом, наприклад ВІЛ. Індукована форма – це такі стани, коли відома конкретна причина: опромінення, цитостатики, кортикостероїди, травми, операції та порушення імунітету, які вторинні щодо основного захворювання (патологія печінки, нирок, цукровий діабет, злоякісні пухлини і тощо). *Індуковані форми ВІД, зазвичай, транзиторні і при усуненні сприятливих факторів відбувається певне відновлення імунітету.*

На відміну від індукованої форми ВІД при спонтанній формі ВІД відсутня наявна причина, що викликала порушення імунологічної реактивності.

Клінічні прояви спонтанної форми ВІД: хронічні, рецидивуючі, інфекційно-запальні процеси бронхолегеневого апарату і навколоносових придаткових пазух, урогенітального, шлунково-кишкового трактів, шкіри, очей, м'яких тканин, визвані опортуністичними або умовно патогенними мікроорганізмами з атиповими біологічними властивостями і наявністю множинної стійкості до антибіотиків. *Спонтанна форма – найчастіша форма ВІД.*

1. ВІД при інфекціях і інвазіях.

Віруси гепатиту, кіру, краснухи, паротиту, ВІЛ, бактерії (бруцельоз, сифіліс, туберкульоз, пневмокок, менінгокок), паразитарні інвазії (найпростіші, гельмінти) сприяють розвитку імунної недостатності. Активний вплив на ІС спричиняють вірусні інфекції. Внаслідок пригнічення вірусом клітинного імунітету часто виникають рецидиви бактеріальних інфекцій. Механізми розвитку ІД під впливом вірусів такі:

- модифікація мембран лімфоцитів, що її викликає вірус, лімфоцитотоксичні антитіла, ЦІК;
- пряме ураження вірусом лімфоцитів і макрофагів (ВІЛ, вірус Епштейна-Барра тощо)
- інтерференція вірусної інфекції і диференціації клітин;
- імуносупресія, опосередкована вірусіндукованими Т-клітинами-супресорами.

При бактеріальних інфекціях в розвитку ІД важливу роль відіграють ліпополісахариди (ЛПС), які є ендо- або екзотоксинами, і компоненти цитоплазми бактерій, які порушують функцію тимусу, пригнічують функцію макрофагів, змінюють рівень внутріклітинного цАМФ.

Механізми розвитку ІД при транзитарних інвазіях наступні:

- а) порушення функцій імунорегуляції;
- б) утворення супресивно діючих факторів (шистосомоз і т.п.) або лімфоцитоксинів (опісторхоз і т.п.);
- в) порушення функцій макрофагів (малярія і т.п.)

2. ВІД при виснаженні.

Недостатнє харчування або голодування підвищує частоту виникнення інфекційних захворювань. Насамперед, порушується первинна імунна відповідь, хоча вміст Ig у сироватці крові тривалий час може зберігатися в межах норми. У подальшому в крові знижується концентрація Ig, пригнічуються функції лімфоцитів. При

гістологічному дослідженні виявляється спустошення у паракортикальних зонах лімфовузлів, швидше відбувається інволюція тимусу.

3. Дефіцит неорганічних речовин у продуктах харчування.

Дефіцит магнія – знижується рівень у крові IgM і IgG, порушується гуморальний імунітет, знижується резистентність до грампозитивних і грамнегативних бактерій. *Дефіцит міді* – пригнічується проліферація лімфоцитів, фагоцитарна активність, може виникати нейтропенія. *Дефіцит заліза* – знижується активність мієлопероксидази нейтрофілів (кисневонезалежний шлях бактерицидності), продукція лімфокінів Т-л, що сприяє виникненню рецидивуючих інфекцій. *Дефіцит селена* звичайно сполучається з дефіцитом вітаміна Е. Внаслідок - знижується рівень тимічних гормонів і рівень антитіл. *Дефіцит цинку*. Цей елемент має важливе значення для нормальної функції тимусу, гранулоцитів, НК. Недостатнє надходження цинку з їжею і порушення його всмоктування у кишечнику спричиняє зменшенню кількості лімфоцитів (насамперед Т-л), зниженню їхньої проліферативної активності, прискорюється атрофія лімфоїдної тканини.

4. Імунодефіцити при порушенні обміну речовин.

Прикладом можуть бути порушення імунітету при цукровому діабеті. Пригнічується хемотаксис, знижуються адгезивні та бактерицидні властивості лейкоцитів.

5. Імунодефіцити при хірургічних операціях і анестезії.

При хірургічному втручанні з наркозом у перші 4-24 години після операції порушується продукція ІЛ-2 і внаслідок цього в крові визначається лімфоцитопенія. Це триває приблизно 10-12 годин, після цього терміну кількість лімфоцитів у крові поступово відновлюється, синтез антитіл повністю відновлюється приблизно через 1 місяць.

Можливий ІД, який після операційного втручання через місяць як транзиторний стан минає, індукується циркулюючими інгібіруючими факторами, простогландами, активацією супресії макрофагів.

6. ІД при опіках.

При опіках порушується цілісність шкіри як бар'єру, виникає інтоксикація і при значній ділянці ураження – опікова хвороба. Порушується імунна відповідь, у перший тиждень після опіку знижується рівень всіх Ig, особливо IgG. Через 1-2 тижні відновлюється Ig, спочатку IgM, потім IgA і IgG. З 2-го тижня під дією антигенів, що утворилися внаслідок опікової хвороби, підвищується стимуляція В-клітинної ланки імунітету. У клітинній ланці знижується кількість Т-л і Т-х, при цьому CD8-клітини не знижують свій рівень співвідношення CD4/CD8 <1.4 і далі < 1 є прогностично несприятливою ознакою. Знижуються функції НК і цитотоксичних Т-л. При опіковій хворобі токсини, які утворюються, пригнічують фагоцитарні функції, продукцію ІЛ-2, активують Т-кіллери.

7. ІД після спленектомії.

Після спленектомії знижується резистентність до інфекції. Найбільш небезпечний термін – перший рік після операції, коли приблизно у половини хворих виникають тяжкі інфекції. Важливий синтез селезінкою тафтсину, який підвищує функції фагоцитозу, особливо у відношенні грампозитивних і грамнегативних бактерій, а після спленектомії ця функція селезінки з синтезу тафтсину випадає. Також у розвитку імунних порушень мають значення: 1) кількісний дефіцит лімфоцитів (селезінка містить у 5-6 разів більше лімфоцитів, ніж циркулююча кров; 2) різке порушення фільтруючої ролі селезінки, що має значення особливо для захисту проти капсульних бактерій.

8. Імунодефіцити при пухлинах.

При пухлинній прогресії та утворенні метастазів зменшується відносна й абсолютна кількість Т-л, Т-х, підвищується рівень Т-с. Особливо порушується первинна імунна відповідь і переключення синтезу з IgM на IgG. Зниження

нормального вмісту Ig у крові – несприятлива ознака і може свідчити про можливе ускладнення інфекцією.

9. Імунодефіцит при уремії.

Основну роль у пригніченні імунітету мають токсичні речовини обміну, які накопичуються у тканинах і крові. Зменшується кількість лімфоцитів у периферійній крові, в першу чергу, порушується клітинний імунітет, активуються Т-супресори, потім інгібується на фоні уремії синтез антитіл.

10. Лікарські ІД

У крові частіше виявляються зменшення кількості В-л, рівня IgA, активація Т-с. Якщо при відміні препарату спостерігається нормалізація цих показників, то, ймовірно, препарат при його тривалому застосуванні спричинив розвиток транзиторного ІД.

Загальна варіабельна імунна недостатність у дорослих (ЗВІН)

Загальна варіабельна імунна недостатність у дорослих (ЗВІН) – гетерогенний синдром, який характеризується переважним ураженням гуморальної ланки імунітету (включаючи гіпо- і агаммаглобулінемію) у сполученні з іншими імунними порушеннями, наприклад, із змінами у Т-клітинній ланці імунітету. Захворювання може розвиватись у будь-якому віці, але частіше дебютує на другому десятиріччі життя. Найбільше випадків розвитку ЗВІН констатується у віці від 15 до 25 років.

Жінки й чоловіки приблизно рівною мірою мають ЗВІН. *При ЗВІН неможливо однозначно сказати, первинний чи вторинний характер носять виявлені імунні порушення.* Часто ЗВІН відносять до уроджених ІД, але є аргументи, які свідчать, що ця недостатність може бути і набутою. Промислові мутагени, деякі хіміопрепарати, персистуючі віруси, що діють протягом тривалого часу, можуть приводити до розвитку хромосомних аберацій, що призводить до формування ЗВІН. Тому ця недостатність виникає пізніше, ніж інші ІД гуморальної ланки (багато випадків із 15 до 25 років життя). При такій відносно пізній маніфестації одночасно, крім гіпогаммаглобулінемії, виявляється зниження вмісту CD4 і підвищення CD8 із зниженням ІРІ нижче від норми. CD24/25 супресують синтез Ig В-л, що виявляється у гіпогаммаглобулінемії.

Важлива ланка патогенезу ЗВІН - порушення секреції цитокінів Тх (СД4+), що відбувається під дією екзогенних факторів, в тому числі й вірусного генезу. Зниження рівня ІЛ-2 порушує активацію В-л і, відповідно, синтез антитіл.

Основні механізми розвитку ЗВІН виявляються так: зниження хелперної і підвищення супресорної активності, порушення регуляції синтезу імуноглобулінів В-л, суттєве зниження кількості В-л, порушення диференціювання В-л в плазматичні клітини, зниження синтезу імуноглобулінів В-л.

При ЗВІН спостерігається поліформізм клінічних симптомів, основні із яких - рецидивуючі бактеріально-вірусні і грибові інфекції різної локалізації і ступеня тяжкості. У розвитку інфекційних уражень при ЗВІН переважає умовна патогенна флора: *Staphylococcus aureus*, *Str. Haemoliticus*, *Str. Pyogenes*, *St. Viridans*, *Neisseria subflava* і *perflava*. У багатьох випадках у хворих зі ЗВІН виявляється ураження одразу кількох видів бактерій. Приблизно в половині пацієнтів разом з бактеріальними інфекціями відзначалась стійка рефрактерна до терапії грибова інфекція, визвана грибами роду *Candida*. Крім цього, у хворих зі ЗВІН часто виявляються герпетичні висипки (*herpes simplex* і *herpes zoster*) з тяжким рецидивуючим перебігом.

При ЗВІН частіше вражається респіраторний тракт. Хронічний бронхіт виявляють приблизно у 80-90 відсотків хворих з гіпо- і агаммаглобулінемією. Характерні і рецидивуючі гнойні гайморити з низькою ефективністю антибактеріальної терапії. Дуже часті сполучення при ЗВІН - наявність хронічного бронхіту, хронічного синуситу і патології шлунково-кишкового тракту. Значно частіше при ЗВІН виникають пневмонії, які рецидивують від 2 до 4 разів на рік. Дрібновогнищева пневмонія нехарактерна для хворих зі ЗВІН. Часто ураження легенів двобічне з поширенням процесу на цілу частку легенів. Запальний процес з бронхів часто переходить на легеневу паренхіму, прискорюючи формування бронхоектазів. Хронічний бронхіт при ЗВІН може ускладнюватись розвитком емфіземи, а у частини хворих – легеневого серця. Важливим симптомом у хворих зі ЗВІН є майже постійний кашель з мокротою вранці.

У більшості хворих дебют ЗВІН – це ураження респіраторного тракту з подальшим приєднанням ураження інших систем. Приблизно в кожного шостого хворого початок клінічних симптомів ЗВІН – стійка діарея з розвитком синдрому мальабсорбції. Основна причина ураження слизової оболонки ШКТ - антитільна недостатність, з приєднанням інфікування слизової оболонки і послідовними глибокими морфологічними змінами. Часто виявляється дисбактеріоз кишечника, також

ротоглоточний кандидоз, лямбліозний холецистит і атрофічний гастрит. У хворих зі ЗВІН нерідко має місце лімфопроліферативний синдром як прояв розвитку аденокарцином, злоякісних лімфом.

Із лабораторних показників у хворих зі ЗВІН привертає увагу *відсутність у період загострення лейкоцитозу і зростання ШОЕ*. Хоча спостерігається зсув лейкоцитарної формули крові ліворуч при підвищенні кількості паличкоядерних лейкоцитів і зниження кількості лімфоцитів, приблизно у третини хворих виявляється лейкопенія. Серед біохімічних показників виділяють *зниження загального рівня білка, переважно завдяки зниженню або відсутності гаммаглобулінів, може підвищуватись рівень серомукоїду*. **Критерієм діагностики ЗВІН є різке зниження кількості В-лімфоцитів і рівнів імуноглобулінів у сироватці крові.** В імунограмах також спостерігається зниження кількості CD3+, CD4+ при відносному підвищенні кількості CD8+-клітин, при цьому імунорегуляторний індекс (ІРІ) знижується < 1.4 і навіть < 1.

Поліпшення клінічного стану та більш тривала ремісія характерні для хворих зі ЗВІН, у яких збережений достатньо високий рівень CD4+ клітин, близьке до нормального значення CD8+, нормальний ІРІ. У таких пацієнтів рідше бувають рецидиви. Тактика лікування хворих зі ЗВІН визначається змінами в імунному статусі, тому імуноterapia при ЗВІН виправдана. Найбільш ефективний, один з патогенетичних методів – замісна терапия при трансфузії свіжозамороженої нативної плазми або її препаратів (імуноглобулінів для внутрішньовенного застосування). Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів дозволяє отримати рівні IgG, близькі до нормальних значень. Курсова доза препаратів для внутрішньовенного введення складає 100-400 мг активної речовини на 1 кг маси тіла. Наприклад, сандоглобулін і октагам вводяться по 100-200 мл одноразово, курс – 1 введення з інтервалом 3-4 тижні. Імуноглобулін для внутрішньовенного введення вводиться в/в по 25-50 мл протягом 3-5 днів, 1 курс лікування – від 1 до 3 трансфузій препарату. Замісна терапия плазмою складає від 10 до 40 мл на 1 кг маси тіла. Курсова доза від 1000 до 2400 мл плазми.

При наявності у хворих зі ЗВІН бактеріальних інфекцій респіраторного тракту включаються антибіотики, до яких виявлена чутливість бактерій. Імовірно кращі результати можна отримати при одночасному призначенні імуноглобулінів для в/в застосування + антибіотик або плазма + антибіотик. Якщо при введенні плазми ремісії складають до 2 місяців, то застосування імуноглобулінів дозволяє одержати ремісії до 4-6 місяців. Враховуючи наявність змін у Т-ланці імунітету, позитивні результати можна одержати імунокоригуючими препаратами (тактивін, тималін, міелопід). Ці препарати дозволяють підвищити популяцію Тх (CD4+) і ІРІ, поліпшити проліферативну активність Т-л. Призначення цих імунокоригуючих препаратів на ранніх стадіях ЗВІН більш ефективно, а на пізніх стадіях при виражених морфологічних змінах для препаратів менш ефективно.

Екстракт кісткового мозку телят вводиться у дозі 3 мг, курс 6-10 ін'єкцій одночасно з антибактеріальною терапією лише за показаннями та після консультації з лікарем імунологом та/або гематологом. Завдяки цьому може швидше купіюватися запальний процес, відновлюється рівень CD3+, CD4+, ІРІ, також підвищується рівень В-л, імуноглобулінів. Препарат дозволяє скоротити курс антибіотикотерапії, одержати більш тривалу ремісію. У дорослих часто виникають форми ІД, які за клінічними ознаками і показниках імунограми належать до ЗВІН. Провідна роль у лікуванні ЗВІН відіграє замісна терапия.

Основні принципи імунотерапии у хворих зі ЗВІН:

1. Замісна терапия донорською плазмою або імуноглобулінами для внутрішньовенного введення щомісяця.
2. Корекція порушень клітинної ланки імунітету.
3. При загостренні бактеріальних інфекцій респіраторного тракту – антибіотикотерапія.

4. Корекція порушення функції шлунково-кишкового тракту (лікування дисбактеріозу і тощо).

5. Санація вогнищ хронічної інфекції.

6. Застосування адаптогенів і вітамінів.

Особливості гуморального антибактеріального імунітету часто і тривало хворіючих людей.

Серед працездатного населення існує група часто і тривало хворіючих, коли основні показники імунограми знаходяться у межах норми. Якщо параметри імунограми визначати на поглибленому рівні, то виявляються *функціональні дефекти нейтрофільних гранулоцитів, Т-хелперів, синтезу цитокінів, місцевого імунітету*. Також досить поширеним дефектом є *зниження рівня і афінності природних антитіл у крові до збудників, які беруть активну участь у розвитку запальних процесів з ураженням бронхолегеневого апарату: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Branchamella catarrhalis (Moraxella), до RE-гліколінід Salmonella minnesota*. Ці хворі підвержені частим гострим респіраторно-вірусним інфекціям, в тому числі у сполученні з хронічним бронхітом, фарингітом, ларингітом, хронічним тонзилітом.

В імунограмі цих хворих звичайно рівень імуноглобулінів у межах норми, гіпогаммаглобулінемія і агаммаглобулінемія практично не виявляються. Порівняно зі здоровими людьми, в цій категорії хворих є тенденція до підвищення рівня IgA, яка більше виражена у осіб з частими гострими респіраторно-вірусними інфекціями на тлі хронічного бронхіту. Встановлено, що при дослідженні Ig у слині включно сумарний Ig (IgA+sIgA) практично не відрізняється від норми, за винятком хворих з хронічними бронхітами. У цієї категорії спостерігається тенденція до зниження кількості sIgA у слині на фоні підвищення рівня IgA у цьому секреті, що свідчить про порушення синтезу секреторного компоненту епітеліальними клітинами.

При визначенні антитіл до антигенів умовно патогенних бактерій у більшості хворих титр антитіл до антигенів Br. catarrhalis знижен більшою мірою у хворих з частими ГРВІ і хронічними бронхітами. Титри антитіл до Str. Pneumoniae, RE-антигену S. Minnesota і антигенним детермінантам пептидоглікану St. Aureus підвищені у всього цього контингенту хворих. Афінність антитіл значно знижена до пептидоглікану St. Aureus.

У часто і тривало хворіючих запальними процесами респіраторного тракту виявляють такі особливості: 1) зниження рівня сироваткового IgA; 2) зниження афінності антитіл у сироватці крові; 3) підвищення рівня антитіл до пневмококу, стафілококу, RE-антигену S. Minnesota; 4) зниження титру антитіл до Br. Catarrhalis. Антитіла класу IgG відіграють значну роль у захищенні бронхолегеневого апарату від інфекцій. Так зниження рівня субкласу IgG3 до Br. Catarrhalis спричиняє розвиток у дітей частих загострень хронічних синуситів і отитів. Внаслідок частих і тривалих запальних захворювань респіраторного тракту у хворих рівень антитіл до Str. Pneumoniae, St. Aureus, S. Minnesota підвищений, а суттєво знижений рівень саме субкласу IgG3.

Захист організму від збудників запальних захворювань дихальних шляхів (пневмокок, стафілокок, бранхамелла тощо) визначається *триадою: фагоцитами, антитілами і системою комплементу, при цьому головна функція антитіл полягає в опсонізації. Один із головних показників функціональної активності антитіл – їхня афінність*. Низькоафінні антитіла мають низьку здатність до опсонізації, і як наслідок, знижені можливості до елімінації бактеріальних антигенів. Властивість синтезувати низькоафінні, а не високоафінні антитіла призводить до стану імунодефіциту, що виявляється у частих інфекційних процесах.

Отже, у хворих з частими і тривалими захворюваннями респіраторного тракту зазвичай знижений рівень сироваткового IgA, сироваткових антитіл до Br. Catarrhalis, рівень сироваткових антитіл до Str. Pneumoniae і до RE-гліколіпіду S. Minnesota підвищений. Характерна і знижена афінність сироваткових антитіл до пептидоглікану St. Aureus. Всі ці зміни свідчать імунону недостатність.

Грибкові інфекції у хворих з імунодефіцитами

У європейському регіоні умовно патогенні гриби посідають провідне місце в структурі мікотичної патології. Якщо імунний статус людини нормальний, гриби тривалий час контактують зі шкірою і слизовими оболонками без їх ураження. Але при дії факторів, які пригнічують місцеві і системні захисні механізми, спричиняючи ІД, розвиваються опортуністичні мікози. Слід відзначити основні фактори, що обумовлюють можливість прогресування мікозів: ятрогенні (антибіотикотерапія, цитостатична і кортикостероїдна терапія, тривале лікування кортикостероїдами тощо), злякисні пухлини, СНІД тощо. Значну роль відіграє так званий екологічний дисбаланс, в наслідок якого збільшується грибкова контамінація зовнішнього середовища і організму людини. При нормальному стані ІС розмноженню умовно патогенних грибів протистоять природні фактори резистентності, які постійно є на слизових оболонках і шкірі, і специфічні фактори імунного захисту, спрямовані на елімінацію збудника і синтезуються у відповідь на його напад. Але при ІД скаладаються сприятливі умови для умовно патогенних грибів для контамінації і розмноження в організмі людини.

Гриби-аероби вражають тканини й органи, добре забезпечені киснем з повітря, тобто переважно це – відкриті системи, зв'язані з грибами зовнішнього середовища. Волога оболонка верхніх дихальних шляхів, а також навколоносові пазухи – сприятливе середовище для розмноження грибів, спори яких потрапляють з повітрям. Це стосується і слизової оболонки вуха. При ІД *виникають сприятливі умови для формування мікозу, в якому можна виділити 3 етапи: 1) прикріплення (адгезія) гриба до поверхні слизової оболонки або шкіри; 2) колонізація грибів; 3) їхнє інвазивне зростання.*

При більш тяжких ІД наступними етапами є генералізація процесу з дисемінацією і виникненням вторинних вогнищ у різних тканинах і органах.

Досить часто діагностуються мікози у пацієнтів, які тривалий час хворіють на хронічні синусити. Приблизно в кожного 4-6 хворого на хронічний фарингіт, тонзиліт чи зовнішній отит виявляється мікотична природа. При ЛОР-мікозах встановлюються як плісняві, так і дріжджові гриби. Слід зазначити, що за останні роки видовий склад *аспергіл* при посіві на поживні середовища практично не змінився, а гриби роду *Candida* значно змінили свій склад. Раніше практично в 4 із 5 хворих на кандидозне ураження слизових оболонок при дослідженні виявляли *Candida albicans*, а сьогодні більш як у половини хворих кандидозами ураження *C. tropicalis*, *C. Pseudotropicalis* і *C. Crusei*. При грибкових синуситах і фарингітах ці види *Candida* вже переважають за кількістю випадків. **Визначити вид грибів *Candida* важливо тому, що *C. Glabrata* і *C. Crusei* нечутливі до дії флуконазолу.**

З верхньощелепних пазух у пунктаті при культуральному дослідженні часто виявляються плісняві гриби: *Aspergillus ustus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*. Більш рідко виявляються гриби роду *Alternaria* (*A. Chlamidospora*, *A. Tenius*). Збільшується кількість синуситів, спричинених грибами роду *Penicillium* (*P. Notatum*, *P. Nicetomagenum*). При хронічному тонзиліті частіше визначаються гриби родів *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, і *Penicillium spp.* Отомікози частіше спричинюють гриби роду *Aspergillus*, 90 відсотків - *A. Niger* і роду *Candida spp.*

У хворих з ІД спостерігається значне збільшення ураження слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, навколоносових пазух, шкіри мікозами, що виявляється у зміні видового спектра, стійкості до антимікотичної терапії.

III. 1. Мікози з ураженням глотки

Часто фарингомікози при ІД сполучаються з грибковими ураженнями ротової порожнини. На слизовій оболонці рота наявні біляві сирністі нальоти, які можуть

поширюватися на мигдалики з дужками, м'яке піднебіння, задню стінку глотки.

Мікози носа і навколоносових пазух

Існує 5 форм грибкового синуситу: інвазивний (гострий, блискавичний, грануломатозний, хронічний) і неінвазивний (синусміцетома і еозинофільний грибковий синусит). Частіше вражається верхня щелепна пазуха, рідше – клітини гратчастого лабіринту, грибкову колонізацію навколоносових пазух при їхньому хронічному запаленні розглядають як окрему (шосту) форму грибкових синуситів. Гриби спричиняють розвиток хронічного гіпертрофічного синуситу із підвищеною секрецією слизу з пригніченням мукоциліарного кліренсу. **Для пацієнтів з ІД це небезпечно через можливість розвитку інвазивного процесу. Мікологічні дослідження необхідно виконувати всім пацієнтам з хронічним запаленням навколоносових пазух, особливо тоді, коли повторні курси антибіотикотерапії були неефективними.**

Отомікози

Розповсюджені мікотичний зовнішній отит, мікотичний середній отит і мікоз післяопераційної порожнини середнього вуха. Часто виникають у хворих з ІД, особливо на тлі цукрового діабету. Основні скарги хворих: рідкі виділення (при кандидозі), утворення корок, пробок у зовнішньому слуховому проході (при аспергільозі), свербіж, закладеність вуха.

Об'єктивна клінічна ознака при всіх формах отомікозу — наявність специфічних виділень, колір і консистенція яких залежить від виду гриба – збудника захворювання.

Ларингомікоз

Є три основні форми ларингомікозу: 1) катарально-плівчаста, 2) атрофічна (або субатрофічна), 3) інфільтративна. При мікотичних ларингітах слизова у певних ділянках інфільтрована (нерівномірно), частково вкрита нальотами дуже тонкими або щільними, точковими або у вигляді островочків. Мікози гортані мають хронічний перебіг, поступовий розвиток і тривалий термін перебігу.

Лікування хворих з мікозами верхніх дихальних шляхів

Лікування мікозів – важке завдання, необхідно з'ясувати, на тлі дії якого фактора виникло грибкове враження: імунодефіцитні стани, цукровий діабет, захворювання крові, шлунково-кишкового тракту тощо. Якщо можливо, провести відповідну корекцію дії чинників. Антимікотичні препарати призначають як системно, так і місцево. Лікування повинно бути обгрунтоване, враховуючи високу токсичність більшості антимікотичних препаратів. При застосуванні антифунгіцидних засобів необхідно з'ясувати, чи є у пацієнта мікоз або сапрофітна грибкова флора, що виявляється у нормальних межах вмісту. Далі необхідно визначити: інвазивна форма мікозу у хворого чи ні. **Інвазивні форми мікозів у осіб з ІД, крім локальної антифунгіцидної терапії, потребують системної протигрибкової терапії при захворюванні верхніх дихальних шляхів.**

Місцево на мікотичне вогнище застосовують: хлорнітрофенол, міконазол, клотримазол, спиртовий розчин хінозолу, суспензію натаміцина тощо. У лікуванні аспергільозу ефективно застосування нафтифіна і хлорнітрофенолу. При кандидозних ураженнях місцево призначають клотримазол, тербінафін і натаміцин. При лікуванні грибкових синуситів і отитів ефективний препарат полівідон-йода з широким протимікробним спектром. У хворих з ІД з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів необхідно виключити грибкове ураження.

III.2. Роль дисбактеріозу в формуванні імунної недостатності

Вторинні ІД і дисбактеріози – це не тільки медична проблема, але й соціальна, враховуючи значну поширеність. Дисбактеріоз практично у більшості осіб спричиняє зміни імунного статусу. Так, дисбактеріоз кишечника бере участь у формуванні вторинної імунної недостатності у хворих з *рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів*. Слід зазначити, що при збиранні анамнезу ще у ранньому дитинстві

встановлюються фактори, які могли вплинути на формування вторинної імунної недостатності на тлі дисбіозу кишечника. Це травми у пологах, штучне вигодування, гестози у матерів протягом вагітності, реактивна лімфаденопатія в дитинстві — все це може бути прогнозом віддаленої за часом імунної недостатності. Якщо у віці до 6 років визначались показники імунограми, то, крім анамнезу, слід звернути увагу на можливе зниження відсоткового вмісту нейтрофілів і зменшений рівень кисневозалежного знищення патогенів (спонтанний НСТ-тест). У дітей старше 6 років більш інформативними для оцінки розвитку імунної недостатності є якісні характеристики нейтрофілів і їхні потенційні можливості (стимульований НСТ-тест).

Наявність умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) у мікробіоценозі товстого кишечника у титрах 10^4 і вище — своєрідний індикатор можливості формування імунної недостатності. У дітей, які часто хворіють на інфекції дихальних шляхів, у період реконвалесценції серед УПМ у титрі 10^4 і вище часто виявляються *St. Aureus* і гриби роду *Candida*. Встановлено, що **різні види дисбактеріозу впливають на імунну систему перш за все через порушення у фагоцитарній ланці.** Слід зазначити, що кандидозний дисбактеріоз — досить несприятливий, бо ступінь кишкових розладів і імунної недостатності при цьому досить високі. Існують певні закономірності між видом кишкового дисбактеріозу (наявністю того чи іншого конкретного збудника), ступенем вираженості імунокомпрометації і тяжкістю проявів метаболічних розладів.

Причинну роль дисбактеріозу в формуванні імунної недостатності у хворих з частими рецидивами інфекцій дихальних шляхів підтверджують результати лікування. Базовою методикою оздоровлення може бути комплекс, що містить вітамінотерапію, масаж, лікувальну фізкультуру. Лікують дисбактеріоз кишечника згідно з Наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання» за загальноприйнятою схемою (антисептик, ентеросорбент, еубіотик).

Позитивна динаміка стану хворих, нормалізація показників імунограми спостерігається одночасно з відновленням нормального складу мікрофлори кишечника як за кількісними, так і якісними показниками. Необхідно своєчасно лікувати дисбактеріоз, з'ясувати фактори, на тлі яких він виникає, тому що у подальшому збільшуються клінічні прояви мальдигестії, що сприяє розвитку імунної недостатності.

III.3. Кандидоз кишечника у хворих з імунодефіцитами (ІД)

Мікозам належить одне з провідних місць серед опортуністичних інфекцій у пацієнтів з ІД. Поширена форма мікозів цієї категорії – кандидоз слизових оболонок органів травлення. Кандидозне транзиторне носіння серед жителів європейських країн є досить розповсюдженим (виявляється у калі 65-80 відсотків населення). Для імунокомпетентної людини кандидозна інфекція не являє ніякої небезпеки. Однак щороку більшає кількість людей, у яких порушена система антиінфекційного захисту, перш за все, як наслідок тривалої дії факторів ризику. *Фактори агресії і патогенності у Candida spp* *наступні: ферментний білок (плазмокоагулаза), неферментний білок (ендотоксин), полісахариди (манани), глюкокон'югати, вільні ліпіди.*

Candida spp здатні до інвазивного процесу у слизових оболонках з багат шаровим плоским епітелієм (ротова порожнина, стравохід). Інвазувати одношаровий циліндричний епітелій (шлунок, кишечник) у *Candida spp* значно менше здатності.

Отже, інвазивний мікотичний процес з участю *Candida spp.* досить часто можна спостерігати у ротовій порожнині, стравоході, значно рідше — у шлунку і кишечнику. Цей патоген може спричинювати патогенні зміни у людини навіть без проникнення у глибокий епітелій. Патогенетична основа сенсibiliзації — синтез у відповідь на взаємодію гриба з клітинами ІС у підвищеній кількості специфічних ІgЕ і сенсибілізованих лімфоцитів. Так алергенами у *Candida spp* ще виявляються алкогольдегідрогеназа і Р2-білок. *Ці субстанції можуть сприяти розвитку мікогенних алергічних захворювань —*

бронхіальної астми, atopічного дерматиту, кропив'янки.

Резорбція у кишечнику продуктів метаболізму *Candida spp* (гемолізін, ендотоксин, протеази тощо) часто спричиняє специфічну інтоксикацію і вторинні імунodefіцити. Важливо й те, що цей мікоз індукує дисбіоз і мікст-інфекцію. До неспецифічних факторів резистентності, які протидіють кандидозній інфекції, відносять лізоцим, секреторний IgA, трансферин, компоненти комплементу. Але найбільш важливі у захисті проти кандидозної інфекції – це загальна кількість і функції поліморфноядерних лейкоцитів, їх здібність до хемотаксису, адгезії, кілінгу, перетравлення грибового антигену. Якщо ВІД супроводжується нейтропенією, то це часто спричиняє генералізовані форми інфекції, в тому числі й кандидозний сепсис.

Специфічна імунна відповідь при цій грибовій інфекції представлена протикандидозними антитілами IgA, IgM, IgG, які беруть участь у інактивації ферментів інвазії і ендотоксинів гриба. Т-л беруть участь у активації і регуляції неспецифічної імунної відповіді. Виділяють три форми кандидозного ураження кишечника: 1) *інвазивний дифузний кандидоз кишечника*; 2) *фокальний (вторинний при виразці дванадцятипалої кишки, неспецифічному виразковому коліті)*; 3) *неінвазивний (так званий кандидозний дисбіоз)*. Також є ще одна форма – *перианальний кандидодерматит, яка проявляється у рецидивуючому свербінні, що є компетенцією не тільки гастроентеролога, але й дерматолога.*

Запідозрити у хворого з ІД кандидоз кишечника допомагає виявлення характерних факторів ризику: тривале лікування антибіотиками, глюкокортикоїдами, цитостатиками, наявність у хворого цукрового діабету та інших захворювань ендокринної системи, дитячий та старечий вік тощо. Клінічні прояви кандидозу не мають абсолютної специфічності. У діагностиці кандидозів є ряд суттєвих проблем. Культуральний метод з застосуванням поживного середовища Сабуро дозволяє визначити вид *Candida* і чутливість збудника до антифунгіцидних препаратів. Однак культуральний метод не дає можливості диференціювати інвазивний кандидозний процес від кандидоносійства (на середовищі Сабуро колонії однаково молочно-білі як у *Candida* –коменсала, так у *Candida*-патогена).

Морфологічні методи (цитологічний і гістологічний) з метою пошуку псевдоміцелію *Candida spp* як інвазивної форми, мають обмеження за чутливістю. Так, можна одержати хибнонегативні результати з дослідження псевдоміцелію, а інвазія мікозу буде поряд з ділянкою, де брався фрагмент біоматеріалу. Серологічні методи не мають у відношенні *Candida spp* високої чутливості. Тому для встановлення діагнозу необхідне комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнта, виявлення факторів ризику об'єктивних клінічних і ендоскопічних ознак кандидозу, ідентифікація *Candida spp.* у серії біосубстратів і біопсійних матеріалів. **Інвазивний кандидоз кишечника часто розвивається у онкологічних і гематологічних хворих при цитостатичній терапії, а також у хворих на СНІД.** Клінічний стан таких хворих тяжкий, можливі лихоманка і діарея. Ендоскопічне дослідження у таких пацієнтів виявляє виражений ерозивно-псевдомембранозний коліт. При кандидозному сепсисі, крім цієї форми ураження, виявляються кандидозні форми інвазії у ротовій порожнині, стравоході, також спостерігаються специфічні ураження легенів, шкіри, гепатоспленарний кандидоз. Морфологічне дослідження слизових оболонок засвідчує нитчасту форму *Candida spp.*

При виразковій хворобі з ураженням дванадцятипалої кишки або при неспецифічному виразковому коліті *інвазія псевдоміцелія Candida spp.* може відбуватися у відділах кишечника, де є ділянки *деепітелізації*, як наслідок основного захворювання. Такі форми ураження називаються *фокальними*. **Інвазивний кандидоз кишечника у імунокomпетентних осіб малоймовірний.** Найчастіше лікарям відома така форма, як *дисбіоз кишечника з надлишковим ростом Candida spp.* Патогенез дисбіозу при цій формі криється в тому, що є значне внутрішньопросвітне зростання

грибів у кишечнику, при цьому метаболіти *Candida spp* обумовлюють помірну інтоксикацію, тенденцію до загострень алергічних захворювань, вздуття живота, зміну консистенції і частоти випорожнень.

Кандидоз слизових оболонок часто перебігає як мікст-інфекція (більше як у половини хворих). При цьому *Candida spp.* сполучається з *Echerichia coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Діагноз встановлюється при наявності таких критеріїв: синдром кишкової диспепсії, лабораторно підтверджений дисбіоз кишечника, зростання *Candida spp* вище 1000 КУО/ г при посіві випорожнень.**

Кандидоз прямої кишки – це інвазивний мікотичний процес, виникає зокрема у хворих на СНІД. При цьому часто відзначається мікст-інфекція: кандидозна інфекція з герпесвірусним ураженням. Діагностика ґрунтується на виявленні псевдоміцелія *Candida spp* у мазках-відбитках слизової оболонки прямої кишки.

Неінвазивний кандидоз (дисбіоз) при імунodefіцитах може стати попередником інвазивного і навіть септичного процесу.

Перианальний кандидодерматит підозрюється при рецидивуючому анальному свербіжі (виключити ентеробіоз). Критерій діагностики перианального кандидодерматиту – знаходження псевдоміцелію *Candida spp.* у зскрібках шкірних лусочок.

Лікування пацієнта з кандидозом органів травлення з ІД має на меті 3 основні аспекти: 1) корекцію фонових захворювань, виявлення і усунення (якщо це можливо) факторів ризику; 2) раціональне призначення антимікотичного засобу; 3) імунокоригуючу терапію. Принципово як антифунгальні препарати обирають полієнові (які мало реабсорбуються) або азольні (реабсорбуються). Якщо інвазивний кандидоз слизових оболонок доведено, це є показанням для призначення азольних препаратів (інтраконазолу, кетоконазолу, флуконазолу). Добова доза, наприклад, флуконазолу повинна складати не менше 3.0 мг на 1 кг маси хворого. При хворобах печінки, нирок, вагітності азольні препарати протипоказано. Дисбіоз кишечника з підвищеною проліферацією грибів *Candida spp.* не потребує призначення реабсорбуємих азольних препаратів. Основою лікування у таких випадках є полієнові препарати (натаміцин і ністатин). Ефективно при дисбіозі кишечника з надлишковим зростанням *Candida spp.* призначити пімафуцин у дозі 400 мг на добу (за 1 табл. 4 рази на день) протягом 10 днів. До лікування доцільно додати еубіотики (живі культури), імунотулятори, антибактеріальні ентеросептики. Полієнові антифунгальні препарати мають менше побічних дій, не спричиняють розвиток резистентних до лікування мікозів.

Вторинна імунна недостатність (ВІН) та ускладнення atopічних захворювань

Сутева особливість сучасного перебігу atopічних захворювань, полягає в тому, що у хворих atopічною бронхіальною астмою (АБА), atopічним дерматитом (АД) та меншою мірою пацієнтів з полінозами з тривалістю перебігу 7-9 років, може відбуватися зниження кількості Т-лімфоцитів та їх функції, що може сприяти підвищенню частоти захворюваності вірусними, грибовими та бактеріальними захворюваннями, особливо дихальних шляхів. *В той же час часті, тривалі загострення хронічної вірусної, бактеріальної, грибової інфекції сприяють більш тяжкому перебігу АБА і АД, формуванню ВІН.*

Клінічні прояви ВІН представлені рецидивуючими бактеріальними вірусними і грибовими інфекціями респіраторного тракту, слизових оболонок, шкіри. *Хронічна бактеріальна інфекція включає: хронічний бронхіт (переважно гнійно-обструктивний), синусити, отити, фарингіти, ларингіти; піодермію, дисбактеріоз кишечника. Хронічна вірусна інфекція проявляється: гострими респіраторно-вірусними інфекціями частіше 5 разів на рік, цитомегаловірусною інфекцією, герпесом слизових оболонок і шкіри. Грибкова інфекція має клінічні форми кандидоза слизових оболонок, шкіри, системного кандидоза. По мірі прогресування ВІН у хворих АБА і АД збільшується кількість сполучених форм цих інфекцій.*

Часті загострення герпесу виникають переважно на тлі хронічної цитомегаловірусної інфекції.

Розвиток ВІН, навіть дисбактеріозу кишечника, може перешкоджати проведенню специфічної імунотерапії (СІТ), спричиняючи розвитку місцевих реакцій, підвищенню еозинофілії крові. Будь-які провокуючі фактори, частіше всього ГРВІ, призводять до загострення основних захворювань – АБА і АД і як наслідок до імунодепресії – до загострення хронічних осередків інфекції. У цих хворих можуть виявлятися зниження рівня CD3+, CD4+, ІРІ, ІgG, порушення функції фагоцитів. У сироватці крові також може спостерігатися підвищений рівень антитіл до персистуючих герпесвірусів: простого герпесу 1 і 2 типу, ЦМВ.

Лікують хворих з алергічними захворюваннями, ускладнених ВІН, зазвичай у 3 етапи. I етап має 2 напрямки: 1) традиційна терапія, спрямована на пригнічення загострення atopій і поліпшення функцій систем захисту організму і 2) протиінфекційна терапія. Також необхідно усувати алергени, що є причиною алергічного захворювання, зокрема усувати дію на організм алергенів, що у повітрі. Також призначають гіпоалергенну дієту.

Комплексне лікування при алергічних захворюваннях з ВІН

I етап

- 1) Традиційна терапія, спрямована на пригнічення загострення atopії і поліпшення функцій організму;
- 2) протиінфекційна терапія.

II етап

- 1) Базисна антиалергічна терапія, спрямована на зниження специфічної і неспецифічної реактивності бронхів, шкіри, слизових оболонок;
- 2) специфічна імунотерапія;
- 3) екстракорпоральна імунофармакотерапія.

III етап

- 1) Клініко-імунологічний моніторинг;
- 2) Ведення щоденників самоконтролю
- 3) Імунологічне обстеження двічі на рік.

При наявності супутніх інфекційних захворювань до комплексу традиційної терапії, крім антиалергічних і протиастиматичних препаратів, входять протиінфекційні препарати, до яких належать антибіотики, противірусні і протигрибкові засоби. Призначення комплексного лікування антиоксидантів, дезагрегантів, гепатопротекторів імовірно може дозволити зменшити інтоксикацію, гіпоксію тканин, поліпшити мікроциркуляцію.

Головна ланка II етапу комплексної терапії – специфічна імунотерапія (СІТ), для якої важливо індивідуально обрати програму базисної антиалергічної терапії, спрямованої на зниження специфічної і неспецифічної реактивності бронхів, шкіри, слизових оболонок і адекватну корекцію функціональних порушень органів травлення. Препаратами, що використовуються у лікуванні АБА в залежності від тяжкості захворювання є інгаляційні ГКС з мінімальною системною дією при необхідності додаються антилейкотриєнові препарати, антагоністи β -адренергічних рецепторів тривалої дії, антихолінолітики тривалої дії, антиIgE та IL5 моноклональні антитіла. Пацієнтам з АД і полінозами рекомендовано також приймати антигістамінні препарати переважно третього антигістамінні препарати переважно третього і четвертого покоління, які мають високу ефективність, зручні у застосуванні і характеризуються мінімальною побічною дією.

Додатково у хворих АБА і АД, ускладнених ВІН, є рекомендованим лікування хронічних запальних уражень органів травлення, ліквідація дисбактеріозу кишечника, успішне лікування яких створює сприятливі умови для СІТ.

Якщо лікування АБА є ефективним та АБА є добре контрольованою, це дозволяє зменшити тяжкість ВІН, знизити у більшості хворих дозу ГКС. Екстракорпоральна імунофармакотерапія (ЕІФТ) залишається тим методом, який суттєво може допомогти знизити ГКС-залежність, проте ця терапія не входить в рекомендації керівництв, заснованих на доказовій медицині.

III етап проводиться в амбулаторних умовах. Основне завдання – *профілактика рецидиву ІД-станів і резистентних форм атопії*. З цією метою проводиться оцінювання клінічної ефективності терапії, клініко-імунологічний контроль, аналізуються показники імунного статусу, що дозволяє своєчасно визначити показання до проведення повторного курсу лікування імуномодуляторами і СІТ. Триетапне проведення комплексного лікування у хворих з алергічними захворюваннями ВІН дозволяє у більшості хворих проводити ефективну профілактику тяжких, ускладнених форм атопії.

Сполучений поетапний фармакологічний і імунологічний контроль алергічного запалення і імунологічної недостатності – головний принцип тактики і стратегії при алергічних захворюваннях, ускладнених вторинної імунної недостатністю.

Синдром хронічної стомленості

Синдром хронічної стомленості — це сполучення стійкої стомленості і різних соматичних симптомів. Цей синдром увійшов у номенклатуру Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (G 93, 3), визначено його діагностичні критерії, відомі як критерії Холмса (Holmes). Відповідно до критеріїв Холмса, діагноз цього синдрому встановлюється при сполученні обох великих критеріїв і не менше 8 із 11 малих або 6 малих + 2 із 3 фізикальних (об'єктивних) критеріїв.

Великі критерії:

1. Уперше розвивається стомленість, що триває 6 місяців і супроводжується зниженням фізичної активності більш ніж на 50 відсотків від початкового рівня.
2. Відсутність причин, які могли обумовити стомленість.

Малі критерії: перелічені далі симптоми з'явилися одночасно або після появи стомленості і тривають не менш 6 місяців:

1. Низька лихоманка: температура 37,5-38,6 С.
2. Першіння в горлі.
3. Болісні шийні або пахвові лімфовузли.
4. Генералізована м'язова слабкість.
5. Біль у м'язах.
6. Стомленість після фізичного навантаження, яка триває 24 години.
7. Головний біль.
8. Мігруючі артралгії.
9. Психоневрологічні скарги (фотофобія, скороминуча скотома, забудькуватість, велика роздратованість, дезорієнтування, утруднення мислення, труднощі у концентрації уваги або депресія).
10. Погіршення сну.
11. Гострий розвиток симптомів протягом кількох часів або днів.

Фізикальні ознаки, що їх констатують лікарі не менше 2 разів на місяць:

1. Низька лихоманка 37,5-38,6 С.
2. Неексудативний фарингіт.
3. Пальпуються шийні або пахвові лімфовузли діаметром до 2 см.

Провідний симптом – виснажлива втомленість, що триває не менше 6 місяців, при обов'язковому виключенні органічних захворювань, що можуть її спричинювати. Серед цих органічних захворювань необхідно виключити: хронічні запальні захворювання (саркоїдоз, гепатит тощо), злоякісні пухлини, аутоімунні захворювання, хронічні інфекції, ендокринні розлади, нервово-м'язові хвороби, хронічні захворювання органів кровообігу, дихання, нирок, шлунково-кишкового тракту, кровотворних органів.

Клінічний перебіг і прогноз

Синдром хронічної стомленості – хронічне захворювання, що може мати перебіг із стійкою клінічною симптоматикою, ремісії можуть чергуватися із загостреннями.

Ендокринна система. Найважливіший нейроендокринний прояв хвороби – зниження активності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Дисрегуляція цієї системи розвивається як під впливом гострих інфекцій, так і емоційно-психічного перевантаження, яке виходить за певні межі адаптації. Як наслідок виникає дисфункція серотонінової і норадреналінергічної систем. Серотонін бере участь у створенні настрою, модуляції болю, регулює цикл сон — неспання, роботу імунної системи. Надважлива роль норадреналіну – це первинний медіатор у реакціях на стрес.

Дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-адренанової системи є також складовою частиною іншого клінічного симптому – фіброміалгії.

Центральна нервова система. У пацієнтів з синдромом хронічної стомленості часто виявляють психічні розлади: соматизовані порушення, відчуття неспокою, розлади сну, афективні реакції. Часто діагностують депресію, порушення ментальних функцій. Це свідчить про органічну природу дисфункції ЦНС.

Інфекція і імунні реакції. Розповсюджений початок захворювання – грипоподібний, що дає можливість зробити припущення щодо інфекційної етіології цього синдрому, тобто синдром хронічної стомленості – наслідок інфекції. Перелік збудників, дію яких вважають етіологічною у виникненні цього синдрому поширений, але відсутній єдиний інфекційний збудник, дія якого у виникненні синдрому хронічної стомленості, переконливо доказана.

У хворих з наявністю цього синдрому виявляють зміни практично в усіх ланках системи імунітету: зниження цитотоксичності НК, проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ, вмісту класів імуноглобулінів і підкласів IgG, зниження продукції γ -ІНФ Т-лімфоцитами і відповіді на їх стимуляцію. Вважають, що активація лімфоцитів з продукцією ІФН і ІЛ обумовлює стомленість, артралгії, міалгії, неврологічні порушення.

У хворих із синдромом хронічної стомленості у мононуклеарах периферійної крові підвищений вміст альфа-ІНФ і ФНП-альфа, при цьому вміст ІЛ-10, який інгібує синтез альфа-ІНФ, незначний. Є припущення, що цей синдром є нейропсихічною реакцією на порушення взаємодії прозапальних і протизапальних цитокинів.

Між показниками імунограми (ступенем їхнього порушення) і тяжкістю захворювання немає кореляції. Типові зміни імунологічних показників при синдромі хронічної стомленості відсутні. У цілому більш як у половини хворих з цим синдромом прогноз хороший, якщо пацієнт дотримується призначень лікаря, усуваються всі фактори, які можуть погіршити перебіг захворювання. Приблизно у 15-20 відсотків прогноз несприятливий у плані різкого зниження активності хворих і стійкої тривалої наявності всіх клінічних проявів.

Діагностика імунодефіцитів

Тяжкі вірусні, бактеріальні, протозойні, грибові інфекції, їхній атипичний перебіг з частими рецидивами, невисокою ефективністю лікування часто є підставою для виключення імунодефіциту. Діагностика починається з оцінки у хворого клінічних проявів, які властиві імунодефіциту (інфекційні захворювання, злоякісні новоутворення тощо). Необхідно при скринінговому обстеженні з'ясувати, яка ланка імунної системи уражена найбільше. Часті випадки, коли у хворих з хронічними інфекційно-запальними процесами лікар не отримує переконливої інформації про порушення імунітету. Так при частих інфекційних захворюваннях бронхолегеневого апарату можна констатувати підвищення титру антитіл до найрозповсюдженіших збудників. Скажімо, імунограма на першому скринінговому рівні може не дати певної інформації – де саме порушення. На другому поглибленому рівні імунологічного дослідження можна, як приклад, виявити зниження афінності антитіл, а низькоафінні антитіла менш ефективні при виконанні своїх функцій, спрямованих на знищення збудника та їх елімінацію з організму.

Маємо багато прикладів, коли у хворих розвиваються хронічні, часто рецидивуючі, з млявим перебігом, резистентні до лікування інфекційно-запальні процеси, як прояви ВІД, а при використанні методів і тестів певної імунологічної лабораторії зміни не виявлені. Без сумніву, наявність хронічного інфекційно-запального процесу є наслідком якоїсь „поломки” в ІС, що захищає від інфекцій. Якщо порушення при дослідженні імунограми не виявлені, то це може бути обумовлено неадекватним збиранням матеріалу або недостатньою досконалістю методик, невикористанням саме тих, які допомогли б виявити порушення у певній ланці ІС. Як приклад можна навести LAD-синдром (дефект адгезії лейкоцитів). Його можна виявити при наявності у лабораторії можливості використовувати набір моноклональних антитіл до молекул адгезії. Тому на певному етапі обстеження хворого ВІД установлюють клінічно імунодефіцит неуточнений при відсутності імунологічного підтвердження. Імунітет людини – складна багатокомпонентна система, в захисті від інфекцій беруть участь як фактори уродженої (природної) резистентності, так і набутого імунітету.

На ранніх етапах інфекційно-запального процесу (перші 4 доби) імунний захист здійснюється за допомогою великої кількості неспецифічних факторів імунітету, системи комплементу, фагоцитів, НК, білків гострої фази, монокінів. Дефект у будь-якій із цих систем може певний час не виявлятися клінічно у вигляді підвищеної інфекційної захворюваності тому, що інші компоненти імунітету функціонують нормально і компенсують цей дефект. Протягом тривалого часу дія несприятливих факторів може привести до послаблення компенсаційних компонентів, що може виявитися клінічно у підвищеній захворюваності. В основі значної частини ВІД, які у дорослих виявляються у вигляді підвищеної інфекційної захворюваності, лежить первинна імунологічна недостатність конкретної ланки і компоненту ІС, що була компенсована до певного часу завдяки високій функціональній активності інших її компонентів.

Так загальна варіабельна імунна недостатність (ЗВІН) має клінічні прояви у вигляді хронічних рецидивуючих інфекцій бронхів і легенів та придаткових пазух носу як наслідок зниженого рівня усіх класів Ig. Існують два терміни за віком, коли, звичайно, виявляються ці захворювання, між 6-м і 10-м роком життя і між 26-30 роками. До розвитку клінічних проявів цього ІД пацієнти вважали себе практично здоровими людьми. Є докази, що загальна варіабельна імунна недостатність має генетичне походження. Тобто до певного часу дефект компенсувався нормальною або підвищеною функціональною активністю інших компонентів ІС.

ВІД і ПІД характеризуються розвитком резистентних до лікування з частим

рецидуванням інфекційних процесів, обумовлених вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими. У боротьбі з усіма цими збудниками беруть участь фагоцити, Т-лімфоцити, компоненти комплементу, імуноглобуліни, НК. Знищення цих екзогенних збудників, як і ендогенно виникаючих пухлинних клітин здійснюється сумісними зусиллями всіх ланок імунітету. При оцінюванні провідних проявів ІД у вигляді рецидивуючих із стійким перебігом інфекцій приймається рішення про *імунодіагностику* для виявлення дефекту в ІС і підтвердження ІД.

Імунодіагностика імунодефіцитів спрямована на кількісну і якісну оцінку основних ланок ІС, імунорегуляторних механізмів, за допомогою яких дозрівають, диференціюють і взаємодіють компоненти імунного захисту.

Слід враховувати, що переважна дія конкретних ланок імунної системи залежить від характеристик збудника, проти якого розгортається антиінфекційний захист (схема 1).

СХЕМА 1 Класифікація мікроорганізмів

Позаклітинні		Внутрішньоклітинні	
Інтерстиціальні Облігатні	Епітеліальні	Факультативні	
<ul style="list-style-type: none"> • стрептокок • пневмокок • стафілокок 	<ul style="list-style-type: none"> • гонокок 	<ul style="list-style-type: none"> • мікобактерії туберкульозу • мікоплазми • хламідії • легіонели та ін. 	<ul style="list-style-type: none"> • віруси • рикетсії та ін.
ЗАХИСТ	ЗАХИСТ	ЗАХИСТ	
1) нейтрофіли 2) С3 3) монокіни 4) IgG	1) нейтрофіли 2) С3 3) монокіни 4) sIgA 5) IgG	1) макрофаги 2) НК-клітини 3) Т-лімфоцити	

В елімінації позаклітинних (піогенних) збудників (стрептококи, стафілококи, пневмококи, клебсієли тощо) головну функцію виконує тріада: нейтрофіли, комплемент і імуноглобуліни. При цьому мікроб гине в основному у нейтрофілі, а комплемент і імуноглобуліни посилюють цей процес. У знищенні внутрішньоклітинних збудників (віруси, мікобактерії, гриби, найпростіші і тощо) домінуюча роль у знищенні належить тріаді: макрофагам, НК-клітинам і Т-лімфоцитам. Ці клітини синтезують альфа-ІНФ, гамма-ІНФ, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-альфа і інші фактори, що посилюють захист організму від збудників.

Всі тести, які використовуються для оцінки любого компоненту ІС дають корисну інформацію. Однак на *першому рівні* імунологічного обстеження використовують методики для пошуку найбільш частих порушень у даному компоненті імунної системи або тести, які дають інформацію про головний (або кінцевий) продукт її роботи. *Такий комплекс тестів, який дозволяє отримати найбільш важливу інформацію про роботу ІС, позначається як імунологічні тести 1-го рівня, а тести більш поглибленого дослідження порушень ланки імунітету відносяться до тестів 2-го рівня.*

Оцінка фагоцитозу при ІД

Фагоцитоз складається з кількох етапів: хемотаксису, адгезії, поглинання, дегрануляції, кілінгу і руйнування збудника. Існують ІД, зв'язані з порушеннями на кожному етапі. Частіше клінічні ознаки цих порушень виявляються у підвищеній інфекційній захворюваності, насамперед, з ураженням слизових оболонок і шкіри

піогенними бактеріями. При досконалому функціонуванні ІС на кожному етапі фагоцитозу у нейтрофілах і макрофагах повинен у загальному результаті здійснитися кілінг і руйнування збудників (завершений фагоцитоз). У тестах 1-го рівня для оцінки фагоцитозу визначають абсолютну кількість нейтрофілів і моноцитів, поглинання мікробів нейтрофілами і моноцитами (ФІ і ФЧ), здатність фагоцитів руйнувати мікроби. Враховуючи те, що методика визначення кілінгу і руйнування збудників досить складна, можна оцінити метаболічну функцію фагоцитів у кисневозалежних механізмах знищення патогенів. Для цього використовується тест з відновленням нітросинього тетразолію (НСТ-тест), який характеризує кисневозалежні механізми знищення збудників фазолізосомах завдяки супероксидному радикалу й іншим активним формам кисню. Але слід пам'ятати, що є і кисневонезалежні шляхи кілінгу мікробів, крім кисневозалежних. Тому НСТ-тест тільки частково інформує про стан кілінгу патогенів у фагоцитах.

Усі інші методи оцінювання фагоцитозу належать до 2-го рівня: визначення інтенсивності хемотаксису фагоцитів, експресії молекул адгезії на поверхні нейтрофілів (СД11а, СД11в, СД11с) і тощо.

Оцінка В-системи імунітету

ІД, пов'язані з порушенням синтезу антитіл, клінічно виявляються часто рецидивуючими тривалими інфекціями дихальних шляхів, хронічними синуситами, отитами і тощо. Також можуть спостерігатися діарея, ураження шкіри, лямбліоз. Дефіцит ІgА може асоціюватися з алергічними і аутоіммунними хворобами, при алергії одночасно може виявлятися підвищення рівня ІgЕ. *Визначення рівня імуноглобулінів – найважливіший критерій оцінки В-системи імунітету. До тестів 1-го рівня оцінки гуморальної ланки належать визначення імуноглобулінів G, A, M у сироватці крові, відсотка та загальної кількості В-лімфоцитів (СД19, СД20) у крові. Всі інші тести для дослідження В-клітинної ланки (гуморального імунітету) належать до тестів 2-го рівня.*

До найважливіших тестів другого рівня для оцінки В-клітинної ланки імунітету належать визначення:

- 1) секреторного ІgА (sІgА);**
- 2) субкласів ІgG;**
- 3) специфічних антитіл до білкових і полісахаридних антигенів;**
- 4) співвідношення каппа і лямбда ланцюгів;**
- 5) проліферативної відповіді на В-мітогени (стафілокок, ліпополісахарид) і Т-В-мітогени (мітоген лаконосу).**

Значну діагностичну цінність при виявленні ІД становить визначення субкласів ІgG. Загальний рівень ІgG як класу імуноглобулінів може бути нормальним по результатах визначення на 1-му рівні, але може бути ІД за окремими субкласами ІgG (ІgG1, ІgG2, ІgG3, ІgG4). Так при нормальному вмісті загального рівня ІgG, може бути **знижений рівень ІgG2, який у частини хворих зменшений одночасно з ІgА. Цей субклас ІgG (ІgG2) в основному містить антитіла проти полісахаридів інкапсульованих бактерій (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae). Це призводить до підвищеної захворюваності на респіраторні інфекції.** Часті випадки, коли рівень Іg і субкласів Іg нормальний, але у пацієнта клінічні ознаки ІД гуморальної ланки з частими інфекціями дихальних шляхів. Визначають *титр антитіл до Haemophilus influenzae, часто виявляється його зниження. Тобто ефективність функціонування В-клітинної (гуморальної) ланки імунітету визначається не тільки рівнем класів Іg і їхніх субкласів, але й від кількості антитіл, їхньої афінності до конкретного збудника, що обумовлює хронічний процес.*

Хронічні синусити і хронічні отити часто обумовлені дефіцитом ІgG3-антитіл до *Bronhamella catarrhalis*. Поки методи, що наведені вище, містили визначення рівня імуноглобулінів і їхніх субкласів, антитіл до певних антигенів. Далі методики при виявленні ІД у гуморальній ланці спрямовані на вивчення їхніх функціональних

властивостей. У першу чергу при характеристиці функцій доцільно визначити *афінність антитіл*. *Афінність характеризує міцність взаємодії антитіл з антигеном*. Продукція низькоафінних антитіл спричиняє формування ІД з часто рецидивуючими інфекційно-запальними захворюваннями. Так, при нормальному або підвищеному рівні антитіл до одного з основних антигенів - *пептидоглікану Str. Pneumoniae, St. Aureus, Br. Catarrhalis*, **афінність антитіл до цих мікробів може бути суттєво зниженою**.

Крім афінності, інший важливий показник, що характеризує функціональні можливості, - є опсонуюча активність імуноглобулінів. Виконання нейтрофілами своїх обов'язків значно залежить від **опсонуючої активності сироватки крові, в якій провідну роль відіграють імуноглобуліни і комплемент**. Як приклад можна навести випадки, коли у пацієнтів трапляється бактеріємія, спричинена грамнегативними бактеріями, у частини пацієнтів – *E. Coli*. При цьому всі функції нейтрофілів можуть бути не порушені, крім нездатності сироватки хворого до опсонізації, що пригнічує здатність нейтрофілів до кілінгу *E. Coli*. Це підтверджується наступним: якщо до нейтрофілів цих хворих додати сироватку здорових донорів, то повністю відновлюється здатність нейтрофілів до кілінгу *E. Coli*.

Важливий у характеристиці імуноглобулінів рівень їхнього глікозилірування. Імуноглобуліни – це глікопротеїни, вуглеводний компонент яких відіграє важливу роль у взаємодії антитіл з Fc-фрагментом макрофагів і нейтрофілів.

Деглікозиліровані антитіла мають меншу активність у антитілозалежній клітинно-опосередкованій цитотоксичності і комплементозалежному гемолізі. Імунні комплекси, утворені з цих антитіл, значно повільніше виводяться з організму, що може бути одним із механізмів формування аутоімунного процесу.

Низька афінність антитіл, порушення опсонізації, недостатнє глікозилірування імуноглобулінів може спричинювати пригнічення функцій імуноглобулінів із забезпечення імунного захисту і обумовлювати розвиток ІД.

Оцінка Т-системи імунітету у хворих з ІД

На першому рівні в оцінюванні Т-системи імунітету використовують: 1) визначення загальної кількості лімфоцитів; 2) відсотка і абсолютної кількості Т-лімфоцитів (СД3); 3) хелперів/індукторів (СД4+); 4) кілерів (СД8+); 5) проліферативної відповіді на основні Т-мітогени – фітогемаглютинини (ФГА) і конкавалін А (Кон А).

Визначення СД3+, СД4+, СД8+ є суттєвим для діагностики ІД з порушенням клітинного імунітету. Вони мають клінічні ознаки захворювань, етіологічні фактори яких — факультативно і облігатно внутрішньоклітинні патогени. Це можуть бути хронічний кандидоз, пневмонія, визвана *Pneumocystis carinii*, токсоплазмоз, інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барра, цитомегаловірусом, мікобактеріальними інфекціями тощо. При ІД співвідношення СД4/СД8 менше 1.0. При значенні СД4/СД8 (PI) 1.4-1.0 виділяють синдром імунорегуляторного дисбалансу. Існує ІД, пов'язаний з дефектом СД-рецептора, він може клінічно виявлятися у підвищенні схильності до внутрішньоклітинних збудників (ідіопатичні СД4-лімфоцитопенії). Найпростіші методи оцінювання функціональної активності Т-л — реакція бласттрансформації з застосуванням 2 основних Т-мітогенів: ФГА і Кон А.

Проліферативна відповідь Т-л на мітогени ФГА, Кон А знижена у переважній кількості хронічних інфекційно-запальних процесів, викликаних внутрішньоклітинними збудниками, при всіх первинних ІД, СНІДі, на тлі прийому імунодепресантів, злоякісних пухлин.

Головний кінцевий продукт Т-системи імунітету — цитокіни. Визначення рівня цитокінів дуже важливо, тому що при ІД кількість Т-л і їхніх субпопуляцій може бути нормальною, а порушено синтез і функцію цитокінів.

До тестів 2-го рівня для оцінювання Т-системи імунітету належать визначення:

1) продукції цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІНФ, ФНП; 2) активаційних молекул на поверхневій мембрані Т-лімфоцитів (СД25, HLA-DR); 3) молекул адгезії (СД11а, СД18); 4) проліферативної відповіді на специфічні антигени (частіше на дифтерійний і столбнячний анатоксини); 5) шкірних тестів з рядом мікробних антигенів. В імунодіагностиці ІД визначення продукції цитокінів лімфоцитами і макрофагами — інформаційно суттєвий метод оцінювання функцій цих клітин. При чому рівень цитокінів можна визначити як у сироватці крові, так і у стимульованих культурах лімфоцитів. Ідентифікація цитокінів допомагає точніше встановити механізм імунного порушення при ІД.

Особливо важливий метод у виявленні дефектів функціонування ІС — визначення ІЛ-2. Цей цитокін – важливий для захисту організму від внутрішньоклітинних інфекцій та в протипухлинному імунитеті. Є категорія хворих з ІД із частими внутрішньоклітинними інфекціями з тяжким перебігом, у яких виявляється *дефект синтезу тільки ІЛ-2 або його у комплексі з другими цитокінами. Загальна варіабельна імунна недостатність може бути пов'язана з порушенням синтезу цитокінів, які беруть участь у продукції імуноглобулінів В-лімфоцитами – ІЛ-2, ІЛ-4, ІНФ-гамма тощо.* Оцінка рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ФНП-альфа та інш. дозволяє виявити можливі подальші ускладнення інфекційно-запальних захворювань, так високі рівні ФНП-альфа і ІЛ-1 при тенденції к значному подальшому підвищенню свідчать про можливість розвитку синдрому системної запальної відповіді і далі – септичного шоку. Знижений рівень ФНП-альфа і ІЛ-1 часто супроводжує млявий перебіг хронічних інфекційно-запальних процесів на фоні ІД.

Цілий ряд ІД, пов'язаний з дефектами експресії молекул активації і молекул адгезії на поверхні Т-лімфоцитів. Ідентифікація активаційних молекул дає важливу інформацію про ступінь активації Т-клітин. Для діагностики тяжкого комбінованого ІД, при якому визначають наявність рецептора для ІЛ-2 важливо, бо існує такий ІД, коли відсутній гамма-ланцюг цього рецептора. **Порушення експресії рецептора для ІЛ-2 спостерігається при багатьох злоякісних хворобах крові (Т-клітинна лейкемія, лімфогрануломатоз тощо).**

Шкірні проби використовуються як скринінгові, *або тести 1-го рівня для оцінки Т-системи імунітету.* Вони дозволяють оцінити функціональну активність Т-л. Позитивні шкірні тести з деякими мікробними антигенами дозволяють з певною ймовірністю виключити наявність у хворого Т-клітинного ІД. Системи для постановки шкірних проб, що містять низку основних антигенів для визначення клітинного імунітету, дозволяють визначити функціональні можливості Т-л у РБТЛ з певними мікробними антигенами.

В імунодіагностиці перспективним напрямком є створення імуноферментних систем для визначення основних цитокінів у різних біологічних рідинах, нових поколінь моноклональних антитіл для визначення СД-антигенів, молекулярно-генетичних методів для ідентифікації основних цитокінів у клітинах. Усе це сприятиме ранньому виявленню ІД.

Лікування хворих з імунодефіцитами

Після оцінки скарг, анамнезу хвороби, проведення клінічного обстеження, лабораторної оцінки ІС за тестами 1-го і 2-го рівнів з'являється можливість конкретизувати вид ІД. Уточнюється *первинний (спадковий, вроджений) або набутий (вторинний) ІД у хворого. Імунодефіцит неуточнений (Д 84.9., згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду) встановлюється, коли при проведенні імунологічного обстеження (або його не проводили через те, що немає можливості), пацієнта направляють на консультацію до клінічного імунолога. Імунодефіцит уточнений – Д84.8, чітко визначені клінічні симптоми, основний синдром іmunної недостатості, імунологічні показники підтвердили наявність певного дефекту іmunної системи.* Оцінювання всієї здобутої інформації має дати змогу обрати необхідні імуноτροпні засоби (ІТЗ). Але препаратів, що діють вибірково на ту або іншу ланку ІС замало, а з „точковою” дією ще менше.

Основні принципи імунокорекції (Д. К. Новіков, 1998)

1. Точний діагноз виду імунодефіциту.
2. Виявлення провідного клінічного синдрому (клінічної „маски”).
3. Підбір імунотерапевтичних засобів у лабораторних тестах.
4. Комплексний підхід до терапії згідно з етапом іmunної відповіді (розпізнання, проліферація, диференціювання, секреція)!
5. Сполучення місцевої та загальної імунотерапії.
6. При тяжких дефектах системи іmunітету застосування комбінації засобів і методів з різним механізмом дії (біологічних, хімічних, фізичних).
7. Високі дози препаратів у гострий період і підтримуюча терапія в початковий період ремісії.
8. Постійний моніторинг імунотерапії.
9. Виконання заходів протирецидивної імунопрофілактики і реабілітації.
10. Послідовність у застосуванні різних засобів терапії.
11. Диспансерне спостереження.
12. При відсутності ефекту – поглиблене дослідження на предмет уточнення виду імунодефіциту.

Лікування хворих з ІД складається із терапії основного захворювання, наслідком якого є вторинний ІД (індуковані), і друга складова – підтримуюча терапія ІТЗ. Але причини розвитку ІД часто невідомі (спонтанні ІД), тому виключена важлива складова – терапія причини ІД. Лікування основного захворювання, що сприяло розвитку ВІД, поліпшує функціональні властивості всіх ланок ІС. Так, лікування хронічних вірусних хвороб печінки покращує в ній синтез імуноглобулінів і інших компонентів ІС, що підвищує іmunний захист.

При первинних ІД можливості ІТЗ обмежені. Існує 3 основні напрямки у лікуванні ПІД:

- 1) *замісна імунотерапія;*
- 2) *трансплантація стовбурових клітин;*
- 3) *геннотерапія.*

Можливість діяти на причину притаманна тільки методам трансплантації стовбурових клітин і геннотерапії. *При замісній специфічній імунотерапії* в організмі хворого з ІД вводяться готові специфічні фактори ІС. Найбільш широко для цього виду терапії застосовують **специфічні імуноглобуліни (антитіла) у вигляді іmunних сироваток або очищених препаратів.** *Стимулююча неспецифічна активна імунотерапія задіює лікарські засоби, які мають властивості ад'ювантів і імуномодуляторів – неспецифічних підсилювачів іmunних реакцій.* Препарати бактеріального походження стимулюють перш за все макрофагально-моноцитарну

систему, посилюють продукцію ІЛ-1, стимулюють утворення лімфокінів (**рібомуніл, IRS-19, бронхомунал, імудон тощо**).

Існують препарати, які діють на макрофаги, НК-клітини, Т-кілери, стимулюють синтез альфа-, бета- і гамма-ІФН, одержані з ембріональної тканини тварин та унікальні за своєю структурою та дією (ербісол). Засоби, що містять *інозин*, який стимулює активність НК-клітин, Т-хелперів, посилює противірусну активність інтерферонів – **інозин пранобекс (ізопрінозин, гропрінозин)**, застосовують у лікуванні ІД, що мають клінічні прояви часто рецидивуючих вірусних інфекцій.

Трансплантація стовбурових клітин (попередня назва трансплантація кісткового мозку) застосовується у пацієнтів з природженим ІД, при цьому донорські стовбурові поліпотентні клітини можуть формувати як мієлоїдний, так і лімфоїдний росток кровотворення. Трансплантат, підібраний у донора за антигенами головного комплексу гістосумісності, внутрішньовенно вводиться реципієнту. Сьогодні стовбурові клітини можна одержати не тільки з кісткового мозку. Використовується також пуповинна кров одразу після народження дитини з плацентарного кінця пуповини. Для тривалого приживлення стовбурових клітин донора як трансплантанта необхідна висока ідентичність його між донором і реципієнтом за HLA-антигенами. Інтенсивність знищення стовбурових клітин імунною системою реципієнта залежить від можливості підбору найбільшої подібності за HLA-антигенами стовбурових клітин донора і HLA-системою реципієнта.

При сингенетичній трансплантації стовбурових клітин завдяки повній ідентичності за HLA-антигенами між донором і реципієнтом (наприклад, від однойцевого близнюка), відторгнення трансплантату не відбувається. *Алогенна трансплантація* – наявність відмін за HLA-антигенами за стовбуровими клітинами з розвитком або хвороби „трансплантат проти хазяїна”, або відторгнення трансплантату. Крім стовбурових клітин кісткового мозку і пуповинної крові, можна використовувати стовбурові клітини периферійної крові після проведення лейкоферезу за спеціальними методиками.

Перед трансплантацією стовбурових клітин потрібно виконати низку умов і дотримуватися відповідних етапів. Насамперед, необхідно бути впевненому у точному діагнозі захворювання, яке супроводжується ІД, і що трансплантація стовбурових клітин значною мірою поліпшить перебіг хвороби. Стан хворого має бути стабільний, без наявності протипоказань до операції. Складне завдання – знайти потенційних донорів, які при визначенні HLA-антигенів найбільш споріднені до HLA-антигенів реципієнта. Насамперед, донорів шукають серед братів, сестер, батьків хворого та інших родичів, не далеких за родинним походженням. *Родинний HLA-ідентичний донор* має більше шансів до успішної трансплантації його стовбурових клітин.

Якщо подібної можливості отримати стовбурові клітини від родичів немає, то звертаються до банків стовбурових клітин. У цих установах здійснюють пошук *сумісного неспорідненого донора*. Перед трансплантацією хіміотерапією руйнуються власні гемопоетичні клітини у організмі реципієнта для попередження відторгнення трансплантата після операції. При ефективному її проведенні стан хворого з первинним ІД значно покращується, можлива певна компенсація дефектів певної ланки. *HLA-ідентичні стовбурові клітини* дають найкращі результати з відновлення функцій ІС при ІД. Але найважче відновити продукцію антитіл, тому після трансплантації стовбурових клітин нерідко доводиться проводити замісну терапію імуноглобулінами для внутрішньовенного введення.

Трансплантація стовбурових клітин — складна, небезпечна операція з можливим ризиком тяжких ускладнень, тому її здійснюють при тих імунодефіцитах, коли без трансплантації мають високу ймовірність загибелі хворого. Це, наприклад, природжені комбіновані ІД і частина дефектів системи фагоцитозу.

Геннотерапія – новий метод лікування, що нині тільки розробляється, має високу

собівартість, є ще багато труднощів у технології, але постійно ведуться наукові дослідження у розробці цього напрямку. Суть методу у наступному. З периферійної крові хворого з первинним ІД одержують стовбурові клітини. Після цього інфікують клітини вірусом, геномна структура якого містить нормальну копію дефектного гена. Ці віруси вводять свій геном з правильною копією дефектного гена у клітини хворої людини, їх назвали віруси-вектори. Після технологічних змін генома ці віруси не розмножуються як звичайні, а тільки служать носіями для переміщення у геном хворого з первинним ІД правильної копії дефектного гена. Також існує методика CRISPR-Cas 9 (генетичні ножиці), коли каспазні ферменти вирізають ушкоджену ділянку гену і призводиться заміна цієї ділянки на нормальну.

На жаль, цей метод сьогодні не дає можливості лікувати всі первинні ІД. Це більш доступно для хворих з простим за патогенезом ІД, коли достеменно відомі всі механізми ураження. Труднощі полягають і в тому, що правильна копія дефектного гена повинна виявляти свою експресію і діяти на функції тільки певного ряду клітин ІС, від яких залежать клінічні прояви ІД. Цей метод розробляється науковцями в економічно розвинутих країнах і для більшості хворих з ІД його застосування не можливо, в тому числі через високу собівартість. Проте для таких пацієнтів є можливість приймати участь у міжнародних дослідженнях за згодою самого пацієнта, якщо він повнолітній. Дізнатися про клінічні дослідження в світі та зокрема в Україні можна на сайті <https://www.clinicaltrials.gov>.

Специфічне лікування імунodefіциту – це два методи: трансплантація стовбурових клітин і генотерапія. Крім цих методів, існують методи підтримуючої терапії (неспецифічні). Підтримуюча терапія може проводитися до специфічного лікування, протягом лікування, після нього. Другий варіант цієї терапії, який найчастіше використовується - відсутність можливості специфічного лікування (трансплантації стовбурових клітин і генотерапії). **Підтримуюча терапія має такі методи:** 1) замісна терапія (препарати імуноглобулінів, свіжозаморожена плазма, ІНФ-гамма); 2) колонієстимулюючі фактори для стимуляції гемопоєзу; 3) у частини хворих вакцинацію; 4) хіміотерапія/хіміопрофілактика.

Пасивна замісна терапія – в її складі найбільш поширене лікування плазмою крові і аlogenними імуноглобулінами. Є 4 види препаратів імуноглобулінів для замісної терапії: 1) свіжозаморожена плазма; 2) імуноглобулін для внутрішньом'язового введення; 3) імуноглобулін для внутрішньошкірного введення; 4) імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Суть замісної терапії полягає у введенні в організм хворої на ІД людини того компонента, синтез якого порушений. Найчастіше замісну терапію Іg проводять при *гіпогаммаглобулінеміях* з метою підтримання після доведення до нормального рівня вмісту сироваткового імуноглобуліну G. Також замісну терапію проводять при *хронічній грануломатозній хворобі*.

Нативна плазма має низку переваг перед Іg, які вводяться внутрішньом'язово:

- 1) після введення плазми термін розпаду Іg триваліший, ніж при в/м введенні;
- 2) швидше досягаються оптимальні концентрації Іg у сироватці хворого;
- 3) агрегація Іg у плазмі менш виражена, ніж у Іg, які вводяться в/м;
- 4) у плазмі суттєво виражений дезінтоксикаційний ефект;
- 5) частина Іg для в/м введення руйнується у місці ін'єкцій завдяки протеолізу.

Головний недолік застосування плазми — наявність ризику трансмісії вірусних інфекцій, насамперед вірусних гепатитів і ВІЛ. Серологічний контроль донора на антитіла до ВІЛ не гарантує відсутності цієї інфекції тому, що в нього може бути негативна фаза цієї інфекції.

Запитання для самоконтролю

1. Поняття про транзиторні імунодефіцитні стани і імунодефіцити.
2. Класифікації і клінічні прояви первинних і вторинних імунодефіцитів.
3. Ознаки, які дозволяють запілозрити наявність імунодефіциту.
4. Первинні імунодефіцити з порушення функції гуморальної ланки.
5. Клінічні прояви і класфікація первинних імунодефіцитів з порушенням фагоцитозу.
6. Критерії діагностики і основні принциаи лікування загальної варіабельної імунної недостатності.
7. Значення дисбактеоіозу у формуванні вторинної імунної недостатності.
8. Критерії діагностики синдрому хронічної стомленості.
9. Основні напрямки у лікування первинних і вторинних імунодефіцитів.

Грип, викликаний вірусом А/Н1/Н1 Каліфорнійського грипу, і імунна недостатність

В умовах зниження імунного статусу організму серед населення особливого значення набувають доказово-ефективні засоби профілактики та лікування інфекційних захворювань, що можуть спричинити епідемію. Підвищення патогенності у певній мірі обумовлено зміною антигенної структури збудників, при цьому спостерігаються зміни в класичному клінічному перебігу. Умовно-патогенні і опортуністичні збудники частіше спричиняють небезпечний перебіг інфекційних захворювань. Актуальною залишається проблема удосконалення діагностичних, терапевтичних методів і профілактичних заходів щодо грипу А/Н1/Н1.

Структура захворюваності гострими інфекційними процесами включає: гострі респіраторні вірусні інфекції, сезонний грип, випадки грипу А/Н1/Н1. Згідно результатів полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР), у листопаді 2009 року в Україні Каліфорнійський грип виявлявся приблизно у третини хворих. Основна особливість епідеміологічної ситуації полягає саме в наявності грипу А/Н1/Н1 у структурі захворюваності, Каліфорнійському грипу притаманні певні особливості клінічних проявів і патогенезу.

Початок грипу А/Н1/Н1 нагадує сезонний грип. Пацієнти скаржаться на сухий кашель, головний біль та у м'язах, порушується дихання через ніс. Особливості перебігу Каліфорнійського грипу полягають у наступному:

- А) відсутність типового продромального періоду, як при сезонному грипі;
- Б) значна частота блювання і діарей на тлі інтоксикаційного синдрому;
- В) якщо під час сезонного грипу температура тіла зазвичай підвищується до фебрильних цифр, то при А/Н1/Н1 декілька днів відмічається субфебрильна температура, а потім виникає фебрильна із швидким розвитком інтоксикаційного синдрому;
- Г) якщо при сезонному грипу у лейкоцитарній формулі крові визначається відносний лейкоцитоз, то при грипі А/Н1/Н1 у більшості хворих виявляється лімфопенія.

Головна патогенетична особливість грипу А/Н1/Н1 полягає у швидкому ураженні вірусом альвеол легенів, їх альвеолярно-капілярної мембрани. Швидко порушується дифузія кисню у кров з альвеол і виведенням вуглекислого газу. Швидко поширюється виражена альтерація у легеневій тканині з формуванням вірусної геморагічної пневмонії. Легеневі ускладнення розвиваються швидко з наявністю гострої дихальної недостатності.

При наявності у пацієнта клінічних проявів гострого респіраторного захворювання або грипу А/Н1/Н1 може виникати вірусна геморагічна пневмонія. При обстеженні хворих з підозрою на таке ускладнення, крім рентгенографії органів грудної клітини у двох проекціях, необхідно визначати за допомогою пульсоксиметрії насичення киснем капілярної крові.

Методи діагностики та лікування визначені спеціальним Наказом МОЗ України «Про затвердження Алгоритму надання медичної допомоги вірусом (А/Н1/Н1 Каліфорнія)» від 11 листопада 2009 року № 813. Цей наказ включає профілактики, діагностики та лікування пацієнтів з ГРЗ та грипом, у тому числі хворих на грип А/Н1/Н1.

Ідентифікація збудника А/Н1/Н1 проводиться методом ПЛР. Сьогодні це можливо у двох лабораторіях у Києві: в інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громащевського АМН України і лабораторії Центральної санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України. Мазки та змиви зі слизових оболонок ротоглотки, м'якого піднебіння, мигдаликів надсилаються у ці установи.

Кожний лікар мусить пам'ятати, що при розвитку вірусної пневмонії зниження сатурації киснем менше 90 %, у вагітних – менше 94 %, необхідно одразу призначити оксигенотерапію через маску або носові катетери. Це значно зменшує випадки розвитку гострої дихальної недостатності. Сатурація капілярної крові – важливий обов'язковий метод моніторингу хворих цієї категорії.

Пильної уваги потребують пацієнти з тяжкими формами цукрового діабету, онкохворі, аутоімунними та алергічними хворобами, хронічними захворюваннями серцево-судинної, дихальної системи, печінки, нирок та інші.

Основними напрямками у лікуванні хворих з грипом А/Н1/Н1 є застосування спеціальних противірусних препаратів та оксигенотерапії. Як противірусний препарат першого ряду в алгоритмі надання першої медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом грипу А/Н1/Н1 Каліфорнія, рекомендовано лише озельтамівір (по 75-150 мг 2 рази на добу), в Україні він відомий під назвою Таміфлю. Препарат призначається дорослим і дітям старше 1 року. Для дітей озельтамівір існує у формі розчину. Препарат обов'язково призначають пацієнтам з тяжкими ускладненими формами захворювання із груп ризику.

Група ризику включає наступні категорії: пацієнти з хронічними захворюваннями легенів, бронхіальною астмою, суб- та декомпенсованими захворюваннями серцево-судинної системи, цукровим діабетом, надмірною вагою тіла, діти віком від 1 до 3 років, вагітні.

Протокол ВОЗ не рекомендує застосування глюкокортикоїдів у стадії респіраторного дистрес-синдрому, тому що внаслідок імуносупресії активується реплікація вірусу, в тому числі й на тлі лікування озельтамівіром. Єдине показання для застосування глюкокортикоїдів у таких пацієнтів є стійке зниження артеріального тиску, що спричинено наднирковою недостатністю. Призначення з профілактичною метою антибіотиків при пневмонії, що викликана вірусом грипу А/Н1/Н1, є недоцільним. Антибіотики застосовують при поєднанні вторинної бактеріальної інфекції і хворим, яким проводиться штучна вентиляція легенів.

**Завдання для тестового контролю
до розділу «Вторинні імунodefіцитні захворювання»**

1. У юнака К., 18 років, лихоманка 38,0-39,0 °С, збільшення латеральних шийних і потиличних лімфовузлів, ангіна, збільшення селезінки і печінки. У крові: Нб – 135 г/л, ер. – $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. – $35,0 \times 10^9$ /л, е.-1 %, б. – 3 %, п/я. – 5 %, сегм. – 19 %, лімф. – 45 %, мон. – 15 %, атипові мононуклеари – 12 %, ШОЕ – 30 мм/год. Імунограма: (СД3+) – 58 %, (СД4+) – 30 %, (СД8+) – 28 %, ІРІ – 1,07 %; (СД19+) – 37 %. Яке дослідження доцільно призначити?
- А. Антитіла до ВІЛ.
 - В. Антитіла ІgМ до вірусу краснухи.
 - С. ДНК EBV.
 - Д. РНК HCV.
 - Е. Визначення дифтерійного токсину в ІФА.
2. Чоловік С., 35 років, захворів раптово тиждень тому. Температура підвищилась до 39,5°С, супроводжувалась ознаками значної інтоксикації, м'язовим болем. Працює зоотехніком, часто їздить на рибалку. При огляді: жовтяниця склер і шкіри, генералізована петехіальна висипка, печінка збільшена, край болісний при пальпації, кількість сечі за добу 450,0 мл. Аналіз сечі: білок – 3 г/л, гіалінові циліндри, ер. 20-25 в п/з. У біохімічному аналізі крові: АлАТ – 1,9 мкмоль/(ч/мл), АсАТ – 1,5 мкмоль/(ч/мл). Основний метод діагностики цього захворювання:
- А. РНГА з псевдотуберкульозними антигенами.
 - В. Метод флюоресцируючих антитіл з арбовірусами.
 - С. ІФА для визначення антитіл до черевнобрюшної палички.
 - Д. ПЛР для визначення ДНК HBV.
 - Е. Реакція мікроскопічної аглютинації лептоспир.
3. Жінка С., 28 років, скаржиться на підвищення температури до 40°С, виражений головний біль, світлобоязнь, нудоту, блювоту без полегшення. 4 дні була на лікарняному із діагнозом: ГРВЗ. При огляді: гіперемія задньої стінки глотки із гіперплазією фолікулів. На шкірі – генералізована папульозно-геморагічна висипка, визначаються менінгеальні симптоми. Консультація невропатолога: менінгіт. Роль якого збудника треба довести лабораторними методами?
- А. Стафілокока.
 - В. Мікобактерій туберкульозу.
 - С. Гемофільної палички Афанасьєва-Пфейфера.
 - Д. Менінгокока.
 - Е. Пневмокока.
4. Жінка П., 23 роки, вагітна три тижні. Скарги на підвищення температури тіла протягом двох днів до 38,7°С, висипку на тілі. При огляді: найбільш численна висипка на розгинальній поверхні рук, спині і сідницях. Висипка плямиста і розеолезна, мономорфна, блідо-рожевого кольору, округлої і овальної форми, розміром 2-4 мм. На обличчі її значно менше (із слів пацієнтки, висипка вперше з'явилась саме тут). Який метод обстеження має діагностичне значення?
- А. Антитіла ІgМ+ІgG до вірусу краснухи.

- В. Антитіла до герпесвірусу 1+2.
- С. Антитіла IgG до вірусу кіру.
- Д. Антитіла до герпесвірусу шостого типу.
- Е. Антитіла IgM+IgG до цитомегаловірусу.
5. Юнак Ф., 17 років, скаржиться на біль у горлі при ковтанні, головний біль, загальну слабкість. При огляді: набряк мигдаликів, невиражена гіперемія, фібринозний наліт щільної консистенції, біло-сірого кольору у глибині крипт і випуклій поверхні мигдаликів. На підтвердження етіологічної ролі якого збудника будуть спрямовані лабораторні методи?
- А. Туляремійної бактерії.
- В. Стафілокока.
- С. Палички Симановського-Венсана.
- Д. Стрептокока.
- Е. Токсигенної корінебактерії дифтерії.
6. Жінка Т., 35 років, госпіталізована із скаргами на біль у кістках, суглобах, слабкість, підвищення температури до 37,5°C. Об'єктивно: блідість шкіри, петехіальна висипка, мигдалики збільшені, генералізована лімфаденопатія, гепато- і спленомегалія. Аналіз крові: Нв – 102г/л, ер. – $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $45,0 \times 10^9$ /л, е. – 1 %, б. – 1 %, п/я. – 5 %, сегм. – 6 %, лімф. – 38 %, лімфобласти – 41 %, мон. – 8 %, тромб. – $51,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 52 мм/год. В імунограмі: (СД3+) – 31 %, (СД4+) – 15 %, (СД8+) – 16 %, (СД19+) – 69 %. Який клінічний синдром у пацієнтки провідний?
- А. Інтоксикаційний.
- В. Геморагічний.
- С. Лімфопроліферативний.
- Д. Анемічний.
- Е. Синдром інфекційних ускладнень.
7. Чоловік Г., 43 років, скаржиться на нездужання, слабкість, запаморочення, висипку на шкірі. При огляді: петехіальна висипка на шкірі, гіперплазія ясен. Відмічається лімфаденопатія, збільшення розмірів печінки і селезінки. Аналіз крові: Нв – 98 г/л, ер. – $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $38,0 \times 10^9$ /л, е. – 0 %, б. – 0 %, мієлобласти – 86 %, п/я. – 3 %, сегм. – 8 %, лімф. – 2 %, мон. – 1 %, тромб. – $65,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 49 мм/год. Який найбільш імовірний діагноз?
- А. Хронічний мієлолейкоз.
- В. Гострий лімфолейкоз.
- С. Хронічний лімфолейкоз.
- Д. Гострий мієлолейкоз.
- Е. Еритробластна лейкемія.
8. Жінка С., 49 років, скаржиться на слабкість, біль у горлі, пітливість, підвищення температури тіла до 37,9°C. Об'єктивно: генералізоване збільшення лімфовузлів, при пальпації м'які, безболісні, гепатомегалія. Аналіз крові: Нв – 103 г/л, ер. – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $19,0 \times 10^9$ /л, е. – 1 %, б. – 1 %, п/я. – 5 %, сегм. – 12 %, лімф. – 77 %.

лімфобласти – 2 %, пролімфоцити – 4 %, лімфоцити – 69 %, мон. – 6 %, ШОЕ – 45 мм/год. В імунограмі: знижена відповідь СД3+ на ФГА, пригнічені реакції фагоцитозу, зменшений рівень IgM, ІРІ – 1,3; пригнічення НСТ-тесту. Які імунологічні порушення найбільш суттєві у виникненні інфекційних ускладнень, що спричинені стафіло- і пневмококами при цьому захворюванні?

- А. Зменшений рівень IgM.
- В. ІРІ – 1,3.
- С. Зниження відповіді СД3+ на ФГА.
- Д. Гальмування фагоцитозу.
- Е. Пригнічення НСТ-тесту.

9. Чоловік В., 42 років, скаржиться на біль у кістках, суглобах, у правому і лівому підребер'ях, підвищення температури тіла до 37,8°C, набряклість ясен зі кровоточивістю. При огляді: шкіра бліда, гепато- і сплено-мегалія (селезінка виступає на 7 см із-під краю реберної дуги). Аналіз крові: Нв – 109 г/л, ер. – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. – $42,0 \times 10^9$ /л, е. – 7 %, б. – 4 %, мієлобласти – 1 %, мієлоцити – 1 %, промієлоцити – 2 %, п/я. – 3 %, сегм. – 65 %, лімф. – 14 %, мон. – 3 %, тромб. – $320,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 41 мм/год. Яка ознака допомагає в диференційній діагностиці цього захворювання від лейкемоїдних реакцій мієлоїдного типу?

- А. Токсична зернистість нейтрофілів.
- В. Зниження лужної фосфатази нейтрофілів.
- С. Вакуолізація ядра.
- Д. Порушення експресії рецепторів.
- Е. Некробіоз нейтрофілів

10. Чоловік Т., 69 років, скаржиться на важкість у голові, слабкість, почервоніння обличчя та рук. Об'єктивно: вишнево-червоне забарвлення шкіри і слизових оболонок, гіперемія кон'юктиви. АТ – 210/115 мм рт. ст., гепато- і сплено-мегалія. Аналіз крові: ер. – $7,1 \times 10^{12}$ /л, Нв -225 г/л, лейкоц. - $14,0 \times 10^9$ /л, е. – 1%, б. – 1 %, п/я. – 4 %, сегм. – 52 %, лімф. – 32 %, мон. – 10 %, тромб. – $550,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 2 мм/год. Цитохімічне дослідження: підвищення вмісту лужної фосфатази нейтрофілів. Про яке захворювання слід думати в першу чергу?

- А. Вроджену «синю» ваду серця.
- В. Хронічне обструктивне захворювання легенів.
- С. Справжню поліцитемію.
- Д. Артеріовенозне співустя.
- Е. Карбоксигемоглобінемію.

11. У жінки С, 65 років, скарги на загальну слабкість, пітливість, збільшення лімфовузлів шиї протягом 3 місяців. При огляді: латеральні лімфовузли шиї незначно збільшені, щільні, рухомі і безболісні. Селезінка +2 см нижче краю реберної дуги. Аналіз крові: Нв-115 г/л, ер.- $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $12,0 \times 10^9$ /л, е.-1 %, б.-0 %, п/я.-3 %, сегм.-28 %, лімф.-58 %, мон.-10 %, ШОЕ-37мм/год. В імунограмі: (СД3+)-40 %, (СД4+)-31 %, (СД8+)-9 %, ІРІ-3,44; (СД20+)-46 %, ІgM-5,1 г/л, ІgA-4,0г/л, ІgG-22 г/л; визначена секреція моноклонального ІgA. Який найбільш імовірний діагноз у пацієнтки?

- A. Гострий лімфолейкоз.
 - B. Хронічний лімфолейкоз.
 - C. Лімфосаркома.
 - D. Лімфогранулематоз.
 - E. Лімфома.
12. Жінка К., 35 років, скаржиться на задишку, кашель, біль у грудній клітці. Фізикальне обстеження: набряк шиї і обличчя, набухання шийних вен. КТ органів грудної клітини: у середостінні визначаються значно збільшені лімфовузли без чітких меж між ними, що утворюють конгломерат з проростанням у легені і перикард. Після проведення медіастиноскопії отримали біоптат, гістологічне дослідження визначило дифузне розростання крупних атипових лімфоїдних клітин. Наявність якого захворювання можна припустити?
- A. Лімфогранулематоза.
 - B. Лімфосаркоми.
 - C. Саркоїдоза.
 - D. Мієломної хвороби.
 - E. Хронічного лімфолейкозу.
13. Чоловік А., 32 років, скаржиться на збільшення шийних лімфовузлів, лихоманку постійного характеру до 39°C, значну пітливість, свербіж шкіри. При огляді: шийні лімфовузли збільшені, щільні, безболісні. КТ органів грудної клітини і черевної порожнини: візуалізуються збільшені у розмірах лімфовузли середостіння і мезентеріальні лімфовузли. Аналіз крові: ер. – $4,1 \times 10^{12}$ /л, Нь -119 г/л, лейкоц. - $18,0 \times 10^9$ /л, е. – 2 %, б. – 1 %, п/я. – 6 %, сегм. – 85 %, лімф. – 5 %, мон. – 1 %, ШОЕ – 42 мм/год. Який обов'язковий критерій цього захворювання при дослідженні біоптата лімфовузла?
- A. Збільшена кількість ядерць.
 - B. Лімфоїдна проліферація.
 - C. Розростання атипових лімфоїдних клітин.
 - D. Клітини Березовського-Штернберга.
 - E. Крупні розміри ядер.
14. Жінка Д., 39 років, скаржиться на біль у кістках, хребті, суглобах. При огляді: шкіра бліда, болісність при постукуванні по ребрах, хребту, суглобам, деформація кісток, збільшення печінки і селезінки. Рентгенограма ОГК: вогнища резорбції кісткової тканини та остеопорозу у ребрах та хребті. Яка ознака підтверджує діагноз?
- A. Плазматичних клітин у кістковому мозку ≥ 10 %.
 - B. Підвищення мієлобластів більше 20 %.
 - C. У кістковому мозку більше 80 % Ph-позитивних клітин.
 - D. Зменшення гранулоцитарного паростка.
 - E. Мегакаріоцитоз.
15. У жінки С., 39 років, визначені некротична ангіна і виразково-некротичний стоматит. У зв'язку з головним болем часто приймає аналгін, бутадіон. Аналіз

крові: ер. – 99 г/л, Нв -101 г/л, лейкоц. – $0,95 \times 10^9$ /л, е. – 1 %, б. – 0 %, п/я. – 5 %, сегм. – 48 %, лімф. – 36 %, мон. – 10 %, ШОЕ – 25 мм/год. Який механізм розвитку цього клініко-імунологічного синдрому?

- А. Мієлотоксичний.
- В. Ідіопатичний.
- С. Гаптеновий.
- Д. Алергічний.
- Е. Автоімунний.

16. Чоловік, 52 років, 2 місяці тому проведена лівобічна пульмоектомія (Ст. лівої легені). У складі курсу хіміотерапії приймає циклофосфан. 3 дні тому почалася жовтяниця. При огляді: помірне збільшення печінки, АсАТ і АлАТ підвищені у 10-11 разів, білірубін невисокий за рахунок прямої фракції. Аналіз крові: ер. – $3,1 \times 10^{12}$ /л, Нв -98 г/л, лейкоц. – $0,9 \times 10^9$ /л, е. – 1 %, б. – 0 %, п/я-5 % сегм. – 35 %, лімф. – 49 %, мон. – 10 %, ШОЕ – 35 мм/год. Яке найбільш імовірно захворювання у пацієнта?

- А. Хронічний НСV-гепатит.
- В. Псевдотуморозний панкреатит.
- С. Жовчнокам'яна хвороба.
- Д. Хронічний НВV-гепатит.
- Е. Цитостатична хвороба.

17. Жінка С., 45 років, 2 роки тому встановлено цироз печінки. Скарги на значну слабкість, важкість у лівому підребер'ї. При огляді: печінка у края реберної дуги, щільна, селезінка +4см нижче реберного краю. УЗД: у печінці значний перипортальний фіброз, портальна вена розширена, селезінка 12×9 см. Аналіз крові: ер. – $3,5 \times 10^{12}$ /л, Нв -105 г/л, лейкоц. - $2,0 \times 10^9$ /л, промієлоцити – 1 %, мієлоцити – 2 %, метамієлоцити – 5 %, п/я. – 7 %, сегм. – 40 %, лімф. – 37 %, мон. – 8 %, ШОЕ – 17 мм/год. Який провідний механізм лейкопенії у пацієнтки?

- А. Гальмування дозрівання лейкоцитів.
- В. Руйнування лейкоцитів на периферії.
- С. Інтотоксикація.
- Д. Зниження синтезу ГМ-КСФ.
- Е. Гіпоплазія кісткового мозку.

18. У юнака Н., 17 років, після переохолодження і значного фізичного навантаження на гомілках і стопах з'явилась симетрична папульозно-плямиста висипка. При натисканні елементи висипки не зникають. Скаржиться на біль у колінних і гомілково-стопних суглобах. При огляді: суглоби не змінені. Попередній діагноз лікаря – васкуліт Шенлейна – Геноха. Визначення якого показника він призначить?

- А. Рекальцифікації плазми.
- В. Проакцелеріну.
- С. Протромбінового часу.
- Д. Проконвертину.
- Е. Фактору Віллебранда.

19. Жінка К., 43 роки, скаржиться на часті носові кровотечі, появу крововиливів на шкірі при незначних травмах. При огляді: на кінцівках і тулубі асиметричні екхімози і синці. Аналіз крові: ер. – $3,5 \times 10^{12}$ /л, Нв -112 г/л, лейкоц. – $6,8 \times 10^9$ /л, е. – 2 %, б. – 1 %, сегм. – 70 %, лімф. – 20 %, мон. – 7 %, тромб. – $25,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 27 мм/год. Яке імунологічне дослідження буде мати діагностичне значення?
- A. Сумарні антитіла до кардіоліпіну.
 - B. Антиядерні антитіла.
 - C. Загальний вміст комплементу.
 - D. Специфічні антитромбоцитарні антитіла.
 - E. Циркуючі імунні комплекси.
20. Жінка К., 32 роки, хвора цукровим діабетом I типу з 18 років, препарати інсуліну застосовує регулярно, дієти дотримується. Скаржиться на часті ангіни протягом року (3-4 рази) із затяжним перебігом і тривалим одужанням після пролонгованої антибіотикотерапії. Яка форма вторинної імунної недостатності у хворой?
- A. Індукована.
 - B. Первинна.
 - C. Спонтанна.
 - D. Змішана.
 - E. Набута.
21. Чоловік Г., 65 років, рік тому проведена операція (Ст. сигмовидної кишки). Пройшов кілька курсів хіміотерапії. Скаржиться на значну слабкість, зниження апетиту. Дихання везикулярне, ЧДД 18 за хв. Тони серця ритмічні, ЧСС 82 у хв. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Аналіз крові: ер. – $3,1 \times 10^{12}$ /л, Нв -96 г/л, лейкоц. - $1,2 \times 10^9$ /л, е. – 2 %, б. – 1 %, п/я. – 3 %, сегм. – 42 %, лімф. – 44 %, мон. – 8 %, ШОЕ – 32 мм/год. Який симптом при об'єктивному обстеженні найбільш можливо виявити у пацієнта?
- A. Лімфаденопатію.
 - B. Лихоманку.
 - C. Спленомегалію.
 - D. Діарею.
 - E. Стоматит.
22. Жінка К., 38 років, зріст 160 см, маса тіла 65 кг, скаржиться на загальну слабкість, важкість у поперековій ділянці справа. 15 років хворіє хронічним пієлонефритом. 4 місяці тому кілька разів встановлено підвищення рівня креатиніну у межах 145-160 мкмоль/л. Часто хворіє із затяжним перебігом бактеріальними інфекційними хворобами. Найбільш імовірний чинник, що міг привести до розвитку вторинної імунної недостатності:
- A. Дефіцит мікроелементів.
 - B. Втрата білка.
 - C. Мальдигестія.
 - D. Бактеріальна інфекція.
 - E. Дефіцит калорій.

23. Юнак С., 18 років, 5-6 разів хворіє ГРВЗ. В цьому році лікувався у офтальмолога у зв'язку з вірусним кератитом. Лабіальний герпес рецидивує 4-5 разів на рік, висипка загоюється 12-14 днів. Народився і тривалий час жив у 40 км від зони Чорнобильської АЕС. Лікар припускає наявність вторинної імунної недостатності. Яка ланка імунної відповіді, можливо, має порушення?
- В-клітинна.
 - Моноцитарно-макрофагальна.
 - Т-клітинна.
 - Дефект неспецифічних факторів.
 - Система комплементу.
24. Чоловік С., 72 років, скаржиться на загальну слабкість, задишку, появу жовтяниці склер і шкіри після тривалого переохолодження. Відмічає, що це з ним траплялось і раніше після переохолодження. При фізикальному обстеженні: жовтяниця склер і шкіри, селезінка +2 см нижче реберного краю. Аналіз крові: ер. – $3,4 \times 10^{12}$ /л, Нь – 105 г/л, ретикулоцити – 20 % лейкоц. – $7,5 \times 10^9$ /л, е. – 1%, б. – 0%, п/я. – 3 %, сегм. – 72 %, лімф. – 20 %, мон – 4 %, тромб. – $180,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 28 мм/год. Який метод діагностики необхідно провести у цього пацієнта для підтвердження набутої автоімунної гемолітичної анемії?
- ІФА для визначення антитіл до нативної ДНК.
 - Пряму і непряму пробу Кумбса.
 - Вміст IgM, IgA, IgG за Манчині.
 - Визначення С3- и С4-компонентів комплементу.
 - Антиядерних антитіл (ІФА).
25. Жінка К., 27 років, скаржиться на підвищену кровоточивість, крововиливи на шкірі після незначних травм. В аналізі крові $25,2 \times 10^9$ /л тромбоцитів. Попередній діагноз лікаря – ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Що доцільно застосовувати для визначення імуноглобулінів на тромбоцитах?
- Полімеразну ланцюгову реакцію
 - Реакцію зв'язування комплементу.
 - Імуноферментний аналіз.
 - Реакцію непрямої гемаглютинації.
 - Імунофлюоресценцію.
26. Хвора К., 23 років, при огляді визначені: підвищена чутливість шкіри до сонячних променів, не- деформуючий артрит ліктьових, колінних, гомілковостопних суглобів, ексудативний плеврит, у сечі - протеїнурія (4г/л). Що з переліченого може підтверджувати діагноз?
- Антитіла IgM проти IgG (РФ).
 - Сумарні антитіла до кардіоліпіну.
 - Антитіла до нативної ДНК.
 - Антимітохондріальні антитіла.
 - Антиядерні антитіла.

27. Жінка Д., 45 років, скаржиться на скутість суглобів вранці > 1 години, біль при рухах і пальпації у суглобах кистей, ліктьових, колінних, суглобах стоп протягом 2 місяців. При огляді: набряк проксимальних, п'ястно-фалангових, гомілковостопних суглобів симетрично з двох сторін, підшкірні вузлики на розгинальній поверхні. Рентгенологічне обстеження кистей: остеопороз, звуження суглобових щілин у проксимальних міжфалангових суглобах. Який показник треба визначити?
- Ревматоїдний фактор.
 - СРБ.
 - НСТ-тест.
 - Натуральні кілери.
 - IgE.
28. Хлопчик Ч., 8 років, проживає в сім'ї в несприятливих умовах, харчування погане, за останній рік значно схуд. Став часто хворіти ГРВЗ (7-8 раз на рік), при огляді: шкіра суха, бліда, значне схуднення. Місяць тому переніс тяжку герпетичну інфекцію з ураженням слизової ротової порожнини. Яким методом можна оцінити атрофічні зміни лімфоїдної тканини у пацієнта, що підтверджує наявність ВІН?
- Біопсія лімфовузла.
 - УЗД селезінки.
 - Пункція кісткового мозку.
 - УЗД тимуса.
 - Біопсія слизової кишки.
29. Дівчинка Р., 14 років, скаржиться на нежить, закладеність носа у період цвітіння амброзії. Який показник в імунограмі буде найбільш суттєвим для підтвердження діагнозу?
- Рівень загального IgE >100 МЕ/мл.
 - Активация CD19+.
 - Зниження кількості CD8+.
 - Підвищення вмісту ЦК.
 - PI>3,0.
30. Жінка С., 30 років, протягом 3 років скаржиться на біль у м'язах і суглобах, підвищення температури тіла до 37,3-38,5°C. Аналіз крові: ер. – $3,1 \times 10^{12}$ /л, Нь -99 г/л, лейкоц. - $3,2 \times 10^9$ /л, е. – 1 %, б. – 0 %, п/я. – 4 %, сегм. – 49 %, лімф. – 37 %, мон. – 9 %, ШОЕ – 54 мм/год. Який показник доцільно визначити?
- Антиядерні антитіла.
 - Антитіла до нативної ДНК.
 - Антимітохондріальні антитіла.
 - Сумарні антитіла до кардіоліпіну.
31. Чоловік О., 31 року, часто хворіє рецидивуючими бактеріальними інфекціями останні три роки (хронічний бронхіт, хронічний гайморит) із загостреннями 4-5 разів на рік. В анамнезі – апендектомія (гнійний апендицит). Погіршення стану пов'язує із шкідливими умовами праці. Аналіз крові: ер. – $3,4 \times 10^{12}$ /л, Нь -108г/л, лейкоц. - $4,1 \times 10^9$ /л, е. – 2 %, б. – 0 %, п/я. – 5 %, сегм. – 45 %, лімф. – 43 %, мон.

– 5 %, ШОЕ – 19 мм/год. В імунограмі: (СД19+)-9 %, IgM - 0,3 г/л, IgA -0,2г/л, IgG - 5 г/л. Визначені антитіла до нативної ДНК у низькому титрі. Який попередній імовірний діагноз?

- A. Системний червоний вовчак.
- B. ВІН, синдром дисімуноглобулінемії.
- C. ВІН, синдром дефіциту антитіл.
- D. ВІН, синдром пангіпогаммаглобулінемії.
- E. ВІН, синдром дефіциту секреторного IgA.

Еталони відповідей на завдання для тестового контролю до розділу «Вторинні імунодефіцитні захворювання»

1-C	11-E	21-E	31-D
2-E	12-B	22-D	
3-D	13- D	23-C	
4-A	14-A	24-B	
5-E	15-A	25-E	
6-C	16-E	26-C	
7-D	17-B	27-A	
8-A	18-E	28-D	
9-B	19-D	29-A	
10-C	20-A	30-B	

Клінічні задачі до розділу: Вторинні імунодефіцитні захворювання

Задача № 1

Юнак К.,17 років. Скарги: наявність вогнищ ураження на шкірі живота і грудної клітини. В анамнезі часті ГРВІ. Працює у приюті для кішок і собак. При огляді виявлені на шкірі множинні вогнища ураження у вигляді правильних кілець. Пушкові волоси у деяких ділянках вкриті сіро-білими чохликами. Загальний аналіз крові:Нв-15г/л, ер.-4,3*10 /л,лейк.-6,5 *10/л,еоз.-1 %, баз.-0 %, п/я-5 %, сегм.- 67 %, лімф.-17 %, мон.-10 %, ШОЄ-20мм/год. Імунограма: Т-л(СД3+)-49 %, Т-х(СД4+)-28 %, Т-Ц(СД8)-16 %, СД4+/СД8+ 1,5,(СД19+)-47 %.

- 1.Встановіть попередній діагноз.
- 2.Трактовка імунограми.
- 3.Складіть план обстеження і лікування.

Задача № 2

Жінка К.,45 років скаржиться на сухий кашель,задишку протягом 10 днів. 3 тижні тому перенесла фарингіт з лихоманкою до 37,5 С і регіонарною мікроаденопатією. Часто

хворіє фарингітами, трахеїтами, бронхітами. 5 років хворіє ревматоїдним артритом приймає метотрексат. Об'єктивно: температура тіла 37,4С, дихання жорстке, розсіяні сухі хрипи, у нижній долі правої легені в окремих ділянках дрібно пухирцеві вологі хрипи, ЧДД 24 за хв.. Тони серця ритмічні, ЧСС 95 за хв., живіт м'який, безболісний. Суглоби кистей, стоп, колінні деформовані. Рентгенограма ОГК: посилення легеневого малюнку у нижніх долях легенів завдяки інтерстиціальному запаленню, 2 вогнищевих інфільтратів у нижній долі правої легені з нечіткими межами. Заключення: інтерстиціальна і вогнищева пневмонія (нижня доля правої легені).

Лікар вважає, що у пацієнтки атипова пневмонія, що спричинена *M.pneumoniae*.

1. Обґрунтуйте попередній діагноз лікаря. Чи є у хворої синдром ВІЧ, чим він обумовлений?

2. Які імунологічні методи доцільні для визначення етіології збудника, якщо в цьому буде потреба?

3. Засоби етіотропного лікування мікоплазменної пневмонії. Яку групу імунотропних засобів слід обрати

для імунопрофілактики і імунореабілітації у хворої?

Задача № 3

Чоловік Д., 62 років. Скарги: на кашель з незначною кількістю слизового мокротиння, задишку, біль при кашлі і глибокому диханні у нижніх відділах грудної клітини ліворуч. Захворів 4 дні тому, температура підвищилась до 38,5 С, з'явився сухий кашель, потім з мокротинням, після рентгенівського обстеження пацієнта госпіталізовано. 3 роки тому у хворого після травми проведена спленектомія. При огляді: температура тіла 38,6 С, посилення голосового тремтіння нижче кута лівої лопатки, скорочення перкуторного звуку, вислуховуються дрібно пухирцеві хрипи, ЧДД 25 за хв... Тони серця ритмічні, 89 за

хв.. АТ 130/80 мм.рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Рентгенологічне обстеження органів грудної клітини: інфільтрація в межах 2-х сегментів в нижній долі лівої легені, посилення легеневого малюнку у цих ділянках. Аналіз мокротиння: лейкоцити 30-40 в п/з, альв. Еп.-3-4 в п/з, при мікробіологічному дослідженні - в значній кількості визначений *Streptococcus*

pneumoniae. Загальний аналіз крові: НЬ-102 г/л, ер.-3,4*10¹²/л, лейкоц.-3,8*10⁹/л, еоз.-0 %, б.-1 %, п/я-19 %, сегм.-50 %, лімф.-20 %, мон.-10 %, ШОС - 25 мм/год. В імунограмі: СД3+лімфоцити - 45 %, СД4+лімфоцити - 25 %, СД8+лімфоцити - 18 %, СД19+ 25 %, ІРІ-1,4; в РБТЛ знижена продукція антитіл на антигени стрептокока, антитіла на антигени стрептокока визначаються у дуже низькому титрі.

1. До якої категорії хворих за клінічною характеристикою відноситься хворий? Який синдром ВІН у нього визначається?

2. Інтерпретація змін в імунограмі.

3. Призначте етіотропну терапію хворому. Які імунотропні засоби показані?

Задача № 4

Хворого К., 65 років госпіталізовано із скаргами на задишку при помірному фізичному навантаженні, кашель з мокротинням, вираженню млявість. Захворів 3 дні тому після переохолодження на зимовій рибалці. Хворіє цукровим діабетом(інсулінонезалежний тип) протягом 5 років, приймає діабетон VR 30 мг і глюкофаж 1000 мг на добу. При огляді: стан тяжкий, зріст 185 см, вага 100 кг. Температура тіла 36,4 С. Притуплення перкуторного звуку у нижніх відділах праворуч і ліворуч, дихання послаблене, ЧДД 32 за хв.. Тони серця глухі, АТ 95/70 мм.рт.ст, діурез за добу 800 мл. Рентгенограмма ОПС: двобічна інфільтрація у межах 2-х сегментівліворуч і 1 сегмента праворуч у нижніх долях. Загальний аналіз крові:Нв-107 г/л,ер.-3,6 10/л, лейкоц.- 2,9 10 /л,е.-0,б.-1 %, юн.-15, п/я-10 %, сегм.-30 %,лімф.-44 %, ШОЄ-28 мм/год. В імунограмі: IgM-0,3г/л;IgA-0,4г/л;IgG-5,1г/л. Біохімічний аналіз крові: Білірубін загальний - 48мкмоль/л, креатинін у крові - 168 мкмоль/л.

1. Сформулюйте діагноз. До якої категорії хворих відноситься пацієнт? Де він буде лікуватись на данному етапі?
2. Які прояви синдрому ВІН у пацієнта? Зміни в показниках імунограми.
3. Етіотропне лікування. Імунотропна терапія(якщо показана).

Задача № 5

Жінка С., 35 років, скаржиться на сухий кашель, задишку протягом 2 тижнів, зниження працездатності, сухість у роті. Хворіє з млявим початком, температура тіла не перевищувала 37,4-37,6 С, лейкоцитах в крові не було, лікування в-лактамами ефекту не дало. Протягом 10 років хворіє хронічним пієлонефритом. Об'єктивно: шкіра бліда, набряки під нижніми повіками. Температура тіла 37,5 С. Дихання у легенях бронхіальне, дрібно пухирцеві вологі хрипи у нижній долі лівої легені, ЧДД 25 за хв. Тони серця ритмічні, ЧСС 102 за хв., АТ-120/80 мм.рт.ст.

Рентгенограма: Посилення легеневого малюнку завдяки загальному процесу і вогнищева

інфільтрація у нижній долі лівої легені. Обстежена: загальний білок у крові 56г/л, білок у сечі 0,3г/л, проба Зимницького: гіпоізостенурія, поліурія. Біохімічний аналіз крові: креатинін 0,340 ммоль/л, клубочкова фільтрація 50 мл/хв. Загальний аналіз крові: Нв-95г/л, ер.-3,1 10 /л, лейкоц.-5,6 10/л,е.-1%, б.-1%, п/я-5%, сегм.-68%, лімф.- 15%, мон.-10%, ШОЄ 27мм/год. В імунограмі: (СД3+) – 35 % (СД4+) – 13 %, (СД8+) – 18 %, ІРВ 0,72; (СД19+) – 61 %, ІgМ 0,2 г/л.

1. Установіть діагноз і обґрунтуйте його.
2. Чи є у хворої ознаки синдрому ВІН? Які зміни в імунограмі?
3. План обстеження і лікування хворої.

Задача № 6

Дівчина К., 20 років, проходить огляд терапевта перед працевлаштуванням. Скарги на періодичний незначний дискомфорт при ковтанні їжі. В анамнезі: хронічний тонзиліт протягом 11 років, ангіни 1 раз у 1-2 роки, паратонзиллярних абсцесів не було.

Об'єктивно: гіперемія та валикоподібне потовщення країв піднебінних дужок, розпушені мигдалики, збільшення за щелепних лімфатичних вузлів. Дихання везикулярне, 20 за хв., тони серця ясні, ритмічні, 75 за хв., АТ 120/80 мм.рт.ст. Живіт м'який.

ЕКГ і ЕхоКГ- варіант норми. Загальний аналіз крові: Нв-120 г/л, ер. - 3,9 10⁹/л, лейкоц. - 3,5*10⁹/л, е.-1 %, б.-1 %, п/я-2 %, сегм.-76 %, лімф.-16 %, мон.-4 %, ШОЕ - 24мм/год. В імунограмі: (СД3+) – 49 %, (СД4+) – 25 %, (СД8+) – 20 %, ІРІ 1,25; (СД19+) – 56 %, ІgА -0,3 г/л, ІgМ – 1,1 г/л, ІgG – 16 г/л; сенсibiliзація сповільненого типу до антигенів стрептококу.

1. Обґрунтуйте діагноз з вказанням форми порушення.
2. Які прояви ВІН у хворой? Вкажіть зміни в імунограмі.
3. Призначте засоби для підвищення природної резистентності.

Задача № 7

Чоловік Д., 25 років, скаржиться на біль при ковтанні їжі, виражену загальну млявість, підвищення температури 37,2-37,4 С протягом 2 тижнів, біль у колінних і гомілковостопних суглобах, періодичний дискомфорт у грудній клітці зліва при значному фізичному навантаженні. Хронічний тонзиліт встановлено 14 років тому, ангіни 2-3 рази на рік. У минулому проведено оперативне втручання (паратонзиллярний абсцес). При огляді: гіперемія піднебінних дужок, мигдалики рубцево-змінені й ущільнені, визначаються казеозно-гнійні пробки. Шкіра бліда, збільшені і болючі при пальпації за щелепні лімфовузли. Дихання везикулярне, 20 за хв., тони серця глухі. Живіт м'який, безболісний. набряк колінних і гомілковостопних суглобів (триває 2 тижні), деформації відсутні.

При обстеженні урогенітальні і кишкові інфекції як можливі чинники артриту виключено.

Клінічний аналіз крові: Нг-125 г/л, ер. - 4,1 10⁹/л, лейкоц.-11,2 10⁹/л, е. – 0 %, п/я - 10 %, сегм.-41 %, лімф. - 39%. Мон. - 10%, ШОЕ - 29мм/год. В імунограмі: (СД3+) - 50 %, (СД4+) - 42 %, (СД8+) - 5 %, ІРІ 8,4; (СД19+) - 45 %, ІgА - 1,1 г/л, ІgМ - 2,7 г/л, ІgG - 25 г/л; ЦІК 285 од.опт.щ.; ФІ - 65 %, ФЧ - 5; підвищений титр антитіл до стрептокока і стафілокока. У біохімічному аналізі: СРВ-25 мг/л; АСЛО 51:1600 од/мл; тимолова проба 11од. ЕКГ - поодинокі передсерді екстрасистоли, зниження амплітуди Т в V4, V5, V6. Ехо-КГ- варіант норми.

1. Обґрунтуйте діагноз.
2. Згідно клінічних даних і імунограми, які прояви ВІН у пацієнта?
3. Складіть план лікування хворого.

Задача № 8

Жінка Г., 45 років, скаржиться на дискомфорт, неприємні відчуття при ковтанні їжі. 15 років хворіла на хронічний тонзиліт, ангіни 2-3 рази на рік, відмічалися рецидивуючі паратонзиліти. Тонзилектомія проведена 3 роки тому. Після операції почала відмічати часте виникнення нежитю, закладеності носа, з'явився дискомфорт при ковтанні.

Консультація ЛОР-лікаря: хронічна риносинусопатія, хронічний фарингіт. При огляді: гіперплазія лімфоїдної тканини на задній стінці глотки, у ділянці дужок мигдаликів. Дихання везикулярне, ЧДР- 20 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС-75 за хв., АТ 120/80 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. При обстеженні: ЕКГ — варіант норми. Загальний аналіз крові: Нв-130 г/л, ер. $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоц.- $6,5 \times 10^9/л$, е.-0%, б.-1%, п/я -5%, сегм. - 72%, лімф. -20%, мон. - 2%, ШОЕ-23 мм/год. В імунограмі: (СД3+) - 52%, (СД4+) - 29%, (СД8+) -23%, (СД19+) - 46%, ІРІ – 1,26, ІgА-0,3г/л, ІgМ -0,2г/л, ІgG -22г/л.

1. Які прояви має ВІН у хворої?
2. Зміни в імунограмі.
3. Два основних напрямки профілактики загострень у данної хворої.

Задача № 9

Чоловік С., 37 років, скаржиться на пекучій біль у кутках рота. Протягом 7 років герпетична інфекція (ВПГ 1 типу), рецидивує 5-6 разів на рік. Висипка загоюється у середньому за 10-12 днів. Лікувався ацикловіром, але у зв'язку з наявністю у пацієнта хронічного вірусного гепатиту препарат відмінили. При огляді: у кутках рота поодинокі везикули, жовті корки на тлі гіперемії та незначної інфільтрації. Дихання везикулярне, ЧДР-21 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС-75 ударів за хв. При пальпації нижній край печінки визначається на 3 см нижче края реберної дуги, безболісний. Клінічне обстеження: загальний аналіз крові: Нв — 135 г/л, ер. - $4,5 \times 10^{12}/л$, лейкоц.- $7,2 \times 10^9/л$, е.-2 %, б.- 1 %, п/я -5 %, сегм.-64 %, лімф.-15 %, мон.-13 %, ШОЕ — 25 мм/год. В імунограмі: (СД3+) – 45 %, (СД4+) – 23 %, (СД8+) - 22 %, ІРІ — 1,0, (СД19+) - 50 %, рівень ІgА і ІgМ до ВПГ 1 типу підвищений, ІgG до ВПГ 1 типу - незначно перевищує нижню межу норми.

1. Які зміни в імунограмі виявляються? Як враховується відсутність підвищення ІgG до ВПГ 1 типу під час призначення лікування?
2. Який лікарський препарат доцільно призначити у складі комплексного лікування? Враховуючи низький рівень ІgG до ВПГ 1 типу? Механізм його дії.
3. Чим обумовлений розвиток ВІН у хворого?

Задача № 10

Дівчина К., 21 рік, протягом 5 років хворіє на atopічну бронхіальну астму, при обстеженні встановлені алергени — пилок дерев. Супутніх захворювань у пацієнтки немає. Під час обстеження хвороба у стадії ремісії. При огляді: дихання везикулярне, ЧДР – 19 за хв., тони серця ритмічні. В імунограмі вміст специфічного ІgЕ до мікст-антигенів пилок дерев перевищує норму в 1,2 рази. Лікар вирішив провести алерген - специфічну імунотерапію (АСІТ) та для підвищення ефекту одночасно використати пероральну форму альфа-ІФН-2.

1. Який синдром ВІН у хворої? Які зміни в імунній системі відбуваються?
2. Основні механізми дії альфа-ІФН-2.
3. У чому полягає доцільність комбінованого застосування АСІТ і пероральної (ліпосомальної) форми альфа-ІФН-2?

Задача № 11

Жінка, 52 роки, скаржиться на виражену слабкість, задишку при ходьбі коридором. 15 років хворіє на цукровий діабет II типу з тяжким перебігом. 3 місяці тому стан погіршився, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) складала 55 мл/хв. При обстеженні лікар знов визначив ШКФ, вона дорівнювала 50 мл/хв. Креатинін у сироватці крові 198 мкмоль/л, що дало можливість обґрунтувати наявність у пацієнтки хронічної хвороби нирок (ХХН). Загальний аналіз крові: Нв-90 г/л, ер. $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $6,5 \times 10^9$ /л, е.-2%, б.-1%, п/я -4%, сегм. - 58%, лімф. -25%, мон. - 10%, ШОЕ -15 мм/год.

1. Якщо, після обстеження хворої буде встановлений синдром ВІН, чим пояснити його формування?
2. Чи є у хворої показання для призначення еритропоєтину?
3. Методи введення еритропоєтину?

Задача № 12

Чоловік К., 25 років., скаржиться на свербіж та печіння слизової оболонки ротової порожнини та в кутках рота. Протягом 1,5 року спостерігаються часті рецидиви герпетичної інфекції 1 типу (9 разів за цей термін). Відмічає множинний характер пухирцевих уражень з наступним формуванням болючих ерозій. Початок активних проявів герпетичних уражень зв'язує з кількома курсами хіміотерапії (операція з приводу неопластичної кишки) і участю в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. При огляді: на піднебенні, слизовій щік, у кутах рота множинні пухирцеві висипання, ерозії та афти. Загальний аналіз крові: Нв-85г/л, ер $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $2,5 \times 10^9$ /л, е.-1%, б.-0, п/я — 5%, сегм. - 50%, лімф. - 37%, мон. -7%, ШОЕ -32 мм/год.

1. Які лабораторні критерії діагностики імунодефіцитних порушень з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу? Проведіть оцінку аналізу крові у хворого.
2. Уточнюючі імунологічні показники, що визначаються на стаціонарному етапі лікування хворих на імунодефіцитні порушення з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу.
3. Які лікувальні заходи слід призначити хворому?

Задача № 13

Жінка, 19 років, проходила курс лікування з приводу герпесвірусної інфекції 2 типу з ураженням геніталій і слизової оболонки прямої кишки (у ділянці сфінктера). Хворіє 3 роки (6-7 раз на рік), множинні пухирцеві висипання загоюються довше 14 днів. Додаткові методи обстеження: в загальному аналізі крові – лімфопенія і моноцитоз. В імунограмі: зниження кількості Т- і В -лімфоцитів, НК-клітин, порушення їх функцій; нормальний рівень IgG до HSV 2 типу.

1. Обґрунтуйте наявність імунодефіцитних порушень у хворої. Як оцінити

- очікуванні результати лікування?
2. Призначте реабілітаційні та профілактичні засоби хворій після виписки із стаціонару.
 3. Диспансерне спостереження.

Задача № 14

Юнак П., 19 років, скаржиться на задишку, кашель з виділенням слизового мокротиння, виражену слабкість, головний біль, біль в очах, м'язах та суглобах. Захворювання почалося 3 дні тому з проявів вірусної інфекції (виражений головний біль, біль у м'язах, суглобах; катаральні прояви). Приїхав 4 дні тому з регіону з несприятливою епід. ситуацією відносно вірусу грипу А/Н1N1. При огляді: стан середньої тяжкості, температура тіла 38°C, гіперемія та інфільтрація слизових оболонок рото- і носоглотки, петехіальні крововиливи на піднебінні. Притуплення перкуторного звуку над нижньою часткою правої легені; при аускультатії: дихання жорстке, у ділянках нижньої долі правої легені — дрібнопухирчаті вологі хрипи, ЧДР- 24 за хв. Тони серця ритмічні, ЧСС- 105 за хв., АТ- 125/80 мм. рт. ст.

Клінічне обстеження: на рентгенограмі ОГК 2 вогнища інфільтрації розміром 2х3см і 2,5х2см в нижній частці правої легені. Заключення: пневмонічна інфільтрація в нижній долі правої легені. Загальний аналіз крові: Нв-135г/л, ер. - $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $3,8 \times 10^9$ /л, е.-4%, б.-1%, п/я-8%, сегм. - 56%, лімф. - 21%, мон. - 10%, ШОЕ -17мм/год. В імунограмі: (СД3+) -55%, (СД4+) - 28%, (СД8+) -27%, ІРІ-1,0 (СД19+)-42%, С50-15од.(N 35-65од.), С3а-225нг/мл(N 50-150 нг/мл), ФІ -15% (N48-54%), НСТ тест - 4% (N10-12%).

1. Сформулюйте діагноз. Яка тактика лікаря після огляду такого хворого?
2. Трактуйте показники гемограми і імунограми.
3. План лікування.

Задача № 15

Жінка К., 25 років. Скарги на задишку із утрудненим видихом, виснажливий сухий кашель, підвищення температури до 38,9°C. Захворювання почалося з появи нежитю, болю у голові, в очних яблуках, м'язах, першіння в горлі, пізніше з'явилися блювання і послаблення стулу. В зв'язку з цим пацієнтка була госпіталізована із підозрою на грип А/Н1N1. 1 місяць тому перенесла операцію з приводу остеомієліту великогомілкової кістки. При фізикальному обстеженні: стан тяжкий, акроціаноз, температура тіла 38,9°C. Дихання послаблене, у нижніх відділах легенів вислуховуються дрібнопухирцеві вологі хрипи, над всією поверхнею легенів – сухі розсіяні хрипи, видих подовжений; ЧДР- 31 за хв., тони серця глухі, АТ 110/75 мм.рт. ст, ЧСС 119 за хв. Живіт м'який, розміри печінки і селезінки в нормі. Обстеження: рентгенограма ОГК: вогнищева інфільтрація в нижніх долях правої і лівої легень. Загальний аналіз крові: Нв -125г/л, ер. - $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. $4,5 \times 10^9$ /л, е.-0%, б.-0%, п/я – 6%, сегм. – 69%, лімф. - 20%, мон. - 5%, тромбоцити — $90,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ -26 мм/год. Аналіз крові через 24 години; Нв — 120г/л, ер. - $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. $7,0 \times 10^9$ /л, е. -0%, б.-0%, п/я -9%, сегм. –

48% , лімф. - 31%, мон. - 12%, тромбоцити — $85,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 30 мм/год. В імунограмі: (СД3+) - 51%, (СД4+) - 23%, (СД8+) - 28%, ІРІ — 0,82; (СД19+) - 43%, ІgА — 0,3г/л, ІgМ -0,8г/л, ІgG -15г/л; сироватковий інтерферон (s-IFN) — 2 МО/мл, (N0-8 МО/мл), стимульований IFN - γ -40МО (N110-250 МО). Насичення гемоглобіну киснем (SpO₂) — 85%.

1. У якому відділенні буде лікуватися хвора? Обґрунтуйте чому.
2. Які зміни відбуваються у гемограмі через 24 години? Визначте коефіцієнт прогнозу сепсису (КПС) у хворої, проведіть його оцінку. Інтерпретація даних імунограми.
3. План лікування пацієнтки.

Задача № 16

Чоловік К., 32 роки, скаржиться на виражену слабкість, запаморочення, підвищення температури тіла до 39°C протягом 4 діб. Із анамнезу хвороби: 4 дні тому проведена екстракція зуба. Температура підвищилась до 38,5-39 °С і досі тримається на цьому рівні, прогресує слабкість, запаморочення. В анамнезі життя: абсцес легені, остеомиєліт нижньої щелепи. При огляді: стан тяжкий, шкіра бліда. Дихання везикулярне, ослаблене у нижніх відділах, ЧДР-26 за хв., тони серця глухі, ЧСС 128 ударів за хв., АТ 100/70 мм. рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка при перкусії мають нормальні розміри. Клінічне обстеження: загальний аналіз крові: Нв -121г/л, ер. - $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $18,5 \times 10^9$ /л, е. — 0%, б. — 0%, юн. -15%, п/я -21%, сегм. -41%, лімф. - 18%, мон. - 5%, тромбоцити — $120,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 48 мм/год. В імунограмі: (СД3+) - 15%, (СД4+) -6%, (СД8+) -9%, ІРІ -0,62; (СД19+) -20%, ІgА - 0,4 г/л, ІgМ -5,5 г/л, ІgG-5 г/л, ФІ -19%, ФЧ -1,1, НСТ - тест-3%, стимульований НСТ тест - 4%. Біохімічний аналіз крові: креатинін - 180мкмоль/л, загальний білірубін - 20 мкмоль/л.

1. Обґрунтуйте діагноз у хворого.
2. Які основні ознаки вираженої імунної дисфункції у пацієнта? Визначте її додаткові лабораторні критерії.
3. Проведіть оцінку органної недостатності у хворого.

Задача № 17

Жінка К., 65 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38,5°C протягом тижня, кашель із незначною кількістю слизового мокротиння, печіння у роті, глотці і при сечовиділенні, погіршення зору. Із анамнезу хвороби: 2 тижні тому виписана із терапевтичного відділення: проходила курс лікування від пневмонії, приймала аугментин 1200мг х 3р./добу в/в і сумамед 500 мг/добу в/в краплинно. Хворіє на цукровий діабет II типу, дієти не дотримується, препарати приймає нерегулярно. 6 місяців тому – перфорація виразки дванадцятипалої кишки, перитоніт.

При огляді: загальний стан хворої середньої тяжкості, температура тіла 38,6°C. Слизова піднебення, щік, задня стінка глотки вкриті білим щільним нальотом. Дихання жорстке, розсіяні сухі хрипи, ЧДР- 20/хв. Тони серця ритмічні, ЧСС- 75/хв., АТ 125/70 мм рт.ст. Живіт м'який. Консультація окуліста: виявлені екссудативні зміни сітківки жовто-білого

кольору (заключення: грибовий ендoftальміт).

Обстеження: при мікроскопії зскрібка слизової щік і піднебення у значній кількості визначені активно вегетуючі клітини і псевдоміцелій *Candida albicans*. В аналізі крові глюкоза 12 ммоль/л, в аналізі сечі - значна кількість *Candida albicans* (активно вегетуючі дріжджові клітини і псевдоміцелій). На рентгенограмі ОГК: значне посилення легеневого малюнку.

1. Клінічні і лабораторні ознаки, що можуть свідчити про наявність мікотичної інфекції у вигляді кандидемії і дисемінованого кандидозу.
2. Які інструментальні і лабораторні методи слід призначити?
3. Які у хворої фактори ризику розвитку системного кандидозу?

Задача № 18

Чоловік П., 39 років. Скарги на кашель з виділенням незначної кількості гнійного мокротиння, біль у правій половині грудної клітини при глибокому диханні, виражену слабкість. Із анамнезу хвороби: знаходиться у відділенні торакальної хірургії. Хворий був госпіталізований з діагнозом: абсцес нижньої частки правої легені, емпієма плеври справа. Проведено оперативне втручання, залишені дренажи (4 дні тому).

Із анамнезу життя: тонзилектомія, гнійний апендицит з перитонітом, емпієма жовчного міхура. Об'єктивно: загальний стан тяжкий, шкіра бліда, температура тіла 35,9°C. Периферичні лімфовузли не збільшені, безболісні. З дренажів виділяється незначна кількість сукровично-гнійної рідини. Дихання везикулярне, ослаблене над нижньою часткою правої легені, АТ 100/70 мм рт.ст., ЧДР-27 за хв. Тони серця глухі, ЧСС-125 за хв. Печінка і селезінка нормальних розмірів. Добова кількість сечі 800 мл, маса тіла пацієнта 100 кг, за добу підвищилася до 103 кг. Клінічне обстеження: загальний аналіз крові: Нв - 97г/л, ер. - $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $2,9 \times 10^9$ /л, е.-2%, б.-1%, п/я -28 %, сегм. - 39%, лімф. - 20%, мон. - 10%, тромб. - 85×10^9 /л, ШОЕ - 49мм/год. В імунограмі: (СД3+) - 17%, (СД4+) - 7%, (СД8+) -10%, ІРІ -0,7, (СД19+) -21%, зниження проліферативної активності мононуклеарів в РБТЛ з Кон А і експресії на мононуклеарах активаційних маркерів СД25 і HLA-DR; зменшення продукції ІЛ-2 мононуклеарами *in vitro*; кількість апоптотичних лімфоцитів у крові 15%. Біохімічне дослідження крові: СРБ - 25 мг/л, рівень прокальцитоніну підвищений в 2 рази, креатинін -250 мкмоль/л, лактат - 1,5 ммоль/л (N до 1 ммоль/л), АЧТВ -70с.

1. Вкажіть діагностичні критерії сепсису у хворого.
2. Обґрунтуйте наявність вираженої вторинної імунної недостатності у пацієнта.
3. Проведіть оцінку органної недостатності, яка виникла в результаті сепсису, згідно шкалі SOFA.

Задача № 19

Жінка Д., 24 роки, скаржиться на пульсуючий біль у половині голови (мігрень), підвищення температури тіла до 37,5°C протягом тижня, біль у суглобах і м'язах, першіння у горлі, загальну слабкість. Тривалий час під наглядом невропатолога з діагнозом: мігрень без аури. Посилення проявів мігрені завжди пов'язано із

загостренням хронічного тонзиліту і фарингіту, особливо при наявності лімфаденіту. Антибактеріальні засоби, що призначались отоларінгологом, давали незначний ефект. При огляді: гіперемія дужок та набряк мигдаликів, спайки, застійна гіперемія слизової оболонки ротоглотки. Дихання везикулярне, ЧДР-20 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС-68 за хв., АТ 120/80 мм. рт.ст., живіт м'який, безболісний; печінка і селезінка нормальних розмірів.

1. Які вірусні етіологічні чинники обумовлюють виникнення вогнищ хронічної вірусної інфекції рото- та носоглотки і одночасно нападів мігрені без аури?
2. Методи імунодіагностики, що можуть це підтвердити.
3. Лікування, що буде призначене при ідентифікації вірусної інфекції.

Задача № 20

Чоловік К., 31 рік. Скарги: на кашель з виділенням слизового мокротиння, свербіж шкіри, появу на ній висипки, загальну слабкість. Хворий 3 дні, причиною захворювання вважає вживання у їжу погано помитих овочів. При огляді: на шкірі кінцівок та тулуба визначається папульозна висипка, множинні екскоріації. У легенях — сухі розсіяні хрипи, ЧДР-20 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС-80 за хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка нормальних розмірів. Рентгенограма ОГК: на 2-х рентгенограмах з інтервалом у 4 дні визначаються «летючі» нестійкі інфільтрати із суттєвою різницею локалізацій у динаміці. Загальний аналіз крові: Нв – 135г/л, ер.- $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $7,9 \times 10^9$ /л, е.-14%, б.-1%, п/я -6%, сегм. -47%, лімф. -22%, мон. -10%, ШОЕ – 21мм/год.

1. Обґрунтуйте діагноз.
2. Який синдром провідний?
3. Методи лабораторної діагностики (в тому числі й серологічні).

Задача № 21

Жінка Т., 42 роки. Місяць тому проведена мастектомія (Сг молочної залози T₂ N₁ M₀), проходить курс хіміотерапії. Скариються на виражену слабкість, запаморочення і періодично виникаючу нудоту. Дихання везикулярне, ЧДР – 21 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС- 75 за хв., АТ 120/80 мм.рт.ст. Периферичні лімфовузли не збільшені, безболісні при пальпації. Додаткові обстеження: клінічний аналіз крові: Нв -92 г/л, ер.- $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $3,3 \times 10^9$ /л, е.- 1%, б.-0, п/я -5%, сегм. - 73%, лімф. - 16%, мон. -5%, тромб. - 105×10^9 /л, ШОЕ – 32 мм/год. В імунограмі: (СД3+) – 31%, (СД4+) - 14%, (СД8+) - 17%, ІРІ - 0,82; (СД3-СД16+СД56+) -11%, (СД19+) -22%.

1. Трактуйте гемограми і імунограми. Чи є у пацієнтки *синдром вторинної імунної недостатності*?
2. Чи доцільно призначити імуномодулюючий засіб як препарат підтримки або супроводу основної терапії чи ні? Які умови його застосування?
3. Призначте конкретний препарат, якому притаманна імунотропна дія. Схема його застосування.

Задача № 22

Жінка, 26 років, звернулася до терапевта із скаргами на зростаючу втомлюваність, почуття загальної слабкості, що тривають приблизно 10 місяців, в зв'язку з чим була вимушена значно обмежити фізичну активність. Скаржиться на часто виникаючий головний біль, біль у м'язах, генералізовану м'язову слабкість, дертя у глотці, ввечері температура тіла періодично підвищується до 37,3 °С. Із анамнеза хвороби: симптоми з'явилися 10 місяців тому після перенесеної тяжкої інфекції верхніх дихальних шляхів, що супроводжувалась болем у глотці, кашлем, міалгією. Поступово знижувалася фізична активність, у зв'язку зі швидкою втомлюваністю. Стала відмічати погіршення сну, труднощі у концентрації уваги. Об'єктивно: зріст 172 см, маса тіла 52 кг. Вигляд стомлений, температура тіла 37,3 °С. Пальпуються шийні лімфовузли діаметром до 2 см; огляд слизових оболонок — неексудативний фарингіт. Артеріальний тиск 110/70 мм рт. ст., пульс 68 за хв., ритм правильний. При обстеженні серця, легень та живота патологічних змін не виявлено. Неврологічний статус – без патології.

1. З якими захворюваннями слід проводити диференційну діагностику?
2. Які дослідження треба провести у першу чергу?
3. Найбільш імовірний діагноз, чи є критерії його діагностики у жінки?

Задача № 23

Жінка К., 30 років скаржиться на загальну слабкість, періодичне підвищення температури тіла до 37,4-37,6 °С., тупий біль та важкість у поперековій ділянці. Хворіє 5 років, не лікувалася. При об'єктивному обстеженні: температура тіла 37,6 °С, шкіра бліда, набряки під очима. Дихання везикулярне, ЧДР- 21 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС- 90 за хв., АТ 135/80 мм. рт. ст. Симптом постукування позитивний з правої сторони. Клінічне обстеження: загальний аналіз крові: Нв -105 г/л, ер- $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоц.- $10,5 \times 10^9$ /л, е.-0, б.-0, п/я -10%, сегм. 69%, лімф. -10%, мон. -11%, ШОЕ-28 мм/год. В імунограмі: зниження кількості і функціональної активності СД3+, СД4+, пригнічення проліферативної активності Т-клітин в РБТЛ з ФГА, зменшення продукції ІЛ-1 та ІЛ-2; знижений рівень Т-супресорів, пригнічення активності СД 8+ у тесті з Кон-А. Визначені високі титри антитіл до О-А2 антигену кишкової палички. В аналізі сечі: лейкоцити 50-55 у полі зору, протеїнурія – 0,5г/л, поодинокі гіалінові циліндри; за Нечипоренком: $15,5 \times 10^9$ /л лейкоцитів; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)-70 мл/хв. Бактеріологічне дослідження сечі: Е.coli рівень бактеріурії $>10^8$ КУО/мл; Біохімічний аналіз крові: підвищення рівня СРБ в 2,5 рази, креатинін 145 мкмоль/л. УЗД нирок: деформація чашково-мискової системи, конкремент у лоханці правої нирки розміром 5x7 мм, нирки зменшені у розмірах (права на 1,5 см, ліва — на 1 см), паренхіма зтоншена.

1. Визначте діагноз, сформулюйте його згідно класифікації. Чи є при цій патології прояви синдрому вторинної імунної недостатності?
2. Диференційна діагностика.
3. План лікування.

Задача № 24

Жінка, 27 років, хворіє на бронхіальну астму з тяжким перебігом протягом 8 років. Приймає інгаляційні кортикостероїди і симпатоміметики пролонгованої дії, при погіршенні стану приймає гормони перорально. За 1 місяць до госпіталізації перебіг бронхіальної астми став більш тяжким, 4 тижні приймала по 40 мг преднізолону на добу. Скаржиться на кашель без виділення мокротиння, підвищення температури тіла ввечері до 37,3-37,4 °С протягом 6 тижнів. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,8°C. Тупість при перкусії над правими базальними відділами позаду, що вислуховується до правої пахової ділянки, відсутність дихання у правій легені в межах цієї зони; ЧСС 24 за хв. В інших ділянках легенів вислуховуються свистячі хрипи на видиху. Рентгенографія ОГК: плевральний випіт справа, затемнення у вигляді плями на верхівці правої легені, збільшений кальцифікований лімфовузол в області кореня правої легені. Призначення амоксициліну/клавуланату 1200 мг 3 рази на добу в/в і кларитроміцину 250 мг 1 раз на добу протягом 7 днів ефекту не дало. Рентгенологічна картина при контролі через тиждень залишилися попередньою.

1. Яка найбільш імовірна причина плеврального випоту?
2. Які дослідження найбільш доцільно провести для встановлення діагнозу?
3. Які орієнтувальні диференційно – діагностичні критерії плеврального ексудату при цій патології?

Задача № 25

Жінка, 48 років, скаржиться на зниження маси тіла на 8 кг за 1,5 місяця, загальну слабкість, біль у правому боці. При огляді: маса тіла знижена до 44 кг, зріст 159 см, периферичні лімфоузли не пальпуються. Шкіра бліда. Дихання везикулярне, ЧДР- 21 за хв., тони серця ритмічні, ЧСС- 82 за хв., АТ 115/75 мм.рт.ст. При натисканні на грудину хвора відмічає болочість. Пальпується збільшений у розмірах нижній полюс правої нирки, при пальпації хвора відмічає біль. Додаткові обстеження: у клінічному аналізі крові – нормохромна анемія з рівнем гемоглобіну - 75 г/л, ШОЕ - 90 мм/год. Аналіз сечі: гематурія - 40-50 ер. в полі зору. На рентгенограмі органів грудної клітини візуалізуються множинні вогнища остеолізу у ребрах.

1. Найбільш імовірний діагноз, вкажіть класичну триаду симптомів.
2. План обстеження пацієнтки.
3. Чи є у пацієнтки синдром вторинної імунної недостатності? Препарати імунотропної дії, які можна застосувати при комбінованому лікуванні.

ВІЛ-інфекція і СНІД

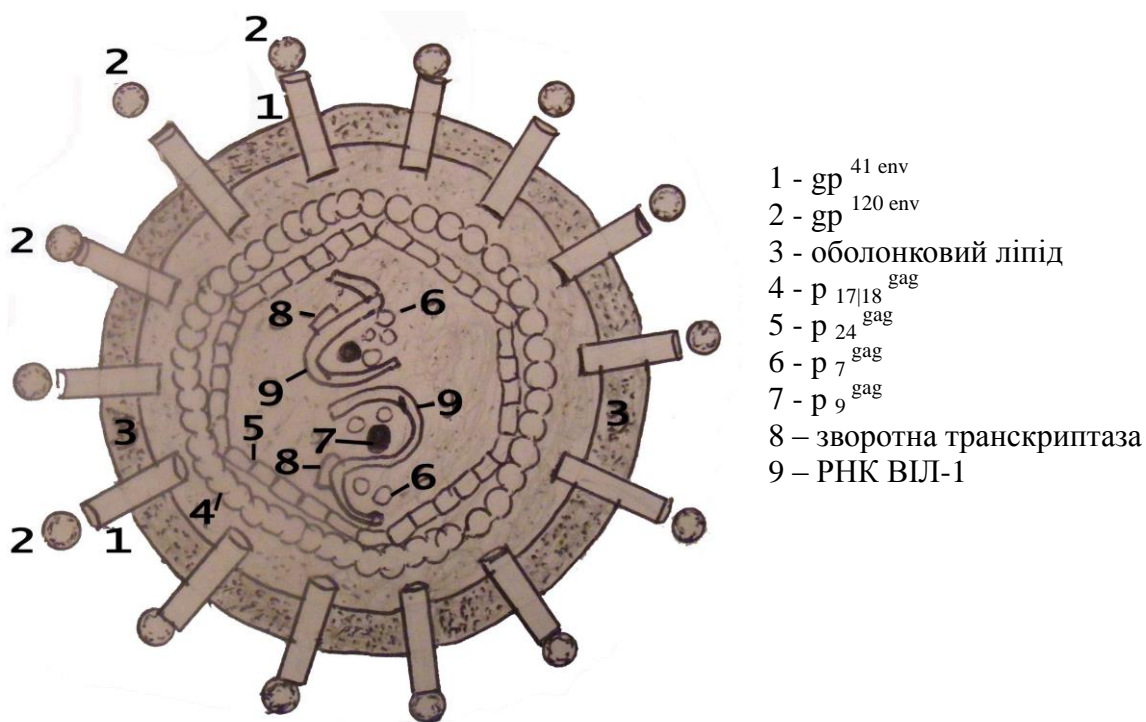
..... Частина I

ВІЛ-інфекція і СНІД. Імунопатогенез. Стадії

Поширення ВІЛ-інфекції непокоїть усю світову спільноту. Епідемія ВІЛ/СНІДу охопила всі континенти. Медичні працівники, вчителі, студенти, громадські і політичні діячі повинні проводити ефективну роботу для поширення знань, спрямованих на профілактику ВІЛ-інфекції.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)

Існує вірус імунодефіциту людини першого типу (ВІЛ-1), що спричиняє інфікування більше 90% людей, і ВІЛ-2, переважно поширений у Західній Африці. ВІЛ належить до підродини лентівірусів родини ретровірусів. Геном вірусу – одноланцюжна РНК. Синтез провірусної ДНК каталізується ферментом зворотною транскриптазою. Реплікація вірусу переважно відбувається у Т-х ($CD4^+$) і макрофагах. Структура (схема) ВІЛ представлена на мал. 1.



Мал.1. Схема будови віріону ВІЛ-1

Віріон ВІЛ має сферичну форму і розмір приблизно 100-200 нм у діаметрі. Зовнішня оболонка утворена подвійним ліпідним шаром (3). Важливою структурою віріону ВІЛ, яка пов'язана з ліпідним шаром, є глікопротеїновий комплекс (gp), що складається з двох субодиниць: gp 120 (2) і gp 41 (1), які можуть утворювати зв'язок і роз'єднуватись. Трансмембранний білок gp 41^{env} проникає крізь оболонку віріону, білок gp 120 утворює відростки (шипи) на поверхні. Оболонковий глікопротеїн (gp), що

складається з гр 120 і гр 41, утворюється з попереднього білка – гр 160. Цей попередник синтезується в ендоплазматичному ретикулумі клітин інфікованого. Мономер гр 160 має властивості зв'язуватися з Т-х (CD4⁺). Далі у комплексі Гольджи відбувається глікозилування поверхневого гр 120. Із оболонкового гр 160 під дією ендопептидаз утворюються гр 120 і гр 41. Поверхневий гр 120 неміцно зв'язаний з трансмембранною ділянкою гр 41, і тому гр 120 може відділитися від віріону. Цьому сприяє дія Т-х (CD4⁺) і нейтралізуючих антитіл до гр 120. Чим більше молекул гр 120 вдається зняти з поверхні віріону, тим менша інфекційна здатність вірусу. Молекули гр 120 прикріплюються до рецепторів клітин мішеней, від цього також залежить розвиток ВІЛ-інфекції.

Блок р 17/18, розташований з внутрішньої сторони ліпідної оболонки, утворює каркас. Серцевина віріону представлена капсидним білком р 24 (5), тут же розташовані нуклеокапсидні білки р7 (6) і р9 (7). Геном вірусу складають дві одностричкові молекули РНК (9) і ензим зворотна транскриптаза (8). Складові віріону кодуються трьома структурними генами env, gag, pol. Типоспецифічні білки у складі зовнішньої оболонки (гр 120 і гр 41) кодуються геномом env. Внутрішні групоспецифічні білки у складі серцевини і капсиду (р 17/19, р 24, р 7/9) кодують ген gag, білки вірусних ензимів (зворотна транскриптаза, інтеграза, протеаза) – геном pol.

Характерна риса ВІЛ - висока мінливість. У межах одного організму наступні генерації вірусу відмінні від попередніх. Важлива роль Nef протеїну, він, хоча і не входить до складу віріону, але синтезується від початку реплікації вірусу, знижає експресію клітинних CD4⁺ рецепторів у клітинах, уражених вірусом. Певні антигенні властивості мають білки, які кодуються генами ВІЛ. Найактивніше синтез антитіл відбувається до білків генів env і gag. Антитіла до різних антигенів білків ВІЛ утворюються в діагностичних титрах у ВІЛ-інфікованих з різною частотою. Антитіла до гр 41 виявляються практично в усіх ВІЛ-інфікованих.

Шляхи передачі ВІЛ-інфекції

Джерело інфекції – ВІЛ інфікована людина. Передача ВІЛ-інфекції відбувається при статевих контактах (гомо- і гетеросексуальні), парентеральним шляхом (переливання крові і її компонентів), трансплантації органів, від матері дитині (під час вагітності, пологів, годування груддю). ВІЛ знаходиться у слизовому секреті піхви і шийки матки, спермі. При вагінальному статевому контакті ризик інфікування жінок значно вищий, ніж чоловіків, що пояснюється тривалим контактом інфікованої сперми з слизовою оболонкою піхви, шийки матки, ендометрієм. При оральних статевих відносинах ризик інфікування значно менший, ніж при вагінальних. Найвищий ризик інфікування ВІЛ – анальні статеві відносини. Вірус проникає як крізь ділянки мікротравматизації слизової прямої кишки, так і через неушкоджену слизову, інфікуючи клітини Лангерганса у слизовій і підслизовому шарі прямої кишки.

Парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції серед інфекційних наркоманів один із провідних у Східній Європі, в тому разі і в Україні. Багаторазове використання шприців та голок, інфікованих кров'ю з ВІЛ, сприяє розповсюдженню інфекції. Інфікування може відбутися при трансфузії крові, свіжозамороженої плазми, лейкоцитарної, еритроцитарної, тромбоцитарної маси. Необхідно, крім препаратів крові, тестувати на ВІЛ донорів органів і сперми. Медичний інструментарій (хірургічний, гінекологічний, стоматологічний), якщо він не пройшов належної обробки, теж небезпечний як шлях передачі ВІЛ. Інфікуватися можуть медичні працівники при ушкодженні шкіри інструментами, особливо порожнистими голками, скальпелями і тощо.

Передача ВІЛ-інфекції від матері дитині. Дитина може бути інфікована протягом всього терміну вагітності, найбільш високий ризик інфікування – під час пологів. Інфікування матері протягом вагітності дає високий ризик трансмісії ВІЛ. Також інфекція може передатися при годуванні груддю, адже вірус можна знайти у грудному молоці ВІЛ-інфікованої матері.

Групи високого ризику в інфікуванні ВІЛ.

Розповсюдженості ВІЛ-інфекції сприяє збільшення кількості осіб, які використовують ін'єкційні наркотики, повій, ВІЛ-інфікованих матерів. Певний ризик є у реципієнтів при трансфузії їм крові та її препаратів, а також у медичних працівників.

Групи високого ризику інфікування ВІЛ:

А. Споживачі ін'єкційних наркотиків при використанні спільних шприців і голочок, на яких є залишки крові з ВІЛ.

Б. Особи з небезпечною сексуальною поведінкою:

- 1) гомосексуалісти при незахищеному анальному сексі;
- 2) бісексуали;
- 3) особи, які зловживають алкоголем;
- 4) хворі з інфекціями, які передаються статевим шляхом, особливо при наявності ерозій і виразок слизової геніталій;
- 5) особи з великою кількістю сексуальних партнерів;
- 6) сексуальні відносини з малознайомими особами без використання презирвативів.

В. Реципієнти крові та її препаратів, сперми (для штучного запліднення), органів і тканин.

Г. Особи, яким проводився пірсинг, татуаж.

Д. Медичні працівники.

Патогенез і імунітет

Інфікування ВІЛ, який паразитує у клітинах імунної системи, спричиняє розвиток імунодефіцитного стану інфекційного генезу. Початок розвитку інфекційного процесу обумовлений проникненням збудника крізь слизові статевих органів, прямої кишки, у кров і крізь плаценту. Основні клітини – “мішені” для ВІЛ – Т-х ($CD4^+$). Інфекційний процес саме і починається з приєднання глікопротеїна оболонки ВІЛ до рецепторів $CD4^+$. Враховуючи високу щільність $CD4^+$ рецепторів на поверхні Т-х, зрозуміло, чому ці клітини виявляються основними “мішенями”. $CD4^+$ рецептори у значно меншій кількості розташовані на моноцитах та їх тканьових формах: макрофагах, фолікулярних клітинах лімфовузлів, клітинах Лангерганса, мікроглії, альвеолярних макрофагах і т.п. Але можуть уражатись і клітини, які не мають цих рецепторів (епітеліальні і ендотеліальні клітини, астроцити і т.п.).

Тільки зв'язок оболонкового глікопротеїну ВІЛ і рецептора $CD4^+$ не забезпечує проникнення віріону у клітину-мішень. Необхідна також участь корецепторних молекул. При потраплянні ВІЛ крізь епідерміс інфікуються клітини Лангерганса, які мають рецептори $CD4^+$. Дендритні клітини, перш за все клітини Лангерганса, які інфікуються при проникненні ВІЛ крізь слизові оболонки і макрофаги, транспортують віріони у найближчі лімфоїдні органи, презентуючи вірус Т-х ($CD4^+$).

З початку інфекційного процесу макрофаги стають депо для розмноження вірусу, вони сприяють розповсюдженню процесу, віріони здатні також проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр та ушкоджувати ЦНС. Взаємодія ВІЛ і Т-х ($CD4^+$) відбувається за участю оболонкового глікопротеїну вірусу – gp 120 і рецептора $CD4^+$. Для відтворення процесу фузії (взаємодії поверхневих інфікованих і неінфікованих клітин) віріону необхідна також активація корецепторів: CXCR4 (глікопротеїну), який необхідний для фузії штамів ВІЛ-2, які тропні до Т-х ($CD4^+$). Для фузії штамів ВІЛ-1, які тропні до моноцитів, необхідний корецептор фузії β -хемокін ($CCR5$).

При розвитку інфекційного процесу на *стадії первинної інфекції* при ушкодженні Т-х ($CD4^+$) на 2-3 тижні від самого інфікування різко посидюється вірусна реплікація, що обумовлює зростання вірусного навантаження (кількість копій РНК ВІЛ). При цьому кількість Т-х ($CD4^+$) у крові поступово зменшується не тільки як наслідок руйнування ВІЛ. Також порушується гемопоез, синтез цитокинів, ВІЛ-інфекція впливає

на незрілі тимоцити з CD³⁴-рецепторами, які розташовані у тимусі, і є попередниками Тл (CD4⁺) і CD8⁺ Тл. Віруси у макрофагах розташовані у вакуолях, де вони уникають дії факторів імунного захисту. Макрофаги, звільнюючи прозапальні цитокіни, сприяють експресії ВІЛ на Т-х (CD4⁺) і інших клітинах-мішенях.

У руйнуванні Т-х (CD4⁺) приймають участь наступні механізми. По-перше, відбувається накопичення провірусної ДНК, яка не інтегрувалася в геном клітини-мішені. Також в уражених клітинах у значній кількості синтезується gp 160, який із CD4⁺ утворює внутрішньоклітинно комплекс, який теж обумовлює пряму цитопатичну дію на Т-х (CD4⁺). Відбувається, по-друге, активація клітин, перш за все Т-х (CD4⁺), на них посилюється експресія маркерів проліферації, збільшується синтез прозапальних цитокінів. Важливим у патогенезі ВІЛ-інфекції є те, що активація Т-х (CD4⁺), які с початку одержали вірус у латентному стані, запускає реплікацію віріонів. При цьому наслідком є поступове виснаження імунної системи. По-третє, CD8⁺ Тл відіграють значну роль, ці клітини, які ВІЛ-специфічні, обмежують реплікацію і розповсюдження інфекції у організмі. CD8⁺ Тл забезпечують ВІЛ-специфічну клітинну імунну відповідь. При цьому руйнуються інфіковані Т-х (CD4⁺), синтезуються прозапальні цитокіни.

При інфікуванні вірусом Т-х (CD4⁺) відбувається порушення взаємодій рецепторів CD4⁺ з основними антигенами HLA класу II, при цьому індукується синтез аутоантитіл, руйнуються інфіковані Т-х (CD4⁺). При цьому прогресують автоімунні механізми виснаження, можуть синтезуватися антитіла до нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів, що спричиняє нейтропенію, лімфоцитопенію, тромбоцитопенію. Також у ВІЛ-інфікованих можуть виявлятися різних типів антинуклеарні антитіла, антитіла до кардіоліпіну. Це сприяє виникненню “автоімунних масок” ВІЛ-інфекції.

При ВІЛ-інфекції у результаті підвищеної активації перш за все Т-х (CD4⁺) посилюється апоптоз, в який у значно більшій кількості входять CD4⁺-Т-л, а також CD8⁺ Тл і В-л. Основна причина імунної недостатності при ВІЛ-інфекції – поступове виснаження Т-х (CD4⁺), однак на початку інфекції, коли кількість Т-х (CD4⁺) ще у межах норми, вже відбуваються значні функціональні порушення клітинної ланки імунітету. При цьому знижується синтез ІЛ-2, експресія рецепторів ІЛ-2, зменшується синтез інтерферону.

Кількість CD8⁺-Т-л починає зростати в кінці *стадії сероконверсії* і залишається підвищеною на протязі усього терміну безсимптомної стадії. Рівень CD4⁺-Т-л починає знижуватися з початку стадії СНІДу. При цьому характерним є те, що, незважаючи на підвищену кількість CD8⁺-Тл, їх специфічна цитотоксична дія у відношенні ВІЛ поступово пригнічується по мірі прогресування інфекції. Інфікування моноцитів і макрофагів ВІЛ значно порушує їх функції. Ці клітини стають резервуаром вірусу, знаходячись у вакуолях, ВІЛ вислизає від дії захисних механізмів імунної системи. Макрофаги розповсюджують вірус всіма тканинами організму. Кількість моноцитів у крові ВІЛ-інфікованих, звичайно, не відхиляється від нормальних показників. Моноцити мають на своїй поверхні корецептори фузії (взаємодій поверхневих рецепторів інфікованих і неінфікованих клітин), це разом з рецептором CD4⁺ робить моноцити мішенями для ВІЛ. Порушується можливість макрофагів взаємодіяти з антигенами, здібність до хемотаксису, фагоцитоз у відношенні опортуністичних інфекцій. При цьому підвищується синтез протизапальних цитокінів TNF- α і ІЛ-6.

Напевно, ВІЛ не може інфікувати В-л. На ранніх стадіях інфекції відбувається поліклональна активація гуморальної ланки імунітету. При цьому підвищується продукція сироваткових імуноглобулінів, у крові визначається гіпергаммаглобулінемія, підвищена кількість аутоантитіл і ЦПК. У пацієнтів можна виявити збільшення лімфатичних вузлів – генералізовану лімфаденопатію, яка обумовлена гіперплазією лімфатичних вузлів при загальній В-клітинній гіперреактивності. Т-л втрачають здібність знищувати В-л, інфіковані вірусом Ебштейна-Барр. При цьому значно посилюється у ВІЛ-інфікованих можливість виникнення В-клітинних лімфом. Недостатність гуморальної ланки приводить до розвитку тяжких рецидивуючих

опортуністичних інфекцій, значно пригнічується проліферативна відповідь В-л на мітогени. Функція натуральних кілерів (NK) знижується на ранніх етапах ВІЛ-інфекції. Це пояснюється порушенням взаємодії NK і клітин-мішеней.

Стадія первинної інфекції закінчується частковою інгібіцією гострої ретровірусної інфекції за рахунок цитотоксичних Т-л і антитіл, які виявляються на 3-12 тижні (сероконверсія). При цьому знижується вірусне навантаження у крові і частково підвищується рівень Т-х ($CD4^+$). Звичайно, через 6-9 місяців після трансмісії інфекції настає рівень рівноваги між реплікацією ВІЛ (який відображає вірусне навантаження) і кількістю Т-х ($CD4^+$). Це так звана *стадія безсимптомної хронічної інфекції*. Приблизно для 75-80% інфікованих термін стадії безсимптомної інфекції складає 8-12 років.

Далі настає стадія генералізованої лімфаденопатії – відбувається гіперплазія лімфовузлів, у яких накопичується вірус у складі інфікованих клітин. При цьому ще зберігається відновлення кількості Т-х ($CD4^+$) новими взамін зруйнованих ВІЛ.

Наступна фаза розвивається на тлі значної активації реплікації ВІЛ (значне зростання вірусного навантаження у крові у ПЛР). При цьому поступово знижується кількість Т-х ($CD4^+$). Виникають, так звані *СНІД-індикаторні* захворювання: бактеріальні інфекції, які спричиняються умовно патогенними збудниками (опортуністичні), які не спричиняються у людини при нормальних функціях різних ланок імунної системи. Також *СНІД-індикаторними* вважаються деякі вірусні, грибові інфекції, інвазії і пухлини. Це є візитні картки СНІДу.

При ВІЛ-інфекції порушується синтез цитокінів Т-х ($CD4^+$), вміст ІЛ-4 і ІЛ-10 підвищується, що зумовлює гіперреактивність гуморальної ланки, а синтез ІЛ-2 і γ -ІНФ поступово зменшується, що сприяє пригніченню Т-клітинної ланки імунітету. Основною популяцією клітин, яка обумовлює тривалий термін фази асимптоматичної інфекції у ВІЛ-інфікованих є $CD8^+$ цитотоксичні Т-л.

Коли оцінюється клінічний стан пацієнта з ВІЛ, показники *вірусного навантаження* за даними ПЛР у крові і Т-х ($CD4^+$) є важливими в оцінці прогнозу прогресування захворювання. При зниженні кількості Т-х ($CD4^+$) у крові у прямій залежності виникає можливість виникнення опортуністичних інфекцій і пухлин. Якщо ВІЛ-інфікований буде визначати кожні 6 місяців рівень Т-х ($CD4^+$), то це дасть змогу у певній мірі прогнозувати ризик виникнення СНІД-індикаторних захворювань. Існують також *непрямі (клінічні) маркери* прогресування ВІЛ-інфекції, наприклад, кандидозне ураження стравоходу, трахеї, бронхів, тяжкі герпетичні інфекції. Досить специфічним лабораторним дослідженням є визначення антигену р 24 – ядерного протеїну, який є маркером активної реплікації ВІЛ. Велике прогностичне значення набуває визначення вірусного навантаження і абсолютної кількості Т-х ($CD4^+$). По-перше, це допомагає прогнозувати термін виникнення СНІДу. Важливим є визначення цих показників до початку антиретровірусної терапії і через 1 місяць після початку, враховується ступінь зменшення вірусного навантаження під впливом антиретровірусної терапії.

Існує і атипичний перебіг ВІЛ-інфекції – з дуже швидким і досить повільним (практично на протязі усього життя) перебігом. З одного боку, це може бути група хворих з ефективною відповіддю імунної системи, а також невисокою вірулентністю штаму ВІЛ. Також є особливості перебігу інфекційного процесу при ураженні ВІЛ-2, який більше розповсюджений у Западній Африці. За межами цього континенту інфекція цим вірусом виявляється дуже рідко. У Африці також у ВІЛ-інфікованих можуть виявлятися одночасно ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Є відмінності у складі геному. Так, у ВІЛ-1 при дослідженні геному виявляється ген *vpr* (його нема у ВІЛ-2). А у ВІЛ-2 існує ген *vpx*, відсутній у ВІЛ-1. Найбільш суттєві відмінності виявлені у глікопротеїнах оболонки обоїх вірусів. Переважний шлях розповсюдження ВІЛ-2 – гетеросексуальний статевий шлях. Серед ВІЛ-2 багато штамів з різною вірулентністю для людини. Саме велика кількість серопозитивних за ВІЛ-2 у Африці – серед повій. Латентний період інфекції ВІЛ-2 більш триваліший, ніж ВІЛ-1.

У переважній кількості випадків інфекція, яка спричинена ВІЛ-2, має більш пролонгований перебіг, ніж ВІЛ-1, клінічні прояви на стадіях аналогічні. СНІД при інфікуванні ВІЛ-2 виникає у більш старших групах пацієнтів, ураховуючи більш тривалу стадію безсимптомної інфекції. Триваліше зберігається рівень Т-х (CD4⁺) у нормальних межах, також при ВІЛ-2 спостерігається довше менш виражене вірусне навантаження. Лабораторна діагностика ВІЛ-2 інфекції потребує використання тест-систем для ВІЛ-2 з застосуванням рекомбінантних протеїнів до ВІЛ-2.

Патогенетичні стадії ВІЛ-інфекції.

Клінічні стадії ВІЛ-інфекції у дорослих, підлітків та дітей

Джерело: Адаптовано з визначень ВОЗ щодо ВІЛ для спостереження та перегляду клінічної настанови та імунологічної класифікації захворювань, пов'язаних з ВІЛ, у дорослих та дітей. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2007 рік (www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf).

Дорослі, підлітки	Діти
Гостра ВІЛ-інфекція	
<ul style="list-style-type: none"> • Безсимптомна • Гострий ретровірусний синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • Безсимптомна • Гострий ретровірусний синдром
Клінічна стадія 1	
Безсимптомна Стойка генералізована лімфаденопатія	Безсимптомна Стойка генералізована лімфаденопатія
Клінічна стадія 2	
<ul style="list-style-type: none"> • Помірна немотивована втрата ваги (<10% від передбачуваної або вимірної маси тіла) • Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (синусит, тонзиліт, середній отит, фарингіт, 2 і більше епізодів протягом 6 місяців) • Оперізуєчий герпес • Ангулярний хейліт • Рекурентні виразки порожнини рота (рецидивуючий афтозний стоматит, 2 і більше епізодів протягом 6 місяців) • Папульозний сверблячий дерматит • Грибкові інфекції нігтів • Себорейний дерматит 	<ul style="list-style-type: none"> • Немотивована стойка гепатоспленомегалія • Рецидивуючі або хронічні інфекції верхніх дихальних шляхів • (середній отит, оторея, синусит, тонзиліт, 2 і більше епізодів протягом 6 місяців) • Оперізуєчий герпес • Лінійна еритема • Рекурентні виразки порожнини рота (рецидивуючий афтозний стоматит, 2 і більше епізодів протягом 6 місяців) • Папульозний сверблячий дерматит • Грибкові інфекції нігтів • Інтенсивна вірусна інфекція з утворенням бородавок • Інтенсивний контагіозний моллюск • Немотивоване стойке збільшення привушної залози
Клінічна стадія 3	
<ul style="list-style-type: none"> • Немотивована виражена втрата ваги (> 10% від передбачуваної або вимірної маса тіла) • Немотивована хронічна діарея довше 1 місяця • Немотивована стойка лихоманка (переривчаста або постійна більше 1 місяця) 	<ul style="list-style-type: none"> • Немотивоване помірне недоїдання b • Не адекватно реагує на стандартну терапію • Немотивована стойка діарея (14 днів і більше) • Немотивована стойка лихоманка (вище 37,5 ° C, переривчаста або постійна, більше 1 місяця)

<ul style="list-style-type: none"> • Стійкий кандидоз порожнини рота • Волосиста лейкоплакія язика • Туберкульоз легень • Важкі бактеріальні інфекції (такі як пневмонія, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомієліт, менінгіт, бактеріємія та ін.) • Гострий некротичний виразковий стоматит, гінгівіт або періодонтит • Немотивована анемія (<8 г / дл), • нейтропатія (<0,5 x 10⁹ / л) та / або хронічна тромбоцитопенія • (<50 x 10⁹ / л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Постійний кандидоз порожнини рота (після перших 6 тижнів життя) • Волосиста лейкоплакія язика • Туберкульоз лімфатичних вузлів • Туберкульоз легень • Важка рецидивуюча бактеріальна пневмонія • Гострий некротичний виразковий гінгівіт або періодонтит • Немотивована анемія (<8 г / дл), нейтропенія • (<0,5 x 10⁹ / л) або хронічна тромбоцитопенія (<50 x 10⁹ / л) • Симптоматичний лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт • Хронічна ВІЛ-асоційована хвороба легень, у тому числі бронхоектази
Клінічна стадія 4	
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром виснаження ВІЛ • Пневмоцистна пневмонія • Рецидивуюча важка бактеріальна пневмонія • Хронічна інфекція простого герпесу (оролабіальна, генітальна або аноректальна; тривалість більше 1 місяця або вісцеральна в будь-якому місці) • Кандидоз стравоходу (або кандидоз трахеї, бронхів або легенів) • Позалегеневий туберкульоз • Саркома Капоші • Цитомегаловірусна інфекція (ретинит або інфекція інших органів) • Токсоплазмоз центральної нервової системи • ВІЛ енцефалопатія • Позалегеневий криптококкоз, включаючи менінгіт • Розсіяна нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція • Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія • Хронічний криптоспоридіоз • Хронічний ізоспоріаз • Дисемінований мікоз (позалегеневий гістоплазмоз, кокцидіоідомікоз) • Лімфома (церебральна або В-клітинна неходжкінська) • Симптоматична ВІЛ-асоційована 	<ul style="list-style-type: none"> • Немотивоване сильне виснаження, затримка росту або тяжке недоїдання, що не відповідає на стандартну терапію • Пневмоцистна пневмонія • Рецидивуючі важкі бактеріальні інфекції (такі як емпієма, піоміозит, інфекція кісток або суглобів, менінгіт, але не враховуючи пневмонію) • Хронічна інфекція простого герпесу (оролабіальна або шкірна більш ніж на 1 місяць або вісцеральна в будь-якому місці) • Кандидоз стравоходу (або кандидоз трахеї, бронхів або легенів) • Позалегеневий туберкульоз • Саркома Капоші • Цитомегаловірусна інфекція (ретинит або інфекція інших органів з початком у віці більше 1 місяця) • Токсоплазмоз центральної нервової системи (після неонатального періоду) • Енцефалопатія ВІЛ • Позалегеневий криптококкоз, включаючи менінгіт • Розсіяна нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція • Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія • Хронічний криптоспоридіоз (з діареєю) • Хронічний ізоспоріаз • Розсіяний ендемічний мікоз (позалегеневий

нефропатія або кардіоміопатія • Рецидивуюча септицемія (у тому числі нетифоїдна сальмонела) • Інвазивна карцинома шийки матки • Атиповий дисемінований лейшманіоз	• гістоплазмоз, кокцидіоідомікоз, пеніциліоз) • Церебральна або В-клітинна неходжкінська лімфома • ВІЛ-асоційована нефропатія або кардіоміопатія
--	--

1. Стадія гострої ВІЛ-інфекції (гострий синдром ретровірусної сероконверсії).
2. Рання стадія ВІЛ (загальна кількість Т-х (CD4⁺) складає більше 500 в 1 мкл).
3. Проміжна стадія захворювання (абсолютна кількість Т-х (CD4⁺) коливається у межах 200-500 в 1 мкл).
4. Пізня стадія ВІЛ (загальна кількість Т-х (CD4⁺) менше 200 в 1 мкл).
5. Термінальна стадія захворювання.

Гострий синдром ретровірусної сероконверсії (стадія гострої інфекції).

При інфікуванні крізь слизові оболонки вражаються дендритні клітини, при цьому вірус може розташовуватись як на поверхні цих клітин, так і потрапляти в них. Після цього дендритні клітини транспортують віріони у регіонарні лімфатичні вузли, відбувається презентація Т-х (CD4⁺) і зростання вірусного навантаження. При парентеральному шляху інфікування, крім лімфатичних вузлів, вражаються практично всі лімфоїдні структури, в тому разі і селезінка.

При максимальному вірусному навантаженні виявляються клінічні ознаки гострої сероконверсії. Рівень вірусного навантаження на протязі гострої сероконверсії у певній мірі дозволяє прогнозувати подальші темпи розвитку інфекційного процесу і можливий ефект антиретровірусної терапії з гальмування реплікації вірусу. Антитіла починають виявлятися у крові через 2-3 тижні після появи симптомів гострої інфекції. Спочатку ідентифікуються антитіла до антигенів gr 160 і р 24, пізніше – до gr 120 і gr 41 (після роз'єднання gr 160 на дві субодиниці: gr 120 і gr 41). По мірі прогресування ВІЛ-інфекції антитіла до Р 24 поступово зникають, а на термін практично усього життя звичайно зберігаються антитіла до gr 120 і gr 41, які є оболонковими глікопротеїнами.

Практично синдром гострої ретровірусної сероконверсії клінічно не діагностують, ретроспективно за анамнезом відбувається оцінка клінічних проявів гострої вірусної інфекції. Це у більшості випадків пояснюється тим, що клінічні прояви синдрому гострої ретровірусної сероконверсії є неспецифічними, виникають у термін 2-6 тижнів після інфікування, але їх можна виявити не у всіх пацієнтів. Спостерігається фарингіт, підвищення температури, може бути поліморфна висипка на шкірі, збільшуються лімфатичні вузли. Більш тривалий термін гострого синдрому ретровірусної інфекції і вираженість клінічних симптомів частіше дають змогу прогнозувати швидкий темп прогресування ВІЛ-інфекції. Також при гострому синдромі ретровірусної інфекції можуть бути міалгії, артралгії, головний біль, нудота, діарея. У частини хворих виявляються ознаки нейро- і енцефалопатії. У частини хворих у крові спостерігається лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ, при фізикальному обстеженні у окремих пацієнтів виявляється гепато- і спленомегалія.

Діагностика синдрому гострої ретровірусної сероконверсії базується на клінічній симптоматиці (в тому разі і на ретроспективній при вивченні анамнезу) і виявленні антигену р 24 або РНК ВІЛ при негативних результатах визначення антитіл до ВІЛ методом ІФА і вестерн-блотом. При лабораторному дослідженні у період гострого синдрому ретровірусної сероконверсії виявляється лімфопенія із зниженням загального вмісту Т-х (CD4⁺) і CD8⁺-Т-л, після цього лімфопенія змінюється лімфоцитозом з частковим відновленням кількості Т-х (CD4⁺) і більшим підвищенням кількості CD8⁺-Т-л. Коли клінічні симптоми синдрому гострої ретровірусної інфекції зникають, поступово кількість CD8⁺-Т-л зменшується до меж норми, а Т-х (CD4⁺), хоча і незначно, збільшується, але не досягає норми. Різке зменшення кількості Т-х (CD4⁺) у цей період звичайно свідчить про швидке подальше прогресування ВІЛ-інфекції.

Гострому синдрому ретровірусної сероконверсії притаманна значна вірусна реплікація, високий рівень віремії. Цей синдром є проявом первинної інфекції. Поступово вірус розповсюджується лімфоїдними органами, відбувається імунна відповідь, і рівень реплікації вірусу поступово знижується (ПЛР визначає у крові зменшення вірусного навантаження). Через 6-12 місяців рівень вірусного навантаження стабілізується. Імунній системі не вдається захистити організм від прогресування інфекції. Це пояснюється мінливістю геному вірусу, швидким утворенням квазивидів ВІЛ, знаходженням у багатьох клітинах вірусу у латентному стані, що приводить до відсутності розпізнання цих клітин з латентним станом віріонів цитотоксичними CD8⁺-T-л.

Рання стадія захворювання.

При наявності рівноваги між більш менш стабільним рівнем T-х (CD4⁺) у кількості >500 в 1 мкл крові і стабільною вірусною навантажкою починається клінічно латентний період, який може продовжуватися кілька років. При цьому клінічні прояви у більшості хворих відсутні. У деяких пацієнтів може виявлятися лейкоплакія бокової поверхні язика, яка більш характерна для пізніх стадій. Більш часто виникає себорейний дерматит у характерних ділянках. У більшості хворих виявляється лімфаденопатія. У цій ранній стадії поступово знижується кількість T-х (CD4⁺) приблизно на 40-80 клітин на рік. У перші 2 роки інфікування можливість виникнення СНІДу низька, при відсутності проведення антиретровірусної терапії ризик розвитку СНІДу складає менш 5%.

Проміжна стадія ВІЛ-інфекції.

Виникають певні клінічні прояви. Кількість T-х (CD4⁺) складає 200-500 клітин в 1 мкл. Можуть виявлятися загальні симптоми: стомлюваність, артралгії, головний біль і т.п. Може зменшуватись вага до 5 кг у термін 1,5-2 місяці.

Можуть виявлятися клінічні ознаки, які відносяться до СНІД-асоційованого комплексу. **СНІД-асоційований комплекс.** Поняття "СНІД-асоційований комплекс" (СНІД-АК) має скоріше історичне значення, оскільки більшість його клінічних проявів відносяться до тих чи інших важко діагностованих опортуністичних інфекцій.

До клінічних ознак СНІД-АК належать:

- Інтермітуюча лихоманка (вище 38,5°C), не пов'язана з інфекційними захворюваннями;
- Діарея, що не супроводжується виділенням збудника;
- Слабкість;
- Підвищене потовиділення в нічний час.

Лабораторними ознаками СНІД-АК є:

- Нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія і анемія;
- Зниження абсолютної кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів і зміни співвідношення CD4⁺/CD8⁺;
- Підвищення рівня сироваткових імуноглобулінів;
- Анергія шкіри в реакції гіперчутливості уповільненого типу.

Бронхіти, пневмонії, синусити виникають часто і спричиняються звичайними збудниками. Ризик виникнення СНІДу у проміжній стадії посилюється, складає протягом ближчих 2 років < 20-30%. При кількості T-х (CD4⁺) у цій стадії 200-500 в 1 мкл, туберкульозна інфекція вражає типові ділянки легенів – апікальні сегменти верхніх часток. Однак у подальшому перебігу ВІЛ-інфекцій у пізній в фінальній стадії при зниженні T-х (CD4⁺) < 200 в 1 мкл туберкульоз набуває атипового перебігу з ураженням нижніх часток легенів, середньої частки правої легені, виявляються

позалегенові форми туберкульозу, а також дисемінована туберкульозна інфекція.

Пізня стадія ВІЛ-інфекції.

Стани з абсолютною кількістю Т-х ($CD4^+$) <200 в 1 мкл. Відносяться до категорії СНІДу. Протягом цієї стадії перебіг ВІЛ-інфекції ускладнюється опортуністичними інфекціями або злоякісними новоутвореннями. У хворих виявляються туберкульоз, кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів, кандидозний сепсис, пневмоцистна пневмонія, криптококоз, криптоспоридіоз, ізоспоридіоз, ураження ЦНС токсоплазмами. Розвивається ангіоманоз з проявами саркоми Капоши при активації герпесвірусів. Активується на тлі різкого пригнічення функцій імунної системи папіломовірус людини з розвитком аденокарциноми прямої кишки і рака шийки матки. Може виявлятися периферична нейропатія, поліневрит.

Фінальна (термінальна) фаза захворювання.

В цій стадії розвиваються опортуністичні інфекції, злоякісні пухлини, також може виявлятися синдром виснаження (вастінг) і ВІЛ-асоційована деменція. При вастінг-синдромі порушується процес обміну у організмі, значно переважає катаболізм над анаболізмом. У тонкому кишечнику уражується механізм обробки інгредієнтів їжі і їх всмоктування. В цій фінальній стадії кількість Т-х ($CD4^+$) складає <50 в 1 мкл. З опортуністичних інфекцій характерні криптококовий менінгіт, цитомегаловірусна інфекція (з розвитком ретиніту, коліту, езофагіту, ураження нервової системи), дисемінована інфекція, яка спричинена *Mikobakterium avium-intracellulare*, аспергільоз і т.п. Без проведення антиретровірусної терапії пацієнти у цій стадії швидко гинуть.

Потребує подальшого вивчення група всіх факторів у ВІЛ-інфікованих, які впливають на дуже повільне прогресування інфекції, а також обумовлюють швидкий перебіг. Приблизно у 10-15% ВІЛ-інфікованих СНІД не виникає на протязі 20 років, серед них є особи, які взагалі не одержували антиретровірусну терапію. Також є пацієнти з ВІЛ, у яких щорічно дуже низький рівень зменшення абсолютної кількості Т-х ($CD4^+$). У певній мірі патогенез ВІЛ-інфекції і її перебіг залежить від генотипу HLA ВІЛ-інфікованих. Так може бути наявним дефект гену, який кодує рецептор хімокінів CCR5, корецептор штамів ВІЛ, які тропні до макрофагів. При цьому цей рецептор CCR5 неповноцінний у функціональному відношенні і не може зв'язатися з віріоном, які тропні до макрофагів. Гомозіготні особи за цим мутантним геном CCR5 дуже стійкі до інфікування ВІЛ. Гетерозіготи за цим геном інфікуються ВІЛ, але перебіг інфекції у них значно повільніший, ніж у ВІЛ-інфікованих, у яких нема дефектного гену CCR5. Існує зв'язок між певними генотипами HLA і виникненням конкретних клінічних проявів ВІЛ-інфекцій, швидкістю розвитку процесу, розвитком імунної відповіді на інфекцію.

У частини ВІЛ-інфікованих протягом 2-4 років швидко знижується кількість Т-х ($CD4^+$), приблизно через 2-3 роки розвиваються клінічні прояви СНІДу. При цьому після сероконверсії за допомогою ПЛР визначається високе вірусне навантаження, що свідчить про значну кількість РНК ВІЛ у крові, при цьому виникає гіперплазія лімфатичних вузлів при наявності високого вмісту провірусної ДНК в лімфатичних вузлах. Високе вірусне навантаження, яке виявляється одразу після сероконверсії, не знижується у подальшому, і тому латентна стадія значно скорочується при наявності більш вірулентних штамів ВІЛ, які використовують як корецептор CXCR4 для проникнення у клітини хазяїна.

Класифікація ВІЛ-інфекцій

Остання діюча класифікація клінічних стадій ВІЛ/СНІДу прийнята ВОЗ у 2006 році і наведена вище. Окрім того, згідно наказу МОЗ України від 10.09.2010 № 766 "Про внесення змін до наказу МОЗ від 12.07.2010 № 551" затверджена наступна класифікація:

Таблиця 1. Переглянута клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, ВООЗ, 2006 р.

Офіційно зареєстровані випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію на момент взяття ВІЛ-інфікованих осіб під диспансерний нагляд та випадки смерті ВІЛ-інфікованих хворих кодуються відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10).

Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків	Код за МКХ-10
ГОСТРА ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ	
Безсимптомна	Z. 21
Гострий ретровірусний синдром	B 23.0
КЛІНІЧНА СТАДІЯ I	
Безсимптомний перебіг	Z. 21
Персистуюча генералізована лімфаденопатія	B 23.1
КЛІНІЧНА СТАДІЯ II	
Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт – 2 або більше епізодів протягом 6 місяців)	B 20.1
Оперізувальний лишай	B.20.3
Ангулярний хейліт	B.23.8
Рецидивуючий афтозний стоматит (два або більше епізодів протягом 6 місяців)	B.23.8
Папульозний сверблячий дерматит	B.23.8
Себорейний дерматит	B.23.8
Грибкові ураження нігтів	B.20.5
КЛІНІЧНА СТАДІЯ III	
Немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 міс	B.22.7
Рецидивуючий кандидоз ротової порожнини (два або більше епізодів протягом 6 місяців)	B.20.4
Волосиста лейкоплакія язика	B.23.8
Важкі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіт, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомиєліт, бактеріємія, важкі запальні захворювання малого таза та ін.)	B.20.1
Гострий некортизуючий виразковий стоматит, гінгівіт або некротизуючий виразковий періодонтит	B.22.7
КЛІНІЧНА СТАДІЯ IV	
Легеневий туберкульоз	B 20.0
Позалегеновий туберкульоз (в тому числі лімфатичних вузлів)	B 20.0
Нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція або дисемінований нетуберкульозний мікобактеріоз	B 20.0
Пневмоцистна пневмонія	B 20.6
Рецидивуючі бактеріальні пневмонії (два або більше епізодів протягом одного року)	B 20.1

Рецидивуюча сальмонельозна бактеріємія, викликана нетифоїдними сальмонелами	B 20.1
Цитомегаловірусний ретиніт (\pm коліт)	B 20.2
Хронічна або персистуюча інфекція, викликана вірусом простого герпесу тривалістю понад 1 міс	B 20.3
Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	B 20.3
Токсоплазмоз	B 20.8
Вісцеральний лейшманіоз	B 20.8
Криптоспоридіоз (з діареєю тривалістю понад 1 міс.)	B 20.8
Хронічний ізоспороз	B 20.8
Дисеміновані мікози (кандидоз, кокцидіомікоз, гістоплазмоз)	B 20.4 B.20.5
Криптококовий менінгіт	B 20.5
Саркома Капоші і ВІЛ-асоційовані злоякісні новоутворення (лімфома головного мозку, інвазивний рак шийки матки, карцинома прямої кишки)	B 21.0 B.21.8
T-клітинна лімфома Ходжкіна	B.21.3
ВІЛ-асоційована енцефалопатія	B 22.0
ВІЛ-асоційована кардіоміопатія	B 23.8
ВІЛ-асоційована нефропатія	B 23.8
Синдром виснаження (ВІЛ-кахексія)	B 22.2
Немотивована втрата ваги (понад 10% протягом 6 місяців)	B 22.2

Таблиця 2. Класифікація стадій ВІЛ-інфекції і розширене означення випадку СНІДу у дорослих і підлітків (СДС, США, 1993 р.)

Т-лімфоцити CD4 ⁺ в 1 мкл, п (%)	Клінічні категорії		
	А Асимптомна гостра (первинна), персистуюча генералізована лімфаденопатія (ПГЛП)	В Маніфестна (ні А, ні С)	С СНІД індикаторне захворювання
1) > 500 (>29)	A1	B1	C1
2) 200-499 (14-28)	A2	B2	C2
3) < 200 (<14) – індикатор СНІДу	A3	B3	C3

Симптоми у підгрупах: А – гострий ретровірусний синдром: генералізована лімфаденопатія (ГЛАП); асимптомний перебіг; В – синдром СНІД-асоційованого комплексу: кандидоз ротової порожнини; дисплазія шийки матки; оперезуючий герпес; ідіопатична тромбоцитопенія, лістеріоз; лейкоплакія; периферична нейропатія; С – власно СНІД (CD4⁺ <200 в 1 мкл): кандидоз легенів або стравоходу; рак шийки матки; кокцидіодоз; криптоспоридіоз; цитомегаловірусна інфекція; герпетичний езофагіт; ВІЛ-енцефалопатія; гістоплазмоз; ізоспороз; саркома Капоші; лімфома; мікобактеріоз; пневмоцистоз; бактеріальна пневмонія; прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; сальмонельоз.

Класифікація СДС (США, 1993 р.) ураховує клінічні ознаки ВІЛ-інфекції і ступінь зменшення кількості Т-х (CD4⁺). За клінічними ознаками виділені 3 клінічних категорії (А, В, С) і 3 імунологічних категорії (1, 2, 3) за ступенем імуносупресії.

Клінічна категорія А – до неї відносяться пацієнти серопозитивні без симптомів захворювання (асимптомна стадія), особи з генералізованою лімфаденопатією, з гострим синдромом ретровірусної сероконверсії.

Клінічна категорія В – маніфестна, але ні А, ні В, включає синдроми і захворювання, які перелічені вище.

Клінічна категорія С – до неї входять важкі стани і захворювання, які віднесені до СНІД-індикаторних.

Згідно цієї СДС класифікації діагноз СНІДу встановлюється при наявності любого з СНІД-індикаторних захворювань, а також хворим з кількістю Т-х (CD4⁺) <200 в 1 мкл крові. Якщо хворий був віднесений до категорії В, то він не може бути віднесений у категорію А і, відповідно, не може бути переведений з С категорії в В навіть після успішного проведення ВААРТ і зникненні клінічних проявів з підвищенням рівня Т-х (CD4⁺).

Перелік СНІД-індикаторних захворювань і станів, які включені в Європейське визначення випадків СНІДу для реєстрації та епіднадзора (1993 р.).

А. Опортуністичні інфекції:

1. Бактеріальні інфекції у дітей молодших 13 років (множинні або рецидивуючі).
2. Кандидоз трахеї, бронхів або легенів.
3. Кандидоз стравоходу.
4. Кокцидіоїдоз дисемінований або позалегеневий.
5. Криптококоз позалегеневий.
6. Криптоспоридіоз з діареєю тривалістю більше 1 міс.
7. Цитомегаловірусна інфекція у хворих у віці > 1 міс. з ураженням внутрішніх органів, крім печінки, селезінки і лімфатичних вузлів.
8. Цитомегаловірусний ретиніт з втратою зору.
9. Герпетична інфекція з хронічними ураженнями, які не піддаються лікуванню на протязі 1 міс., або з ураженнями бронхів, легенів, стравоходу у хворих віком старше 1 міс.
10. Ізоспороз з діареєю тривалістю > 1 міс.
11. Інфекції, які спричинені мікобактеріозами, дисеміновані або позалегеневі.
12. Туберкульоз легенів у дітей та підлітків.
13. Позалегеневі форми туберкульозу, в тому числі і дисеміновані.
14. Пневмонія, яка спричинена *Pneumocystis carinii*.
15. Повторні пневмонії.
16. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.
17. Септицемія, яка визвана сальмонелой.
18. Токсоплазмоз мозоку у віці старше 1 міс.

Б. Інші захворювання:

19. Цервікальний інвазивний рак.
20. Енцефалопатія, яка пов'язана з ВІЛ.
21. Саркома Капоши.
22. Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія у дітей молодше 13 років.
23. Лімфома Беркітта.
24. Лімфома імунобластна.
25. Лімфома мозоку (первинна).
26. Синдром виснаження.

В. Індикаторні захворювання з недостатньою інформацією:

27. Опортуністичні інфекції невстановленої етіології.
28. Лімфома невстановленого походження.

Диференційний діагноз при легеневих захворюваннях у ВІЛ-інфікованих

При легеневій патології у ВІЛ-інфікованих необхідно перш за все ураховувати клінічні особливості перебігу і дані рентгенологічного обстеження. Так, при грибовій, цитомегаловірусній інфекціях, пневмоцистній пневмонії у більшості випадків затемнення дифузне по всьому легеневому полю. Необхідно звернути увагу на гострий, підгострий або хронічний перебіг хвороби. Бактеріальна пневмонія звичайно має гострий, а пневмоцистна пневмонія може мати підгострий перебіг. Туберкульоз і бактеріальні пневмонія можуть виникати у ВІЛ-інфікованих як при нормальній кількості Т-х ($CD4^+$), так і при зниженні. Опортуністичні інфекції, визвані менш вірулентними збудниками, вражають хворих, у яких кількість Т-х ($CD4^+$) < 200 мкл⁻¹. Серед легеневих інфекцій у ВІЛ-інфікованих найбільш поширені бактеріальні і пневмоцистні пневмонії, туберкульоз і нетуберкульозна мікобактеріальна пневмонія. Атипова мікобактеріальна, грибова, цитомегаловірусна інфекція звичайно виникають при рівні Т-х ($CD4^+$) < 100 мкл⁻¹. Ознаки бактеріальної, пневмоцистної пневмонії і туберкульозу наведені в табл.3.

Таблиця 3. Ознаки бактеріальної, пневмоцистної пневмонії і туберкульозу

Ознака	Бактеріальна пневмонія	Пневмоцистна пневмонія	Туберкульоз
1	2	3	4
Початок захворювання	Гострий, частіше < 1 тижня	Кілька тижнів – кілька місяців	Кілька тижнів – кілька місяців
Рентгенограма ОГК	Поодинокі або множинні вогнища ущільнення	Затемнення ділянок коренів легенів, двобічний сітчастий легеневий рисунок	$CD4^+ > 200$ мкл ⁻¹ – типові вогнища інфільтрації у сегментах верхівок легенів.
			$CD4^+ < 200$ мкл ⁻¹ – вогнища інфільтрації виявляються у середній або нижній частці легенів, міліарний туберкульоз, лімфаденопатія.
Зміни на КТ	Поодинокі або множинні вогнища ущільнення	Двобічне симетричне дифузне затемнення по типу “матового скла”	Кільцеподібні та вогнищеві тіні, збільшення прикорневих і медіастинальних лімфовузлів
Кількість Т-х ($CD4^+$)	Підвищене, нормальне, або знижене	< 200 мкл ⁻¹	Підвищене, нормальне, або знижене
Лабораторні дослідження	Клініко-рентгенологічний діагноз,	Мокрота одержується за допомогою БАЛ. Забарвлення	Бактеріологічне дослідження мокроти,

	антибактеріальна терапія починається емпірично, посів мокроти і забарвлення мазків нпо Граму	гематоксилином і еозином, методом сріблення, також застосовується реакція імунофлюоресценції	забарвлення на ВК за Цилем-Нильсеном, посів на середовища Штейна-Левентоля
--	--	--	--

Онкологічні захворювання приводять до симптомів ураження легенів у ВІЛ-інфікованих.

Саркома Капоши звичайно розвивається при кількості Т-х ($CD4^+$) < 200 мкл⁻¹, лімфома у більшості ВІЛ-інфікованих виникає при зниженні Т-х ($CD4^+$) < 500 мкл⁻¹, рак легенів – прилюбій кількості Т-х ($CD4^+$). Залежність між кількістю Т-х ($CD4^+$) і імовірністю виникнення опортуністичних інфекцій і онкологічних захворювань наведена у табл.4.

Таблиця 4. Рівень Т-х ($CD4^+$) і можливість виникнення опортуністичних інфекцій і онкологічних захворювань з ураженням легенів.

$CD4^+ > 500$ мкл ⁻¹	$CD4^+ 499-200$ мкл ⁻¹	$CD4^+ 199-100$ мкл ⁻¹	$CD4^+ < 100$ мкл ⁻¹
1	2	3	4
1. Бактеріальна пневмонія. 2. Рак легені. 3. Туберкульоз	1. Бактеріальна пневмонія. 2. Рак легені. 3. Туберкульоз. 4. Лімфома.	1. Бактеріальна пневмонія. 2. Рак легені. 3. Туберкульоз. 4. Лімфома. 5. Пневмоцистна пневмонія.	1. Бактеріальна пневмонія. 2. Рак легені. 3. Туберкульоз. 4. Лімфома. 5. Пневмоцистна пневмонія 6. Саркома Капоши. 7. Грибкові інфекції (Cryptococcus spp., Aspergillus spp. та інш.). 8. Атипові мікобактерії. 9. ЦМВ-інфекція.

Таким чином, при нормальній кількості Т-х ($CD4^+$) у ВІЛ-інфікованих, або їх зниженні, але >200 мкл⁻¹ розвиток пневмоцистної пневмонії, грибкових, цитомегаловірусної, атипової мікробактеріальної інфекцій мало імовірний. Якщо рівень Т-х ($CD4^+$) збережий або знижений, але >200 мкл⁻¹, то збудники бактеріальних пневмоній і туберкульозу мають відповідну вірулентність, щоб ініціювати запальний процес у легенях. При цьому гострий початок мають бактеріальні пневмонії. Рак легені також виникає у ВІЛ-інфікованих при будь-якому рівні Т-х ($CD4^+$).

Бактеріальна пневмонія у ВІЛ-інфікованих.

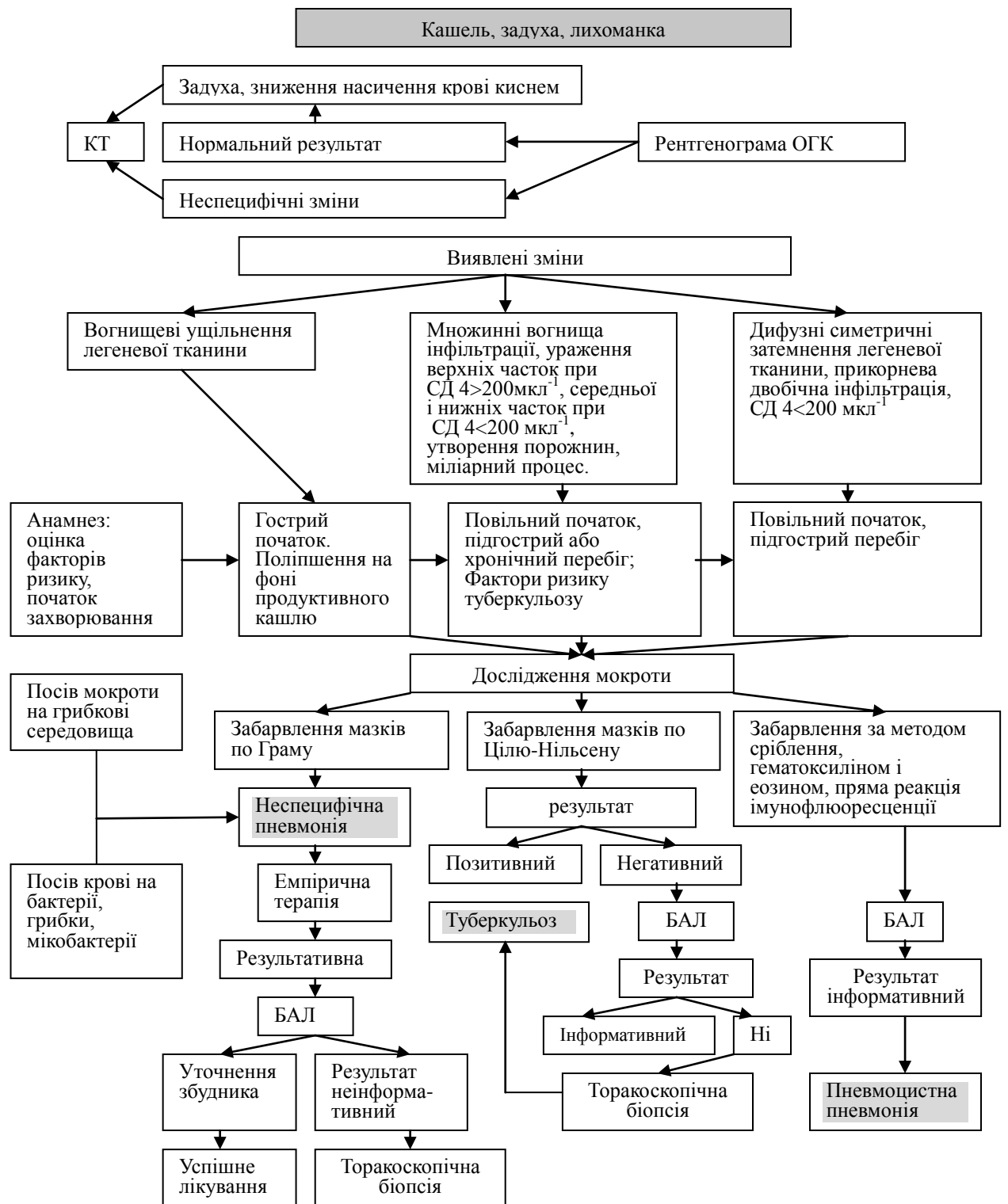
Найбільший відсоток бактеріальних пневмоній у ВІЛ-інфікованих спостерігається при вживанні ін'єкційних наркотиків. Бактеріальна інфекція – найбільш часта причина пневмонії у ВІЛ-інфікованих. Може виникати на кожній стадії ВІЛ-інфекції. Ризик виникнення бактеріальних пневмоній зростає із зменшенням у хворого кількості Т-х ($CD4^+$). Найбільш типові збудники бактеріальних пневмоній у ВІЛ-інфікованих: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas

aeruginosa. У частини хворих бактеріальна пневмонія сполучається з пневмоцистною (приблизно у кожного десятого пацієнта). Якщо у хворого спостерігається тяжкий перебіг бактеріальної пневмонії або позалікарняна бактеріальна пневмонія має рецидивуючий перебіг, у пацієнта є фактори ризику, то необхідно виключити ВІЛ-інфекцію.

Рецидивуюча бактеріальна пневмонія (більше 2 разів на рік) вважається СНІД-індикаторним захворюванням. Бактеріальним пневмоніям при наявності у хворих ВІЛ-інфекції притаманний швидко прогресуючий перебіг і більша кількість ускладнень. Про високий ризик смерті у ВІЛ-інфікованого при розвитку бактеріальної пневмонії свідчать:

- 1) кількість $CD4^+ < 100$ мкл⁻¹;
- 2) мультівогнищеве ураження;
- 3) наявність випоту у плевральну порожнину;
- 4) утворення порожнини у легенях;
- 5) септичний шок.

Бронхоскопія з проведенням БАЛ показана при бактеріальних пневмоніях у ВІЛ-інфікованих, коли підозрюється супутня інфекція і ефект від проведеного лікування відсутній. БАЛ значно підвищує можливості уточнення природи збудника. Ще більше підвищує точність ідентифікації трансbronхіальна біопсія. На користь бактеріальної пневмонії свідчить гострий початок (< 1 тижня), вогнищеві ущільнення у легенях, ефект від емпіричної антибактеріальної терапії. Дифузна і прикорнева інфільтрація, підгострий або хронічний перебіг, утворення порожнин у легенях звичайно вказує на іншу етіологію. Якщо забарвлення мокроти за Цилем-Нильсеном або сріблення не ідентифікує збудника, то проводиться бронхоскопія, трансbronхіальна біопсія ще більше підвищує чутливість. Алгоритм діагностики у ВІЛ-інфікованих при наявності легневих скарг наведений на Мал.2.



Мал.2. Алгоритм діагностики при обстеженні ВІЛ-інфікованих при наявності легневих скарг.

Легеневий туберкульоз у ВІЛ-інфікованих.

Туберкульоз у цих хворих звичайно має підгострий перебіг на фоні вираженої інтоксикації. Якщо у ВІЛ-інфікованих кількість Т-х ($CD4^+$) > 200 мкл⁻¹ туберкульоз має типовий перебіг, як у неінфікованих ВІЛ з утворенням інфільтратів і порожнин у верхніх частках легенів. У ВІЛ-інфікованих при зниженні рівня Т-х ($CD4^+$) у крові туберкульоз має атиповий перебіг, інфільтрати утворюються у середній частці і у нижніх частках, частіше розвиваються міліарні і позалегеневі форми ураження. Ризик захворіти туберкульозом при наявності ВІЛ-інфекції більше, як у 100 разів перевищує

ризик загальний у популяції, особливо при зловживанні ін'єкційними наркотиками. Всі пацієнти з туберкульозом повинні обстежуватись на ВІЛ-інфекцію. Туберкульоз може бути визитною карткою СНІДу і вважається СНІД-індикаторним захворюванням, одна з головних причин смерті ВІЛ-інфікованих.

Туберкульоз може виявлятися вже на ранній стадії ВІЛ-інфекції. Легеневий туберкульоз у ВІЛ-інфікованих може супроводжуватись легеневими скаргами, зниженням кількості Т-х ($CD4^+$) <200 мкл⁻¹ при відсутності рентгенологічних змін. Позалегеновий туберкульоз (без ураження легенів) у ВІЛ-інфікованих зустрічається приблизно у 2 рази частіше, ніж у неінфікованих ВІЛ. Із загальних симптомів слід звернути увагу на значне схуднення, лихоманку неясного генезу. Найбільш часто при позалегеновій локалізації відбувається ураження сечостатевої системи, лімфатичних вузлів, кісток, суглобів, плеври, перикарду, менінгіальної оболонки.

При прогресуванні ВІЛ-інфекції туберкульоз має атиповий перебіг, крім поширення випадків позалегенових форм, вогнища ущільнення розташовуються у середній і нижніх частках легенів, підвищується частота ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, залучається плевра, частіше виникають випадки з дифузними інфільтраціями у легенях, а також з безсимптомним перебігом при позитивних результатах рентгенологічного обстеження.

Чутливість проби Манту по мірі зниження кількості Т-х ($CD4^+$) зменшується і при кількості Т-х ($CD4^+$) < 100 мкл⁻¹ реакція Манту має чутливість 0%. Це обумовлено тим, що ця реакція відображає гіперчутливість сповільненого типу, яка обумовлена сенсibiliзованими до туберкуліну Т-л, а значна частка їх представлена Т-х ($CD4^+$), які вражаються при ВІЛ-інфекції, тому по мірі зменшення кількості Т-х ($CD4^+$) чутливість туберкулінової проби теж знижується. При зниженні кількості Т-х ($CD4^+$) нижче нормального рівня у ВІЛ-інфікованих негативна реакція Манту не може свідчити про малу імовірність туберкульозу.

Обстеження на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих.

1. Дослідження мокрот:

а) забарвлення мокроти за Цилем-Нильсеном, специфічність у відношенні *Micobacterium tuberculosis* $\approx 90-92\%$, але вона зменшується прямо пропорційно зниженню кількості Т-х ($CD4^+$), тому, що підвищується імовірність виявлення атипових мікобактерій;

б) посів мокроти на середовища для мікобактерій (чутливість перевищує 80%);

в) експрес-дослідження мокроти на РНК або ДНК.

г) ПЦР мокроти

Доцільно використовувати при позитивних результатах дослідження мазків, які були забарвлені за Цилем-Нильсеном. При ВІЛ-інфекції по мірі зниження рівня Т-х ($CD4^+$) відбувається посилення розмноження атипових мікобактерій, які теж дають забарвлення за Цилем-Нильсеном. ПЛР дає можливість диференціювати атипові мікобактерії від *M.tuberculosis*. Негативний результат ПЛР свідчить про малу імовірність туберкульозу, позитивний результат ПЛР як експрес-дослідження підтверджує діагноз туберкульозу.

2. Посів крові на середовища для мікобактерій. При зниженні кількості Т-х ($CD4^+$) чутливість методу підвищується.

3. Виділення *M.tuberculosis* у культурі.

Має значення для визначення чутливості штаму туберкульозної палички у хворого до протитуберкульозної терапії.

4. Бронхоскопія.

Проведення цього методу дозволяє точніше провести диференційну діагностику, одержати БАЛ і провести більш точні лабораторні обстеження. Трансbronхіальна біопсія доцільна для виключення міліарного туберкульозу.

5. Дослідження плеврального випоту:

а) з осаду плеврального випоту готується мазок, зафарбовується за Цилем-Нильсеном,

при позитивному результаті можна підтвердити експрес-методом

ПЛР на РНК або ДНК туберкульозної палички;

б) посів плеврального випоту на середовища для *M.tuberculosis*.

6. Біопсія плеври:

а) приготування мазка з біоптату з зафарбуванням за Цилям-Нильсеном, при позитивному результаті для підтвердження можна провести експрес-метод ПЛР для виявлення РНК або ДНК *M.tuberculosis*;

б) гістологічне дослідження – гранульоматозне запалення.

Лікування туберкульозної інфекції у ВІЛ-інфікованих.

Первинний туберкульоз у ВІЛ-інфікованих має швидко прогресуючий перебіг, тому короткі курси хіміопрофілактики недостатньо ефективні. З протитуберкульозних препаратів ізоніазид у більшій мірі зменшує частоту прогресування латентного перебігу туберкульозу в активний. Якщо результати рентгенографії ОГК у ВІЛ-інфікованого нормальні, то протитуберкульозна терапія рекомендується при результаті проби Манту ≥ 5 мм. Згідно стратегії медичного контролю ДОТ (Directly Observed Therapy) при проведенні терапії ВІЛ-інфікованим необхідне щомісячне дослідження мокроти для підтвердження зникнення туберкульозної палички.

Якщо раніше пацієнту проводилась протитуберкульозна терапія, а він потім був у контакті з хворим з полірезистентним штамом туберкульозної палички, або знаходився в зонах, де накопичуються носії полірезистентних штамів, то у пацієнта часто теж розвивається полірезистентність, при цьому *M.tuberculosis* стає нечутливою до ізоніазиду і рифампіцину. Це значно знижує ефективність лікування і підвищує кількість летальних випадків при туберкульозі. Наявність полірезистентних штамів у хворого примусує призначати одночасно 5-6 протитуберкульозних препаратів, терапія може тривати до 2 років. Застосування БЦЖ у ВІЛ-інфікованих досить небезпечно тому, що ця вакцина – атенуйована жива і є небезпека викликати активний запальний процес штамом вакцини БЦЖ.

Інфекція, спричинена мікобактеріями *M.avium* і *M.intracellulare* у ВІЛ-інфікованих.

Ці мікобактерії потрапляють у дихальні шляхи з навколишнього середовища, від людини не передаються. Вони є найбільш поширеними мікобактеріями у ВІЛ-інфікованих. У клінічній картині переважають загальні симптоми: схуднення, підвищена температура, значна пітливість, часто виявляється діарея і гепатоспленомегалія. В загальному аналізі крові – анемія, в біохімічному – підвищення лужної фосфатази. Дослідження мокроти: забарвлення мокроти за Цилям-Нильсеном може виявити мікобактерії. Експрес-діагностика за допомогою ПЛР дозволяє відрізнити *M.tuberculosis* від атипових мікобактерій. Зазвичай, інфекція, спричинена *Mycobacterium avium – intracellulare* виникає у ВІЛ-інфікованих, коли кількість Т-х ($CD4^+$) у крові < 50 мкл⁻¹. Ці збудники можуть виявлятися у мокроті при носійстві і відсутності ураження легенів, але знаходження їх в крові, сечі, кістковому мозку свідчить про дисемінацію і підтверджує етіологію. Легені вражаються далеко не у всіх хворих з атиповою мікобактеріальною флорою.

На рентгенограмах ОГК може бути нормальна картина, а можуть виявлятися вогнищеві ущільнення, порожнини розпаду, вузли, збільшення лімфатичних вузлів. ВААРТ підвищує кількість Т-х ($CD4^+$), тому у хворих, які проходять цю терапію, мікобактеріальна інфекція зустрічається нечасто.

Профілактична терапія *Mycobacterium avium – intracellulare* у ВІЛ-інфікованих.

Профілактичне лікування показане хворим, у яких кількість Т-х ($CD4^+$) у крові ≤ 75 мкл⁻¹. Як препарати вибору застосовуються кларитроміцин 2 рази на добу або азитроміцин 1 раз на тиждень. Якщо у результаті ВААРТ вдається підняти кількість Т-х ($CD4^+$) > 100 мкл⁻¹, а профілактичне лікування мікобактеріальної інфекції на цей час складає більше 12 місяців, то його можна припинити.

Диференційний діагноз хронічної діареї у ВІЛ-інфікованих

Діарея – прискорене (більше 3 разів на добу) випорожнення кишечника з виділенням рідких і кашеподібних екскрементів. Крім частоти випорожнень, необхідно хоча приблизно узнати їх добовий об'єм, наявність у калових масах крові, слизу, залишків неперетравленої їжі, уточнити, чи є хибні потяги до дефекації. Для діареї при ураженні тонкої кишки частота дефекації складає 4-6 разів на день, екскременти зазвичай великі за об'ємом (> 300 г за добу). При діареї, яка спричинена патологією товстого кишечника, випорожнення більш часті, кала при кожному акті дефекації виділяється менш, іноді їх нема зовсім, у випорожненнях – слиз, домішки крові, характерні хибні позиви на дефекацію, часто спостерігається біль (тенезми).

З урахуванням патофізіологічних механізмів діареї можна виділити 5 основних типів порушень:

1. Діарея, спричинена збільшенням об'єму вмісту кишечника (хронічний ентерит, хронічний гастрит із зниженням секреторної функції, гіпертиреоз, харчова алергія, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона і т.п.).
2. Діарея при порушеннях моторики (стан після ваготомії, синдром короткої кишки, радіаційні ураження кишки і т.п.).
3. Осмотична діарея (недостатність екскрипної функції підшлункової залози, кишечні ензимопатії: зниження синтезу лактази, мальтази і т.п.).
4. Діарея при секреторних порушеннях (ураження кишечника при ВІЛ-інфекції, ексудативна ентеропатія і т.п.).
5. Нервові діареї (у осіб з нестійкою психікою під впливом конфліктних ситуацій, часто астенозовані особи з невротами неврастенічного і психастенічного типів, з різними фобіями).

Діарея вважається хронічною, коли вона триває більше 4 тижнів. Хронічна діарея потребує ретельного обстеження, проведення диференційної діагностики, виключення СНІДу.

При встановленні цього діагнозу і призначенні ВААРТ може виникати діарея; якщо рівень Т-х ($CD4^+$) у крові пацієнтів незначно знижений, або їх нижній рівень різко знижений, але Т-х ($CD4^+$) > 100 мкл⁻¹, то причиною діареї частіше буває побічна дія препаратів ВААРТ, при цьому вірусне навантаження при дослідженні крові мінімальне. Опортуністичні інфекції і пухлини, які вражають шлунково-кишковий тракт (наприклад, лімфома, саркома Капоши) частіше виникають у хворих на СНІД при зниженні кількості Т-х ($CD4^+$) < 100 мкл⁻¹ і високому вірусному навантаженні.

Інфекційні причини хронічної діареї:

1. Більш вірулентні збудники, які можуть привести до діареї у ВІЛ-інфікованих при будь-якій кількості Т-х ($CD4^+$) у крові:
 - а) бактерії: *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolica*, *Escherichia coli* (ентеропатогенні штами і т.п.);
 - б) штам *Clostridium difficile*, який обумовлює антибіотикоасоційовану діарею на тлі прийому антибіотиків, спричинену утворенням токсину;
 - в) найпростіші: *Giardia lamblia* та інш.
2. Збудники опортуністичних інфекцій (кількість Т-х ($CD4^+$) < 100 мкл⁻¹):
 - а) найпростіші: *Cryptosporidium parvum* (10-30%), мікроспоридії (15-30%) – *Enterocytozoon bieneusi* або *Encephalitozoon intestinalis*;
 - б) бактерії: *avium-intracellulare* (10-20%) і інші атипіві мікобактерії;
 - в) віруси: ЦМВ (15-20%);
 - г) гриби: гістоплазмоз.
3. Пухлини: лімфома і саркома Капоши шлунково-кишкового тракту.

4. Вплив препаратів:

а) інгібіторів зворотної транскриптази;

б) інгібіторів протеази ВІЛ;

в) які застосовуються для профілактики опортуністичних інфекцій: кларитроміцин та інші.

Найбільш імовірними збудниками у ВІЛ-інфікованих можуть бути: *Cryptosporidium* spp., мікроспоридії, *Mycobacterium avium – intracellulare*, ЦМВ. При цьому у пацієнтів звичайно $CD4^+ < 100$ мкл⁻¹. Якщо рівень Т-х ($CD4^+$) > 100 мкл⁻¹, необхідно виключити *Campylobacter*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., найпростіших (*Giardia lamblia*). Якщо ВІЛ-інфікований раніш одержував курси антибіотикотерапії, то проводять дослідження на визначення токсину *C.difficile*, який може спричинити діарею. Клінічні ознаки і дослідження при інфекціях, які можуть спричинити діарею у ВІЛ-інфікованих, наведені у табл.5.

Таблиця 5. Клінічні ознаки і дослідження при інфекціях, які можуть спричинити діарею у ВІЛ-інфікованих.

Інфекційні збудники	Основні клінічні ознаки	Діагностичні дослідження
1	2	3
Сальмонельоз (<i>Salmonella</i> spp.)	Лихоманка, хронічна діарея частіше помірна, прояви ентериту і коліту. Бактеремія. Кількість Т-х ($CD4^+$) будь-яке.	Посів кала. Гемокультура.
Лямбліоз (<i>Giardia lamblia</i>)	Схуднення. Помірна діарея. Кількість Т-х ($CD4^+$) будь-яке.	<ul style="list-style-type: none"> • Цисти у калі. • Дослідження антигену лямблій у калі. • Визначення антитіл лямблій у сироватці крові (ІФА). • ФЕГДС з біопсією слизової дванадцятипалої кишки.
Криптоспоридіоз (<i>Cryptosporidium parvum</i>)	Значна діарея, схуднення, дегідратація, відсутність лихоманки. Кількість Т-х ($CD4^+$) < 150 мкл ⁻¹	У калі виявляють круглі ооцисти діаметром 4-6 мкм, зафарбовуються за класичним методом Циля-Нильсена, ІФА, біопсія тонкої кишки.
Мікроспоридіоз	Схуднення, значна діарея, дегідратація, відсутність лихоманки. Кількість Т-х ($CD4^+$) < 50 мкл ⁻¹	Приготовлення препаратів з випорожнень, трьохкольорове забарвлення за Гимзе, за допомогою барвника фунгі-флуор, біопсія тонкої кишки.
Атипова мікобактеріальна інфекція (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>)	Лихоманка, гепатоспленомегалія, хронічна діарея. Кількість Т-х ($CD4^+$) < 100 мкл ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> • Панцитопенія. • Посів випорожнень (ріст мікобактерій). • Колоноскопія з біопсією, забарвлення препаратів за Цилем-Нильсеном.
	Лихоманка, хронічна діарея, кров'янисті випорожнення, коліт. Кількість Т-х ($CD4^+$) < 100 мкл ⁻¹	Колоноскопія: виразки слизової, крововиливи, біопсія товстої кишки, гігантські клітини, подібні "оку сови" з цитоплазматичними і ядерними включеннями.

При наявності діареї у ВІЛ-інфікованого при будь-якій кількості Т-х (CD4⁺) спочатку проводиться звичайне дослідження випорожнень на *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., також виключається наявність токсину *C.difficile*, тричі проводиться обстеження на яйця паразитів. Також проводиться ІФА для визначення антитіл у крові до *Giardia lamblia* і калу для ідентифікації антигенів лямблій.

Лямбліоз у ВІЛ-інфікованих.

Збудник лямбліозу – *Giardia lamblia* у ВІЛ-інфікованих спричиняє наявність схуднення, метеоризму, порушення всмоктування, колікоподібний біль, хронічну діарею. Це позаклітинні паразити з джгутиками. У ВІЛ-інфікованих можуть спричинити як гостру, так і хронічну діарею. Клінічні прояви подібні проявам лямбліозу у не ВІЛ-інфікованих.

Методи дослідження для підтвердження діагнозу лямбліозу:

А. Виявлення цист можливо в оформлених випорожненнях, вегетативні форми знайти при збільшенні об'єму випорожнень важко. Цисти виявляються в нативних або зафарбованих розчином Люголя мазках.

Б. Метод ІФА для визначення антитіл до лямблій у сироватці крові.

В. Пряма імунофлюоресценція – можна досліджувати біоптати слизової оболонки дванадцятипалої кишки (після ФЕГДС) і аспірати.

Криптоспорідіоз (Cryptosporidium parvum).

Захворювання виникає на стадії СНІДу при зниженні рівня Т-х (CD4⁺) < 150 мкл⁻¹. У пацієнтів проявляється значною діареєю, відсутністю лихоманки, дегідратацією, схудненням. Криптоспоридії – кокцидії, які паразитують в епітеліальних клітинах переважно тонкого кишечника, в товстому – виявляються в значно меншій мірі.

Криптоспорідіоз, як причина хронічної діареї у ВІЛ-інфікованих, які не лікуються, виявляється у 10-30% хворих. Проявляється гострою діареєю із значним збільшенням об'єму випорожнень або хронічною водянистою діареєю. Дисемінація при криптоспоридіальній інфекції не спостерігається. У частини хворих *Cryptosporidium parvum* може вражати епітелій жовчовивідних шляхів і жовчного міхура з розвитком холангіту і хронічного холециститу, при цьому при проведенні РХПГ виявляється нерівномірне звуження внутрішньо і позапечінкових жовчно-вивідних шляхів, може розвиватися папіліт, звуження печінково-підшлункової ампули з підвищенням тиску і подальшим розширенням загального жовчного протока і протока підшлункової залози.

Методи дослідження для підтвердження діагнозу криптоспорідіозу:

А. Модифіковане забарвлення за Цилем-Нильсеном препаратів, виготовлених з випорожнень (виявляються кислотостійкі ооцисти округлої форми).

Б. Дослідження кала на *Cryptosporidium parvum* методом прямої імунофлюоресценції.

В. Дослідження випорожнень на криптоспоридії методом ІФА.

Мікроспорідіоз.

Виникає у хворих на СНІД при зниженні рівня Т-х (CD4⁺) < 50 мкл⁻¹. Ведучий клінічний синдром – значна діарея, також відмічається схуднення, дегідратація, відсутність лихоманки. Часта причина хронічної діареї у хворих на СНІД (10-30%). Кишечний мікроспорідіоз може спричинити *Enterocytozoon bieneusi* (90%) або *Encephalitozoon intestinalis* (10%). Крім ураження кишечника *Enterocytozoon* може привести до тяжкого перебігу бронхіту, синуситу, тривалої лихоманки. Обидва збудника можуть обумовити розвиток хронічного холангіту з ураженням внутрішньо-печінкових і позапечінкових жовчних шляхів.

Методи дослідження для підтвердження діагнозу мікроспорідіозу:

А. Препарат готують з випорожнень, при забарвленні флюоресцеїновою фарбою калкофлуор виявляються дрібні спори з пояском.

Б. ФЕГДС з біопсією дозволяє за допомогою непрямой імунофлюоресценції виявити

внутрішньоклітинних паразитів.

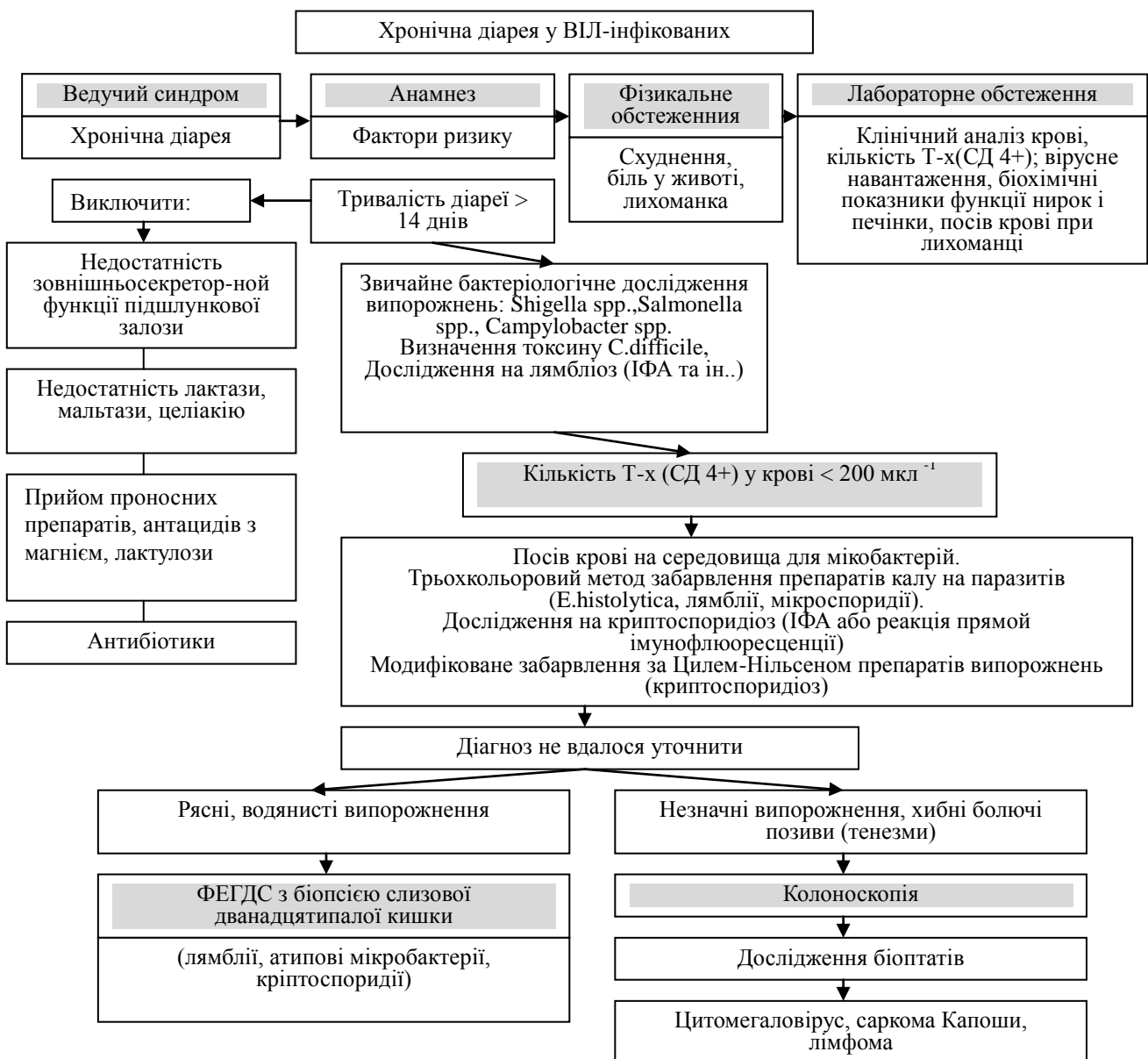
При ефективному проведенні ВААРТ і відновленні кількості Т-х (CD4⁺) клінічні прояви криптоспоридіозу і мікроспоридіозу зникають.

Ураження товстої кишки у ВІЛ-інфікованих цитомегаловірусною інфекцією.

Захворювання проявляється хронічною діареєю з кров'янистими випорожненнями, колітом, лихоманкою, зниженням кількості Т-х (CD4⁺) <100 мкл⁻¹. Цитомегаловірус обумовлює хронічну діарею приблизно у 20% хворих на СНІД. При колоноскопії виявляються типові ознаки цитомегаловірусного коліту з гіперемією слизової оболонки, виразками, кровотечами. Можуть виникати ускладнення: перфорація і обструкція кишки, мегаколон. Часто виникають цитомегаловірусний ентерит і езофагіт. Цитомегаловірусна інфекція також вражає око (ретиніт), найбільш часте ускладнення - ураження ЦНС.

Діагностика цитомегаловірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих.

Основний інформативний метод діагностики – колоноскопія. Встановлюються прояви виразково-геморагічного коліту. Одержують біоптати слизової оболонки товстої кишки. У ядрах і цитоплазмі клітин слизової виявляють включення, які нагадують “совине око”. Діагностичний підхід у ідентифікації інфекцій, які спричиняють хронічну діарею у ВІЛ-інфікованих, наведений на мал.3.



Мал.3. Діагностичний підхід у ідентифікації інфекцій, які спричиняють хронічну діарею у ВІЛ-інфікованих.

Саркома Капоши

Пухлина спричиняється герпесвірусом людини типу 8. Цей вірус також має назву вірус, асоційований з саркомою Капоши. При цьому на тлі ВІЛ-інфекції виникає ангіопроліферація. Більшість пацієнтів з саркомою Капоши гомосексуалісти. Саркома Капоши розташовується на кінцівках, тулубі або обличчі, має рожевий, червоний або ліловий відтінок, безболісна. Ураження шкіри при саркомі Капоши завжди обов'язкове. **Крім шкіри, саркома Капоши вражає шлунково-кишковий тракт, лімфатичні вузли, легені, ротову порожнину.**

Саркома Капоши, зазвичай, у шлунково-кишковому тракті клінічно себе не проявляє, але інструментальні методи допомагають її виявити приблизно у кожного другого хворого на СНІД. Легені саркомою Капоши вражаються не у всіх, вже у термінальній стадії СНІДу. Основна скарга хворих при розвитку саркоми Капоши легень – задишка, поступово прогресує легенева недостатність. На рентгенограмах виявляються інфільтрати у легенях, збільшення медіастінальних лімфовузлів, плевральний екссудат.

Частота розвитку саркоми Капоши збільшується із зменшенням кількості Т-х (CD4⁺) у крові. Проведення ВААРТ дещо зменшила кількість хворих з цими пухлинами. Якщо з початку розвитку саркоми Капоши ВААРТ дає частковий ефект, то у подальшому при ураженні пухлиною легенів також застосовується хіміотерапія.

Підтвердженням саркоми Капоши є біопсія шкіри з імуногістохімічним дослідженням, виявляється ангіопроліферація і веретеноподібні клітини, на яких експресуються антигени CD31 і CD34, реакція гібридизації допомагає виявити в ендотеліальних клітинах судин герпесвірус людини типу 8.

Диференційна діагностика захворювань з ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих з наявністю основної скарги – тривалого головного болю

Чим більше ступінь порушення імунітету у ВІЛ-інфікованого, тим більше кількість опортуністичних інфекцій може вражати ЦНС з наявністю основної скарги – головного довготривалого болю. **Значно менший ризик розвитку опортуністичних інфекцій існує при кількості Т-х(CD4⁺) 200 мкл-1 і по мірі зменшення Т-х (CD4⁺) значно росте кількість опортуністичних інфекцій, пухлин, інших процесів з ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих.** У пацієнтів з кількістю Т-х (CD4⁺) >200 мкл-1 спочатку виключають як причини головного болю синусит, головний біль напруги, мігрень, первинні і метастатичні пухлини головного мозку, менінгіт, субарахноїдальний крововилив. При кількості Т-х (CD4⁺) < 200 мкл-1 значно підвищується ризик розвитку опортуністичних інфекцій. При обстеженні враховують і оцінюють симптоми, які свідчать про ураження ЦНС, якому процесу вони більш притаманні: дифузному ураженню ЦНС з клінічними проявами подібними до менінгоенцефаліту, або об'ємному утворенню. Для уточнення морфологічних змін у ЦНС застосовується КТ і МРТ. При проведенні диференційної діагностики захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих можна всі патологічні стани розподілити на 2 групи: *які мають перебіг з симптомами менінгоенцефаліту і захворювання, які мають симптоми об'ємного утворення.*

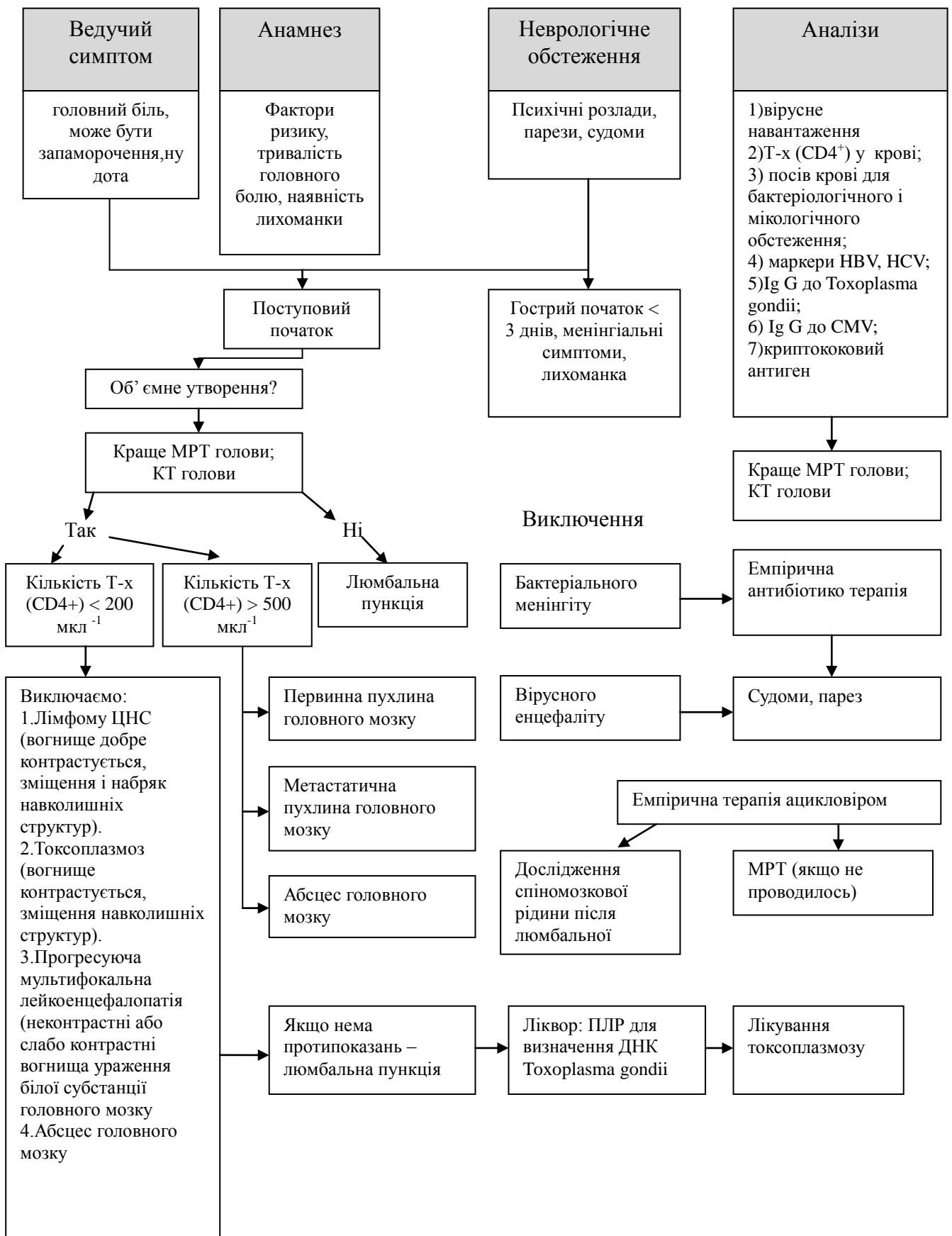
1. Захворювання з симптомами менінгоенцефаліту:

- а) туберкульозний менінгіт;
- б) криптококовий менінгіт;
- в) ВІЛ-дементний синдром;
- г) цитомегавірусний вентрикулоенцефаліт;
- д) нейросифіліс.

2. Захворювання з симптомами об'ємного утворення:

- а) первинна лімфома ЦНС;
- б) токсоплазмоз;
- в) прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія;
- г) криптококома, туберкулома, інфекція *Aspergillus spp.*, *Nocardia spp.*

Диференційна діагностика захворювань з ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих представлена на мал.4.

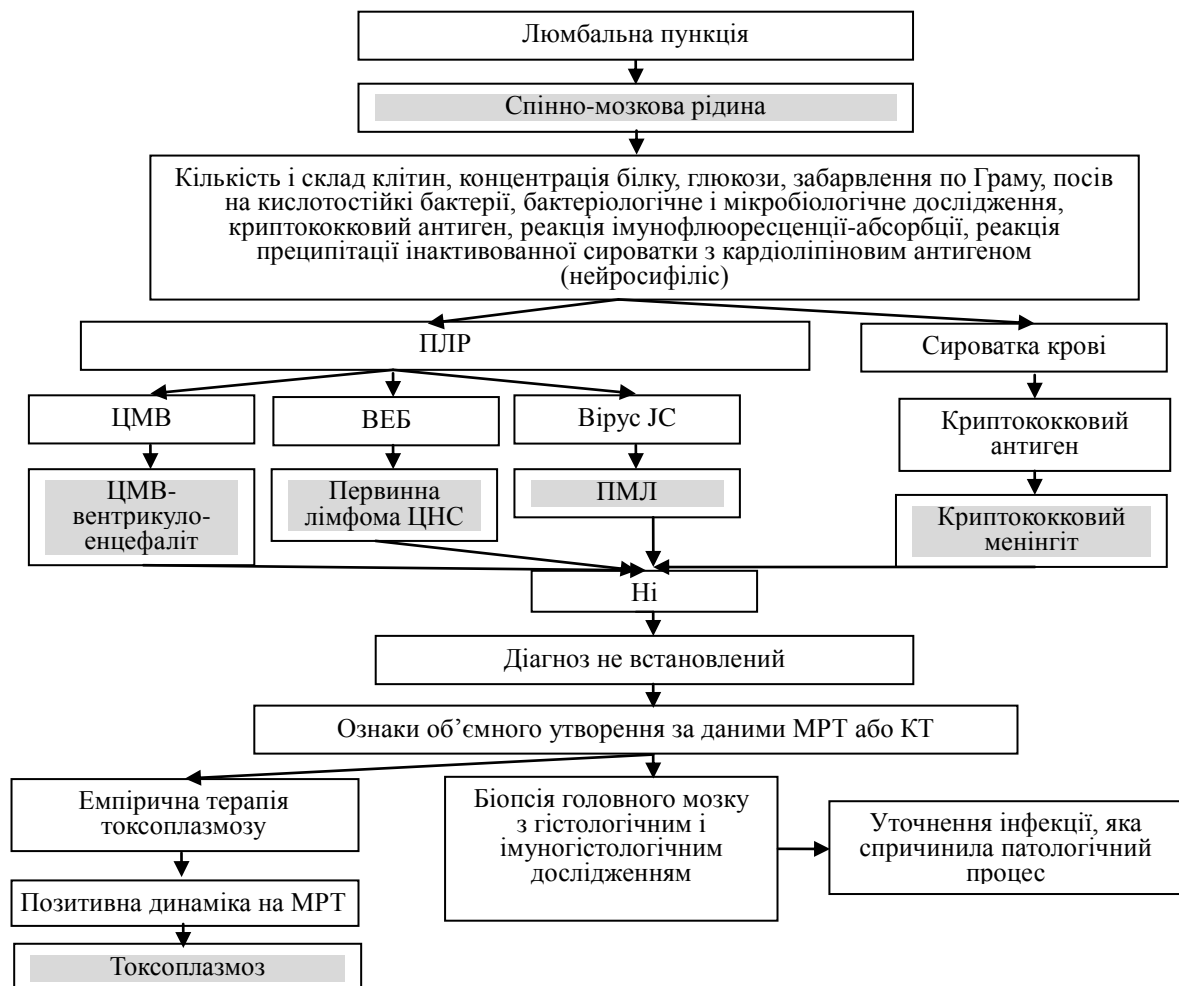


Мал.4 Диференційна діагностика захворювань з ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих.

Із зниженням кількості Т-х ($CD4^+$) підвищується ризик опортуністичних інфекцій, особливо при зниженні рівня Т-х ($CD4^+$) < 200 мкл⁻¹. Криптококова інфекція найбільш часто з опортуністичних інфекцій спричиняє менінгоенцефаліт. Рідше причинами бувають: туберкульозна інфекція, ЦМВ, нейросифіліс. Серед об'ємних утворень у ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих частіше інших зустрічається токсоплазмоз (особливо, коли не проводилась профілактика ТМП/СМК, рідше об'ємні процеси виникають при первинній лімфомі ЦНС і прогресуючій мультифокальній лейкоенцефалопатії).

Однак при кількості Т-х ($CD4^+$) >500 мкл⁻¹ у ВІЛ-інфікованих найбільш вірогідні об'ємні утворення у ЦНС головного мозку, а також метастатичні пухлини, які спостерігаються у не інфікованих ВІЛ. Гострий бактеріальний менінгіт і герпетичний енцефаліт мають характерний гострий початок: лихоманку, менінгіальні симптоми більше 3 днів, при енцефаліті можуть спостерігатись судоми або парез. Туберкульозний менінгіт має поступовий розвиток клінічних проявів, ураховуються анамнез і данні обстеження на туберкульозну інфекцію.

Якщо при проведенні МРТ (більш чутливий метод) або КТ голови об'ємне утворення у мозку не знайдено, то діагнози первинної лімфоми ЦНС ПМЛ і токсоплазмоза менш ймовірні. При цьому необхідно виключити інші інфекції, які можуть спричинити менінгіт (криптококоз, нейросифіліс, ЦМВ). Результати дослідження спинно-мозкової рідини допомагають у диференційній діагностиці опортуністичних інфекцій з ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих. Дослідження спинно-мозкової рідини після люмбальної пункції у ВІЛ-інфікованих наведені на мал.5.



Мал.5 Дослідження спинно-мозкової рідини після люмбальної пункції при опортуністичних інфекціях з ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих.

Туберкульозний менінгіт

Можливі психічні розлади, ураження черепно-мозкових нервів. Кількість Т-х (CD4⁺) у крові може бути нормальним або зниженим. При проведенні МРТ: контрастуються мозкові оболонки, вогнищеві зміни виявляються не завжди. Інформативні лабораторні методи при туберкульозному менінгіті – *забарвлення мазків з спинно-мозкової рідини за Цилям-Нильсеном, посів цієї рідини на середовища для мікобактерій.*

Криптококовий менінгіт

Захворювання часто має в'ялий перебіг, симптоми менінгізму у більшості пацієнтів відсутні (ригідність потиличних м'язів не визначається), також у більшості ВІЛ-інфікованих хворих з криптококовим менінгітом при фізикальному обстеженні відсутні психічні розлади, вогнищева неврологічна симптоматика, світлобоязнь, взагалі симптоми ураження ЦНС можуть бути зовсім відсутніми. Це можна пояснити пригніченням запальної реакції при зниженні імунної відповіді.

Криптококоз – найбільш часта причина менінгоенцефаліта у інфікованих ВІЛ. Збудник – інкапсульований грибок, який проникає у організм людини. У ВІЛ-інфікованих він знаходить добрі умови для розмноження, після дисемінації може потрапляти у ЦНС. **Найбільш цій інфекції підвержені ВІЛ-інфіковані, у яких кількість Т-х (CD4⁺) у крові менше < 100 мкл -1.** Може бути субклінічний перебіг криптококового менінгіту і хворі скаржаться на нездужання, при цьому виявляється лише лихоманка. При більш яскравій клінічній картині виявляється головний біль, сплутаність свідомості (це частіше всього можна пояснити підвищенням внутрішньочерепного тиску). Також частим симптомом при більш вираженій клініці є лихоманка. Тривалість криптококового менінгіту складає у середньому 2-4 тижні, летальність складає у середньому приблизно 10%. Легені одночасно з проявами менінгіту вражаються тільки у кожного 5 або 6 хворого.

Лабораторне дослідження при криптококовому менінгіті:

А. *Кровь*: необхідно провести визначення криптококового антигену у сироватці крові. Якщо цей антиген у крові не виявляють, то діагноз криптококового менінгіту мало імовірний.

Б. *Люмбальна пункція*: виконується обов'язково, незалежно від результатів тесту на криптококовий антиген у сироватці крові. Якщо тест визначення криптококового антигену у сироватці позитивний, то необхідно підтвердити цей тест дослідженням криптококового антигену у спинно-мозковій рідині. Якщо результат тесту на криптококовий антиген у крові негативний, то ціль проведення люмбальної пункції – виключення інших захворювань і визначення тиску спинномозкової рідини (у більшості хворих при цій патології він підвищений). Доцільно також у спинно-мозковій рідині визначати криптококовий антиген та виконати посів на грибові середовища. Виділення криптокока у культурі після посіву спинно-мозкової рідини підтверджує діагноз. При забарвленні по Граму можна виявити інкапсульовані криптококи.

В. МРТ (бажано) або КТ. Якщо проведення одного з цих досліджень виявляє об'ємне утворення, то необхідно виключити супутні первинну лімфому ЦНС і токсоплазмоз, значно рідше об'ємним процесом може бути криптококома.

МРТ – найбільш чутливий метод діагностики об'ємних утворень у ЦНС і дозволяє імовірно виключити всі об'ємні процеси у ЦНС, в тому разі у ВІЛ-інфікованих.

Лікування криптококового менінгіту:

Препарат вибору – амфотеріцин, також рекомендують схему амфотеріцина з флуцитозином. Якщо після курсу амфотеріцину динаміка відбувається позитивна, у частини хворих можна перейти на лікування флуконазолом у дозі 400 мг/на добу на протязі 8-10 тижнів. Критерієм ефективності проведеної терапії є стерильність посіву

спинно-мозкової рідини. Для поліпшення імунного статусу призначається ВААРТ. **Якщо у результаті ВААРТ вдається підняти кількість Т-х (CD4⁺) більше 100 мкл -1, ця тенденція зберігається більше 6 місяців, вірусна загрузка нульова, результат посіва спинно-мозкової рідини негативний – ризик розвитку криптококової інфекції низький – 1,5% за рік.**

ВІЛ-дементний синдром (ВІЛ-енцефалопатія)

Виникає як наслідок ураження макрофагів у ЦНС, які розташовані периваскулярно, також ВІЛ інфікує астроцити, посилює апоптоз нейронів. Ведуча скарга у хворих – погіршення пам'яті. При фізикальному обстеженні приблизно у половини пацієнтів виявляється порушення ходи, у третини – здібності сприйняти і аналізувати інформацію. Значно рідше визначаються порушення в емоційній сфері і у поведінці, дуже рідко виявляються судоми і вогнищеві симптоми. У хворих поступово прогресують рухові порушення. Перебіг захворювання, зазвичай, хронічний (16-18 тижнів до моменту звернення пацієнта).

ВААРТ знижує приблизно у половину кількість ВІЛ-інфікованих з ВІЛ-дементним синдромом, але приблизно у 10% клінічні прояви наблюдаються. З віком кількість пацієнтів з цією патологією зростає.

ВІЛ-енцефалопатія – це прояви пізньої стадії ВІЛ-інфекції. При цьому кількість Т-х (CD4⁺) менше <200 мкл-1.

Дослідження спинно-мозкової рідини: дозволяє виключити опортуністичні інфекції з ураженням ЦНС, якщо виключення інших причин проведено, то можна припустити можливість наявності ВІЛ-дементного синдрому (ВІЛ-енцефалопатії). У спинно-мозковій рідині визначається РНК ВІЛ, незначне підвищення рівня білка і плейоцитоз.

МРТ – виявляються неконтрастні вогнища атрофії у базальних ядрах головного мозку і білій субстанції.

Лабораторні дослідження і інструментальні (МРТ і КТ) не дають змоги з високою імовірністю верифікувати ВІЛ-дементний синдром. Цей діагноз встановлюється методом виключення опортуністичних інфекцій і злоякісних пухлин.

Цитомегаловірусний енцефаліт

Захворювання виникає при реактивації ЦМВ зазвичай при зниженні Т-х (CD4⁺) менше 50 мкл -1, хворі звертаються зі скаргами на головний біль. У анамнезі звертають на себе увагу психічні розлади (сплутаність свідомості, постійна сонливість), вогнищева неврологічна симптоматика. Може вражатися периферична нервова система (мієліт, полірадікуломієліт). ЦМВ- енцефаліт розвивається у ВІЛ-інфікованих у 1-2%. Розвитку ЦМВ- енцефаліта передують ураження шлунково-кишкового тракту, легенів, сітківки. Вентрикуліт супроводжується симптомами ураження черепних нервів. Давність захворювання до моменту звертання пацієнта до лікаря складає у середньому 3,5 тижні, а тривалість життя 8-9 тижнів).

Дослідження спинно-мозкової рідини: метод вибору діагностики CMV інфекцій – проведення ПЦР.

МРТ: зміни при ЦМВ енцефаліті можуть бути відсутніми. У частини хворих спостерігаються розширення шлуночків мозку, ураження перивентрикулярної тканини, атрофії мозкової тканини. При ЦМВ-інфекції чутливість МРТ не досить висока.

Хворі з ЦМВ енцефалітом проходять ВААРТ, яка має певний результат, інші препарати недостатньо ефективні.

Нейросифіліс

Нейросифіліс у ВІЛ-інфікованих розвивається рідко (не більше 1%), але сполучення ВІЛ-інфекції і сифіліса досить часте. У ВІЛ-інфікованих необхідно виключити сифіліс і, навпаки, у хворих на сифіліс – ВІЛ-інфекцію.

Первинний сифіліс: на ділянці проникнення *Treponema pallidum* утворюється твердий шанкр – плотна папула, яка вкривається виразкою, вона безболісна, визначається симптом козирка – натиснення при пальпації шанкра його країв завдяки ущільненій основі. Твердий шанкр утворюється через 2-3 тижні після статевого контакту. Після проникнення збудника у лімфатичні вузли і селезінку починається друга стадія *вторинного сифілісу*. Розвивається через декілька тижнів або місяць після рубцювання первинного шанкру. *Особливістю є те, що у ВІЛ-інфікованих розвиток вторинного сифілісу йде значно швидше, тому клінічні ознаки вторинного сифілісу визначаються одночасно з первинною стадією (тобто твердий шанкр ще може бути у наявності).*

Основними клінічними проявами у вторинній стадії є макульозна або макуло-папульозна висипка, яка часто локалізується на підшвах і долонях, може бути лімфаденопатія, міалгія.

Латентний сифіліс – може без лікування не прогресувати приблизно у 60-65% хворих.

Пізній (третинний) сифіліс виникає приблизно у однієї третини недолікованих хворих. У термін від 4 до 6 років в цій стадії утворюються гума, які є гранульованими. Вражаються ЦНС, очі, шкіра, аорта, коронарні судини. При ураженні аорти розвивається недостатність аортального клапану. *Особливістю клінічного перебігу у ВІЛ-інфікованих у сполученні з сифілісом є значне скорочення терміну формування гум у третинному періоді (від 4-6 років, як у ВІЛ-інфікованих, до кількох місяців).*

Нейросифіліс приблизно виникає у 1% ВІЛ-інфікованих і характеризується ушкодженням кровоносних судин у ЦНС (менінговаскулярний сифіліс), розвитком сифілітичного менінгіту, утворенням гум.

Діагностика: при первинному сифілісі *Treponema pallidum* виявляється у темному полі зору при мікроскопії матеріалу, взятого з дна твердого шанкру.

Вторинний сифіліс: виконується реакція Вассермана – преципітації плазми з кардіоліпіновим антигеном: Rapid Plasma Reagin (RPR). Ця реакція досить чутлива при вторинному сифілісі, але має невисоку специфічність. Обов'язковим є підтвердження позитивної реакції RPR реакцією імунофлюоресценції – абсорбції (FTA- ABS), чутливість FTA- ABS абсолютна (100%).

Третинний сифіліс: проводиться RPR, підтверджується FTA- ABS.

Нейросифіліс – не у всіх хворих в анамнезі є дані про сифіліс. Можливі випадки, коли сифілітична інфекція лікувалася, але неефективно. Реакція преципітації і активованої сироватки з кардіоліпіновим антигеном (VDRL) при цьому зберігає високі або середні титри без динаміки зниження не менш як у 3-4 рази.

Люмбальна пункція доцільна усім хворим зі сполученням ВІЛ-інфекції і сифілісу, також коли зберігається неврологічна симптоматика, є лабораторне підтвердження, що є персистенція інфекцій, при стійких клінічних проявах сифілітичної інфекції. Кількість Т-х (CD4⁺) у крові при нейросифілісі коливається (25-800 мкл -1). **При встановленні у ВІЛ-інфікованих нейросифілісу необхідно урахувати: позитивність реакцій VDRL і FTA- ABS, плейоцитоз у спинно-мозковій рідині > 20 мкл -1.**

Первинна лімфома ЦНС

Виникає у 2-5% ВІЛ-інфікованих, розвиток імовірно пов'язаний з активацією ВЕБ на фоні зниження кількості Т-х (CD4⁺) менше 50 мкл -1. Об'ємне утворення у ЦНС, приблизно у половини хворих – це одиночне утворення, а у другої половини –

множинне. Від початку розвитку первинної лімфи до її виявлення у середньому проходить 1,8-2 місяця, якщо пацієнта не лікувати зовсім, то від виявлення до летального кінця залишиться приблизно 4 тижні, при цьому як причина смерті у багатьох випадках виступає опортуністична інфекція на тлі первинної лімфоми ЦНС. Ця пухлина не виходить за межі ЦНС.

Скарги: може бути головний біль, проливний піт, лихоманка, схуднення. *В анамнезі:* треба ураховувати фактори ризику ВІЛ- інфекції, термін розвитку симптомів лімфоми (1,8-2 місяці). *При фізичному обстеженні:* схуднення більше 10% від маси тіла, приблизно у половини хворих виявляється психічні розлади і неврологічна симптоматика, у кожного 4 пацієнта виникають судоми.

Лабораторне обстеження: враховуючи високу імовірність ролі ВЕБ у патогенезі лімфоми, виконується виявлення ВЕБ у спинно-мозковій рідині за допомогою ПЛР.

Інструментальні методи. (МРТ і КТ):

У подавляючої кількості хворих лімфома при застосуванні цих методів добре контрастується. При виявленні об'ємного утворення проводять диференційну діагностику між первинною лімфомою мозоку і токсоплазмозом. Первинна лімфома мозоку при проведенні томографії із ^{201}Tl дуже добре накопичує ізотоп та утримує його (на відміну від вогнищ при токсоплазмозі).

Якщо у ЦНС виявлено на МРТ або КТ об'ємне утворення, яке швидко накопичує ізотоп ^{201}Tl , а при проведенні ПЛР із спинно-мозковою рідиною виявлений ген ВЕБ, то в біопсії утворення об'ємного характеру немає необхідності. Біопсію утворення у ЦНС проводять при негативному результаті ПЛР із спинно-мозковою рідиною на ВЕБ.

У лікуванні первинної лімфоми ЦНС застосовуються ВААРТ, хіміотерапія, променева терапія, глюкокортикоїди. Більшість хворих не переживають 2-річну межу.

Токсоплазмоз

Приблизно від 15 до 30% населення інфіковано *Toxoplasma gondii*, але збудник знаходиться у латентному стані в підслизовій оболонці кишечника. При цьому у сироватці крові хворого виявляється низький титр антитіл до збудника. При виникненні церебрального токсоплазмозу виявляється активація латентної інфекції і титри антитіл до *Toxoplasma gondii* підвищуються з низьких до середніх, а потім і до високих. Рівень Т-х (CD4^+), при якому розвивається токсоплазмоз ЦНС, складає менше 100 мкл $^{-1}$.

Якщо проводиться профілактика токсоплазмозу ТМП / СМК, імовірність його розвитку значно скорочується. Якщо у ВІЛ-інфікованих профілактика токсоплазмозу не проводиться, то при наявності персистування збудника з позитивними результатами серологічного дослідження на *Toxoplasma gondii* і зниженні рівня Т-х (CD4^+) менше 100 мкл $^{-1}$, церебральний токсоплазмоз виникає приблизно у кожного третього хворого. При ураженні токсоплазмозом ЦНС одночасно можуть розвиватися інші опортуністичні інфекції.

Скарги: головний біль, судоми, лихоманка. *Фізичне обстеження:* серед клінічних проявів основне місце займають психічні розлади, може бути вогнищева неврологічна симптоматика (парези, порушення ходи).

При токсоплазмозі ригідність м'язів потилиці (менінгізм) не визначається. Якщо у сироватці крові не виявляються антитіла до *Toxoplasma gondii*, то імовірність церебрального токсоплазмозу дуже мала.

Лабораторне обстеження: визначаються серологічними методами IqG і IqM до *Toxoplasma gondii*. Так, як при церебральному токсоплазмозі відбувається реактивація латентної інфекції, то практично у всіх пацієнтів визначаються IqG, IqM присутні у сировотці рідше (значне давніше інфікування у популяції).

Дослідження спинно-мозкової рідини: проводиться виявлення токсоплазменних IqG, IqM практично не визначається. Також проводиться ПЛР на токсоплазмоз із

спинно-мозковою рідиною.

Інструментальні дослідження (МРТ) – основний метод вибору у діагностиці токсоплазмозу. Більш чутливий і інформативний у порів'янні з КТ. Метод дозволяє виявити множинні вогнища з кільцеподібною тінню навколо, у значній кількості хворих численні вогнища, одиночні - у 12 - 14% ВІЛ-інфікованих з церебральним токсоплазмозом. У більшості хворих вогнища розташовані у півкулях головного мозку, можуть бути у корі, таламусі, базальних ядрах. Буває важко провести диференційну діагностику між церебральним токсоплазмозом (одиначне вогнище ураження) і первинною лімфомою мозку. Допомогає переведення томографії з 201 ТЛ, цей ізотоп швидко накопичується у пухлині, а у вогнищі токсоплазмозу (одиначне ураження) ізотоп накопичується слабо.

Біопсія мозку: має обмежене використання із-за недостатньої чутливості. Стандартне забарвлення препаратів – гематоксилином і еозином, більш чутлива методика імунопероксидазний метод. Біопсію виконують при атипових випадках при відсутності ефекту від терапії, негативних результатах серологічного дослідження.

Лікування токсоплазмозу: емпіричну терапію призначають ВІЛ-інфікованим, які не одержували профілактичної терапії при наявності множинних вогнищ ураження у головному мозку і позитивних результатах серологічного дослідження. Лікування проводиться піриметаміном з сульфадіазіном або піриметаміном з кліндаміцином на протязі 6 тижнів. Клінічне поліпшення відбувається у значній кількості хворих через 2 тижні, а позитивна рентгенологічна динаміка через 3 тижні. Для підвищення ефекту лікування також призначається фолієва кислота. Початкова терапія (індукційна) проводиться більшими дозами, потім через 2-3 тижні при позитивній динаміці (клінічній і рентгенологічній) призначається супресивна терапія меншими дозами. Якщо при проведенні ВААРТ вдасться досягти рівня Т-х (CD4⁺), більше 200 мкл -1 і він зберігається довше 6 місяців, то супресивну терапію можна припинити, якщо на контрольній МРТ голови немає об'ємних утворень. Глюкокортикоїди призначаються при явищах набряку головного мозку.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Захворювання спричиняється вірусами JC, антитіла до якого виявляються у 80-90% популяції, має латентний безсимптомний перебіг у ВІЛ-неінфікованих. На тлі імуносупресій вірус JC, який знаходиться у латентному стані в ретикулоендотеліальній системі активується, потрапляє у ЦНС, де розмножується. Відбувається ураження клітин, які синтезують мієлін, і олігодендроглії з утворенням у білій субстанції головного мозку поодиноких або множинних вогнищ ураження.

Прояви хвороби: порушення ходи, розвиток деменції з вогнищевими неврологічними симптомами, порушення зору, психічні розлади. Фізикальне обстеження: виявляються порушення ходи, мови, парез нижніх кінцівок, погіршення зору, ураження черепних нервів.

Приблизно у чверті ВІЛ-інфікованих з ПМЛ Т-х (CD4⁺), більше 200 мкл -1, у ¾ хворих з ВІЛ Т-х (CD4⁺) від 80 до 105 мкл -1, ПМЛ виникає приблизно у 2-5% хворих СНІДом.

Спинно-мозкова рідина: проведення ПЦР для виявлення віруса JC, на МРТ і КТ - характерні ураження у білій субстанції зниженої щільності з фестончатими межами. МРТ у діагностиці більш інформативна ніж КТ.

Лікування: прогноз ПМЛ не сприятливий, ВААРТ продовжує термін життя у цієї категорії ВІЛ-інфікованих. Клінічні прояви, рентгенологічні ознаки та лабораторні методи діагностики найбільш частих нейроінфекцій у хворих на СНІД наведені у таблиці 6.

Таблиця 6. Клінічні прояви, рентгенологічні ознаки та лабораторні методи діагностики найбільш частих нейроінфекцій у хворих на СНІД.

	Захворювання	Клінічні прояви і кількість CD4 ⁺ у крові	Рентгенологічні ознаки	Лабораторні методи обстеження
1	2	3	4	5
Без симптомів об'ємного утворення	Туберкульозний менінгіт	Психічні розлади, ураження черепних нервів, кількість Т-х (CD4 ⁺) коливається у широких межах	МРТ: контрастуються мозкові оболонки вогнищеві зміни можуть виявлятися, але не обов'язково	Забарвлення за Цилем-Нильсеном, посів спинно-мозкової рідини на мікобактерії
	Кріптококовий менінгіт	Головний біль, психічні розлади, вогнищева неврологічна симптоматика; Т-х (CD4 ⁺) менше 100 мкл -1	Іноді об'ємне утворення - криптококома	Дослідження сироватки крові на криптококовий антиген; спинно-мозкової рідини на криптококовий антиген, посів СМР на грибові середовища
	ВІЛ-дементний синдром	Деменція, тремор, атаксія, Т-х (CD4 ⁺) менше 100 мкл -1	МРТ; атрофічні вогнища і обвапнування у білій субстанції, базальних ядрах	Діагноз встановлюється шляхом виключення інших захворювань
	Цитомегавірусний енцефаліт	Головний біль, вогнищеві неврологічні ураження, психічні розлади	МРТ: зміни можуть бути відсутніми; у частини хворих виявляються розширення шлуночків мозку, ураження перивентрикулярної тканини	СМР: дослідження ЦМВ за допомогою ПЦР
	Нейросифіліс	Деменція, асептичний менінгіт, інсульт Т-х (CD4 ⁺) коливається у широких межах	Інсульт, іноді ознаки об'ємного утворення	Сироватка: RPR і FTA- ABS; СМР : проведення VDRL
З симптомами об'ємного утворення	Первинна лімфома ЦНС	Головний біль, психічні розлади, вогнищева неврологічна симптоматика; кількість Т-х (CD4 ⁺) менше 50 мкл -1.	МРТ або КТ : вогнища поодинокі або множинні з неравномірним накопиченням контрасту	СМР: виявлення за допомогою ПЦР ВЕБ; біопсія при негативному результаті і відсутності характерних ознак лімфоми
	Токсоплазмоз	Головний біль, психічні розлади,	МРТ: у більшості випадків множинні	Сироватка крові: IqG к

		вогнищева неврологічні ураження; Т-х (CD4 ⁺) менше 100 мкл -1	вогнища з кільцеподібною тінню	Toxoplasma gondii
	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	Головний біль, психічні розлади, вогнищева неврологічна симптоматика; кількість Т-х (CD4 ⁺) менше 100 мкл -1, однак Т-х (CD4 ⁺) у частини хворих більше 200 мкл -1	МРТ: поодинокі або множинні вогнища (асиметричні неконтрастувемі) у білій субстанції, набряку і зміщення оточуючих структур нема	СМР: дослідження за допомогою ПЦР вірусу ІС, при негативному результаті - біопсія мозку

ВІЛ-інфекція у дітей

Перебіг ВІЛ-інфекції у дітей може бути варіабельним. При перинатальному шляху інфікування ВІЛ приблизно у кожній п'ятій дитині інфекція швидко прогресує вже на першому році життя. СНІД виникає на 1-2 році і обумовлює смерть дітей. Приблизно у 4/5 всіх дітей, які мають перинатальний шлях ураження, клінічні прояви СНІДу не виникають в ранньому шкільному та підлітковому віці.

Для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції у дітей враховуються термін інфікування: внутрішньоутробний (ранній), у пологах або після (пізній); стадію інфекції, вірусне навантаження, кількість Т-х (CD4⁺) у матері, коли вона була вагітною. Прогностичне значення мають вірусне навантаження у дитини, кількість Т-х (CD4⁺) у нього. Важливим у прогнозі швидкого прогресування захворювання у дітей є кількість копій РНК ВІЛ після 1 місяця життя і в динаміці до 1 року і далі.

Доказом раннього (внутрішньоутробного) інфікування є позитивний результат на ВІЛ за допомогою ПЛР у перші 48 годин життя після народження. Доказом пізнього інфікування є позитивні результати тестування у віці більше 7 днів після народження.

Класифікація ВІЛ-інфекції у дітей

Використовується класифікація ВІЛ-інфекції у дітей молодше 13 років (СДС, 1994 р.) Згідно цієї класифікації, дитина одержує класифікаційний код з указанням буквою – клінічної категорії, цифрою – ступеню імуносупресії.

Клінічні категорії. Категорія N. Симптоми відсутні або є один симптом з категорії А.

Категорія А. Слабо виражена клінічна симптоматика – діти з 2 або більше нижчепереліченими станами:

1) лімфаденопатія (збільшення лімфатичних вузлів більше 0,5 см у 2 групах або білатерально у 1-й групі;

2) гепатомегалія;

3) спленомегалія;

4) дерматит;

5) паротит;

6) повторні або рецидивуючі респіраторні інфекції, синусити, середній отит.

Категорія В. Помірна клінічна симптоматика – діти мають симптоми, які свідчать про ВІЛ-інфекцію:

1) анемію (менш 80 г/л), нейropенію (менш 1000 у 1 мкл крові), тромбоцитопенію (менш 100000 у 1 мкл крові) на протязі 30 днів;

2) бактеріальний менінгіт, пневмонія, сепсис (один епізод);

3) кандидоз, який персистує більш 2 місяців (у дітей молодших 6 міс.);

4) кардіоміопатію;

5) бронхіт, пневмонію, езофагіт, спричинені Herpes simplex і які виникли у віці менш 1 міс.;

6) стоматит, спричинений вірусом Herpes simplex (більш 2 разів на протязі 1 року);

7) цитомегаловірусну інфекцію яка виникла у віці менше 1 міс.;

8) лихоманку тривалістю більше 1 міс.;

9) дисеміновану форму вітряної віспи;

10) токсоплазмоз, що виник у віці менше 1 міс.;

11) нефропатію;

12) herpes zoster (2 і більше епізодів або 2 і більше ділянки ураження);

13) лімфоїдну інтерстиціальну пневмонію або легеневу лімфоїдну гіперплазію (ЛПІ/ЛЛГ).

Категорія С. Симптоми СНІДу (виключаючи ЛПП/ЛЛГ):

1) бактеріальні інфекції, множинні або рецидивуючі, не менш 2 разів за 2 річний період, ідентифіковані гемокультурою, у вигляді септицемії, менінгіту, пневмонії, остеомієліту, абсцесів різних органів і порожнин (виключаючи отит, поверхневий слизисто-шкіряний абсцес, інфекцію, обумовлену катетером у центральній вені);

2) кандидозний езофагіт або легеневий кандидоз бронхів, трахеї, легенів);

3) кокцидіодоз дисемінований;

4) позалегеновий криптококоз;

5) криптоспоридіоз або ізоспороз з діареєю більше 1 міс.;

6) цитомегаловірусна хвороба у дитини старше 1 міс., виключаючи ізольовані ураження печінки, або лімфатичних вузлів;

7) енцефалопатія – наявність прогресуючих симптомів більше 2 міс. при відсутності інших захворювань, крім ВІЛ-інфекції:

а) затримка розвитку головного мозку або набута мікроцефалія, атрофія головного мозку, підтверджена МРТ або КТ у дитини старше 2 років, порушення інтелекту, підтвержене нерофізіологічними тестами;

б) набуті моторні порушення (2 або більше), парез, патологічні рефлекси, атаксія або порушення ходи;

8) Herpes simplex вірусна інфекція з шкірянослизовими виразками, персистуюча більше 1 міс., бронхіт, пневмонія або езофагіт у дитини старше 1 міс.;

9) дисемінований гістоплазмоз;

10) саркома Капоши;

11) первинна лімфома мозку;

12) лімфома Беркітта;

13) лімфома В-клітинн;

14) туберкульоз дисемінований або позалегеновий;

15) мікобактеріоз дисемінований атипичний з ураженням кількох органів;

16) комплекс Mycobacterium avium або мікобактеріоз Канзасі дисемінований;

17) пневмоцистна пневмонія;

18) прогресуюча лейкоенцефалопатія;

19) сальмонельозна септицемія рецидивуюча;

20) токсоплазмоз головного мозку у дитини старше 1 міс.;

21) синдром виснаження (вастінг-синдром) при відсутності захворювань, східних з ВІЛ-інфекцією, яка б пояснювала слідувачі симптоми:

а) стійку втрату маси тіла більш 10% від належної;

б) хронічну діарею (2-кратний і більше рідкий стул на протязі 30 днів);

в) документовану лихоманку (більш 30 днів), інтермітуючу або постійну.

Дитина, яка народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю, якщо інфекційний статус ще не уточнений, перед класифікаційним кодом має префікс *E*.

Існує класифікація імуносупресії при ВІЛ-інфекції у дітей, молодших 13 років (табл.7).

Таблиця 7. Класифікація імуносупресії при ВІЛ-інфекції у дітей, які молодші 13 років

Імунологічні критерії (CD4 ⁺ -Тл)	Вік					
	До 12 міс.		1 рік – 5 років		6 – 12 років	
	Абс.кількість в 1 мкл крові	%	Абс.кількість в 1 мкл крові	%	Абс.кількість в 1 мкл крові	%
Нема імуносупресії	Більш 1500	Більш 25	Більш 1000	Більш 25	Більш 500	Більш 25
Помірна імуносупресія	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Важка імуносупресія	Менш 750	Менш 15	Менш 500	Менш 15	Менш 200	Менш 15

Відповідно до класифікації СДС (1994 р.), якщо дитина одержала класифікаційний код, то він не може бути замінений на менш тяжкий, при умовах поліпшення клінічного стану і імунологічних показників після ВААРТ. Класифікація СДС допомагає в становленні показань до ВААРТ і визначає показання до профілактики опортуністичних інфекцій. Залежність клінічних категорій від імунного статусу наведена у табл.8.

Таблиця 8. Залежність клінічних категорій від імунного статусу

Імунологічні критерії	Клінічні категорії			
	N (без симптомів)	A (слабо виражені симптоми)	B (помірні клінічні симптоми)	C (симптоми СНІДу)
Без імуносупресії	N 1	A1	B1	C1
Помірна імуносупресія	N 2	A2	B2	C2
Важка імуносупресія	N3	A3	B3	C3

У дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією значно частіше виявляється стадія А1. Найбільш поширеними проявами на початку хвороби у дітей є часті ОРВІ, гіпотрофія, анемія, затримка психомоторного розвитку, алергічний дерматит. Пізніше, у віці 1-2 років розвивається гепато-, спленомегалія, персистуюча генералізована лімфаденопатія, тромбоцитопенія, орофарингіальний кандидоз. Однією з шкірних проявів ВІЛ-інфекції є *себорейний дерматит* з локалізацією на щоках та крилах носа.

При ВІЛ-інфекції існують деякі спільні імунопатологічні механізми ВІЛ-інфекції і автоімунних захворювань, що підтверджується наявністю у крові аутоантитіл. У ВІЛ-інфікованих можна визначити антитіла до компонентів ядер клітин (в тому числі і до ДНК), антигенів нервової тканини, антитіла до лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, ревматоїдний фактор. При ВІЛ-інфекції гіперпродукція антитіл супроводжується підвищенням утворення імунних комплексів.

Своєчасну діагностику ВІЛ-інфекції ускладнює наявність проявів, які можуть також бути при автоімунних і лімфопроліферативних захворюваннях: генералізована лімфаденопатія, лихоманка, анемія, зниження маси тіла, гіпергаммаглобулінемія. У дітей молодшого шкільного віку та підлітків клінічними проявами ВІЛ-інфекції можуть бути: ураження шкіри (іхтіоз, себорейний дерматит), профузні нічні поти, підвищена втома, погіршення апетиту, зменшення маси тіла на 10% й більше, лімфаденопатія, сонливість. Характерні неврологічні прояви: гіперкінези, судоми, атаксія, знижується інтелект.

На жаль, часто діагностика ВІЛ-інфекції у дітей проводиться на останній ІV стадії. Крім дітей, які народжені ВІЛ-інфікованими матерями, і є вже у ранньому дитинстві клінічні прояви ВІЛ і лабораторне підтвердження, в наявності чіткі фактори ризику, але також є діти молодшого шкільного віку, підлітки, у яких сімейний анамнез і фактори іншої ризику чітко не визначені.

Загрозливою тенденцією є збільшення кількості жінок серед ВІЛ-інфікованих, підвищується значення перинатального шляху передачі ВІЛ дітям, зростає кількість немовлят, які народжені ВІЛ-інфікованими матерями. Необхідно ретельно вивчити сімейний анамнез, раннє життя дитини, оцінити фактори ризику у батьків, також застосування у дитини інструментів багаторазового використання, трансфузій крові та її компонентів, стоматологічні маніпуляції.

Основний шлях інфікування дітей – перинатальний від ВІЛ-інфікованої матері. Ранньому встановленню ВІЛ-інфекції сприяють детальне знання анамнезу дитини і клінічних проявів на кожній стадії захворювання.

Ревматичні синдроми при ВІЛ-інфекції.

При інфікуванні ВІЛ у частини пацієнтів можуть виникати ревматичні синдроми, які не мають відношення до справжніх ревматичних хвороб. З другого боку, може виникати трансмісія ВІЛ у хворого з істинним ревматичним захворюванням, що певним чином змінює клінічні прояви ревматичної хвороби.

Так, при інфікуванні хворого РА вірусом може виникати тривала ремісія, що певно, обумовлено зниженням у ВІЛ-інфікованого з РА абсолютної кількості Т-х ($CD4^{++}$). Досить часто у хворих на ВІЛ-інфекцію виникають арталгії, які посилюються при підвищенні активності інфікованих вірусом макрофагів, які у значно більшій кількості синтезують прозапальні цитоклітини (ІЛ-6, TNF- α).

У ВІЛ-інфікованих можуть виявлятися ознаки 2 і більше захворювань з групи серонегативних (*по ревматоїдному фактору*) спонділоартропатії. Може бути сполучення клінічних ознак реактивного артрити і псоріатичного. Але значно частіше виявляються ВІЧ-асоційовані артрити. Може бути клінічний перебіг з симетричними ревматоїдноподібним артритом, другий варіант ВІЛ – асоційованого артрити – асиметричні оліго- і поліартрити. Асиметричний олігоартрит часто вражає колінні і/або гомілковостопні суглоби. При цьому виникає досить часто значний тривалий біль у кістках.

При значному зниженні кількості Т-х ($CD4^{+}$) менше 200 в 1 мкл змінюється і переважна локалізація туберкульозної інфекції у легенях (з апікальних сегментів верхніх часток легенів на нижні частки і середню частку правої легені), і виникають клінічні прояви позалегенового туберкульозу. Кістково-суглобовий туберкульоз частіше вражає кульшовий суглоб, рідше – гомілковостопний, колінний, плечовий суглоби. Специфічне ураження на початку процесу ідентифікувати досить важко тільки при наявності больового синдрому і обмеженні руху у суглобі. КТ, МРТ рентгенографія допомагають встановити діагноз при утворенні деструкції. При туберкульозному ураженні плечового суглобу МРТ, КТ, рентгенографія виявляють деструкцію голівки плеча, при гоніті раніш деструкції можна виявити ерозії великоберцевої кістки, при коксартриті – деструкції голівки і литки стегнової кістки, вертлужної западини.

При туберкульозному спондиліті частіше вражається грудний або поперековий відділи. Найбільш улюблена локалізація туберкульозного процесу у хребті – Th IX-X, тобто вражаються 2 сумісних хребця. Рентгенографія виявляє більш пізні зміни при ураженні хребців туберкульозом. Цінну інформацію можна одержати при проведенні сцинтиграфії з пірофосфатом технеція, який швидко накопичується у хребцях з вогнищами туберкульозної інфекції. Ранню діагностику туберкульозного спондиліту дозволяють провести МРТ і КТ. Виявляється зменшення висоти міжхребцевих дисків, казеозний остит, узурація суглобової поверхні тіл хребців, потім – клиноподібна деформація хребців).

Суглобовий синдром, обумовлений HCV інфекцією на тлі ВІЛ-інфекції може мати клінічні прояви гострого поліартрити міжфалангових проксимальних суглобів, суглобів зап'ястка, плечових, колінних, кульшових суглобів. При цьому можуть виявлятися певні синдроми; притаманні РА. Рентгенологічні зміни, притаманні РА не виникають.

З ВІЛ-інфекцією асоціюється важкий перебіг недиференційованої спонділоартропатії з розвитком спондилітів, олігоартритів, ентезопатій, баланіту, увеїту. Реактивний артрит при ВІЛ може бути пов'язаний з сальманельозною, шигельозною, ієрсиніозною, хламідійною інфекцією. При синдромі Рейтера виявляється олігоартрит, уретрит, уражується шкіра і нігті. При рентгенологічному дослідженні на тлі важкого перебігу можуть виявлятися остеолітичні суглобові синдроми.

Псоріатичний артрит, який може виникати на стадії СНІДу, супроводжується

тяжкими загальними синдромами: схудненням, лихоманкою, розвиваються ознаки полінейро- і енцефалопатії. Головним проявом є розвиток поліартриту, який часто виникає з ерітродермією. Грибкові ураження приводять у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції до появи арталгії і синовітів, одночасно можуть бути клінічні прояви пневмонії, синдрому бронхіальної обструкції, різновидна висипка на шкірі. Може виникати кандидозний остеомієліт. Звичайно грибок *Candida albicans* уражуються сумісні хребці та трубчасті кістки, може розвиватися моноартрит колінного суглоба.

Кокцидіомікоз – у стадії СНІДу виникають остеомієлітні ураження грибом довгих трубчатих кісток, хребців, ступнів, кісток тазу, часто при цій грибковій інфекції виникає ураження колінного суглобу з розвитком грануломатозного запалення у синовіальній оболонці.

Васкуліти на тлі ВІЛ-інфекції можуть мати клінічні ознаки, гіперсенситивного геморогічного васкулітів, васкуліту з ураженням ЦНС.

Дослідження, які застосовуються у діагностиці ВІЛ-інфекції

Перед проведенням лабораторних тестів необхідно приблизно оцінити імовірність наявності ВІЛ-інфекції. Кількість ВІЛ-інфікованих значно зростає серед груп високого ризику. Особливу увагу треба приділити використанню ін'єкційних наркотиків, особам з частою зміною статевих партнерів, гомосексуалістам, бісексуалам. Потім проводиться лабораторна діагностика хронічної ВІЛ-інфекції, яка спрямована на ідентифікацію наявності антитіл у сироватці крові.

На першому етапі використовується ІФА, який є скринінговим в виявленні антитіл до ВІЛ у сироватці крові. Якщо результат позитивний, то проводиться повторний забор крові у пацієнта і бажано з використанням іншого набору провести знову ІФА. Якщо теж буде отримано позитивний результат, то переходять до проведення другого етапу. Чутливість і специфічність ІФА дорівнює 99%.

Хибнопозитивні результати можливі: при ДНК-вірусних інфекціях, позитивному результаті преципітації плазми з кардіоліпіновим антигеном (RPR), у жінок, що мали багато пологів, після вакцинації проти гепатиту В і т.п. Хибнонегативний результат лабораторного дослідження можна пояснити наявністю «свіжої» ВІЛ-інфекції, коли ще у сироватці крові нема антитіл до ВІЛ, або їх титр менший діагностичних можливостей набору. Це так званий період «вікна». Сероконверсія звичайно відбувається через 4-10 тижнів після інфікування і практично на протязі перших 6 місяців більше, ніж у 90% хворих. Таким чином, основна причина хибно негативних результатів при ВІЛ-інфекції обумовлена тим, що ІФА виконують у самому початку захворювання (період «вікна»).

Якщо одержані двічі позитивні результати ІФА, другий бажано з використанням іншого набору для досліджень, то на другому етапі застосовується імуноблотінг. Вестерн-блот дозволяє за допомогою електрофорезу виявити антитіла до різних антигенів ВІЛ. Якщо при дослідженні виявляються хоча б дві смуги з трьох, які відповідають білкам gr160/120, gr. 41 і p 24, то результат вважається позитивним. Якщо смуги при електрофорезі відсутні, то результат вестернблот-тесту вважається негативним. При появі однієї смуги, відповідно білку gr. 160/120, gr. 41 або p 24, результат трактується як невизначений. Якщо у пацієнтів була при електрофорезі отримана тільки одна смуга, результат оцінюється як невизначений, якщо при повторних дослідженнях у термін 6 місяців нові смуги не виявляються, пацієнт не має факторів ризику, то інфікування ВІЛ можна виключити.

При позитивних результатах вестерн - блот-теста необхідно виявити обов'язково смугу білків gr. 160/120 і смугу до білка gr. 41 або p 24 (або до gr. 41 і p 24 разом). При невизначених результатах можуть виявлятися тільки смуги до p 24, або до p 17. Ці невизначені результати можуть свідчити про відсутність ВІЛ-інфекції, або проводяться у періоді «вікна», коли наявній ВІЛ-інфекції ще не має достатнього рівня антитіл у крові хворого. При відсутності ВІЛ-інфекції наявність смуг відповідно p 24 або p 17 (або до двох) пояснюється наявністю у крові перехресно реагуючих антитіл, що і дає невизначений результат реакції.

Хибно негативні результати вестернблот-тесту при одночасному позитивному результаті ІФА можливі, коли дослідження виконуються у період «вікна», тобто при наявності у пацієнта ВІЛ-інфекції, титр і спектр антитіл може бути поза межами діагностичних можливостей вестерн - блот-тесту.

Таким чином, дослідження при ВІЛ-інфекції включає 2 етапи. Спочатку на першому етапі виконують ІФА з сироваткою крові пацієнта. У разі позитивного результату знову досліджують кров бажано іншим набором для ІФА. Якщо результат теж позитивний, то виконують другий етап діагностики ВІЛ-інфекції (вестерн - блот-тест). Позитивний результат цього тесту підтверджує ВІЛ-інфекцію. Чутливість сполученого дослідження (двічі ІФА + вестернблот-тест) складає 99%, специфічність –

99,9%. ІФА і імуноблотінг виявляють ВІЛ-інфекцію тільки при наявності антитіл у сироватці крові пацієнта, тому при первинній ВІЛ-інфекції ці методи неінформативні, тому що у цей термін методи дають хибно негативні результати. Дуже рідко можуть спостерігатися хибно-позитивні результати одночасно ІФА і імуноблотінга. Це буває при ДНК-вірусних інфекціях, антифосфоліпідному синдромі, у багаторожеваних жінок. Оцінюється відсутність факторів ризику, оцінюється за допомогою ПЛР визначення вірусного навантаження (його наявність або відсутність, динаміку, якщо виявляється).

На етапі збору скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження виявляються клінічні ознаки СНІД-індукованого захворювання (якщо вони є у термін перебігу ВІЛ-інфекції у хворого), фактором ризику: вживання у сучасний час або в минулому ін'єкційних наркотиків, гомосексуалізм, бісексуалізм, чисельні статтеві контакти. Наступним є лабораторне дослідження. Якщо двічі ІФА позитивний, на другому етапі виконують імуноблотінг (вестерн - блот-тест). Якщо цей метод підтверджує ІФА, то пацієнт вважається ВІЛ-інфікованим.

Лабораторне дослідження також включає:

- а) імунологічне обстеження (в тому разі і лімфоцитів $CD4^+$), вірусне навантаження;
- б) дослідження на сифіліс (RPR), серологічні дослідження, токсоплазмоз (IqG), антитіла IqG до цитомегаловірусу (CMV), антитіла IqG до ядерного антигену (EBNA) і ДНК герпесвірусу Епштейна_Барра (EBV) антитіл до герпесвірусів 1⁺2 типів (HSV 1⁺2), серологічне дослідження на вірусні гепатити В і С, проба Манту. У динаміці виконуються клінічний і біохімічний аналізи крові.

Загальні принципи лікування ВІЛ-інфекції

В лікуванні визначаються 2 головних мети:

а) максимальне пригнічення активності вірусу і відновлення функцій імунної системи;

б) запобігання розвитку супутніх опортуністичних інфекцій, ризик яких у певний термін перебігу захворювання найбільш імовірні.

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) є основною в досягненні цілі лікування – повного пригнічення реплікації ВІЛ. Необхідно слідувати головному принципу ВААРТ – одночасного призначення кількох антиретровірусних препаратів, до яких вірус чутливий. Другий важливий принцип ВААРТ – прийом препаратів не можна припиняти при відсутності на те поважних причин. Це пояснюється наступним. Коли ВІЛ знову виходить у хворого із під контроль ВААРТ завдяки наявності у вірусу гена зворотної транскриптази, що обумовлює високий потенціал мутацій і високу мінливість ВІЛ, розвивається резистентність до препаратів ВААРТ. Цього можна запобігти при повному або значному пригніченні реплікації ВІЛ ВААРТ, якщо вона доступна у повному обсязі, значно знижує частоту розвитку опортуністичних СНІД-індикаторних захворювань, ускладнень та летальності. Терапія антиретровірусними препаратами у більшості хворих повинна проводитися на протязі всього життя і в тих випадках, коли при неодноразових дослідженнях крові ІФА, вестернблот-тестом, ПЛР (вірусне навантаження) не вдається виявити ВІЛ.

Показання до призначення ВААРТ:

а) загальноприйняті показання:

1. клінічні прояви ВІЛ-інфекції;
2. гостра інфекція;
3. вагітність;

4. безсимптомний перебіг ВІЛ-інфекції при кількості Т-х ($CD4^+$) у крові менше 200 мкл^{-1} .

б) багато фахівців вважають доцільним також назначити ВААРТ:

1. при безсимптомному перебігу ВІЛ-інфекції, але значному вірусному навантаженні (більш 55000 копій/мл);

2. також безсимптомній інфекції, але при зниженні кількості Т-х ($CD4^+$) у крові менше 350 мкл^{-1} .

Ціль ВААРТ – досягнення к 4-6 місяцю проведення цієї терапії зниження вірусного навантаження менше 50 копій/мл.

На жаль, існує кілька факторів, які негативно впливають на результати ВААРТ. Перш за все, це недоступність препаратів – для високоактивної антиретровірусної терапії у достатньому обсязі на протязі всього терміну лікування. Також суттєве значення мають: розлади психічного стану пацієнта, продовження вживання наркотиків, відсутність дисциплінованості хворого, неможливість медичного спостереження та інш. Також треба звертати увагу на можливу резистентність у хворого до препаратів ВААРТ, взаємодію препаратів, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту, які сприяють порушенню всмоктування препаратів ВААРТ. Якщо пацієнт регулярно не приймає препаратів, то виникають СНІД-індикаторні захворювання, підвищується ризик ускладнень і летальності.

Препарати ВААРТ належать до 4 класів: інгібітори протеази ВІЛ (ІІ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ) інгібітори злиття (ІЗ). Інгібітори протеази пригнічують активність протеази ВІЛ, що попереджає розщеплення поліпротеїновою попередника вірусу і заважає реплікації, НІЗТ – порушують зворотну транскриптазу вірусної РНК в ДНК. ННІЗТ також блокують транскрипцію вірусної РНК в ДНК, ІЗ

інгібують злиття ВІЛ з клітинними мембранами хворого.

При проведенні ВААРТ кожні 3 місяці необхідно визначити кількість Т-х (CD4⁺) та вірусне навантаження для оцінки ефективності ВААРТ. У сучасний час з'явилися можливості визначати резистентність ВІЛ у хворого до антиретровірусної терапії. ВААРТ при її успішному проведенні знижує ризик інфікування хворим здорового партнера, але можливі випадки, коли ВІЛ після ВААРТ не визначається, а трансмісія все ж таки відбувається.

Первинна та вторинна профілактика опортуністичних інфекцій – друга ціль лікування. Первинна профілактика спрямована на попередження розвитку опортуністичних інфекцій при критичному рівні зниження Т-х (CD4⁺). Вторинна профілактика має своєю ціллю попередження повторних загострень, опортуністичних інфекцій. При визначенні ризику розвитку опортуністичних інфекцій використовують досить інформативний показник – кількість Т-х (CD4⁺) на певний час у сироватці крові хворого. Можливість розвитку опортуністичної інфекції визначається поточним рівнем Т-х (CD4⁺) у крові ВІЛ-інфікованого. Проведення ВААРТ дозволяє у більшості хворих підняти у крові кількість Т-х (CD4⁺), що значно зменшує ризик виникнення опортуністичних інфекцій. Тактика проведення первинної профілактики опортуністичних інфекцій в залежності від кількості у крові Т-х (CD4⁺) наведена у табл. 9.

Таблиця 9. Тактика проведення первинної профілактики опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих

Інфекція	Показання до первинної профілактичної терапії	Препарати вибору
1	2	3
Пневноцистна пневмонія	Кількість Т-х (CD4 ⁺) менше 200 мкл-1 або кандидоз порожнини рота і глотки	Триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг/на добу кожний день
Туберкульоз	Позитивна проба Манту (індурація більше 5 мм) – незалежно від кількості Т-х (CD4 ⁺); контакт з хворим на туберкульоз	Ізоніазид 300 мг/на добу (9 місяців) у сполученні з піридоксином 50 мг/на добу
Інфекція віруса Varicella zoster	Контакт з хворим вітряною віспою або оперізуючим лишаєм при відсутності в анамнезі цих захворювань або відсутність антитіл VZV	Специфічний імуноглобулін (5 ампул внутрішньом'язово)
Токсоплазмоз	Виявлення антитіл IqG до Toxoplasma gondii і кількість лімфоцитів Т-х (CD4 ⁺) менше 100 мкл-1	Триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг/на добу
Мікобактеріальна інфекція	Кількість Т-х (CD4 ⁺) менше 50 мкл-1	Азитроміцин 1200/тиждень

Вторинну профілактику опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих проводять при певному зниженні рівня Т-х (CD4⁺). На фоні ВААРТ, якщо вдається суттєво підвищити рівень Т-х (CD4⁺) вище рівня, на якому є можливість розвитку опортуністичної інфекції, первинну і вторинну профілактику деяких опортуністичних інфекцій (наприклад, цитомегаловірусної, мікобактеріальної, пневмоцистної пневмонії) можна припинити. Вторинну профілактику опортуністичних інфекцій можна призупинити, коли досягнуто на фоні ВААРТ кількості Т-х (CD4⁺), яка перевищує

рівень, при якому призначається первинна профілактика опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих (табл.10).

Таблиця 10. Тактика вторинної профілактика опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих

Інфекція	Препарати вибору	Показання до припинення профілактичної терапії
1	2	3
Пневмоцистна пневмонія	Триметоприм/ сульфаметоксазол у дозі 160/800 мг на добу кожний день	Кількість Т-х (CD4 ⁺) >200 мкл-1 на протязі 3 місяців і більше
Туберкульоз	Вторинна профілактика не показана	-
Токсоплазмоз	Сульфадіазин у дозі 500-1000 мг 4 рази на день, піриметамін 25-50 мг/на добу, лейковорин 10-25 мг/на добу	Кількість Т-х (CD4 ⁺) більше 200 мкл-1 на протязі 6 місяців і більше
Мікобактеріальна інфекція	Кларитроміцин у дозі 500 мг 2 рази в день і етамбутол у дозі 15 мг/кг/добу кожний день	Кількість Т-х (CD4 ⁺) більше 100 мкл-1 на протязі 12 місяців, зникнення симптомів мікобактеріальної інфекції, завершення її лікування
Криптококоз	Флуконазол у дозі 200 мг/на добу кожний день	Кількість Т-х (CD4 ⁺) більше 100-200 мкл-1 на протязі 6 місяців і більше, завершення лікування криптококоза і зникнення його симптомів

Вакцинація.

Згідно інструкцій, кожний рік серонегативним пацієнтам по маркерам HBV вводять вакцину проти гепатиту В, також щорічно грипозну вакцину, кожні 3-5 років – пневмококову вакцину.

Клінічні і морфологічні особливості перебігу туберкульозу при ВІЛ-інфекції

ВІЛ-інфекція – одна з ведучих причин поширення захворюваності гостропрогресуючими формами туберкульозу. Туберкульоз і ВІЛ-інфекція – дві взаємовпливаючих хвороби, імунні порушення при обох пов'язані з лімфоцитами і моноцитарно-макрофагальною ланкою. Уражуючи Т-клітини за рахунок Т-хелперів, ВІЛ сприяє переходу інфікованості *M.tuberculosis* (*МБТ*) у захворювання туберкульозом, Туберкульозна інфекція, як і ВІЛ, теж знижує рівень CD4 - лімфоцитів, що посилює реплікацію ВІЛ. При ВІЛ-інфекції імунна система в значній мірі втрачає здатність стримувати розмноження *МБТ*.

У хворих на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції туберкульоз проявляється в тих же клінічних формах, що і в пацієнтів, які не інфіковані ВІЛ. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції у значній більшості випадків виникають генералізовані, дисеміновані форми туберкульозу з розпадом розвитком ускладнень. Вогнищеві і інфільтративні форми переважають на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. Складність діагностики туберкульозу полягає у наявності імунодефіциту, рідким виділенням *МБТ* в мокроті, часто негативними реакціями Манту, розвитком широкого спектру опортуністичних інфекцій і вторинних захворювань. Не ефективність лікування, крім вираженого пригнічення CD4-клітин, пов'язана із більшою поширеністю полірезистентних штамів *МБТ*.

Туберкульоз є провідною причиною тяжкої легеневої патології у ВІЛ-інфікованих із помірно вираженим і глибоким імунодефіцитом. При малій кількості CD4-лімфоцитів у крові, особливо < 200 в1 мкл, туберкульозу у хворих цієї категорії притаманний атипичний перебіг із локалізацією ураження у нижніх долях легень, частою дисемінацією патологічного процесу, з залученням внутрішньогрудних лімфовузлів. Генералізація туберкульозу призводить до ураження не тільки легень і внутрішньогрудних лімфовузлів, але й внутрішньочеревних лімфовузлів, печінки, селезінки, кишечника.

На другому етапі розвитку туберкульозного запалення вмикаються захисні механізми, які спрямовані на обмеження ділянок казеозного некрозу від оточуючих тканин, при сприятливих умовах – на їх ліквідацію. Як наслідок зростання інфільтративно-проліферативних змін формується специфічна туберкульозна гранульома. У хворих з ВІЛ-інфекцією і туберкульозом утворення туберкульозних гранулом різко пригнічується або відсутнє зовсім. При цьому посилюється альтерація, ексудація, лейкоцитарна інфільтрація як прояви першого, довогнищєвого, етапу розвитку туберкульозного запалення. Це приводить до казеозно-некротичних змін у багатьох органах і системах. *При туберкульозному запаленні у ВІЛ-інфікованих типовим є швидке формування казеозно-некротичних змін, які прогресують відповідно до поступового зростання імунної недостатності.*

Існують певні особливості перебігу туберкульозу як вторинного захворювання при пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. можна віднести до групи, що позначається *ВІЛ / ТБ*, тому що ВІЛ-інфекція первинна. Якщо пацієнти тривалий час були під наглядом у протитуберкульозних установах, а ВІЛ-інфекція виявлена значно пізніше, то ця група хворих позначається як *ТБ / ВІЛ*. У пацієнтів з *ТБ / ВІЛ* значно частіше встановлюються обмежені форми туберкульозу із сприятливим перебігом: вогнищєвий туберкульоз легень, інфільтративний туберкульоз, туберкулома, циротичний туберкульоз легень.

В пізніх стадіях ВІЛ-інфекції вторинний туберкульоз у хворих *ВІЛ / ТБ* супроводжується симптомами, що свідчать про наявність імуносупресії. Спостерігаються стійкі до лікування вірусні, бактеріальні, грибові інфекції з ураженням внутрішніх органів, тяжка інтоксикація, діарея, втрата маси тіла більше 10 %, генералізована лімфденіопатія, лихоманка більше 1 місяця, кількість CD4 у більшості хворих менш 200 клітин в 1мм³. Туберкульоз у хворих *ВІЛ / ТБ* має перебіг значно гостріший і тяжкий, ніж у пацієнтів з *ТБ / ВІЛ*.

Клінічному перебігу туберкульозу в групі *ВІЛ / ТБ* притаманні певні особливості. Часто виявляється різко виражена інтоксикація, гострий початок з температурою 38-40 °С, симптомами енцефалопатії, втрата маси тіла більше 10 %, кандидоз, діарея. У більшості хворих цієї групи виявляються збільшені периферичні, мезентаріальні і внутрішньо грудні лімфатичні вузли. Враховуючи переважання в них казеозно-некротичних змін, у цієї групи *ВІЛ / ТБ* часто можливе утворення фістул. Характерним на тлі симптомів, що свідчать про наявність вираженої імуносупресії, інтоксикації є слабо виражена клінічна симптоматика, або її відсутність.

При рентгенологічному дослідженні у цих хворих можна визначити:

- Розширення коренів легенів з чіткими контурами збільшених лімфатичних вузлів. Часто виявляються кілька пневмонічних фокусів з ділянками просвітлення завдяки розпаду легеневої тканини;
- Інфільтративні фокуси і ділянки затемнення з множинними просвітленнями і обсіменіннями неуражених ділянок;
- Міліарні висипання по всім легневим полям, ці зміни також визначаються у мозкових оболонках, печінці, селезінці, кишечнику та інших органах.
- При фіброзно-кавернозному туберкульозі відбувається перифокальна інфільтрація навколо каверн і ділянок фіброзу;
- Деструктивні зміни з формуванням порожнин з тонкою стінкою без фіброзної тканини.

У хворих *ВІЛ / ТБ* при помірній імуносупресії, рівні CD4 - клітин більше 200 в 1мм³ одночасно з туберкульозом можуть бути виявлені типові грампозитивні збудники пневмонії, кандидоз, а також рідше злоякісні пухлини. При цьому туберкульозне запалення частіше вражає верхні долі легень, як і при відсутності ВІЛ-інфекції. При зниженні рівня CD4 менш 200 клітин в 1мм³ туберкульозне запалення частіше вражає не верхні, а нижні частки легенів, часто розвиваються генералізовані, дисеміновані форми туберкульозу. Збільшується етіологічний спектр інфекцій, які одночасно з *M.tuberculosis* обумовлюють тяжкий характер ураження легень. Це сприяє швидкій генералізації патологічного процесу. Спектр бактеріальних бронхітів і пневмоній у хворих *ВІЛ / ТБ* з CD4 менш 200 клітин в 1мм³ значно звужується.

Частіше при такій вираженій імуносупресії одночасно з туберкульозним ураженням легенів у ВІЛ-інфікованих розвивалась цитомегаловірусна інфекція у вигляді інтерстиціальної пневмонії з розвитком альвеоліту і фіброзуючого бронхіоліту. Виникає пневмоцистна пневмонія із швидким формуванням вираженої дихальної недостатності, можливе ураження легень криптококом або вірусом простого герпесу. Серед хворих *ВІЛ / ТБ* значно підвищена кількість уражень серозних оболонок головного мозку з розвитком менінгіту, плевриту, перикардиту, асцити. Виникає серцева та легенева недостатність, плевропневмонія, вторинне інфікування з розпадом і нагноюванням туберкульозних вогнищ, вскриття лімфатичних вузлів як наслідок казеозного розпаду в них.

Складність діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пов'язана з нечастим виділенням *M.tuberculosis* у мокроті, незначною частиною позитивних реакцій Манту, наявністю тяжких опортуністичних інфекцій і вторинних захворювань. При мікроскопічному дослідженні біоптатів відмічається втрата специфічності морфологічної картини туберкульозного запалення. Вогнища специфічного запалення у хворих *ВІЛ / ТБ* у всіх органах мають монотипну будову з відсутністю ознак хвилеподібного перебігу процесу, який є характерним для туберкульозу.

Навколо некротичних фокусів з лейкоцитарною інфільтрацією дуже рідко можна виявити епітеліоїдні клітини. **Епітеліоїдно-клітинні гранульоми, гігантські клітини Пірогова-Лангханса, лімфоїдна реакція практично відсутні.** При цьому забарвлення біоптатів за Цилем-Нільсенем визначає наявність *M.tuberculosis*. Виявляються специфічні і неспецифічні васкуліти з ураженням судин середнього і дрібного калібру. В уражених тканинах переважають альтеративні і ексудативні тканьові

реакції. При цьому прояви продуктивного компоненту туберкульозного запалення відсутні або виражені мінімально. Ознаки обмеження і організації некротичних вогнищ не визначаються.

У хворих з *ТБ / ВІЛ* навколо деяких вогнищ може визначатися слабка продуктивна реакція з наявністю незначної кількості епітеліоїдних і гігантських клітин. У верхівках легенів при мікроскопії можна виявити вогнищевий помірно або слабо виражений пневмосклероз, дрібні кальцинати.

ВІЛ-інфекція несприятливо впливає на перебіг туберкульозу, останній спричиняє більш швидке прогресування ВІЛ-інфекції.

Туберкулінові тести у ВІЛ-інфікованих мають обмежене значення у діагностиці туберкульозної інфекції. При ВІЛ-інфекції на тлі пригнічення Т-клітинної ланки імунітету змінюється імунопатогенез туберкульозу. Спостерігається шкірна алергія на пробу Манту з 2 МЕ ППД-Л або низька чутливість до туберкуліну. Хибнонегативні відповіді при внутрішньо шкірному введенні туберкуліну можливі приблизно у кожного третього *ВІЛ / ТБ* хворого з рівнем CD4-клітин більш 500 в 1мм³. При подальшому зниженні кількості CD4-хелперів кількість хибнонегативних результатів туберкулінових тестів підвищується. При рівні CD4 менш 200 в 1мм³ хибнонегативні результати туберкулінових тестів складають 100 %, тобто туберкулінова проба становиться абсолютно не інформативна внаслідок Т-клітинної анергії.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини хворих *ВІЛ / ТБ* дозволяє виявити збільшення мезентеріальних лімфовузлів і селезінки, наявність в їх паренхімі гіпо- і анехогенних вогнищевих ділянок, злиття лімфовузлів у конгломерати з ознаками розпаду.

Бронхоскопія – один з основних методів обстеження ВІЛ-інфікованих з туберкульозним ураженням. Може виявитися яскрава застійно-повнокровна слизова оболонка, «згладжена і/або» напружена, можуть виявлятися симптоми здавлення бронхів зовні. Класичні методи дослідження *M.tuberculosis* у мокроті малочутливі. Сучасним діагностичним методом є **виявлення ДНК мікобактерій у бронхоальвеолярній лаважній рідині і біоптатах.**

Складність діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пов'язана з нечастим виявленням *M.tuberculosis* у мокроті у хворих з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції, часто негативними реакціями Манту. Більш сприятливий прогноз у туберкульозу на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції при адекватному лікуванні, на пізніх стадіях при тривалому активному лікуванні у частини пацієнтів лікування дає певні результати. Однак значне розповсюдження полірезистентних штамів *M.tuberculosis* серед ВІЛ-інфікованих значно знижує ефективність лікування. CD4

У хворих на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції і протягом приблизно перших 2 років туберкульоз має ті ж клінічні прояви і форми, що і у пацієнтів, які не інфіковані ВІЛ. На пізніх стадіях у більшості випадків розвиваються генералізовані, дисеміновані форми, часто з розпадом і ускладненим перебігом.

У пацієнтів *ВІЛ / ТБ* з незначними імунними порушеннями на ранніх стадіях ВІЛ і кількістю CD4 більш 500 в 1мм³ ураження нижніх дихальних шляхів може бути обумовлено також бактеріальними збудниками. Більшість випадків легеневої патології є неспецифічними бронхітами або пневмоніями. Туберкульозне запалення одночасно при CD4 більш 500 клітин в 1 мкл спостерігається приблизно у кожного десятого пацієнта.

У хворих *ВІЛ / ТБ* з помірним зниженням у крові CD4-лімфоцитів (з рівнем CD4-клітин від 200 до 500 в 1 мкл) легенева патологія часто пов'язана з розвитком бактеріальних бронхітів або пневмоній. Підвищується кількість випадків, коли пневмонії стають проявами септичного процесу у сполученні з інфекційним ендокардитом. Приблизно у ¼ хворих *ВІЛ / ТБ* з CD4 від 200 до 500 клітин в 1 мкл (помірні імунні порушення) відмічається генералізація туберкульозу. У порівнянні з пацієнтами *ВІЛ / ТБ* і рівнем CD4 більш 500 клітин в 1 мкл, туберкульозні ураження стають більш тяжкими з генералізацією процесу і зниженням ефективності проведеного

лікування. Дуже рідко спостерігаються випадки, коли при кількості CD4 більше 200 клітин в 1 мкл у пацієнтів ВІЛ / ТБ діагностується пневмоцистна пневмонія або цитомегаловірусне ураження легень. Пневмоцистна пневмонія у більшості ВІЛ-інфікованих розвивається при кількості CD4 менш 200 клітин в 1 мкл, а цитомегаловірусна інфекція – при рівні CD4 у крові менш 100 клітин в 1 мкл, при цьому кількість хворих з цитомегаловірусним ураженням легень значно зростає, коли CD4 клітин у крові стає менш 50 в 1 мкл.

У хворих з глибокою імуносупресією (кількість CD4 менш 200 клітин в 1 мкл) спектр збудників ще більш поширюється. Часто відмічається мікст інфекція, тяжкий характер ураження легень. Прогресує легенева патологія, відбувається генералізація патологічного процесу, туберкульозне запалення часто генералізоване. У хворих ВІЛ / ТБ і глибокою імуносупресією (CD4 клітин менш 200 в 1 мкл) значно рідше виявляють бактеріальні бронхіти і пневмонії у порівнянні з пацієнтами з CD4 більш 500 клітин в 1 мкл і від 200 до 500 в 1 мкл. При зниженні рівня CD4 поступово зменшується кількість хворих з бактеріальними бронхітами і пневмоніями і підвищується роль опортуністичних збудників. Токсоплазмоз, криптококоз теж спричиняють патологію легень у сполученні з ураженням інших органів.

Провідна причина у ВІЛ-інфікованих тяжкої легеневої патології з помірно вираженим і глибоким імунодефіцитом – туберкульоз. Для нього притаманний атипичний перебіг з локалізацією уражень у нижніх долях легень, частою дисемінацією патологічного процесу, ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. При цьому виражені патологічні зміни на рентгенограмах органів грудної клітини можуть бути відсутніми.

Характерна генералізація туберкульозного процесу з ураженням не тільки легень і внутрішньогрудних лімфовузлів, але й мезентеріальних і периферичних. При генералізації туберкульозу вражається печінка, селезінка, кишечник, кістки, хребет, що значно ускладнює проведення лікування, особливо враховуючи часту наявність у цієї категорії полірезистентних штамів *M.tuberculosis*.

Запитання для самоконтролю

1. Імунопатологія ВІЛ-інфекції
2. Класифікація клінічних стадій ВІЛ/СНІД (ВОЗ, 2002 р.)
3. СНІД — індикаторні захворювання
4. Диференційна діагностика при обстеженні ВІЛ-інфікованих при наявності у них легневих скарг.
5. Діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих, профілактика і лікування.
6. Клінічні ознаки і обстеження при інфекційній діарейі у ВІЛ-інфікованих.
7. Диференційна діагностика об'ємних і дифузних уражень ЦНС у ВІЛ-інфікованих
8. Класифікація і клінічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей.
9. Методи підтвердження ВІЛ-інфекції.
10. Загальні принципи лікування ВІЛ-інфекції. Показання до призначення ВААРТ.
11. Тактика первинної профілактики опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих.

Завдання для самоперевірки з розділу ВІЛ-інфекція

1. Пацієнт, 30 років, скаржиться на печіння слизової оболонки піднебіння, зниження маси тіла. На слизовій піднебіння щільний білий наліт, при мікробіологічному дослідженні виявлено значний ріст *Candida albicans* і *Candida crusei*. В імунограмі CD4 150 мкл^{-1} . Результат скринінгу на антитіла до ВІЛ методом ІФА позитивний, підтверджений вестернблот-тестом. Яка первинна профілактика пневмоцистної пневмонії необхідна у хворого?

- A. Флуконазолом.
- B. Сульфадіазиним.
- C. Триметопримом/сульфаметоксазолом.
- D. Специфічним імуноглобуліном.
- E. Азітроміцином.

2. Хвора, 23 роки, відмічає виражену слабкість, схуднення на 12 кг за 3 місяці. Вживала ін'єкційні наркотики. Об'єктивно: ріст 159 см, маса тіла 43 кг, генералізована лімфаденопатія. Методом ІФА виявлені антитіла до ВІЛ-1, у вестернблот-тесті визначені антитіла до gp 160/120, gp 41, p 24 ВІЛ. При якій кількості лімфоцитів CD4 можна очікувати виникнення специфічної опортуністичної інфекції?

- A. $< 1000 \text{ мкл}^{-1}$.
- B. $< 600 \text{ мкл}^{-1}$.
- C. $< 800 \text{ мкл}^{-1}$.
- D. $< 200 \text{ мкл}^{-1}$.
- E. $< 500 \text{ мкл}^{-1}$.

3. Чоловіка, ВІЛ-інфікованого, 26 років госпіталізовано зі скаргами на кашель з виділенням слизового харкотиння, задишку. Хворіє протягом 3 тижнів без поліпшення стану. На рентгенограмі ОГК двобічне затемнення у ділянці коренів легень. На КТ визначається двобічне затемнення за типом "матового скла". В імунограмі CD4 150 мкл^{-1} . Яка пневмонія найбільш ймовірна у хворого?

- A. Туберкульозна.
- B. Цитомегаловірусна.
- C. Бактеріальна.
- D. Грибкова.
- E. Пневмоцистна.

4. У хворої, 30 років, що використовує ін'єкційні наркотики, при ФЕГДС виявлено кандидоз стравоходу. В анамнезі рецидивуючі бактеріальні пневмонії. Об'єктивно: ріст 175 см, вага 57 кг, генералізована лімфаденопатія. Який метод є остаточним в діагностиці ВІЛ-інфекції у хворої?

- A. Антитіла до ВІЛ методом ІФА.
- B. Вестерн-блот.
- C. ПЛР.
- D. Реакція імунофлюоресценції-абсорбції.
- E. Реакція преципітації.

5. Хворому, 32 роки, 4 тижні тому призначили у хірургічному відділенні трансфузію крові з приводу масивної кровотечі з виразки шлунку. Введено, як було з'ясовано, 400 мл крові ВІЛ-інфікованого. Як можна пояснити одержаний негативний результат ІФА?

- A. Дисфункцією В-лімфоцитів.
- B. Гіпогамма-глобулінемією.
- C. Сероконверсією.
- D. Гальмуванням функції плазмоцитів.

Е. Імунодефіцитом гуморальної ланки.

6. ВІЛ-інфікованого, 23 роки, госпіталізовано зі скаргами на кашель з мокротинням, лихоманку до $39,5^{\circ}\text{C}$, виражену млявість. На рентенограмі 2 вогнища ущільнення у нижній частці правої легені. При забарвленні мазків за Грамом виявлена грам-позитивна флора. В імунограмі СД4 580 мкл^{-1} . Яким найбільш ймовірним збудником спричинена пневмонія?

- A. *Streptococcus pneumoniae*.
- B. *Mycobacterium avium-intracellulare*.
- C. *Candida glabrata*.
- D. *Mycobacterium tuberculosis*.
- E. *Cryptococcus spp.*

7. Хворий, 35 років, ін'єкційний наркоман, протягом 2 місяців відмічає погіршення стану. Тиждень тому встановлена наявність ВІЛ-інфекції. Об'єктивно: зниженого живлення, послаблення дихання над верхньою часткою правої легені. На рентенограмі вогнище ущільнення з нечіткими контурами у верхній частці правої легені, КТ-очагова тінь тієї ж локалізації, збільшення прикореневої та медіастинальної лімфовузлів. В імунограмі СД4 600 мкл^{-1} . Який імовірний діагноз у хворого?

- A. Пневмоцистна пневмонія.
- B. Туберкульоз.
- C. Рак легені.
- D. Бактеріальна пневмонія.
- E. ЦМВ-інфекція.

8. ВІЛ-інфікований пацієнт, 31 рік, звернувся зі скаргами на кашель з мокротою і лихоманку до 38°C , що з'явилася 4 тижні тому. На рентенограмі: двобічне затемнення у ділянці коренів легень. В імунограмі в динаміці протягом 2 тижнів рівень СД4 знизився від 500 мкл^{-1} , до 150 мкл^{-1} . Який збудник пневмонії найбільш імовірний у хворого?

- A. *Haemophilus influenzae*.
- B. *Pseudomonas aeruginosa*.
- C. *Pneumocystis carinii*.
- D. *Staphylococcus aureus*.
- E. *Streptococcus pneumoniae*.

9. ВІЛ-інфікований, 29 років, скаржить на кашель зі слизовою мокротою, задишку, лихоманку до 38°C . При рентгенологічному обстеженні виявлено дифузне ураження легень, дисеміновані вогнища, правобічний плевральний випіт. Який метод діагностики дозволяє при підозрі на туберкульозну інфекцію диференціювати атипівні мікобактерії від туберкульозних паличок?

- A. Експрес-дослідження мокроти на ДНК.
- B. Забарвлення мокроти за Цилем-Нільсеном.
- C. Посів на середовище для мікобактерій.
- D. Бронхоскопія.
- E. Туберкулінодіагностика.

10. Хворий, 21 року, госпіталізований у відділення для обстеження. 6 місяців тому підвищилась t° тіла до $38,5^{\circ}\text{C}$, протягом 2 тижнів скаржився на біль у горлі, м'язах, збільшилися лімфовузли кількох груп, на шкірі з'явилася макульозна висипка. Схуд за півроку на 5 кг. При огляді виявлена генералізована лімфаденопатія. В аналізі крові 700 мкл^{-1} лімфоцитів, СД4 15%. Вестерн-блот тестом у хворого підтверджено наявність ВІЛ-інфекції. Що є показанням для призначення йому антиретровірусної терапії(ВААРТ)?

- A. СНІД-інфікаторне захворювання.
- B. Виявлення серологічних маркерів HBV і HCV.
- C. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції.
- D. Безсимптомний перебіг при СД4 у крові < 200 мкл⁻¹.
- E. Прояви первинної інфекції в анамнезі.

11. Хворий, 34 років, скаржиться на біль пекучого характеру за грудиною після ковтання їжі. ВІЛ-інфекція встановлена 1 рік тому. В анамнезі- рецидивуюча бактеріальна пневмонія(тричі за останній рік). При проведенні ФЕГДС на слизовій стравоходу виявлено білий наліт, при мікробіологічному обстеженні- значна кількість *Candida albicans*. Вміст СД4 155 мкл⁻¹. Хворому призначена високоактивна антиретровірусна терапія(ВААРТ). Яке дослідження необхідно призначити кожні 3 місяці при проведенні цього лікування?

- A. Вестерн-блот і СД8.
- B. СД4 і вірусне навантаження.
- C. СД3 і титр антитіл до ВІЛ в ІФА.
- D. СД2 і СД4/СД8.
- E. Серологічне дослідження на антитіла до ВІЛ.

12. Хвора, 19 років, ВІЛ-інфікована, госпіталізована у відділення. У період обстеження встановлено безсимптомний перебіг цієї інфекції. Кількість СД4 у крові 300 мкл⁻¹, вірусне навантаження $80\ 000$ копій/мл. Лікар призначив високоактивну антиретровірусну терапію. Яка ціль цього лікування через 4-6 місяців?

- A. Зниження вірусного навантаження < 50 копій/мл.
- B. Зниження цього показника $< 55\ 000$ копій/мл.
- C. Підвищення вмісту СД3.
- D. Зниження титра антитіл до ВІЛ.
- E. Підвищення СД4/СД8.

13. Хворий, 40 років, скаржиться на випадіння зовнішніх полів зору. ВІЛ-інфекція виявлена 2 роки тому. КТ обстеження: вогнище розм'якшення $1,5-2$ см у потиличній ділянці мозку кільцеподібної форми. У спинномозковій рідині методом ПЛР виявлено наявність ДНК до *Toxoplasma gondii*. Лікар планує призначити високоактивну антиретровірусну терапію. Яку групу препаратів він не буде призначати з наведених?

- A. Інгібітори протеази ВІЛ.
- B. Ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази.
- C. Інгібітори злиття ВІЛ з клітинною мембраною.
- D. Стимулятори синтезу ендogenous інтерферону.
- E. Нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази.

14. Хвора, 21 рік, протягом року перенесла 3 тяжких бактеріальних пневмоній. ВІЛ-інфекція виявлена 1,5 місяці тому. Кількість СД4 лімфоцитів у крові 190 мкл⁻¹. При обстеженні виявлено кандидоз ротової порожнини і глотки. Який препарат необхідно призначити для первинної профілактичної терапії пневмоцистної пневмонії?

- A. Сульфадіазин.
- B. Триметоприм/сульфаметоксазол.
- C. Кларитроміцин.
- D. Специфічний імуноглобулін.
- E. Піриметамін.

15. У ВІЛ-інфікованого, 29 років, визначена позитивна проба Манту (індурація 10 мм), в анамнезі численні контакти з хворими на туберкульоз. У крові лімфоцити СД4 200 мкл⁻¹. Який препарат вибору для профілактики туберкульозної опортуністичної

інфекції?

- A. Ізоніазид.
- B. Рифампіцин.
- C. Етамбутол.
- D. Піразинамід.
- E. Кларитроміцин.

16. Жінка, 23 років, скаржиться на тривалий головний біль. ВІЛ-інфекція встановлена 8 місяців тому. Консультація невропатолога: виявлені вогнищеві симптоми ураження ЦНС. У крові визначаються антитіла класу IgG до *Toxoplasma gondii* у високому титрі. Профілактика триметопримом/сульфаметоксазолом не проводилася. У крові кількість лімфоцитів СД4 90 мкл^{-1} . Лікар призначив МРТ. Які зміни у головному мозку найбільш ймовірні?

- A. Поодинокі або множинні вогнища неправильної форми.
- B. Відсутність змін або симетричне обвапнювання перивентрикулярних тканин.
- C. набряк мозку та зміщення перивентрикулярних структур.
- D. Поодинокі або множинні неконтрастовані вогнища.
- E. Поодинокі або множинні вогнища кільцеподібної форми.

17. Чоловік, 25 років, госпіталізований зі скаргами на тривалий головний біль, виражену млявість. Консультація невропатолога: підгострий менінгіт. ВІЛ-інфікований, на обліку 1,5 роки. При КТ дослідженні симптоми об'ємного утворення у ЦНС не виявлені. Кількість лімфоцитів СД4 у крові 90 мкл^{-1} . Яка етіологія менінгіту найбільш імовірна?

- A. ЦМВ-інфекція.
- B. Нейросифіліс.
- C. Криптококоз.
- D. Первинна лімфома ЦНС.
- E. Токсоплазмоз.

18. Жінка, 19 років, скаржиться на тривалий головний біль, лихоманку до $37,5^{\circ}\text{C}$ протягом 1 місяця. ВІЛ-інфекція встановлена 6 місяців тому. Фізикальне обстеження: ригідність потиличних м'язів, світлобоязнь. На КТ вогнищеві зміни в ЦНС відсутні. У крові СД4 лімфоцити 85 мкл^{-1} . Яке лабораторне дослідження для встановлення етіології збудника найбільш доцільне?

- A. Криптококовий антиген у сироватці крові.
- B. ПЛР для визначення ДНК *Toxoplasma gondii* у лікворі.
- C. ПЛР для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозу у мокроті.
- D. Антитіла IgG до ЦМВ у сироватці крові.
- E. ПЛР для виявлення ДНК герпесвірусу 1 типу у лікворі.

19. Хворий, 27 років, ВІЛ-інфікований, скаржиться на виражену млявість, лихоманку 38°C протягом 5 тижнів, що супроводжується рясним потовиділенням. Фізикальне обстеження: схуднення більше 10%, вогнищева неврологічна симптоматика. Лімфоцитів СД4 у крові 40 мкл^{-1} , у лікворі методом ПЛР виявлена ДНК вірусу Епштейна-Барра. Який найбільш ймовірний діагноз у ВІЛ-інфікованого?

- A. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.
- B. Гумозне ураження(нейросифіліс).
- C. Первинна лімфома ЦНС.
- D. Токсоплазмоз.
- E. ВІЛ-дементний синдром.

20. Жінка, 29 років, госпіталізована зі скаргами на кашель і лихоманку протягом 12

днів. Із анамнезу відомо, що ВІЛ-інфекція виявлена 2 роки тому. Хворій протягом цього терміну постійно проводили високоактивну антиретровірусну терапію. Рентгенографія грудної клітини: 2 вогнищевих інфільтрати у нижній частці правої легені. Виявлена грам-позитивна флора. Лімфоцитів СД4 600 мкл⁻¹. Який найбільш імовірний діагноз?

- A. Туберкульоз.
- B. Аденокарцинома легені.
- C. Бактеріальна пневмонія.
- D. Мікобактеріальна інфекція *avium-intracellulare*.
- E. Пневмоцистна пневмонія.

21. Хворий, 31 рік, скаржиться на кашель із виділенням мокротиння слизового характеру з прожилками крові; підвищення температури тіла до 37,5⁰С ввечері протягом 3 тижнів. Ін'єкційний наркоман, ВІЛ-інфікований, на обліку 1,5 року. У крові СД4 150 мкл⁻¹. Яка з діагностичних ознак може бути для нього найбільш імовірною?

- A. Вогнищеві тіні у верхніх частках легень.
- B. Негативний результат забарвлення за Цилем-Нільсенном.
- C. Відсутність *M. tuberculosis* у бронхо-альвеолярній лаважній рідині.
- D. Вогнища ущільнення у нижніх частках легень.
- E. Негативна ПЛР на ДНК *M. tuberculosis*.

22. Жінка, 38 років, госпіталізована зі скаргами на кашель, підвищення температури тіла до 38⁰С протягом 1,5 місяця. ВІЛ-інфекція встановлена 11 місяців тому. На рентгенограмах грудної клітини- двобічні сітчасті зміни легеневого малюнку, затемнення прикореневої ділянки легень. Кількість СД4-160 мкл⁻¹. Яке дослідження мокроти найбільш доцільне для визначення збудника?

- A. З використанням бронхоальвеолярного лаважу.
- B. Забарвлення за Цилем-Нільсенном.
- C. Посів на середовище для мікобактерій.
- D. ПЛР для визначення ДНК *Mycoplasma pneumoniae*.
- E. ПЛР для визначення ДНК *Chlamydia pneumoniae*.

23. Чоловік, 31 рік, скаржиться на діарею з рясними водянистими випорожненнями протягом 6 тижнів. Ін'єкційний наркоман, ВІЛ-інфікований. Фізикальне обстеження: дегідратація, дифузний біль по всьому животі. При пальпації- болісність в ділянках тонкого і товстого кишечника. У крові СД4 550 мкл⁻¹. Якого збудника лікар очікує виявити?

- A. *M. avium-intracellulare*.
- B. *Entamoeba histolytica*.
- C. *Cryptosporidium parvum*.
- D. *Lambia intestinalis*.
- E. *Salmonella* spp.

24. Жінка, 29 років, госпіталізована у відділення зі скаргами на рясні випорожнення до 8-12 разів на добу протягом 7 тижнів. ВІЛ-інфікована, на обліку 2 роки. Об'єктивно: стан тяжкий, дегідратація, маса тіла 49 кг, ріст 175 см, дифузний біль при пальпації живота, лихоманка відсутня. Кількість СД4 у крові 140 мкл⁻¹. При модифікованому забарвленні за Цилем-Нільсенном препаратів калу визначені круглі ооцисти діаметром 4-6 мкм. Яка опортуністична інфекція у хворої?

- A. Мікроспоридіоз.
- B. Цитомегаловірусна.
- C. Криптоспоридіоз.
- D. Атипова мікобактеріальна.
- E. Сальмонельоз.

25. Чоловік, 27 років, ВІЛ-інфікований, скаржиться на діарею з рясними випорожненнями протягом 5 тижнів. Об'єктивно: схуднення, дегідратація. При біопсії виявлені дрібні внутрішньоклітинні паразити. Кількість СД4 у крові 30 мкл^{-1} , вірусне навантаження $120\,000$ копій/мл. Лікар припускає наявність мікроспоридіозу у хворого. Який діагностично важливий метод дослідження калу він призначив для визначення збудника опортуністичної інфекції?

- A. Флотацію калу з мікроскопією.
- B. Забарвлення флюоресцентним барвником калкофлуор.
- C. Класичний метод забарвлення за Цилем-Нільсеном.
- D. За Романовським-Гімза.
- E. Прямої імунофлюоресценції.

26. Хвора, 19 років, ВІЛ-інфікована, госпіталізована зі скаргами на схуднення, лихоманку до 38°C , нічну пітливість, розлитий біль у животі, діарею протягом 5 тижнів. При обстеженні виявлено анемію, кількість СД4 у крові 40 мкл^{-1} . УЗД: гепатоспленомегалія, збільшення лімфовузлів черевної і грудної порожнин. Лікар припускає інфекцію, обумовлену *M. avium-intracellulare*. Який метод підтвердження опортуністичної інфекції доцільно призначити?

- A. Модифіковане забарвлення калу за Цилем-Нільсеном.
- B. Дослідження крові методом ІФА.
- C. ПЛР з сироваткою крові.
- D. Трьохкольорове забарвлення калу.
- E. Посів крові на рідке поживне середовище для мікобактерій.

27. У ВІЛ-інфікованого чоловіка, 37 років, гомосексуаліста, на кінцівках і тулубі виявлені безболісні вузли і папули рожевого кольору. При біопсії шкіри визначена ангіопроліферація у ділянках ураження з веретеноподібними клітинами. Яка система чи орган найчастіше вражається при данному захворюванні?

- A. Шлунково-кишковий тракт.
- B. Серце.
- C. Селезінка.
- D. Кістковий мозок.
- E. Печінка.

ВІЛ-інфекція

Еталони правильних відповідей

- | | | |
|------|-------|-------|
| 1. C | 10. D | 19. C |
| 2. D | 11. B | 20. C |
| 3. E | 12. A | 21. D |
| 4. B | 13. D | 22. A |
| 5. C | 14. B | 23. E |
| 6. A | 15. A | 24. C |
| 7. B | 16. E | 25. B |
| 8. C | 17. C | 26. E |
| 9. A | 18. A | 27. A |

Клінічні задачі до розділу “ВІЛ-інфекція”

Задача 1

Пацієнт, 23 років, скаржиться на печіння слизової оболонки рота і виникнення нальоту на ній, схуднення, порушення проходження їжі по стравоходу. З анамнезу: за останні два роки ніяких лікарських засобів не приймав, має схильність до гомосексуальних контактів.

При обстеженні: на слизовій піднебіння густий білий наліт, маса тіла 61 кг, ріст 184 см; Нв- 135 г/л, ер.- $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоц. $4,0 \cdot 10^9$ /л, е.- 5%, е.-5%, б.-1%, п/я.- 6%, с.- 70%, лімф.-5%, мон.-13%, ШОЕ- 23 мм/ год.

1. Наявність якої хвороби можна припустити? Які дані анамнезу необхідно зважити?
2. Діагностичні критерії найбільш імовірного захворювання у пацієнта; яка суттєва зміна виявляється в аналізі крові?
3. Перший і другий етап лабораторної діагностики. Як трактується позитивний результат тесту
4. Які дослідження пропонуєте провести?
5. 2 основні цілі лікування, що призначається.
6. Яким чином визначається ризик виникнення опортуністичних інфекцій?

Задача 2

ВІЛ-інфікований, 35 років, скаржиться на двобічний головний біль і нудоту протягом 2 тижнів. При обстеженні невропатологом виявлена вогнищева неврологічна симптоматика, а також психічні розлади. При МРТ у ЦНС визначаються множинні вогнища з кільцеподібними тінями. 2 роки тому припинив ін'єкції наркотиків, діагностика ВІЛ проведена 6 років тому. ВААРТ регулярно не проводилась, від профілактичної терапії ТМП/СМК відмовився. В імунограмі лімфоцити CD4+ 90 мкл^{-1} .

1. Яка опортуністична інфекція?
2. Який найбільш доцільний метод скринінгу лабораторного обстеження при цій опортуністичній інфекції?
3. Подальше доцільне лабораторне обстеження спинномозкової рідини (СМР).
4. Як лікувати цю опортуністичну інфекцію у пацієнта?
5. Умови припинення супресивної терапії при цій інфекції.

Задача 3

Пацієнт, 27 років, звернувся зі скаргами на кашель із скудним слизово-гнійним мокротинням, лихоманку до $38,2^{\circ}\text{C}$ протягом 5 днів. З анамнезу: 3 роки тому у хворого виявлена ВІЛ-інфекція; 5 років не використовував ін'єкційні наркотики. При фізикальному дослідженні в нижніх відділах правої легені дрібно-пухирчасті вологі хрипи. На рентгенограмі: вогнище інфільтрації у нижній частці правої легені.

Імунограма

лейк	Е	Б	П	с	Л	м	CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD4+/CD8+
$18,3 \cdot 10^9$ *	--	2	20	52	15	11	56	25	31	24	0.81

ШОЕ- 25 мм/год.

1. Який найбільш імовірний попередній діагноз?
2. Чи достатньо наведена інформація для клінічного діагнозу? Якщо необхідне додаткове обстеження, то яке?
3. Коли може бути показана бронхоскопія цьому хворому і як вона допоможе лабораторним дослідженням?
4. Яке захворювання з названих найбільш суттєве для виключення при диф. діагностиці?
5. Складіть план обстеження з метою виключення цієї хвороби.
6. Інтерпретація імунограми.
7. Етіотропне лікування.

Задача 4

Дівчинка, 8 років, скаржиться на погіршення апетиту, сухість шкіри, підвищену втомлюваність. З анамнезу хвороби: збільшення печінки і селезінки вперше виявлено у віці 1 року. У першому класі при обстеженні відмічено низький рівень гемоглобіну (95 г/л) і прискорення ШОЕ (35 мм/год). В анамнезі життя: пологи на 36 тижні, маса тіла при народженні 1350г, ріст 40 см, Батько і мати практично здорові. У віці 1 року виявлена залізодефіцитна анемія 3 ступеню з гепатоспленомегалічним синдромом, проведена трансфузія 90 мл еритроцитарної маси. Реакція Манту завжди негативна.

При обстеженні: стан середньої тяжкості, шкіра суха, бліда. Живіт збільшений у об'ємі. Печінка на 7 см нижче краю реберної дуги, щільна, селезінка на 9 см нижче краю реберної дуги по середньо-ключичній лінії, щільна. Периферичні лімфовузли збільшені до 1 см, щільні. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена у розмірах, права частка 118 мм, ліва 76 мм. Діаметр порталної вени 8,2 мм (норма). У ділянці ворот печінки множинні лімфовузли від 8 до 12 мм. Селезінка значно збільшена – 145*72*98мм, діаметр селезінкової вени 4 мм (норма). Гемограма: ер.- $4.0 \cdot 10^{12}/л$, Нв- 101 г/л, ретикул. - 40%, тромб.- $198 \cdot 10^9/л$, лейк.- $5.0 \cdot 10^9/л$,

е.- 1%, баз.- 0%, п/я- 7%, сегм.-25%, лімф.-59%, мон.-8%, ШОЕ- 54 мм/год. Біохімічні аналізи: АЛТ- 1,5мкмоль/(ч мл), АСТ- 1,3 мкмоль/(ч мл).

Протеїнограма: загальний білок 106 г/л, альбумін- 32%, глобуліни- 68%, α_1 - 3%, α_2 - 6%, β - 15%, γ - 44%. Пряма і непряма проби Кумбса: осмотична резистентність еритроцитів мін- 0,59

макс- 0,37. Імунограма: СД4+- 41%, СД8+-17%, СД4+/СД8+- 2,4, IgG- 19 g/l, IgA- 2.35 g/l, IgM- 1.85 g/l. У сироватці плазми виявлені IgG до HCV, IgG до EBV(EBNA) і CMV.

1. Яке захворювання найбільш імовірне?
2. Обґрунтуйте попередній діагноз.
3. Призначте лабораторні обстеження, які його підтвердять.
4. Які патогенетичні стадії характерні для цієї інфекції.
5. Які абдомінальні прояви захворювання відомі у дітей?

Задача 5

Хлопчик, 9 років, скаржиться на кашель без мокротиння протягом 1 міс., сухість шкіри, немотивовану втомлюваність. З анамнезу хвороби: 3 роки тому при огляді у поліклініці встановлено підвищення ШОЕ- 55 мм/год., анемію 2 ступеню, генералізовану лімфаденопатію, яку розцінили як неспецифічну.

Із анамнезу життя: народився з масою тіла 3600г, зріст 52 см, відмічався висип тілесного кольору, що було розцінено як прояв внутрішньоутробної інфекції. У

подальшому була встановлена оніходистрофія. Кожен рік загострення стрептодермії, у 7 років- 2 випадки загострення хронічного отіту, у 8 років – 3.

Обстеження: загальний стан середньої важкості, шкіра суха і бліда, вага 24 кг., відстає у рості, лусочковий блефарит. Лімфовузли всіх груп збільшені, щільні, розміром до 1 см. У легенях жорстке дихання, ЧДР-20/ хв. Тони серця глухі, систолічний шум над верхівкою, ЧСС 92 за хв.

Печінка +4 см нижче краю реберної дуги, щільна. Селезінка біля краю реберної дуги.

УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена у розмірах, права частка 130 мм, у поза- черевному просторі і проекції гепатодуоденальної зв'язки лімфовузли до 15*9 мм.

Рентгенографія органів грудної клітини: значна і нерівномірна деформація легневого малюнку, відсутня чітка структура кореня лівої легені.

Гемограма: ер.- $3.8 \cdot 10^{12}/л$, Нв- 90 г/л, ретикул.- 8%, тромб.- $380 \cdot 10^9/л$, лейкоц.- $8.4 \cdot 10^9/л$, е.- 1%, баз.- 0%, п/я- 2%, сегм.- 45%, лімф.- 46%, мон.- 6%, ШОЕ- 52 мм/год; біохімічний аналіз крові: тимолова проба- 19 од.

Протеїнограма: загальний білок 95 г/л, альбумін 30%, глобуліни - 70% , α_1 - 2%, α_2 - 6%, β - 13%, γ - 49%; **імунограма:** лейкоц- $8.9 \cdot 10^9/л$, СД4+- 50%, СД8+- 19%, Тх/Тс- 2,63, ЦІК- 160 од. опт. щільн., ІgG- 14.5 г/л, ІgА- 3.0 г/л, ІgМ – 2.21 г/л. Визначені низькі титри ІgG до НВV і НСV, CMV, ІgG.

1. Який імовірний попередній діагноз?
2. Обґрунтуйте його.
3. Призначте лабораторні методи підтвердження діагнозу.
4. Подальша тактика ведення хворого.

Задача 6

Дівчина, 11 років, пред'являє скарги на підвищену слабкість, втомлюваність, погіршення апетиту.

Із анамнезу хвороби: мати відмічає тривале відставання у рості та зниження ваги, з 7 років часто рецидиву піодермія із збільшенням регіонарних лімфовузлів, тривалий час виявлялася генералізована лімфаденопатія (при дослідженні біоптатів лімфовузлів встановлена фолікулярна проліферація). Протягом 3 років відмічаються часті ГРВІ, ангіни, загострення хронічного гаймориту. При УЗД органів черевної порожнини встановлена гепатоспленомегалія за відсутністю ознак портальної гіпертензії. В аналізах крові е.- $2.1 \cdot 10^{12}/л$, Нв- 64 г/л, прискорення ШОЕ до 55 мм/год. Інфікована НВV і НСV.

З анамнезу життя: народилась від 2 вагітності, пологи фізіологічні, батько і мати практично здорові, старший брат також.

При обстеженні: відставання у рості і вазі тіла (18 кг). Шкіра суха, хейліт, лусочковий блефарит. Всі групи лімфовузлів щільні розміром 0,9 – 1,7 см. У легенях жорстке дихання, тони серця глухі, ЧСС 102 уд/хв. Печінка +7 см нижче края реберної дуги, щільної консистенції.

УЗД органів черевної порожнини: збільшення печінки 130мм, v. portae 7мм (норма). У воротах печінки і позачеревному просторі візуалізуються множинні лімфовузли від 9 до 13мм, селезінка збільшена 140x70x98 мм, v. lienalis 5 мм (норма).

Гемограма: ер. $2.4 \cdot 10^{12}/л$, Нв 75 г/л, тромб. $280 \cdot 10^9/л$, лейкоц. $8.2 \cdot 10^9/л$, е. – 7%, мієл. – 4%, юн. – 2%, п/я. – 7%, сегм. – 40%, лімф. – 38%, мон. – 2%, ШОЕ – 59 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: тимолова проба 20 ОД.

Протеїнограма: загальний білок 110 г/л, альбуміни 20%, глобуліни – 80%, α_1 – 2%, α_2 – 2%, β - 8%, γ – 63%.

Загальний аналіз сечі: лейкоцити 35 – 55 в п/з, бактерії – значна кількість (ідентифікований протей). Копрограма: значне підвищення вмісту E. coli з гемолітичними властивостями і Candida albicans.

Імунограма: лейкоцити $6,8 \cdot 10^9$ г/л (норма 7,7 – $10,5 \cdot 10^9$ г/л), загальна кількість лімфоцитів – $3,0 \cdot 10^9$ г/л. Тх (CD4⁺) – 51%, Тс (CD8⁺) – 20%, Тх/Тс – 2,55, IgG – 14,5 г/л (норма 7,2– 18,1 г/л), IgA – 3,0 г/л (норма 0,66 – 3,71 г/л), IgM – 2,3 г/л (норма 0,62 – 2,73 г/л).

Виявлені у сироватці крові IgG до HBV, HCV, CMV, Toxoplasma gondii, вірусу простого герпесу.

1. Який імовірний попередній діагноз?
2. Обґрунтуйте його.
3. Що таке нульова стадія цієї інфекції?
4. Чим пояснюється гіпергаммаглобулінемія і генералізована лімфаденопатія?

Задача 7

Дівчина, 8 років, скаржиться на сухий кашель, вранці з мокротинням протягом 6 місяців, тривалу нежить з прозорими виділеннями.

З анамнезу: з дитинства хворіє рецидивуючим бронхітом, 2 – 3 на рік рецидивує герпетична інфекція, після вакцинації БЦЖ мати відмічає важку реакцію з нервовими транзиторними розладами. Лікування загострень хронічного бронхіту було недостатньо ефективним.

З анамнезу життя: народилась недоношеною, вага при народженні 2100 г, ріст – 39 см. У 7 років, після ревакцинації БЦЖ – бецежит. На протязі останнього року вага знизилась на 3 кг.

Із сімейного анамнезу: мати приймає ін'єкційні наркотики. Від обстеження категорічно відмовляється.

При обстеженні: знижена вага, шкіра бліда, суха, генералізована лімфаденопатія, герпетична висипка на межі нижньої губи і шкіри в углах рота, піднебенні. У легенях розсіяні сухі хрипи, ЧДД 20, тони серця глухі, 78 уд/хв.

Консультація фтизіатра: рецидивуючий бронхіт, в анамнезі – бецежит, ревакцинації БЦЖ не підлягає.

Рентгенограма ОГК: деформація та посилення легеневого малюнку.

Гемограма: ер. $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Нв – 108 г/л, рет. – 4%, тромб. – $190 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити – $2,8 \cdot 10^9$ /л, е. – 5%, б. – 1%, п/я – 5%, сегм. – 60%, лімф. – 29%, мон. – 5%, ШОЕ – 25 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: АЛТ – 1,5 мкмоль/(ч мл)

Імунограма: лейкоцити $3,2 \cdot 10^9$ /л (норма 7,5 – $10,5 \cdot 10^9$ /л), абсолютна кількість лімфоцитів – $0,93 \cdot 10^9$ /л (норма 2,0 – $5,2 \cdot 10^9$ /л), CD4⁺ – 25%, CD8⁺ – 15%, CD4⁺/CD8⁺ – 1,7 (норма 1,5 – 2,2), IgG – 17 г/л (норма 6,9 – 17,1 г/л), IgA – 4,0 г/л (норма 0,52 – 0,31 г/л), IgM – 1,6 г/л (норма 0,63 – 2,4 г/л).

1. Який попередній діагноз можна припустити?
2. Обґрунтуйте його.
3. До яких білків ВІЛ при цій інфекції визначає наявність антитіл Western blot?
4. У чому особливість даного випадку?

Задача 8

Дівчина, 9 років, госпіталізована із скаргами на сухий кашель, печіння у горлі.

З анамнезу хвороби: хвора протягом 4 років, коли після грипоподібного стану через 2 тижні збільшилися лімфовузли усіх груп, які доступні пальпації, крім того, на

кінцівках періодично виникали геморагії. Неодноразово відбувалось загострення хронічного гаймориту. 2 роки тому виявлений гепатолієнальний синдром, при оцінці гемограми встановлено прискорення ШОЕ до 48 мм/ год.

Із анамнеза життя: маса тіла при народженні 3400 г, ріст 52 см, з 1,5 вічного віку ОРВІ 5 – 6 на рік, щорічно 1 – 2 рази – гнійна ангіна, 4 рази хворіла пневмонією, кір з важким перебігом. Рік тому реакція Манту 14 мм, фтизіатром на облік не узята.

Об'єктивно: геморагічна висипка на кінцівках до 3 – 4 см, шкіра бліда, суха. Генералізована лімфаденопатія, розмір лімфовузлів 1 – 2 см. У легенях дихання везикулярне, 21 за хв. Тони серця звучні, короткий систолічний шум на верхівці, ЧСС 91 за хв. Печінка +4 см нижче краю реберної дуги, селезінка +3 см нижче краю реберної дуги.

Отоларинголог: двобічний хронічний катарально-гнійний гайморит, фаза загострення.

УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена (передньозадній розмір правої частки 130 мм, v. portae - 6 мм у діаметрі, селезінка помірно збільшена (105x55x60 мм).

Гемограма: ер. – $3,7 * 10^{12}$ /л, Нв – 105 г/л, тромб. – $19,0 * 10^9$ /л, лейкоц. – $7,4 * 10^9$ /л, е. – 1%, б. – 0%, п/я – 2%, сегм. – 58%, лімф. – 25%, мон. – 14%, ШОЕ – 27 мм/год.

Імунограма: лейкоц. - $7,8 * 10^9$ /л (норма $7,5 - 10,5 * 10^9$ /л), абсолютна кількість лімфоцитів – $1,79 * 10^9$ /л, (норма $2,1 - 5,2 * 10^9$ /л), CD_4^+ - 48%, CD_8^+ - 20%, CD_4^+/CD_8^+ - 2,4 (норма 1,5 – 2,2), IgG – 17 г/л (норма 6,9 – 17,1 г/л), IgA – 0,25 г/л (норма 0,52 – 3,1 г/л), IgM -1,92 г/л (норма 0,63 – 2,3 г/л).

У сироватці крові виявлені IgG до HCV, Toxoplasma gondii, IgM до EBV і CMV.

1. Який синдром є небезпечним у стані хворої і чому?
2. Складіть план лікування цього тяжкого синдрому, наявність котрого можна припустити на основі огляду хворої і гемограми.
3. Яке основне імовірне захворювання?
4. Обґрунтуйте попередній діагноз.
5. Призначте лабораторне підтвердження цього попереднього діагнозу.
6. В якому лікуванні є потреба при підтвердженні діагнозу лабораторними методами?

Задача 9

Хворий, 45 років, скаржиться на кашель із слизовою мокротою, який триває на протязі 2-х місяців, схуднення, немотивовану слабкість.

З анамнезу: протягом 5 років хворіє виразковою хворобою ускладненого перебігу, двічі у зв'язку з кровотечею із виразки шлунку проводилися трансфузії крові. Дієти не дотримується, працює у слідчому ізоляторі. Погіршення стану останні 4 – 6 тижнів, увечері $t^{\circ} 37,2 - 37,4^{\circ}$ на протязі 5 тижнів.

При обстеженні: зниженого харчування, вага 56 кг, ріст 180 см, шкіра бліда, підвищена пітливість, генералізована лімфаденопатія (вузли від 1,7 до 2,3 см). Дихання над верхніми частками легень жорстке, при перкусії - ділянки притуплення звуку, над всією поверхнею легень – сухі розсіяні хрипи, ЧДР 22 в хв. Тони серця глухі, ЧСС 89/хв.

Рентгенограма органів грудної клітини: у верхніх частках обох легень визначаються вогнищеві і кільцеподібні тіні, легеневий малюнок деформований, корені обох легень інфільтровані, неструктуровані. (див. нижче)

Імунограма:

лейк.	е.	б.	п/я	сегм.	лімф.	мон.	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	CD ₁₉ ⁺
6,5 *10 ⁹ /	3%	1%	7%	54	20% 13	15%	66%	35%	31%	1,1	30%
IgA		IgM		IgG		ШОЕ					
0,2 г/л		0,4 г/л		19 г/л		25 мм/год					

ШОЕ 25 мм/год, фагоцитоз нейтрофілів 20%.

1. Який попередній діагноз можна припустити?
2. Розвиток якої хвороби можна підозрювати на тлі основної хвороби?
3. Що в анамнезі потрібно урахувати?
4. Які дослідження необхідні для підтвердження діагнозу?
5. Проведіть оцінку імунограми.
6. Складіть план лікування.

Задача 10

Пацієнт, 30 років, госпіталізований зі скаргами на сухий кашель (інколи в ранці слизове мокротиння) на протязі 2,5 місяців. Із анамнезу хвороби: захворів 3 місяці тому, коли з'явилась немотивована втомлюваність, задишка при швидкій ході, на протязі 5 тижнів увечері температура була підвищена до 37,3 – 37,5°C. Лікування з діагнозом загострення хронічного бронхіту у поліклініці ефекту не дало.

Із анамнезу життя: палить 20 – 30 сигарет за добу на протязі 16 років. Працює у наркологічному диспансері, кілька разів були трансфузії препаратів крові.

Об'єктивно: шкіра с блідим відтінком, вага 62 кг, ріст 182 см, периферичні лімфовузли не пульпуються, при аускультатії – розсіяні сухі хрипи, над нижніми частками легенів дихання жорстке, ЧДР 22/ хв. Тони серця ритмічні, 79 у/хв. Печінка +2 см, край м'якоеластичний, селезінка не пульпується.

Рентгенографія ОКГ: у нижніх відділах легенів 3 вогнища ущільнення, у правому синусі приблизно 150 -200 мл рідини, на боковому знімку візуалізуються медіастинальні лімфовузли розміром 1,1 – 1,4 см, виявляються окремі петрифікати. При обстеженні пацієнта виявлені антитіла до ВІЛ у сироватці крові.

Імунограма:

лейк.	е.	б.	п/я	сегм.	лімф.	мон.	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	CD ₁₉ ⁺
4,0 * 10 ⁹ /л	4	0	6	55	15 (600)	20	51	20 (120)	31	0,65	15

IgA	IgM	IgG	ШОЕ
0,3	0,2	22	22 мм/год

Фагоцитоз нейтрофілів 19%

1. Який найбільш імовірний попередній діагноз?
2. Які необхідні лабораторні дослідження для підтвердження діагнозу?
3. У чому особливість клінічного перебігу, враховуючи рентгенологічну картину?
4. При яких змінах в імунограмі можуть бути такі клінічні прояви? Інтерпретація імунограми.
5. Коли показане експрес-дослідження мокроти на РНК або ДНК?

Задача 11

Хвора, 28 років, госпіталізована із скаргами на випорожнення 5-7 разів на добу зі слизом, періодично спостерігаються домішки крові, біль у животі і у м'язах, печіння за грудиною після ковтання їжі, лихоманку до 38,5 – 39,5°C протягом 6 тижнів, схуднення на 12 кг за півроку, погіршення зору.

Із анамнезу: ВІЛ-інфікована на потязі 5 років, ВААРТ не проходила, ін'єкційні наркотики не використовує протягом 2 років.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості, ріст 168 см, вага 45 кг, генералізована лімфаденопатія, кожа бліда, суха, береться у складку, яка довго не розправляється. Дихання везикулярне, розсіяні сухі хрипи ЧДР 23/хв., тони серця ритмічні, ЧСС 89/хв., АТ 105/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації болісний по боковим фланкам і здухвинних ділянках.

Рентгенограма ОГК: помірна дифузна деформація легеневого малюнку.

ФЕГДС: ерозивний гастрит.

Імунограма:

лейк.	е.	б.	п/я	сегм.	лімф.	мон.	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	CD19 ⁺
3,0 * 10 ⁹ /л	4	1	6	72	5 (150)	12	55	20 (30 мкл ⁻¹)	35	0,57	30

IgA	IgM	IgG	ШОЕ
0,5	0,4	25	39 мм/год

Лікар припускає наявність цитомегаловірусної інфекції при ВІЛ/СНІДі у пацієнтки.

1. Який симптом є характерним для цитомегаловірусної інфекції на тлі СНІДу?
2. Який найбільш доцільний метод інструментальної діагностики треба застосовувати?
3. Чи є потреба у первинній профілактики ЦМВ-інфекції у ВІЛ-інфікованих?
4. Які і зміни в імунограмі?
5. Коли треба очікувати розвиток ЦМВ-інфекції, ураховуючи показники імунограми?

Задача 12

Пацієнтка, 28 років, скаржиться на часті водянисті випорожнення до 6 – 8 разів на добу протягом 7 тижнів, схуднення, немотивовану слабкість.

Із анамнезу: неодноразово проводилися трансфузії препаратів крові у зв'язку з ускладненнями виразкової хвороби кровотечами. 3 роки використовувала ін'єкційні наркотики. ВІЛ-інфікована, зменшилась за останні 6 місяців на 15 кг.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості, дефіцит маси тіла > 10% (вага 52 кг, ріст 181 см), шкіра бліда, суха, складка шкіри довго розправляється, зневоднення. Генералізована лімфаденопатія (вузли збільшені до 1,2 – 1,5 см, щільні, безболісні). Дихання везикулярне, 20 за хв. Тони серця ритмічні, 89 за хв. При глибокій пальпації живота виявляється розлитий біль по усьому животу.

Рентгенографія ОГК: деформація легеневого малюнку, структура коренів легенів нечітка.

Дослідження калу на *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. дало негативний результат. Токсин *S. defecalis* не виявлений. Дослідження кала на яйця паразитів негативне. Домішок крові у калі нема.

Імунограма:

лейк.	е.	б.	п/я	сегм.	лімф.	мон.	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	CD19 ⁺
3,9 * 10 ⁹ /л	5	1	6	66	10 (390 мкл ⁻¹)	12	75	30 (88 мкл ⁻¹)	45	0,67	25
IgA	IgM	IgG	ШОЕ								
0,5	0,6	21	29 мм/год								

1. Яка опортуністична інфекція у ВІЛ-інфікованої спричинила діарею?
2. Яке дослідження кала необхідно провести для верифікації цієї інфекції.
3. Які ще методи використовуються для діагностики опортуністичної інфекції, що спричинила діарею на фоні у пацієнтки з ВІЛ/ СНІДом?
4. Інтерпретація імунограми.
5. Які найбільш часті клінічні симптоми цієї інфекції у хворих на СНІД?

Задача 13

Чоловік, 23 років, звернувся зі скаргами на часті водянисті випорожнення 7-9 разів на добу, схуднення на 14 кг за 8 місяців, виражену втомлюваність, слабкість.

В анамнезі: використовує ін'єкційні наркотики протягом 4 років, діарея триває 8 тижнів, схуднення почалося рік тому.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості, шкіра суха, бліда, виражене зневоднення, складка шкіри довго не розправляється. Пальпуються всі групи лімфовузлів розміром до 1,2 – 1,6 см, щільні, безболісні. Тони серця глухі, 102 за хв., дихання везикулярне, сухі розсіяні хрипи, ЧДР 24 за хв. Живіт м'який, безболісний.

Рентгенографія ОГК: дифузна деформація легеневого малюнку.

Імунограма: лейк. -5,0*10⁹/л, е.-3, б.-1, п/я 5, сегм.- 73, лімф. -8, мон.- 10, CD3+ - 40, CD4+ -10, CD8+ -30, CD4+/CD8+ 0,33, CD19+ -30, IgA -2,2, IgM -1,4, IgG -19,5, ШОЕ -22мм/год. Фагоцитоз нейтрофілів (ФІ) -27%.

Проведене дослідження калу: на Shigela spp., Salmonella spp., Cryptosporidium parvum дало негативний результат.

1. Який найбільш імовірний збудник, спричинив діарею?
2. На тлі якого основного захворювання виникла інфекція, яка призвела до діареї?
3. Які лабораторні обстеження необхідні для клінічного діагнозу?
4. Оцінка імунограми, яка інфекція найбільш імовірно виникла при такій кількості CD4+ (40 мкл⁻¹) при співставленні з клінічними проявами?
5. Які основні напрямки лікування?

Задача 14

Пацієнт, 29 років, госпіталізований за скаргами на прогресуючу задишку і сухий кашель, які з'явилися 3 тижні тому, лихоманку до 38,3⁰С на протягом 7 днів.

Із анамнезу: веде аморальний спосіб життя, використовує ін'єкційні наркотики. Протягом місяця відмічає немотивовану слабкість, появу прогресуючої задишки.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості, на вигляд кахектичний, маса тіла 49 кг, зріст 170 см, шкіра суха, бліда, численні татуїровки. У легенях жорстке дихання ЧДР 28/хв. Тони серця глухі, ЧСС 120/хв., АТ 110/70 мм. рт. ст.. Живіт м'який, безболісний, розміри печінки і селезінки не збільшені. Рентгенографія ОГК: виявляється дифузна інтерстиціальна інфільтрація легенів.

КТ ОГК: плямиста інфільтрація, найбільш виражена у прикореневій зоні.

Імунограма: лейкоц. $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$, е.- 2, б. 0, п/я -15, сегм. -57, лімф. -14 (850 мкл^{-1}), мон. -12, CD3+ -55, CD4+ -20 (17 мкл^{-1}), CD8+- 35, CD4+/CD8+ -0,57, CD19+ -14, IgA- 0,6, IgM -0,4, IgG -18,0, ШОЕ- 22 мм/год. Фагоцитоз нейтрофілів (ФІ) -18%.

1. Яке захворювання найбільш імовірне?
2. Які лабораторні дослідження призначити для верифікації діагнозу?
3. Обґрунтуйте попередній діагноз.
4. Оцінка імунограми.
5. Принципи лікування пацієнта з цією опортуністичною інфекцією.
6. Доцільно проводити профілактичне призначення препаратів, чи ні?

Відповіді до клінічних задач розділу “ВІЛ-інфекція”

Задача 1

1. Ймовірна наявність ВІЛ- інфекції. Необхідно врахувати фактор ризику при гомосексуальних контактах у пацієнта і можливу наявність опортуністичної інфекції (кандидоз ротової порожнини).
2. Діагностичні критерії СНІДу:
 - а) у пацієнта висока імовірність наявності СНІД- індикаторного захворювання – кандидозу стравоходу;
 - б) необхідно визначити ще один критерій – кількість лімфоцитів CD4 $< 200 \text{ мкл}^{-1}$.
Це цілком можливо, тому, що в загальному аналізі крові хворого абсолютна кількість лімфоцитів складає 5% від $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тобто 200 мкл^{-1} (а це вся популяція лімфоцитів, кількість CD4 буде менше).
3. Перший етап включає скринінг на антитіла до ВІЛ методом ІФА, на другому після двох позитивних ІФА проводиться обстеження методом імуноблотингу. Результат імуноблотингу (вестернблот- тесту) вважається позитивним, коли при електрофорезі одержують хоча б 2 смуги з трьох, які відповідають білкам gp 160/120, gp41 і p24.
4. Лабораторне дослідження включає два напрямки:
 - а) визначання стану імунної системи: кількості лімфоцитів CD4 і вірусного навантаження;
 - б) виключення інфекцій, які можуть бути супутніми при ВІЛ- інфекції: серологічне дослідження на гепатит В і С, сифіліс(RPR), токсоплазмоз, проба Манту.
ФГДС з гістологічним дослідженням слизової оболонки стравоходу.
5. Лікування переслідує дві цілі:
 - а) основна ціль – повне пригнічення реплікації ВІЛ препаратами високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ);
 - б) профілактику інфекційних захворювань з високим ризиком.
6. Ризик розвитку опортуністичних інфекцій визначається рівнем лімфоцитів CD4+. Так, наприклад, показанням до первинної профілактичної терапії пневмоцистної пневмонії є кількість лімфоцитів CD4+ < 200 в імунограмі, або кандидоз ротової порожнини і глотки.

Задача 2

1. Проводиться диференційна діагностика захворювань з об'ємними утвореннями у ЦНС, виключаємо первинну лімфому ЦНС і прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію. ТМП/МСК не проводилась, лімфоцити CD4+ 90 мкл^{-1} , найбільш імовірний токсоплазмоз.
2. Серологічне дослідження на IgM і IgG до Tox. Gondii.
3. Наявність антитіл до Tox.gondii у сироватці крові необхідно доповнити дослідженням СМР методом ПЛР на ДНК Tox. gondii.

4. Піриметамін з сульфадіазином або піриметамін з кліндиміцином протягом 6 тижнів.
5. Після початкової терапії індукційні дози препаратів знижують (супресивна терапія). Якщо симптоми зникають, то на фоні ВААРТ необхідно добитися підвищення кількості лімфоцитів СД4 > 200 мкл⁻¹. Якщо такий рівень буде зберігатися протягом 6 місяців, то ВААРТ тимчасово можна припинити. Доцільно зробити повторно МРТ голови для контролю об'ємних утворень.

Задача 3

1. Допомагає зробити припущення стосовно імовірного збудника кількість лімфоцитів СД4+, абсолютна кількість лімфоцитів 2745, СД4+/- 25% від 2745, тобто 686мкл⁻¹. При кількості СД4+ > 500 мл⁻¹ ймовірні: 1) бактеріальна пневмонія; 2) туберкульоз; 3) рак легені. Якщо СД4+ 200- 500 мкл⁻¹, можливий розвиток лімфоми. У більшості випадків опортуністичні збудники спричиняють ураження легенів при СД4 < 200 мкл⁻¹
2. Недостатня. Необхідно провести посів мокроти, виготовити мазки і пофарбувати за Грамом, Цилем- Нільсенем, зробити посів на середовище для мікобактерій.
3. Бронхоскопія показана в тому випадку, коли лікування буде неефективне, або буде припущення супутньої інфекції. БАЛ підвищить можливості ідентифікації збудника.
4. Туберкульоз.
5. Неодноразове фарбування мазків мокроти за Цилем- Нільсенем, посів на середовище для мікобактерій.
6. В імунограмі- нейтрофільний лейкоцитоз з помірним зсувом ліворуч, лімфоцити в абсолютній кількості складають 2745 (норма). Найбільш суттєва зміна – зниження імунорегуляторного індексу до 0,81, що свідчить про можливість імунодефіцитного стану.
7. Найбільш є діагноз бактеріальної пневмонії у ВІЛ - інфікованого. Емпіричну терапію підбирають, щоб спектр дії охоплював *Streptococcus spp.* *Staphylococcus spp.* *Haemophilus spp.* Наприклад, можна призначити цефалоспорины третього покоління.

Задача 4

1. ВІЛ- асоційований СНІД.
2. На основі скарг на зниження апетиту, підвищену втомлюваність, сухість шкіри, анамнестичних даних: відставання в масі тіла і рості, розвитку гепатолієнального синдрому і анемії у віці 1 року, трансфузії еритроцитарної маси, даних об'єктивного обстеження: сухість і блідість шкіри, відставання у фізичному розвитку, генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, інструментальних методів: мезентеріальна лімфаденопатія, гепатоспленомегалія без ознак портальної гіпертензії, лабораторних аналізів: анемія, гіперпротеїнемія, гіпергаммаглобулінемія, інфікування HCV, EBV, CMV.
3. Двічі дослідження сироватки крові на антитіла методом ІФА, при позитивних результатах- методом вестерн- блоту.
4. У патогенезі ВІЛ виділяють 6 стадій: 1 стадія первинної імунної відповіді та вираженої вірусної репродукції. Ознаки хвороби можуть бути відсутніми від кількох місяців до кількох років. 2 стадія: гіперактивності гуморальної відповіді, тривалість до 3-5 років. 3 стадія: компенсованого імунодефіциту. 4 стадія: вираженого пригнічення клітинного імунітету і початку декомпенсації гуморальної ланки. 5 стадія: повна відсутність реакції гіперчутливості сповільненого типу і розвиток летальних опортуністичних інфекцій. 6 стадія: термінальна, зі значним порушенням клітинної та гуморальної ланок і генералізованими опортуністичними інфекціями. Перші чотири стадії умовно називають преСНІДом, останні дві- СНІДом.
5. Найбільш відомі абдомінальними проявами СНІДу є гепатоспленомегалія, мезентеріальна і ретроперітонеальна лімфаденопатія.

Задача 5

1. Імовірний попередній діагноз: ВІЛ-інфекція, інтерстиціальна пневмонія, залізодефіцитна анемія, лусочковий блефарит.
2. На основі скарг: на кашель без мокротиння протягом 1 місяця, немотивовану втомлюваність, сухість шкіри; даних анамнезу: висип на шкірі при народженні, оніходистрофії, часті загострення хронічного отиту; клініко- інструментальних даних: сухість шкіри, відставання у рості, генералізована лімфаденопатія, помірне збільшення розмірів печінки, ущільнення її консистенції, ретроперитонеальна та мезентеріальна лімфаденопатія, інтерстиціальні зміни у легенях; результатів лабораторного дослідження: анемія, гіпергаммаглобулінемія, гіперпротеїнемія, інфікування CMV, HCV, умовно- патогенними мікробами можна припустити наявність ВІЛ- інфекції.
3. ІФА з сироваткою крові, при позитивному результаті- повторно з іншим набором. Якщо результат знову позитивний- проведення вестерн- блоту.
4. ВААРТ призначається за загальноприйнятими показаннями: а) гострі інфекції , б) вагітність, в) клінічних проявах ВІЛ- інфекції, г) безсимптомному перебігу при кількості CD4+ у крові $< 200 \text{ мкл}^{-1}$.

Також багато фахівців рекомендують призначати ВААРТ у наступних випадках:

- а) при безсимптомному перебігу ВІЛ- інфекції і кількості CD4+ у крові $< 350 \text{ мкл}^{-1}$;
- б) безсимптомному перебігу, але високому вірусному навантаженні (більше 55000 копій в мл). Необхідно у дитини визначити вірусне навантаження. У хворого є ураження легенів при ВІЛ- інфекції: неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, наявність мезентеріальної та ретроперитонеальної лімфаденопатії, гепатомегалії.

Таким чином, наявність цих проявів відповідає показанню до ВААРТ. (клінічні прояви ВІЛ- інфекції).

Задача 6

1. ВІЛ-інфекція у стадії СНІДу.
 2. На основі скарг (підвищену слабкість, втомлюваність, погіршення апетиту), даних анамнезу (відставання у фізичному розвитку, піодермія зі збільшенням лімфовузлів, часті загострення хронічного гаймориту, ангіни, ОРВІ, тривалу генералізовану лімфаденопатію з фолікулярною проліферацією за даними біопсії, гепатолієнальний синдром), клінічного обстеження (суха шкіра, лусочковий блефарит, хейліт, гепатоспленомегалія, печінка і селезінка підвищеної щільності, генералізована лімфаденопатія за даними УЗД), лабораторних досліджень (виражена анемія, гіпергаммаглобулінемія, гіперпротеїнемія, лейкоцитурія, у копрограмі – значне підвищення вмісту *Candida albicans*, виявлені у сироватці крові IgG до до HBV, HCV, CMV, *Toxoplasma gondii*, вірусу простого герпесу. Надалі необхідно двічі провести ІФА з сироваткою крові для визначення антитіл до ВІЛ. При позитивному результаті – Western blot.
 3. «Нульова» стадія (ВІЛ-інфекції вона ще має назву первинна латентна) – інкубаційний період тривалістю від 2тижнів до 3 місяців і більше. Для цієї стадії характерна серонегативність.
 4. Гіпергаммаглобулінемія пояснюється дисбалансом імунної системи у гуморальній ланці. У дітей протягом перших 6 місяців інфікування (приблизно у 2/3) виявляються антитіла до ВІЛ.
- Генералізована лімфаденопатія – це один з перших характерних для ВІЛ симптомів. Морфологічно визначається гіперплазія фолікулів, приблизно у половини дітей відмічається стійке збільшення лімфовузлів всіх груп.

Задача 7

1. Найбільш імовірна наявність ВІЛ-інфекцій.
2. На основі скарг (сухий кашель протягом 6 місяців, переважно вранці з мокротинням), тривала нежить, анамнезу: дитина з групи ризику, мати використовує ін'єкційні наркотики, недоношена, низька вага, схуднення, бежежит; клінічно-інструментальних даних (герпетична висипка на піднебінні, в углах рота, губах, генералізована лімфаденопатія, інтерстиціальні зміни у легенях), даних лабораторного обстеження (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія) можна припустити наявність ВІЛ-інфекції.
3. Western blot визначає наявність антитіл до слідуєчих білків ВІЛ: gp 160, gp120, p 68, p 55, p 52, gp 41, p 34, p 24/25, p 18.
4. Дитина з групи ризику (мати використовувала ін'єкційні наркотики), можливо інфікування ВІЛ відбулося протягом вагітності. СНІД мав маску рецидивуючого бронхіту. При наявності генералізованої лімфаденопатії був відсутній синдром гепатоспленомегалії. У анамнезі- бежежит, часті запальні захворювання дихальних шляхів.

Задача 8

1. Шкірно-геморагічний синдром, враховуючи низький вміст тромбоцитів у крові – $19,0 * 10^9/л$.
2. Для лікування шкірно-геморагічного синдрому необхідно призначити преднізолон 30 мг/добу, внутрішньовенне введення імуноглобуліну.
3. ВІЛ-інфекція; СНІД: часті бактеріально-вірусні інфекції, гепатолієнальний синдром, вірусні інфекції, гепатолієнальний синдром, двобічний хронічний катарально-гнойний гайморит, анемія, тромбоцитопенія.
4. На основі скарг на сухий кашель, печіння у горлі, анамнезу: часті вірусно-бактеріальні інфекції, хронічний катарально-гнойний гайморит, тривала лімфаденопатія, геморалічна висипка, даних огляду: зменшення маси тіла, лабораторного обстеження: анемія, тромбоцитопенія, зниження рівня JgA, інфікування HCV, Toxoplasma gondii EBV, CMV можна припустити наявність ВІЛ-інфекції; СНІД.
5. ІФА двічі з сироваткою крові хворого при позитивних результатах – імунний Western blot, при підтвердженні діагнозу методом ПЛР визначення вірусного навантаження.
6. Потрібне проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ).

Особливість перебігу ВІЛ-інфекції у цьому випадку – це основний клінічний прояв у вигляді тромбоцитопенічної пурпури, що ускладнює диференційну діагностику. Необхідне обстеження батьків дитини, можливо інфікування могло відбутися у дитинстві при трансфузії препаратів крові.

Задача 9

1. ВІЛ-інфекція; легеневий туберкульоз, дефіцит маси тіла, генералізована лімфаденопатія.
При обґрунтуванні попереднього діагнозу необхідно звернути увагу на дефіцит маси тіла $> 10\%$, генералізовану лімфаденопатію, тривалий кашель протягом 2-х місяців, приглушення перкуторного звуку над верхніми частками легенів, не рентгенограмі ОГК – вогнищеві і кільцеподібні тіні у верхніх частках легенів, що дозволяє зробити припущення про наявність ВІЛ-інфекції, легеневого туберкульозу.
2. Легеневого туберкульозу на тлі ВІЛ. Якщо прорахувати абсолютну кількість CD_4^+ (35% від абсолютної кількості лімфоцитів 1300), яка складає 455 мкл^{-1} , то у легенях

найбільш імовірним може бути бактеріальна пневмонія, легеневий туберкульоз, онкологічний процес, найбільш імовірним є легеневий туберкульоз.

3. Пацієнту у термін ускладнення виразкової хвороби кровотечею двічі проводилась трансфузія крові, можливо, пацієнт був інфікований ВІЛ. Хворий працює у слідчому ізоляторі, де міг бути контакт з хворим на туберкульоз.

4. Мінімум трьохкратне дослідження мокроти із забарвленням за Цилем-Нільсеном, посів на середовище для мікобактерій. Дослідження осаду сечі за цими методиками теж доцільно.

Реакція Манту, консультація фтизіатра. КТ ОГК з ціллю уточнення лімфатичних вузлів середостіння і інших структур.

Для діагностики ВІЛ-інфекції: ІФА двічі з сироваткою крові, при позитивному результаті - Western blot, визначення вірусного навантаження ВІЛ за допомогою ПЛР.

5. В імунограмі – помірний зсув ліворуч (паличкоядерні – 7%, прискорення ШОЕ, знижене співвідношення CD_4^+ / CD_8^+ (1,1) – синдром імунорегуляторного дисбалансу, знижена кількість IgA, підвищена IgG, помірно пригнічення функції фагоцитозу).

6. Резистентність до протитуберкульозної терапії у ВІЛ-інфікованих зустрічається частіше. Також у цих хворих відносно часто зустрічаються полірезистентні штами з втратою чутливості до рифампіцину і ізоніазиду. Таким хворим протитуберкульозна терапія проводиться протягом до 2-х років 5 -6 протитуберкульозними препаратами.

З ціллю профілактики прогресування латентного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих частіше призначається ізоніазид.

Одночасне лікування протитуберкульозними препаратами і проведення ВААРТ не завжди ефективно із-за складної взаємодії цих засобів.

Застосувати БЦЖ у ВІЛ-інфікованих не рекомендується із-за небезпеки визвати активну інфекцію штамом вакцини.

Задача 10

1. ВІЛ – інфекція, туберкульоз.

2. Ураховуючи наявність у пацієнта антитіл до ВІЛ, необхідно провести Western-blot, потім ПЛР – визначити вірусне навантаження. Якщо ймовірний діагноз ВІЛ; туберкульоз легенів, плеврит, туберкульозне ураження лімфовузлів середостіння, неодноразово проводиться забарвлення мазків макроти за Цилем-Нільсеном, посів на середовище для мікобактерій.

Чутливість реакції Манту знижується при кількості $CD_4^+ < 300$ мкл⁻¹, при $CD_4^+ < 100$ мкл⁻¹ чутливість Манту практично нульова. У данному випадку в імунограмі пацієнта $CD_4^+ 120$ мкл⁻¹. Негативна реакція Манту не дозволяє виключити туберкульоз. Необхідна консультація фтизіатра.

3. У випадках, коли при ВІЛ інфекції кількість $CD_4^+ < 200$ мкл⁻¹ особливістю перебігу туберкульозу на її тлі є: 1) вогнища ураження можуть виявлятися у нижніх відділах легенів, при цьому визначається залучення медіастинальних лімфовузлів; 2) міліарний туберкульоз, дифузне ураження легенів, плевральний ексудат; 3) рентгенологічна картина може бути нормальною і треба виключати позалегенеий туберкульоз.

Особливість цього випадку складається в тому, що в анамнезі були трансфузії препаратів крові, це могло привести до інфікування ВІЛ, у пацієнта є дефіцит маси тіла (при рості 183 см вага 62 кг); у наркодиспансері, де він працює, значна імовірність контакту з хворими на туберкульоз. При значно зменшеній кількості CD_4^+ (120 мкл⁻¹) у хворого вогнища ураження локалізовані у нижніх частках легенів, залучуються міжвузли у середостінні, виявляється правобічний ексудативний плеврит.

4. При кількості $CD_4^+ < 200$ мкл⁻¹

5. При позитивному результаті дослідження мазків, які забарвлені за Цилем-Нільсеном.

Цей метод дозволяє диференціювати туберкульозну паличку від атипичних мікобактерій або коменсалів (які також забарвлюються за Цилям-Нильсеном).

Задача 11

1. Всі перелічені симптоми характерні для ЦМВ-інфекції.
2. Необхідно підтвердити наявність цитомегаловірусного коліту у пацієнта за допомогою колоноскопії (може бути ураження переважно правої половини кишечника). Характерним є гіперемія слизової оболонки, ерозії, геморагії. При гістологічному дослідженні біоптатів знаходять у епітеліальних клітинах включення у цитоплазмі і в ядрах, які нагадують око сови.
3. У сучасний час первинну профілактику ЦМВ-інфекції не проводять.
4. В імунограмі звертає увагу лейкопенія, значно виражена відносна і абсолютна лімфопенія (150 мкл^{-1}), відмічається різке зменшення абсолютної кількості CD_4^+ (30 мкл^{-1}), ІРІ складає 0,57, що свідчить про імунодефіцитний стан, спостерігається підвищення рівня JgG, зниження фагоцитозу, прискорення ШОЄ. Імунограма свідчить про значне пригнічення Т-клітинної ланки, перш за все CD_4^+ , які уражуються ВІЛ.
5. ЦМВ-інфекція, в тому разі і ЦМВ-коліт розвиваються при зниженні рівня в імунограмі $\text{CD}_4^+ < 50 \text{ мкл}^{-1}$.

Задача 12

1. Криптоспоридіоз виникає при зниженні кількості $\text{CD}_4^+ < 150 \text{ мкл}^{-1}$ (у пацієнта 120 мкл^{-1}), характерними є значна діарея, схуднення, дегідратація, відсутність лихоманки.
2. А. Дослідження калу на криптоспоридії методом прямої імунофлуоресценції.
3. Проведення ІФА калу на криптоспоридії:
 - а) модифіковане забарвлення за Цилям-Нильсеном препаратів калу (круглі кислотостійкі ооцити розміром 4 -6 мкм);
 - б) ФЕГДС з біопсією слизової оболонки дистального відділу дванадцятипалої кишки з модифікованим забарвленням.
4. В імунограмі – лейкопенія, виражена лімфопенія (абсолютна кількість 390 мкл^{-1}). Виявляється різке зменшення кількості CD_4^+ (абсолютна 130 мкл^{-1}), ІРІ 0,67, що свідчить про наявність імунодефіциту ($\text{CD}_4^+ / \text{CD}_8^+ < 1$), підвищення рівня JgG, прискорення ШОЄ. Криптоспоридіоз, спричинений найпростішим *Cryptosporidium parvum*, виникає при зниженні $\text{CD}_4^+ < 150 \text{ мкл}^{-1}$.
5. Основний клінічний синдром криптоспоридіозу – хронічна водяниста діарея або гостра діарея з великим об'ємом випорожнень.

Задача 13

1. *Enterocytozoon bieneusi* (90%) і *Encybalizoon intestinalis* (10%) призводять до виникнення кишкового мікроспоридіозу. Мікроспоридії – це внутрішньоклітинні паразити, які переважно розмножуються в ентероцитах порожньої кишки.
2. ВІЛ/СНІДу.
3. Дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові вдвічі, при позитивному результаті Western-blot для підтвердження ВІЛ, визначення вірусного навантаження методом ПЛР. Для верифікації мікроспоридіозу існує трьохкольоровий метод забарвлення калу з виявленням мілких спор з характерною для мікроспоридій структурою у вигляді пояску. Забарвлення можливе за методом Гімзе, за допомогою барвника фунгі-флуор і флуоресцеїновим барвником калкофлуор. Другий метод – дослідження після ендоскопії біоптатів порожньої кишки, в ентероцитах виявляються внутрішньоклітинні паразити.

4. В імунограмі – різке зменшення відносної і абсолютної кількості лімфоцитів (400мкл^{-1}), CD4^+ мають дуже малу абсолютну кількість (40мкл^{-1}), ІРІ характерне для імунодефіцитних станів (0,33), підвищення ШОЕ. Мікроспоридіоз може виникати при зниженні $\text{CD4}^+ < 50\text{мкл}^{-1}$. При такій кількості CD4^+ , значенням ІРІ, з клінічною картиною найбільш імовірним є мікроспоридіоз.

5. Найбільш ефективна ВААРТ, якщо вдається підняти рівень CD4^+ до 200 клітин в 1мкл^{-1} клінічні прояви мікроспоридіозу зникають. Албендазол використовують у лікуванні мікроспоридіозу, який спричиняється *Encerphalitozoon intestinalis*. В лікуванні інфекції, яка обумовлена *Enterocytozoon bieneusi*, застосовують антибіотик фумагиллін.

Задача 14

1. Найбільш ймовірна ВІЛ-асоційована пневмонія.
2. Для верифікації ВІЛ-інфекції – виявлення антитіл у сироватці крові до ВІЛ, після двічі позитивного результату Western-blot, потім визначення вірусного навантаження. Бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) – найбільш доцільний в ідентифікації пневмоцист. Промивну рідину центрифугують, проводять забарвлення методом сріблення, більш сучасний – використання моноклональних антитіл до пневмоцист, які містяться у мазку.
3. На основі скарг на прогресуючу задишку і сухий кашель протягом 3 тижнів, лихоманку, до $38,7\text{C}$ 7 днів; анамнезу: пацієнт з групи ризику ВІЛ; об'єктивного огляду: жорстке дихання на всіх ділянках легень; дані рентгенограми, КТ ОГК характерні для пневмоцистної пневмонії. Враховуючи кахексію, дефіцит маси тіла $> 10\%$, фактори ризику, імовірна ВІЛ-інфекція. Таким чином, попередній діагноз: ВІЛ; СНІД, пневмоцистна пневмонія.
4. Імунограма – лімфопенія абсолютна і відносна, звертає увагу абсолютна кількість $\text{CD4}^+ 170\text{мкл}^{-1}$ ($< 200\text{мкл}^{-1}$), що характерно для рівня розвитку пневмоцистної пневмонії. Прискорена ШОЕ, фагоцитоз нейтрофілів знижений.
5. Препарати вибору при пневмоцистній пневмонії триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX). При легкому та середньої тяжкості перебігу можна призначити кліндаміцин + примахін.
6. Показаннями для профілактики пневмоцистної пневмонії TMP-SMX є:
 - а) кількість $\text{CD4}^+ < 200\text{мкл}^{-1}$;
 - б) пневмоцистна пневмонія в анамнезі;
 - в) стійке підвищення температури і кандидоз ротової порожнини у ВІЛ-інфікованого пацієнта, які тривають більше 2 тижнів.

Клінічні спостереження і приклади до розділу « ВІЛ – інфекція/ СНІД»

Клінічне спостереження №1

Хворий Р., 38 років, був госпіталізований із скаргами на задишку у спокої, підвищення температури тіла до $39,2\text{C}$, сухий кашель, млявість. *Із анамнезу хвороби:* 1 місяць тому переніс ГРВЗ, після якого продовжувався субфебрилітет, виникла задишка після помірного фізичного навантаження. Через 2 тижні задишка і кашель посилилися, температура підвищилась до $39,0\text{C}$. Звернувся у поліклініку, на 7 днів був призначений в/м цефуроксим. Ефект від лікування був відсутній, госпіталізований з діагнозом пневмонія, ДН 1 ступеню. Протягом 1 місяця відмічає прогресування задишки. *Із анамнезу життя:* трансфузій крові та її препаратів не було, використання наркотиків заперечує, численні статеві контакти з незнайомими жінками. *Фізикальне обстеження:* загальний стан середньої тяжкості, ріст 175 см, маса тіла 59 кг, зниженого живлення. Шкіра бліда, периферичні лімфовузли не пальпуються. Температура тіла $39,0\text{C}$. При аускультатії легень жорстке дихання, ослаблене над середньою часткою правої. ЧДР

29 за хв. Тони серця глухі, 125 за хв., Рс 125 за хв. Живіт м'який, безболісний при пальпації.

Обстеження: комп'ютерна томографія органів грудної клітини: дифузне зниження повітровмісності легеневої тканини за типом «матового скла» у ділянках верхніх часток легенів і середньої частки правої легені. **Заключення: інтерстиціальний тип інфільтрації у верхніх частках легенів, середній частці правої легені, на тлі якої у середній долі правої легені визначається вогнищева інфільтрація.** Проведено обстеження на ВІЛ-інфекцію, результати **ІФА і імунного блотингу позитивні.** Загальний аналіз крові: Нв - 120 г/л, ер. - $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоц. - $3,0 \cdot 10^9$ /л, еоз. - 0, баз. - 0, п/я - 10%, сегм. - 72 %, лімф. - 10%, мон. - 8%, **ШОЕ - 60 мм/год.** Імунограма: **СД4 $0,029 \cdot 10^9$ /л (N $0,7-1,5 \cdot 10^9$ /л).** Біохімічний аналіз крові: сумарна активність ЛДГ – **820 МЕ/л (N до 250 МЕ/л).**

1. Яка стадія ВІЛ-інфекції у хворого?
2. Опортуністична інфекція, що найбільш імовірна у пацієнта. На підставі яких даних це можна підтвердити?
3. Проведіть оцінку кількості СД4 як прогностичного показника.
4. Які лабораторні методи дослідження слід використати у діагностиці збудника?
5. Лікування опортуністичної інфекції, що найбільш імовірна.

Клінічне спостереження №2

Хворого К., 27 років, госпіталізовано у терапевтичне відділення зі скаргами на кашель із виділенням гнійного мокротиння, підвищення температури тіла до $38,2^{\circ}\text{C}$, задишку при фізичному навантаженні, загальну млявість. *Із анамнезу захворювання:* вважає себе хворим протягом 3 тижнів, коли з'явилися перелічені скарги, температура підвищилася до 39°C , скаржився на біль у грудній клітині при глибокому вдиху. *Із анамнезу життя:* вживання в/в наркотиків заперечує, трансфузій крові та її препаратів не було, бісексуал. *Об'єктивний статус:* загальний стан середньої тяжкості. Генералізована лімфаденопатія. Перкуторно над легенями скорочення перкуторного звуку зліва у нижніх відділах, аускультативно-жорстке дихання, вислуховуються вологі хрипи, ЧДР 35 за 1 хв. АТ 100/65, мм рт ст. Межі відносної серцевої тупості у нормі, тони серця глухі. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка і селезінка нормальних розмірів. *Обстеження:* загальний аналіз крові: **ер. $-2,1 \cdot 10^{12}$ /л, Нв $-51 \cdot 10^{12}$ Г/л, КП-0,74, лейкоц. $-3,0 \cdot 10^9$ /л, баз.-1%, п/я.-21%, сегм.-60%, лімф.-7%, мон.-11%, ШОЕ-68 мм/год.**

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний-14 мкмоль/л, прямий-3 мкмоль/л, непрямий-11 мкмоль/л, сечовина-2,4 ммоль/л, загальний білок-69г/л. Загальний аналіз сечі: світло-жовта, прозора, **білок-0,05%**, лейкоцити-3-4 у полі зору. *Консультація пульмонолога: лівобічна позалікарняна нижньочасткова пневмонія, ДН 1-2 ст.*

Після призначення антибактеріальної, протизапальної, дезінтоксикаційної терапії позитивна динаміка відсутня, посилилася задишка, тривав біль у грудній клітині зліва при глибокому вдиху, температура підвищилася до 39°C . **При дослідженні крові антитіла до ВІЛ виявлені у високому титрі. Вестернблот-тест підтвердив позитивний результат ІФА.**

На рентгенограмі грудної клітини- **інфільтрація у нижній частці лівої легені з нечіткими межами.** *Консультація інфекціоніста центру СНІДу: ВІЛ- інфекція, СНІД, 3 клінічна стадія, поза лікарняна лівобічна нижньочасткова пневмонія, що спричинена опортуністичною інфекцією. Гіпертермічний синдром. Діагноз заключний клінічний: ВІЛ- інфекція, СНІД, 3 клінічна стадія. Опортуністична інфекція невстановленої етіології. Позалікарняна лівобічна нижньодольова пневмонія. Генералізована лімфаденопатія. Гіпертермічний синдром.*

1. Наведіть основні відмінності туберкульозу, бактеріальної і пневмоцистної пневмоній

при диференційній діагностиці у даному випадку.

2. Яке з перелічених захворювань найбільш імовірне, чому?

3. Призначте подальше обстеження.

4. Яке лікування слід призначити хворому?

5. У чому різниця перебігу туберкульозного процесу у ВІЛ-інфікованих при кількості СД4 > 200 клітин в 1 мкл і < 200 клітин СД4 в 1 мкл?

Клінічне спостереження №3

Хвора К., 35 років, госпіталізована із *скаргами* на підвищення температури тіла до 39,5°C протягом 3 тижнів, схуднення за 4 місяці на 14 кг, виражену кволість, кашель із слизовим мокротинням. *Із анамнезу хвороби*: звернулася до дільничного терапевта 10 днів тому, при флюорографічному обстеженні виявлена інфільтрація у межах сегменту у верхній частці лівої легені. Для лікування пневмонії були призначені амоксіцилін/клавулонат і фторхінолон, але тривала лихоманка, посилились кашель і задишка, була госпіталізована. *Із анамнезу життя*: у минулому використання ін'єкційних наркотиків. Встановлено, що ВІЛ інфекція виявлена у хворої три роки тому. *Фізикальне обстеження*: стан тяжкий, температура тіла 39,8°C, маса тіла – 52 кг, ріст 181 см. Збільшені шийні, пахвові лімфатичні вузли до 3-4 см у діаметрі. Дихання жорстке, задишка до 29 за хв. Пульс 115 за хв., АТ 115/80 мм.рт.ст. Розміри печінки і селезінки за Курловим не збільшені. *Обстежена клінічно*: Нв 99г/л, ер. $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоц. $3,4 \cdot 10^9$ /л, п/я 7%, сегм 68%, лімф. 10%, мон. 14%. В імунограмі: СД4 – 152 клітини 1 мкл, СД8 – 190 в 1мкл, співвідношення СД4/СД8 – 0,8. У мокротинні МБТ не виявлені. Томограма органів грудної клітини: трахеобронхіальні і бронхопультмональні лімфатичні вузли збільшені, у верхній частці лівої легені визначається затемнення із ділянкою просвітлення внаслідок розпаду легеневої тканини. По всіх відділах обох легень дрібні малоінтенсивні вогнища. **Заключення**: казеозна пневмонія верхівок легень у фазі розпаду і обсіменіння, що ускладнена дисемінацією в обох легенях. Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору: виявлені численні збільшені у розмірах лімфатичні вузли (мезентеріальні і зачеревинні). **Заключення**: ураження лімфовузлів туберкульозним процесом.

Клінічний діагноз: ВІЛ-інфекція ІVВ стадія (СНІД). Туберкульоз множинної локалізації – казеозна пневмонія верхньої частки лівої легені у фазі розпаду і обсіменіння, що ускладнено дисемінацією в обох легенях, туберкульоз внутрішньогрудних, мезентеріальних, зачеревинних лімфатичних вузлів.

1. Які особливості перебігу туберкульозу у хворої?

2. Які морфологічні зміни в органах можна припустити у хворої при туберкульозному процесі при первинній ВІЛ інфекції?

3. З урахуванням яких симптомів у пацієнтів туберкульоз у сполученні з ВІЛ інфекцією оцінюється як вторинне захворювання?

4. Характерні риси клінічної картини туберкульозного процесу як вторинного на тлі ВІЛ-інфекції.

5. Що притаманне ураженню туберкульозом лімфатичних вузлів при первинній ВІЛ-інфекції?

Клінічне спостереження №4

Хвора Т., 48 років, госпіталізована в терапевтичне відділення з основним діагнозом: позалікарняна лівобічна сегментарна пневмонія, середньої тяжкості, ДНО.

Супутній: дифузно-вузлуватий зоб 1-2 ст., еутиреоз, дебют системного червоного вовчака (СЧВ)?

Скарги при надходженні: на кашель із слизовим мокротинням, озноб, підвищення температури до 38-38,5° С протягом 3-х днів, біль у суглобах, м'язах, голові.

Із анамнезу хвороби: захворіла тиждень тому після переохолодження, з'явилась загальна слабкість, біль у м'язах, суглобах. Лікувалася самостійно без ефекту. При ФЛГ ОГК – лівий корінь малоструктурний, розмитий, інфільтрація легеневої тканини, прилягаючої до кореня у межах сегменту. Заключення: лівобічна сегментарна пневмонія. Направлена на стаціонарне лікування у терапевтичне відділення. *Із анамнезу життя:* фактори ризику інфікування ВІЛ-інфекції заперечує.

Об'єктивний статус: загальний стан середньої тяжкості. Значно гіперемована шкіра обличчя, нагадує фіксовану еритему; атрофія шкіри, папули, телеангіектазії, набряклість у ділянках еритеми не виявляються, колір спинки носа не змінений. Периферичні лімфовузли не збільшені. Перкуторно над легенями – легеневий звук, дихання везикулярне, послаблене в міжлопатковій ділянці зліва, там же сухі та вологі хрипи. Межі серця не зміщені, тони серця ритмічні, АТ - 120/70 мм.рт.ст., ЧСС-90 за хв. Живіт безболісний при пальпації. Печінка при перкусії по Курлову збільшена у розмірі по правій середньо-ключичній лінії (14см). При пальпації край печінки м'яко-еластичної консистенції, +4см по правій середньо-ключичній лінії. Селезінка перкуторно збільшена по довжині (15см), поперечник - 6см, край селезінки не пальпується. Симптом постукування негативний з обох сторін.

Обстеження: загальний аналіз крові: Нв -128 г/л, ер.- 4,1*10¹²/л, лейкоц.- 4,0*10⁹/л, е. -1%, п/я. - 2%, сегм. - 55%, лімф. - 41%, мон. - 1%, ШОЕ - 3 мм/год. Загальний аналіз сечі без змін. У біохімічному аналізі крові: ревматоїдний фактор – негативний, **СРБ +++**, **АЛТ- 2,07 мкмоль(год/мл)**, **АСТ-0,74 мкмоль(год/мл)**, **тимолова проба-14,0 ОД**. Сумарні антитіла до HCV, HBsAg не виявлені. Кров на гемо культуру: трьохкратний посів росту не дав. **У крові виявлені антитіла до двухспіральної (нативної ДНК) методом ІФА – 235,9 Е/мл (норма до 25 Е/мл).**

На рентгенограмі ОГК в 2-х проекціях зліва у прикореневій зоні – **зменшення інфільтрації** (позитивна динаміка), заключення – лівобічна сегментарна пневмонія. При проведенні УЗД **печінка збільшена (140-88 мм.)**, **селезінка: 148-64 мм.** **Заключення: гепатоспленомегалія.**

У хворої на тулубі і кінцівках дрібно-краплинна макуло-папульозна висипка одночасно на всіх ділянках шкіри, свербіж хвора не відмічала, посилюється м'язовий і суглобові болі. Протягом усього часу знаходження хворої в стаціонарі зберігалася **інтенсивна еритема шкіри обличчя.**

Консультації:

Інфекціоніст: на момент огляду хворої даних з приводу кору немає. *Алерголог:* алергія на ліки з проявами кропив'янки. *Діагноз:* алергічний дерматит. *Повторний огляд інфекціоніста:* на момент огляду даних на користь гострих інфекційних захворювань немає. У хворої необхідно диференціювати арбовірусну інфекцію, про що свідчить висипка у вигляді «рибацької сітки» на кінцівках і симптом «ляпасу» на обличчі. *Ревматолог:* неможна виключити **дебют СЧВ**, для подовження лікування і до обслідування направити хвору в ревматологічне відділення.

У хворої, не дивлячись на використання антибіотиків 2-х груп протягом 8 днів, зберігався ремітуючий характер лихоманки, що неможна було пояснити пневмонічним процесом у легені, спостерігалась виражена слабкість, постійно наявна еритема обличчя (навіть при нормальній температурі), біль у м'язах, суглобах. Хвора скаржилася на біль у підщелепних та навколотовушних ділянках в місцях прикріплення m.sternocleidomastoideus, довгий час зберігалась висипка на шкірі. Було зроблено припущення, *що лихоманка може бути обумовлена аутоімунним процесом з системними проявами, враховуючи дані ІФА до двухспіральної (нативної ДНК) – 235,9 Е/мл (норма до 25 Е/мл).* Також виключалася **ВІЛ-асоційована лихоманка.** У хворої

взята кров для визначення антитіл до ВІЛ методом ІФА. Результат був затриманий. Дали одержали позитивний результат ІФА. Вестернблотінг-тест підтвердив **наявність ВІЛ-інфекції у хворой**.

1. Які особливості клінічних проявів ВІЛ-інфекції у хворой?
2. Чому інфекціоніст виключав арбовірусну інфекцію? Які клінічні прояви у хворой нагадували про це?
3. Чим пояснюється наявність гепатоспленомегалічного синдрому?
4. Що може в перебігу ВІЛ-інфекції нагадувати дебют дифузних захворювань сполучної тканини?
5. Якій стадії патогенезу ВІЛ-інфекції притаманні клінічні прояви, що нагадують дебют системних захворювань сполучної тканини?

Клінічний приклад №5

Хвора К., 36 років госпіталізована зі *скаргами* на підвищення температури тіла до 39,5- 40*С з рясним потовиділенням протягом 4 тижнів, біль у горлі, виражену млявість, кашель. *Із анамнезу хвороби:* вважає себе хворою протягом 1 місяця, після переохолодження з'явився біль у горлі і підвищення температури тіла до 39,5*С. незважаючи на лікування, що було призначене терапевтом поліклініки, лихоманка тривала протягом 3 тижнів. Була направлена на консультацію інфекціоніста з діагнозом «лихоманка нез'ясовного генезу». *Заключення інфекціоніста:* даних на гостру інфекційну патологію нема, **неможна виключити сепсис**. *Із анамнезу життя:* використання ін'єкційних наркотиків заперечує, гемотрансфузії не проводилися. Були статеві відносини з незнайомими чоловіками.

Об'єктивний статус: загальний стан середньої тяжкості, ріст 175 см, маса тіла 54 кг, зниженого живлення, шкіра бліда. Периферичні вузли не збільшені. Аускультативно дихання жорстке, розсіяні сухі хрипи, ЧДР 28 за 1 хв. Межі відносної серцевої тупості у нормі, пульс 98 уд/хв., АТ 105/ 70 мм рт ст. Тони серця глухі, ритмічні. Язик і частина піднебіння обложені густим, білим нальотом, що знімається шпателем. Живіт помірно вздутий, безболісний при пальпації. Печінка збільшена у розмірах, +5 см по правій середньоключичній лінії, селезінка +3 см, м'яко-еластична при пальпації. Симптом постукування позитивний з обох сторін.

Клінічне обстеження: загальний аналіз крові при госпіталізації: ер. - $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, Нв - 112 г/л, лейкоц. - $7,5 \cdot 10^9$ /л, п/я -2%, сегм. - 72%, лімф. -14%, мон. - 12%, тромб. - $185 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 60 мм/год. Через 2 тижні загальний аналіз крові: ер. - $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, Нв - 102 г/л, лейкоц. - $6,1 \cdot 10^9$ /л, юн. - 12%, п/я - 28%, сегм. - 50%, лімф. - 6%, мон. - 4%, ШОЕ - 65 мм/год, тромб. - $150 \cdot 10^9$ /л. Загальний аналіз сечі при госпіталізації: жовта, прозора, реакція - кисла, відносна щільність - 1019, білок - 0,038%, епіт. - мало, лейкоц. - 9-10 у п/з, ер. - поодинокі у п/з, циліндри зернисті - 4-5 у п/з, слиз - помірна кількість. Аналіз сечі за Нечипоренком на другий день після клінічного аналізу сечі: лейкоц. - 6400 в 1 мл, ер. - 455 в 1 мл. Аналіз сечі за Зимницьким: коливання відносної щільності від 1006 до 1026, добовий діурез - 650 мл, співвідношення денного і нічного 1:1,5. Біохімічні показники у нормі, за винятком тимолової проби - 17 ОД. ЕхоКГ - показники у межах норми. ЕКГ - синусова тахікардія, ЧСС - 110 уд/хв.. УЗД органів черевної порожнини і нирок: ознаки хронічного гепатиту, панкреатиту, хронічного пієлонефриту.

Консультація *інфекціоніста:* даних за гостру інфекційну патологію нема. Консультація *гематолога:* **хронічний пієлонефрит, вторинна анемія, лейкопенія**. Консультація *гінеколога:* **хронічний кольпіт нез'ясованої етіології**. Консультація *стоматолога:* **кандидозне ураження піднебіння**. Консультація *уролога:* **хронічний пієлонефрит, стадія нестійкої ремісії, ХПН 0**. Консультація *фтизіатра:* активних туберкульозних змін у легенях не виявлено (на рентгенограмах ОГК у двох проекціях посилення легеневого рисунку, деформація у нижніх частках, незначна деформація коренів.

Хворій були призначені антибіотики, антифунгіцидні засоби, дезінтоксикаційна терапія, симптоматичне лікування. Але, незважаючи на проведенне лікування, у пацієнтки продовжувалася лихоманка нез'ясованого генезу більш 5 тижнів до 38,5°C, у крові в динаміці спостерігалася стійка лейкопенія, підвищилась інтоксикація. Враховуючи вищеперелічене і відсутність ефекту від лікування, було призначене дослідження крові на ВІЛ. Поки аналіз на ВІЛ був затриманий, у хворої виключався сепсис. 5 досліджень гемокультури дали негативний результат, вміст прокальцитоніну у сироватці крові був у межах норми. Далі, були одержані результати обстеження на ВІЛ- інфекцію: виявлені антитіла до ВІЛ у сироватці крові, вестернблот – тест підтвердив позитивний результат серологічного обстеження.

1. В чому складність проведення диференційної діагностики у хворої?
2. Критерії синдрому системної запальної відповіді у пацієнтки.
3. Враховуючи лихоманку > 4 тижнів, якої диф. діагностики потребує цей синдром?
4. Призначте обстеження для підтвердження септичного запалення.
5. Дайте оцінку абсолютній кількості лімфоцитів у крові пацієнтки і її прогностичне значення.

Клінічний приклад № 6

Хворий Т., 31 року, був госпіталізований у терапевтичне відділення зі скаргами на кашель з мокротинням, значну млявість, підвищення температури тіла до 39,2С протягом 10 днів. *Із анамнезу хвороби:* через 5 днів від появи підвищення температури і кашлю звернувся до дільничного терапевта, після рентгенологічного обстеження встановлена лівобічна сегментарна пневмонія у нижній частці, ДН0. Після призначення антибіотиків стан не поліпшився, з'явилася виражена задишка, був направлений на стаціонарне лікування. *Із анамнезу життя:* численні гетеросексуальні контакти з малознайомими партнерами. *Об'єктивний статус:* шкіра бліда. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Перкуторно над правою легенею – ясний легеневий звук, над лівою легенею притуплення в нижніх відділах. Аускультативно – над правою легенею – везикулярне дихання, зліва над нижньою часткою вислуховуються сухі і вологі хрипи, ЧДР 26 за хв., пульс 121 уд. за хв., АТ 120/80 мм. рт.ст. Межа лівої відносно серцевої тупості розширена ліворуч на 3 см. Тони серця аритмічні, глухі, над усіма точками грубий систоло-діастолічний шум. Живіт при пальпації м'який, розмір печінки за Курловим – 13×11×9 см, селезінка перкуторно нормальних розмірів. Симптом постукування негативний.

Обстеження: загальний аналіз крові: ер.- $3,2 \times 10^{12}/л$, Нв-100 г/л, лейкоц.- $3,0 \times 10^9/л$, е.-2%, п/я-3%, сегм.-56%, лімф.-31%, мон.-8%, ШОЕ-42 мм/год. Загальний аналіз мокроти: характер - гнійно-слизова, лейкоц.-23-25 у п/з, епіт.альв.-15-20 у п/з. БК-. Гемокультура (тричі) - результати негативні. Консультація кардіолога: міокардіофіброз міокардитичний. Комбінована мітрально-аортальна вада. Гострий інфекційний ендокардит, СН₀. У хворого виявлені антитіла до ВІЛ, результат імуноблотінгу позитивний. Рентгенографія ОГК: посилення легеневого малюнку. У нижній частці лівої легені інфільтрація у межах сегменту. Консультація інфекціоніста центра СНІДу: ВІЛ-інфікування. Лівобічна сегментарна пневмонія у нижній частці, ДН₁. Гострий інфекційний ендокардит. Міокардіофіброз міокардитичний. Комбінована мітрально-аортальна вада, СН_{2а}. *Діагноз заключний клінічний:* ВІЛ-інфікування, позалікарняна лівобічна сегментарна пневмонія у нижній долі, ДН₁. Гострий інфекційний ендокардит, міокардіофіброз міокардитичний. Комбінована мітрально-аортальна вада, СН_{2а}.

1. Визначення яких критеріїв підтверджує діагноз інфекційного ендокардиту у хворого?

2. Чому важко встановити діагноз в імунопатологічній фазі бактеріального ендокардиту до формування вади серця, що необхідно врахувати?
3. Які показники імунограми будуть свідчити про наявність вираженої імунної недостатності у пацієнта?
4. Які маркери септичного запалення доцільно визначити у хворого?
5. Поясніть можливу причину лейкопенії без зсуву лейкоформули ліворуч при наявності запального процесу.

Клінічний приклад №7

Хвора К., 27 років, госпіталізована зі *скаргами* на підвищення температури тіла до 39 С, кашель, біль у животі без чіткої локалізації, слабкість, схуднення, затримку стула. *Із анамнезу хвороби:* діагноз вогнищового туберкульозу верхньої частки правої легені вперше встановлений 2 роки тому, не лікувалася, ВІЛ-інфекція виявлена 6 місяців тому. *Із анамнезу життя:* використовує ін'єкційні наркотики, 5 років тому встановлений хронічний вірусний гепатит С. *Фізикальне обстеження:* загальний стан тяжкий, кахексія, температура 39,9° С. Шкіра бліда, іктеричність склер, кандідоз слизової оболонки ротової порожнини. Дихання жорстке, вологі хрипи над верхньою часткою правої легені у невеликій кількості, ЧДР 29/хв., АТ 110/70 мм.рт.ст., Рс 110 уд/хв. Тони серця глухі, ритмічні. Живіт збільшений у об'ємі внаслідок асцити, перкуторно визначається значне накопичення рідини у черевній порожнині.

Клінічне обстеження: аналіз крові: Нв - 115 г/л, ер. - $4,1 \cdot 10^{12}/л$, лейк. - $2,4 \cdot 10^9/л$, е. - 0, п/я - 30%, сегм. - 48%, лімф. - 12%, мон. - 10%, ШОЕ - 64 мм/год. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний - 48 мкмоль/л, прямий - 10 мкмоль/л, непрямий - 38 мкмоль/л, АЛТ - 1,9 мкмоль(год/мл), АСТ - 2,0 мкмоль/(ч мл). Імунограма: СД4 – 215 клітин в 1 мкл, СД8 – 760 клітин в 1 мкл., співвідношення СД4/СД8 – 0,28. У мокроті методом люмінесцентної мікроскопії визначені *M. tuberculosis* у значній кількості. Рентгенографічне обстеження органів грудної порожнини: у **верхній частці правої легені визначається затемнення із множинними ділянками просвітлення внаслідок розпаду легеневої тканини, кальцинати, ділянки фіброзу, по всіх відділах легень – множинні дрібні вогнища дисемінації. Корені легень неструктурні.** **Заключення:** казеозна пневмонія верхньої долі правої легені у фазі розпаду і обсіменіння.

Клінічний діагноз: ВІЛ-інфекція IV стадії (СНІД), казеозна пневмонія верхньої долі правої легені у фазі розпаду і обсіменіння, МБТ +. Орофарингеальний кандидоз. *Супутні захворювання:* цироз печінки змішаної етіології (асоційований з НСV і токсичний), декомпенсований.

1. Що в наведеному прикладі свідчить на користь первинного туберкульозного процесу з подальшим приєднанням ВІЛ-інфекції?
2. Оцінка показників імунограми у хворої.
3. Чим відрізняється перебіг первинного туберкульозного процесу з подальшим інфікуванням ВІЛ від вторинного туберкульозу при попередньому виникненні ВІЛ-інфекції?
4. Що найбільш характерно у клінічному перебігу туберкульозу при сполученні з ВІЛ-інфекцією?

Чому у ВІЛ-інфікованих при туберкульозі дуже рідко виявляють процеси з фіброзом і утворенням типової гранульоми?

Клінічний приклад №8

Хворий А., 25 років, протягом 12 місяців відмічає зменшення маси тіла на 16 кг, виражену млявість, порушення випорожнень (чергування закрепів і проносів).

Із анамнезу хвороби: стан погіршився місяць тому, живіт збільшився в об'ємі, скаржився на тривалий тупий біль у правому підребер'ї, з'явилася жовтяниця очей і шкіри. *Із анамнезу життя:* ін'єкційний наркоман. Консультація інфекціоніста 1 місяць тому: **хронічний гепатит з переходом у цироз печінки**. При госпіталізації у терапевтичне відділення *скарги* на біль у правому підребер'ї, збільшення розмірів живота, немотивоване схуднення, порушення випорожнень, підвищення температури тіла до 37,6*С протягом 3 тижнів. *Об'єктивний статус:* загальний стан середньої тяжкості. Слизові оболонки і шкіра іктеричні. Периферичні лімфовузли не збільшені. При перкусії над легеньми – ясний легеневиий звук, Аускультативно – везикулярне дихання, ЧДР 21 за 1 хв., АТ- 135/80 мм рт. ст., пульс 91 за 1 хв. Межі відносної серцевої тупості у нормі, тони серця ритмічні. Живіт збільшений в об'ємі завдяки вільній рідині у черевній порожнині, розміри печінки за Курловим 16*14*11 см, селезінка 11*8 см.

Клінічне обстеження: загальний аналіз крові: ер. – $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, Нв – 115 г/л, лейкоц. – $7,1 \cdot 10^9$ /л, юн. – 4%, п/я – 47%, с/я – 31%, лімф. – 8%, мон. – 10%, ШОЕ – 65 мм/год. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 65 мкмоль/л, прямий – 15 мкмоль/л, непрямий 50 мкмоль/л, АЛТ – 0,9 мкмоль/(ч. мл), АСТ – 1,0 мкмоль/(ч. мл), тимолова проба – 18,3 ОД, сечовина – 4,2 ммоль/л, загальний аналіз білок -61 г/л, глюкоза крові – 4,0 ммоль/л. Кров на RW – негативна. HBsAg – негативний, виявлені сумарні антитіла до HCV, ПЛР – визначена РНК HCV. Рентгенографія органів грудної клітини у прямій і лівій боковій проекціях: легеневиий рисунок посилений у прикореневих зонах, інфільтрація правого кореня, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Заключення: необхідно виключити туберкульоз. УЗД органів черевної порожнини: ознаки дифузних змін у печінці, гепатоспленомегалія, портальна гіпертензія, вільна рідина у черевній порожнині, визначаються збільшені лімфовузли, петрифікати.

На тлі проведеного лікування (гепатопротектори, пробіотики, дезінтоксикаційна терапія) стан не поліпшився. Скарги були попередні, крім цього з'явився кашель з прожилками крові. Були призначені левофлоксацин, амброксол. Через 7 днів стан хворого поліпшився, але наявність ряду симптомів примусило виключити ВІЛ – інфекцію.

Отже, враховуючи немотивоване схуднення за 12 місяців на 16 кг, тривалу лихоманку (більше 1 місяця), гепатоспленомегалію, лімфопенію, хворому було запропоновано пройти обстеження на ВІЛ – інфекцію. Аналіз на антитіла до ВІЛ було затримано. За сімейними обставинами пацієнт був виписаний з відділення з рекомендаціями. Через 3 тижні він був знов госпіталізований з погіршенням стану і скаргами на задишку при ході, кашель, підвищення температури ввечері до 37,8*С, виражену млявість, рідкі випорожнення (7-8 разів на добу), схуднення. *Об'єктивний статус:* за 1 місяць маса тіла зменшилася на 5 кг і склала 54 кг, ріст 179 см, збільшені всі групи лімфовузлів (**генералізована лімфаденопатія**), живіт збільшився у розмірах завдяки рідині у черевній порожнині, печінка +9 см по правій середньоключичній лінії.

При клінічному обстеженні в загальному анамнезі крові у динаміці знизилась кількість лімфоцитів: лейкоц. – $3,9 \cdot 10^9$ /л, лімф. – 7% (273 в абсолютній кількості). Рентгенографія ОГК: значна інфільтрація у прикореневих зонах, більше справа, збільшення лімфовузлів середостіння, окремі петрифіковані. Заключення: туберкульоз перибронхіальних і перитрахеальних лімфовузлів. При подальшому обстеженні на ВІЛ – інфекцію виявлені антитіла до ВІЛ у високому титрі, на другому етапі обстеження вестернблот – тест дав позитивний результат. *Консультація інфекціоніста центру СНІДу:* ВІЛ – інфекція, СНІД, 4-та клінічна група, опортуністична інфекція, що обумовлена *M. tuberculosis*. Лихоманка більше 1,5 міс., синдром виснаження з втратою маси тіла більш 10%. Туберкульоз перибронхіальних, перитрахеальних і мезентеріальних лімфовузлів. Хронічний

гепатит змішаної етіології з переходом у цироз печінки у стадії декомпенсації.
Заключний клінічний діагноз співпадає з діагнозом інфекціоніста.

1. Який перебіг туберкульозу у хворого на тлі ВІЛ – інфекції?
2. Призначте додаткове обстеження.
3. Прогноз туберкульозу у даному випадку.
4. У чому полягає складність діагностики туберкульозу у ВІЛ – інфікованих?
5. Яка структура клінічних форм вторинного туберкульозу при передуванні інфікування ВІЛ – інфекцією?

Відповіді на запитання до клінічних спостережень і прикладів з коментаріями до розділу « ВІЛ – інфекція/СНІД»

Відповіді на запитання до клінічного спостереження №1 з коментаріями

У хворого ВІЛ-інфекція, стадія 4В(СНІД), пневмоцистна пневмонія тяжкого перебігу, ДН2.

На основі тривалої (більш 1 місяця) прогресуючої задишки, симптомів ДН, рентгенологічних ознак інтерстиціальної пневмонії, значного підвищення ЛДГ і ШОЕ можна припустити наявність пневмоцистної пневмонії.

Кількість СД4 в абсолютній кількості складає 29 в 1 мкл, що значно нижче порогу в 200 СД4 в 1 мкл, при такому рівні CD4 виникають опортуністичні інфекції.

Для підтвердження пневмоцистної пневмонії досліджують мокроту, що одержана за допомогою бронхоальвеолярного лаважу. Забарвлюють методами сріблення або гематоксилін-еозином. Також проводиться пряма реакція імунофлуоресценції.

У пацієнта тривала (більше 1 місяця) прогресуюча задишка, ознаки двобічної інтерстиціальної пневмонії. Також значно підвищена ШОЕ – 60 мм/год (завжди буває високою при пневмоцистній пневмонії), зростання сумарної активності ЛДГ до 820 МЕ/л, що свідчить про виражену ДН. Це дає підставу, враховуючи тяжкий стан хворого, почати лікування *ex juvantibus*. Призначається бісептол 480 в/в у дозі 120 мг/кг на добу протягом 21 дня. Доцільно при даному тяжкому перебігу пневмоцистної пневмонії застосувати преднізолон (явища ДН) в/в по 120 мг на добу і до кінця лікування по 30 мг преднізолону на добу.

Відповіді на запитання до клінічного спостереження №2 з коментаріями

При туберкульозі клінічні особливості наступні: підгострий початок, часто плевральний випіт. На КТ визначаються вогнищеві і кільцеподібні тіні, збільшені прикореневі і медіастинальні лімфатичні вузли. Найбільше діагностичне значення належить бактеріологічному дослідженню мокроти. При бактеріальній пневмонії спостерігається лихоманка, кашель з мокротинням, одержують позитивний результат при забарвленні за Грамом. На рентгенограмі поодинокі або множинні ділянки ущільнення легеневої тканини. Кількість СД4 у крові як при туберкульозі, так і при бактеріальній пневмонії може бути будь-яким. Для пневмоцистної пневмонії на КТ у легенях характерним є двобічне симетричне дифузне затемнення за типом «матового скла», більш виражена гіпоксія, ніж можна було очікувати за даними рентгенографії. У діагностиці важливе дослідження мокроти, що отримане за допомогою бронхоальвеолярного лаважу.

У пацієнта у крові 7% лімфоцитів, $3,0 \cdot 10^9$ /л лейкоцитів, абсолютна кількість лімфоцитів складає 210 клітин у 1 мкл, а кількість СД4 буде ще значно меншою. ШОЕ 68 мм/год, виражена задишка(ЧДР 35 за хв.), інтоксикація, що потребує виключення пневмоцистної пневмонії. Однак рентгенологічна картина не є характерною для неї, бактеріальна пневмонія може виникати при будь-якій кількості СД4.

При подальшому обстеженні мазки мокроти забарвлюють за Цилем-Нільсеном, сіють на середовище для мікобактерій для виявлення звичайних збудників бактеріальної пневмонії, забарвлюють за Грамом. Для ідентифікації пневмоцист мокрота, що отримана за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, забарвлюється методами сріблення, гематоксилином і еозином. Також виконується пряма реакція імунофлюоресценції.

Терапію бактеріальної терапії у хворого призначають з урахуванням резистентних штамів (вибір найбільш оптимального антибіотика). Одночасно у хворого кількість CD4 очікується менш 200 в 1 мкл, тому застосовують триметоприм / сульфаметоксазол. У ВІЛ- інфікованих з кількістю CD4 більш 200 в 1 мкл туберкульоз має перебіг як у неінфікованих ВІЛ. При кількості CD4 менш 200 в 1 мкл туберкульоз має атипичний перебіг, часто буває міліарним, інфільтрати можуть утворюватись у нижніх частках легенів, характерна дисемінація, генералізація процесу з поза легеневими ураженнями тканин.

Відповіді на запитання до клінічного спостереження №3 з коментаріями.

У хворі туберкульоз як вторинне захворювання при первинній ВІЛ-інфекції (у час обстеження в IVB стадії) мав гострий перебіг з ураженням легень, внутрігрудних, мезентеріальних і зачеревинних лімфатичних вузлів. В цьому випадку туберкульоз – вторинне захворювання, тому протитуберкульозна терапія у хворі була недостатньо ефективною внаслідок вираженого імунодефіциту.

Провідними у морфологічній картині при даному перебігу вважають міліарні некротичні зміни в органах із слабою гранулематозною реакцією або з її відсутністю. При первинній ВІЛ-інфекції у хворих з туберкульозом формування туберкульозних гранульом різко пригнічено або відсутнє. У них переважають явища альтерації і ексудації, посилюється лейкоцитарна реакція. Виникають поширені казеозно-некротичні зміни у органах, що на тлі імунної недостатності приводить до летальних наслідків.

Втрата маси тіла більш 10 кг, лімфаденопатія, тяжка інтоксикація, лихоманка більш 1 місяця, діарея, кандидоз, рецидивуючі, стійкі вірусні, бактеріальні, грибкові ураження внутрішніх органів, виражена імуносупресія з рівнем CD4-клітин менш 200 в мкл дозволяють вважати туберкульоз вторинним захворюванням по відношенню до ВІЛ.

Якщо туберкульоз виникає як вторинне захворювання на 4-5 стадіях перебігу ВІЛ-інфекції, йому притаманний гострий початок із температурою 39-39,5 °С, головний біль, енцефалопатія, виражена інтоксикація, втрата маси тіла на 10 і більше. При цьому легенева симптоматика або відсутня, або слабо виражена.

Переважаючо у молодому віці визначається значне збільшення внутрігрудних, мезентеріальних, заочеревинних лімфатичних вузлів. Вони можуть бути множинні по групах, утворювати свищі, що свідчить про переважання в них казеозно-некротичних процесів. У хворих з ВІЛ-інфекцією і туберкульозом, що виникає як вторинна інфекція, генералізований туберкульозний процес вражає легені, внутрігрудні і периферичні лімфовузли, печінку, селезінку, головний мозок, кишечник. Для цієї категорії характерні зміни у вигляді некротичних вогнищ з відсутністю типових гранульом з переважно лейкоцитарною інфільтрацією, без ознак відмежування вогнищ загоєння. Мономорфність фокусів у всіх органах свідчить про втрату ознак хвилеподібності перебігу процесу.

Відповіді на запитання до клінічного спостереження №4 з коментаріями

Основна складність у діагностиці ВІЛ-інфекції полягає у диференціації

системного захворювання сполучної тканини і системної інфекції, що супроводжується лихоманкою, кволістю, слабкістю, міалгіями, артралгіями. При системній інфекції може спостерігатися широкий спектр змін на шкірі, часто вони мають клінічні ознаки гіперсенситивного васкуліту. Імунні реакції можуть проявитися артралгіями, артритами, міалгіями. При клінічному обстеженні визначають наявність ревматоїдного фактору, зниження вмісту комплементу і значне підвищення вмісту ЦІК у сироватці.

Висипка у хворої розміщувалась на тулубі та кінцівках, носила дрібно-крапковий макуло-папульозний характер, визначалася одночасно без етапності висипу. Висипка – це прояв гіперсенситивного васкуліту, що розвинувся у межах маски ВІЛ-інфекції, що імітує системні реакції при ревматичних захворюваннях. Клінічні прояви у хворої мають певну схожість із симптомами арбовірусної інфекції, яку припускав виключити інфекціоніст після повторної консультації. При цій патології виявляється лихоманка, озноб, загальна слабкість, міалгії, часто спостерігається спленомегалія. Також при *арбовірусній інфекції* виникає розеолезна або папульозна висипка. Проте, у хворої відсутні типові для арбовірусної інфекції симетричний поліартрит, особливо дрібних суглобів кистей і стоп. При арбовірусних артритих характерне значне підвищення ШОЕ – до 60 мм/год.

У хворої наявний *гепатоспленомегалічний синдром*, підвищений рівень трансаміназ, тимолової проби, не виявляються вірусні маркери HBV і HCV. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією причиною ураження печінки можуть бути інші гепатотропні віруси, опортуністичні інфекції, інтоксикації. Підвищення тимолової проби відображає розвиток мезенхімально-запального синдрому на тлі тривалої вірусної інфекції з виникненням підвищення рівня великодисперсних фракцій білків.

У хворих з ВІЛ-інфекцією з проявами артриту може спостерігатися затяжний характер суглобового синдрому, що нагадує клінічну картину дебюту ревматоїдного артриту. Визначаються симптоми інших дифузних захворювань сполучної тканини. В крові у цих пацієнтів виявляються антинуклеарні антитіла (у тому числі і до нативної ДНК), ревматоїдний фактор, криоглобуліни, високий рівень ЦІК. Це може призвести до помилкової діагностики дебюту дифузних захворювань сполучної тканини без ретельної оцінки наявних клінічних симптомів. Активація **гуморального імунітету**, що слідує після *1 стадії (вираженої вірусної репродукції і первинної імунної відповіді) і передуює 3 стадії (компенсованого імунodefіциту)*.

Відповіді на запитання до клінічного прикладу №5 з коментаріями.

Складність проведення диф. діагностики у хворої обумовлена наявністю у неї фебрильної лихоманки тривалістю 4 тижні. Це потребує виключення лихоманки при СНІДі, автоімунного, непластичного генезу, сепсису. Враховуючи наявність хронічного пієлонефриту, необхідно виключити урогенний сепсис. Кандидозне ураження піднебіння, 4 тижнева лихоманка потребують виключення ВІЛ-інфекції. Звертає на себе увагу виражена лімфоцитопенія у хворої: лейкоцити – $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 6%, абсолютна кількість лімфоцитів – 366 клітин в 1 мкл.

У пацієнтки наявні 3 критерії синдрому загальної системної відповіді: у крові >10% юних (у хворої 12%), ЧДР 28 за хв., температура тіла $39,5^\circ\text{C}$.

Лихоманка >4 тижнів потребує диференціовиключення з дифузними хворобами сполучної тканини, онкологічними захворюваннями, сепсисом.

Для підтвердження септичного запалення призначають гемокультуру (кілька досліджень) для ідентифікації певного збудника, прокальцитонін і С – реактивний білок (СРБ) – їх підвищення у крові повинно бути >2 стандартних відхилень від нормальних значень.

У крові абсолютна кількість лімфоцитів – 366 в 1 мкл, що є ознакою системної імунодепресії, прогноз у пацієнтки несприятливий.

Відповіді на запитання до клінічного прикладу №6 з коментаріями

Критерії інфекційного ендокардиту – наявність вегетацій на клапанах, позитивний результат 2-х гемокультур, якщо кров узята з інтервалом більш 12 годин і виявили однакового збудника. У пацієнта результати гемокультури (тричі)- негативні. Це можна пояснити попереднім застосуванням антибіотиків до госпіталізації і наявністю L- форм бактерій, для яких потрібні спеціальні поживні середовища.

В імунопатологічній фазі бактеріального ендокардиту гемокультура у більшості випадків дає негативний результат. При цьому вада серця ще не сформована, тому аускультативні ознаки наявності шумів органічної природи відсутні. Можливі вегетації на клапанах.

Про наявність вираженої імунної дисфункції свідчить зменшення абсолютної кількості лімфоцитів у крові $< 1.2 \times 10^9 / \text{л}$. Лейкоцитів у крові $3.0 \times 10^9 / \text{л}$, лімфоцити 31% (загальна абсолютна кількість 930 клітин в 1 мкл). В імунограмі необхідно буде оцінити лімфопенію по Т-лімфоцитам. Зменшення відносної кількості СД₃-лімфоцитів $< 20\%$ свідчить про виражену імунну дисфункцію.

Про септичне запалення свідчить підвищення у крові його маркерів- прокальцитонину і С- реактивного білка (CRP) більше 2 стандартних відхилень від нормальних значень.

Можлива основна причина лейкопенії без зсуву ліворуч лейкоцитарної формули полягає в значному зниженні синтезу ГМ- і М-КСФ нейтрофілами і макрофагами. Інші чинники також приводять до гіпоплазії кісткового мозку.

Відповіді на запитання до клінічного прикладу №7 з коментаріями

Казеозна пневмонія у хворої свідчить на користь первинного туберкульозу, преваюють легеневі симптоми (кашель, мокротиння, зростаюча дихальна недостатність). При прогресуванні ВІЛ-інфекції посиляться прояви інтоксикації. При рентгенографії визначені кальцинати, ділянки фіброзу, що характерно для остаточних посттуберкульозних змін.

У хворої в сироватці крові СД₄ – 215 клітин в 1 мкл, СД₈ – 760 клітин в 1 мкл, рівень СД₄ менш 200 клітин в 1 мкл – критичний, нижче якого виникають опортуністичні інфекції, значно частіше генералізовані процеси. Імунорегуляторний індекс СД₄/СД₈ 0,283 свідчить про наявність імунодефіциту.

У пацієнтів при сполученні первинного туберкульозу і вторинній ВІЛ легенева патологія перебігає менш гостро. Переважають інфільтративний, дисемінований, фіброзно – кавернозний туберкульоз легенів, а також казеозна пневмонія. Морфологічно в цій групі хворих виявляють ознаки раніше існуючого туберкульозного процесу з явищами слабкої або помірної продуктивної реакції і з елементами гоєння.

Для хворих з ВІЛ-інфекцією із вторинним туберкульозним процесом найбільш характерні первинні форми туберкульозу з ураженням лімфатичних вузлів усіх груп, міліарні процеси з поліорганною локалізацією (легені, органи черевної порожнини, ЦНС).

Для хворих туберкульозом у сполученні з ВІЛ-інфекцією внаслідок зростаючого імунодефіциту типовим є розвиток гостропрогесуючого процесу різної розповсюдженості.

У ВІЛ-інфікованих с туберкульозним процесом дуже рідко виявляють процеси з фіброзом і капсуляцією (фіброзно-кавернозний, циротичний) і туберкуломи. Це пов'язано з імунодефіцитом і втратою здібності організму формувати туберкульозну гранулому із специфічною клітинною трансформацією і сполучно-тканинними змінами. Це приводить до дисемінації і генерації туберкульозу.

У хворої клінічні прояви відповідають 2 стадії патогенезу – **гіперреактивності**.

Відповіді на запитання до клінічного прикладу №8 з коментаріями

У пацієнта на тлі вираженого імунодефіциту – тяжкий, атиповий перебіг туберкульозної інфекції з локалізацією у перибронхіальних, перитрахеальних, мезентеріальних лімфовузлах, процес носить дисемінований характер і сполучається з цирозом печінки змішаної етіології у стадії декомпенсації.

З додаткового обстеження доцільно призначити імунограму з визначенням CD4, CD8, CD4/CD8.

Обов'язковим є визначення ПЛР вірусного навантаження.

Прогноз несприятливий, враховуючи генералізований туберкульозний процес у ВІЛ – інфікованого, особливо при резистентних до лікування туберкульозної інфекції штамів.

Складність діагностики туберкульозу у ВІЛ – інфікованих обумовлена нечастим виділенням мікробактерій туберкульозу у мокротинні, незначною частотою позитивних реакцій Манту, наявністю тяжких опортуністичних інфекцій і вторинних захворювань.

Структура клінічних форм туберкульозу у пацієнтів цієї групи визначається тяжкою з переважно з гострим перебігом, дисемінацією і генералізацією.

Оцінка імунного статусу людини

Частина I

Імунний статус—стан імунної системи людини на час обстеження, здібність відповідати на різні патогени зовнішнього середовища нормальною, підвищеною або послабленою реакцією. Нормою вважаються показники імунного статусу здорової людини даного віку. 3 основних групи імунопатологічних станів:

- **кількісна і/або функціональна недостатність ланок імунітету, що призводить до ІД;**
- **гіперреактивна імунна відповідь, яка має прояви алергічних хвороб;**
- **розвиток імунної відповіді проти власних антигенів, що спричиняє розвиток аутоімунних захворювань.**

Оцінка імунного статусу проводиться з метою одержати комплекс кількісних та функціональних показників, які відображають стан різних ланок імунітету пацієнта на час обстеження. Це представляється доцільним для оцінки можливого ризику розвитку імунопатологічних станів, вибору методів лікування та профілактики контролю якості проведеної противорецидивної терапії. Імунний статус характеризує кількість та функціональна активність фагоцитів, В-лімфоцитів, кілерів, імуноглобулінів, комплементу, інтетлейкінів, які у даний час знаходились у циркуляції, коли пацієнту брали кров для оцінки імунограми. Це свого роду «відбиток», тимчасовий стан клітин та інших компонентів імунного захисту, тому не може дати цілісної інформації про багатокomпонентну імунну систему.

У частини хворих при обстеженні виникає необхідність в оцінці місцевого імунітету слизових оболонок, що значно поширює інформацію про стан імунної системи. Також для уточнення діагнозу, вибору тактики лікування у окремих пацієнтів проводиться імуногістохімічний метод дослідження біоптатів. Для того, щоб мати більш повну інформацію про хворого для оцінки імунного статусу діагностика включає:

- **імунологічний анамнез;**
- **клінічне обстеження;**
- **тести in vivo;**
- **тести in vitro.**

IV.1. Імунологічний анамнез

1. Спадковість: імунопроліферативні, онкологічні, аутоімунні, алергічні хвороби у батьків та інших родичів; тривалість інфекційних захворювань, кількість рецидивів запальних процесів тощо.

2. Травми : ускладнення, перебіг, оперативні втручання, ефективність лікування.

3. Дитинство: перебіг вагітності, пологів, діатези, інфекції матері та дитини, штучне годування.

4. Ятрогенії: кількість курсів антибіотико терапії їх внутрішньовенне введення, застосування глюкокортикоїдів, цитостатиків, хіміотерапія, біологічних домішок невизначеного складу.

5. Екологічні впливи: радіаційний вплив (місце проживання та професійна діяльність), хімічні та біологічні фактори на роботі та вдома.

6. Шкідливі звички: паління, зловживання алкоголем, використання наркотиків.

7. Спосіб життя: фізична активність, харчування.

IV.2. Клінічне обстеження

Проводиться детальне обстеження дихальної, серцево-судинної, травної, сечовидільної, ендокринної систем тощо. Необхідно приділити увагу огляду ротової порожнини, виключити наявність висипу на тілі, ліфораденопатії, синдрому спленомегалії, тривалої гарячки нез'ясованого генезу. При цьому виникають певні труднощі.

IV.2.1. Огляд ротоглотки

Захворювання горла

Основна скарга при захворюваннях горла біль, який має різний ступінь інтенсивності, може бути нестерпним, мати іррадіацію. Біль, маючий довготривалий характер, серед інших причин потребує виключення злоякісних новоутворень.

Причини:

A. Інфекційні:

- 1) дифузної гіперемії ротоглотки:
 - а) вірусні: аденовіруси, рота віруси, ВІЛ, ВЕБ, ЦМВ, вірус Коксаки;
 - б) бактеріальні: гемолітичний стрептокок групи А, *Neisseria gonorrhoeae*;
- 2) тонзиліт:
 - а) бактеріальний (гемолітичний стрептокок групи А, *Neisseria gonorrhoeae*);
- 3) фарингіт:
 - а) вірусний;
 - б) грибовий;
- 4) ексудація у задній частині глотки:
 - а) гостра стадія ВІЛ-інфекції;
 - б) інфекція гемолітичним стрептокок групи А;
 - в) інфекція ЦМВ і ВЕБ;
 - г) *Neisseria gonorrhoeae*.

Гостра стадія ВІЛ-інфекції проявляється як захворювання з неспецифічними симптомами. Крім лихоманки, лімфаденопатії може спостерігатися ангіна, інфекція має перебіг у вигляді синдрому інфекційного мононуклеозу. У цей період антитіла до ВІЛ у сировотці крові не ідентифікуються, а є у вірусоносій не може передати інфекцію.

Кандидоз оральний: може проявлятися печінням, дискомфортом у ротовій порожнині, дисфагією. Треба в'яснити чи були у пацієнта неодноразові курси антибіотикотерапії. При рецидивуючому кандидозі, який не піддається лікуванню, необхідно виключити СНІД. Кандидоз може мати прояви у вигляді атрофічної, гіперпластичної та псевдомембранозної форм. Ця грибова інфекція наряду з плоскоклітинним раком, дві причини утворення білих плям на слизовій рота. Ці захворювання необхідно виключити у першу чергу. Стomatит при кандидозі рота і ротоглотки має прояви множинних папул та бляшок. Ці висипи незначно виступають над поверхнею слизової, знімаються шпателем, під ними запалена слизова, яка може кровоточити. Треба провести мікробіологічне дослідження одержаного матеріалу. Треба звернути увагу на ураження вуглів рота (кандидомікозний гранулярний stomatит). Звичайно, кандидоз при СНІД прогресує.

При виявленні ексудації задньої стінки глотки необхідно виключити:

- **інфекцію β-гемолітичним стрептококом групи А:** біль у горлі. Ексудація, збільшення підщелепних лімфовузлів;
- **гостру стадію ВІЛ-інфекції** у вигляді синдрому інфекційного мононуклеозу;

- **інфекції ВЕБ і ЦМВ**—прояви у вигляді синдрому інфекційного мононуклеозу з вираженим ексудативним фарингітом, часто розповсюджена лімфаденопатія, гепатоспленомегалія;

- **гонорею**—також може призвести до ексудативного фарингіту. Може проявлятися у вигляді запального процесу, який резистентний до традиційного лікування. При певних сексуальних звичках, крім мазка на *Neisseria gonorrhoeae*, необхідно зробити посів на відповідне поживне середовище.

При виявленні ерозій та виразок на слизовій рота необхідно виключити у порядку зменшення частоти розповсюдження:

- **термічні та хімічні враження слизової оболонки;**
- **вірусний стоматит** (збудники—вірус простого герпесу та вірус Коксакі);
- **аутоімунний стоматит** (пемфігоїд, пухирчатка)—після везикул відбувається лущення слизової оболонки;
- **безболісна поодинокі виразка**—необхідно виключити твердий шанкр при сифілісі.

Б. Непластичні:

1. **Рак.**
2. **Лімфома.**
3. **Саркома Капоши.**
4. **Лейкози.**

1. Рак:

а) язика: при раку задньої третини язика скарги на болючість у горлі та утруднення при ковтанні. При огляді має вигляд твердої язви;

б) мигдалику: біль при ковтанні з іррадіацією у вухо. При огляді: щільна виразка на мигдалику;

в) плоско клітинний рак слизової рота—виявляється у вигляді білих плям.

2. Лімфома мигдалику: частіше при огляді виявляється збільшений безболісний мигдалик.

3. Лейкози. Спостерігається пухкість ясен за рахунок інфільтрації, збільшення лімфовузлів, гепатоспленомегалія. При агранулоцитозі—ерозії та виразки на слизовій оболонці рота та мигдаликах.

4. Саркома Капоши: темно-баряні утворення, які можуть бути опуклі або плоскі, поодинокі або множинні. Частіше розташовані на піднебінні. Це часта ознака СНІДу.

Захворювання язика

Причини:

А. Обкладеність

1. **Захворювання шлунково-кишкового тракту.**
2. **Антибіотико терапія.**
3. **Дегідратація.**

1. Треба з'ясувати, чи є у пацієнта захворювання шлунково-кишкового тракту, коли проводилися курси антибіотикотерапії. Виявити симптоми дегідратації, якщо вони є. при огляді Обкладеність звичайно рівномірно розподіляється по всій поверхні язика.

Б. Збільшення розмірів язика (макрогловія)

1. **Акромегалія.**
2. **Мікседема.**
3. **Синдром Дауна.**
4. **Хвороби накопичення.**
5. **Інфекція.**
6. **Опіки, дія хімічних речовин.**
7. **Алергічні реакції.**

При огляді, крім збільшення розмірів язика, на боковій поверхні спостерігаються вдавлення за рахунок тиску на язик бокових зубів. У більшості випадків макроглюсія пов'язана з гіпертрофією м'язів цього органу, або з інфільтрацією. При **мікседемі** шкіра суха, голос грубий, маса тіла збільшена, часто заклепи, збільшення щитоподібної залози, набряки без утворення ямок після натискання пальцем. Функціональні проби щитоподібної залози: $T_4 \downarrow$, ТСГ \uparrow . При **акромегалії** у хворого звертає на себе увагу виступаюча уперед щелепа, великі руки та ступні, низький голос. Спеціальні дослідження при акромегалії: проба на толерантність до глюкози з визначенням гормону росту. При **генералізованій інфекції** спостерігається гіперемія та набряк язика. **Опіки, дії хімічних речовин:** гаряча рідина або хімічні сполуки визивають запалення як язика, так і слизової ротової порожнини. Алергічна реакція: відмічається набряк язика, губ, гортані, розвивається симптом бронхоспазма. Це може появами ангіоневротичного набряку Квінке. З'ясовується контакт з алергенами.

В. Зміна кольору язика

1. **Гладкий червоний язик.**
2. **Білі плями на язичку.**
3. **Білий «волосатий» язик.**
4. **Пігментований (хвороба Аддісона).**
5. **Чорний язик.**

Гладкий червоний язик—гладка, блискуча та запальна поверхня—частіше ознака атрофії. Листоподібні сосочки, які в нормі розташовані на півкільцем на задній ділянці дорсальної поверхні язика зникають. Найбільш часта причина розвитку атрофічного глоситу—недостатність вітамінів групи В. при розвитку перніціозної анемії з недостатністю вітаміна В12 крім атрофічного язика червоного кольору може порушуватися пропріоцептивна чутливість. Недостатність фолієвої кислоти теж може мати ознаки атрофічного червоного язика, однак пропріоцептивна чутливість не порушується. Гладкий червоний язик може спостерігатися при синдромі зниженого всмоктування, білкової недостатності у їжі, залізодефіцитній анемії, алкоголізмі.

Білі плями на язичку—треба виключити наявність кандидозу, запитати у хворого чи приймав він антибіотики, цитостатики, гормональні препарати, які могли призвести до зниження імунітету.

Білий «волосатий» язик—множинні бородавчасті білі бляшки на боковій поверхні язика та щок. Бляшки покриті «волосатими» виростами (ще назва— «ворсинчаста лейкоплакія»). Зазвичай пацієнтів ці зміни не турбують, перебіг—безсимптомний. Це є однією з ознак ВІЛ-інфекції. У частини хворих при наявності білого «волосатого» язика чи ворсинчастих бляшок на слизовій щок ВІЛ-інфекція не виявляється, а ці зміни обумовлені іншими змінами.

Пігментований (хвороба Аддісона)—плямиста пігментація язика, слабкість, пігментація може бути у пахвових ямках, на талії, може знижуватися АТ, спеціальне дослідження при цій хворобі—проба зі стимуляцією АКТГ.

Чорний язик—крім препаратів з вісмутом, активованого вугілля, деяких продуктів харчування, необхідно при наявності на язичку чорних бляшок виключити наявність контамінацій *Aspergillus niger*, при мікробіологічному дослідженні мазка можна підтвердити діагноз.

Г. Папули та вузлики на язичку

1. **Гранульоматозне захворювання**
2. **Папілома**
3. **Карцинома.**
4. **Синдром Бехчета.**

Гранульоматозне захворювання—по середній лінії вузика може утворюватися вузлик, який потім зверху трансформується у тверду виразку. Необхідно виключити туберкульоз, проводиться гістологічне дослідження. Зустрічається рідко.

Папілома—обумовлена папіломавірусом. Виступає над поверхнею язика, чітко

обмежена, м'яка.

Карцинома—частіше плоско клітинні карциноми розташовані на боковій поверхні язика. Рідше на дорсальній. Папула, бляшка, вузол, виразка на язичку в першу чергу потребують виключення карциному.

Синдром Бехчета—васкуліт, при якому виразки на слизовій рота та статевих органів сполучаються з ураженням суглобів та очей.

Д. Виразки.

1. Астрозна язва.
2. Рак.
3. Шанкр.
4. Чума.

У хворих з важкими соматичними захворюваннями можуть розвиватися астрозні виразки, вони мають вигляд болісних пухирцевих висипок з гіперемованою основою, після цих елементів утворюються невеликі круглі виразки білого кольору.

Рак—частіше у літніх людей по краям дорсальної поверхні язика знаходиться безболісна виразка. Якщо рак розвивається на задній третині язика, біль може іррадіювати у вухо за рахунок язичкової гілки трійчастого нерву. Виразки ракового походження частіше щільні з вивернутими краями, з кровотечною поверхнею. Необхідно пальпувати всі регіонарні лімфовузли, провести біопсію.

Шанкр і чума—зустрічаються рідко; при підозрі на сифіліс—RW, РУБТ, РІФ, огляд венерологом, мазок.

Захворювання ясен

А. Кровотеча

1. Простий гінгівіт у сполученні з періодонтитом.
2. Недостатність вітаміну С.
3. Патологія крові.
4. Запалення:
 - а) вірусне;
 - б) бактеріальне;
 - в) грибок.
5. Медикаменти та опромінення:
 - а) хіміотерапія;
 - б) антикоагулянти;
 - в) променева терапія.

Сама часта причина гіпертрофії ясен з їх кровотечею—**простий гінгівіт у сполученні з періодонтитом**. Це призводить до передчасного випадіння зубів, може розвиватися інфекція з біллю, лихоманкою, ерозіями. У важких випадках інфекційного процесу виникає виразково-некротичний гінгівіт, при якому некротизуються міжзубні сосочки. При важкому прогресуючому **періодонтиті** необхідно виключити його, як симптом ВІЛ-інфекції.

Недостатність вітаміну С—ясна потовщені, кровоточиві, пухкі, при вживанні їжі з достатнім вмістом вітаміну С ці явища зникають.

Патологія крові—дифузне ураження ясен за рахунок їх інфільтрації визиває гострий мономієлоцитарний лейкоз. При порушенні функції кісткового мозку з агранульозом розвиваються сприятливі умови для розвитку інфекції у ротовій порожнині, в тому разі і ясен, тромбоцитопенія призводить до кровоточивості. Необхідно також виключити у хворого гемофілію.

Запалення—при наявності болючих мілких ерозій необхідно виключити простий герпес. Якщо **простий герпес часто рецидивуючий**, резистентний до лікування, необхідно виключити **ВІЛ-інфекцію**. **Інфекційний мононуклеоз** може призвести до гінгівостоматиту з підвищенням температури, збільшення лімфовузлів, вмісту

лімфоцитів і моноцитів у сиворотці крові, атипових мононуклеарів. При гіперплазії ясен переважно гіпертрофуються міжзубні сосочки.

Медикаменти та опромінення. При кровоточивості ясен запитати, чи приймає пацієнт цитостатики, антикоагулянти, чи проводились йому курси променевої терапії.

Захворювання губ

Причини:

А. набряк

1. Травми, укуси комах
2. Ангіоневротичний набряк (Квінке).
3. Алергія на ліки

При укусах комах може розвиватися небезпечний набряк Квінке, при якому він може розповсюджуватися на верхні дихальні шляхи з розвитком обструкції. Набряк— блідий, ямки при надавлюванні пальцем не залишається. Може сполучатися зі свербіжом, іншими проявами алергії.

Алергія на ліки—уртирарний висип. Крім губ розповсюджується на обличчя, інші ділянки тіла. Дуже важливо ретельно зібрати анамнез.

Б. Хейліти (запалення губи).

1. Контактний дерматит
2. Запалення (кандидоз)

Контактний дерматит—губа або губи з гіперемією, може бути помірний набряк, свербіж, печіння. Треба запитати про користування косметикою, про зміну губної помади тощо.

Гранулярний хейліт (або гранулярний стоматит) з наявністю тріщин у вуглах рота може розвиватися як ознака кандидозу на фоні зниженої імунореактивності хворого. Мікробіологічне дослідження матеріалу з вуглів рота дозволяє виявити причину.

В. ерозії

1. Простий герпес.
2. Пухирчатка.
3. Імпетиго.

Простий герпес на губах утворюються невеликі болючі пухирці та ерозії. Часті рецидиви потребують виключення ІД. Пухирці накопичуються у вигляді сверблячої еритеми, потім пухирці можуть ще підсипати, через 4-6 днів утворюються корочки.

Пухирчатка (pemphigus)—утворюються пухирці на слизовій оболонці рота та шкірі губ. Пухирці можуть з'являтися на шкірі волосистої частини голови, обличчя, після пухирців утворюються болючі ерозії.

Імпетиго (поверхнева піодермія)—може розташовуватись біля рота та на інших ділянках обличчя. Утворюються корочки золотистого кольору.

Г. Елементи, підвищені над слизовою оболонкою губи

1. Піогенна гранульома.
2. Ретенційна кіста.
3. Бородавка.
4. Плоско клітинний рак.
5. Злоякісна меланома.

Піогенна гранульома—твердий, маленький вузлик темно-червоного кольору, який утворюється за рахунок розростання грануляцій.

Ретенційна кіста—частіше утворюється на внутрішній поверхні губи, мішає прийому їжі. Мають блідо-рожевий колір, поверхня гладка, розміри не більше 2 см, кісти добре відмежовані від оточуючих тканин.

Бородавка—це утворення з грубою гіпертрофією рогового шару епітелію. Можуть розташовуватися на ніжці.

Плоско клітинний рак—утворення з виразкою на поверхні, з підвищеними та вивернутими краями. Потрібно зробити біопсію з гістологічним дослідженням.

Злоякісна меланома може розвиватися на місці невуса у вигляді підвищеного над слизовою оболонкою губи пігментованого утворення, яке легко кровоточу. Збільшені регіонарні лімфовузли, проводиться гістологічне дослідження.

Д. Плоскі елементи на слизовій оболонці губи

- 1. Спадкова геморагічна телеангіоектазія**
- 2. Суміжний невус.**

Спадкова геморагічна телеангіоектазія—крім губ, може розташовуватися на слизовій оболонці ротової порожнини та на шкірі обличчя, кінчиках пальців.

Суміжний невус—частіше з'являється у підлітків. Необхідно виключити ознаки меланоми. Має вигляд плоскої пігментованої плями.

Особливо хотілося звернути увагу на прояви СНІДу у ротовій порожнині:

- вірусні, бактеріальні та грибкові ураження;
- прогресуючі некротичні виразки;
- рецидивуючі афтозні ерозії та виразки;
- гіперпігментація;
- трофічні язви;
- токсичний епідермоліз;
- збільшення слинних залоз, комплекс сухості у ротовій порожнині (ксеростомії);
- новоутворення.

Враховується—безпричинна поява, резистентність до вікування, часте рецидивування.

IV.2.2. Огляд шкіри

Класифікація морфологічних елементів висипки:

- **Первинні** – виникають на незміненій шкірі
- **Вторинні** – наслідок вирішення (еволюції) первинних
- **Поверхневі** – в епідермісі і сосочковому шарі дерми (*вирішуються безслідно*)
- **Глибокі** – в сітчастому шарі дерми і гіподермі (*залишають косметичні дефекти – рубці, атрофію*)
- **Запальні, незапальні**
- **Вроджені, набуті**
- **Мономорфні** (первинні елементи одного типу)
- **Поліморфні** (первинні елементи різних типів)
- **За механізмом утворення:** - зміни кольору шкіри
 - проліферативні
 - ексудативні (порожнинні і безпорожнинні)

ПЕРВИННІ МОРФОЛОГІЧНІ ЕЛЕМЕНТИ:

I. ЗМІНИ КОЛЬОРУ ШКІРИ: ПЛЯМА (*macula*) - висип у вигляді зміни кольору шкіри без зміни її конфігурації і консистенції

- **Судинні: запальні:** **розеола** (до 2 см), **еритема** (з долоню), **еритродермія** (уражена вся шкіра);
- **незапальні:** а) вроджені (гемангіома); б) набуті (телеангіектазії).
 - **Геморагічні:** петехії (2-3 мм), пурпура (1см), екхімози (з долоню і більше),
 - **вібіцес** (лінійної форми)
 - **Пігментні:** депігментні, гіпопігментні, гіперпігментні.

- **Вроджені** (альбінізм, невуси)
- **Набуті** (вітиліго, веснянки)
- Штучні** (татування).

II. ПРОЛІФЕРАТИВНІ:

1. **Вузлики** (*papula*) – клітинний інфільтрат в епідермісі та/або сосочковому шарі дерми – щільний при пальпації, вирішується безслідно.

Класифікація папул:

- Епідермальні, епідермодермальні, дермальні
 - Запальні, незапальні
 - Міліарні (2-3 мм), лентикулярні (1 см), нумулярні (з монету), бляшка (з долоню і більше).
 - Плоскі, напівсферичні, сферичні, гострокінцеві, бородавчасті (верукозні), ерозивні
2. **Горбик** (*tuberculum*) – клітинний інфільтрат в сітчастому шарі дерми; це специфічна гранульома (при туберкульозі, лепрі, третинному сифілісі); схильний до розпаду, утворення виразок і рубця чи атрофії
 3. **Вузол** (*nodus*) – клітинний інфільтрат в гіподермі великих розмірів, частіше це специфічна гранульома (при туберкульозі, лепрі, третинному сифілісі), схильний до розпаду, утворення виразок і рубця чи атрофії

III. ЕКСУДАТИВНІ:

A. Безпорожнинні:

Пухир (*urtica*) – набряк сосочкового шару дерми; ефемерність (швидко виникають і вирішуються)

Б. Порожнинні:

1. **Міхурець** (*vesicula*) – невеликих розмірів, - багатокамерний, заповнений серозним вмістом.
2. **Міхур** (*bulla*) - великих розмірів, однокамерний, заповнений серозним вмістом.
3. **Гнійничок** (*pustula*): а) **власне пустула** (*pustula*) – невеликих розмірів, багатокамерна, заповнена гнійним вмістом
- б) **фліктена** (*flictena*) - великих розмірів, однокамерна, заповнена серозно-гнійним вмістом

ВТОРИННІ МОРФОЛОГІЧНІ ЕЛЕМЕНТИ:

1. Вторинна пляма:

- гіпопигментна
- гіперпигментна

2. Лусочка – рогова пластинка

- фізіологічне, 2) патологічне лущення
- великопластинчасте (псоріаз, іхтіоз)
- дрібнопластинчасте (мікози)
- борошноподібне (рубромікоз)

3. Кірка – засохлий ексудат:

- серозна - кров'яниста - гнійна

4. **Ерозія** – поверхневий дефект шкіри (після зруйнування порожнинних елементів, на поверхні папул внаслідок травмування).

5. **Екскоріація** – ерозія лінійної форми внаслідок механічного травмування шкіри (розчухи).

Виразка – глибокий дефект шкіри (розпад горбиків, вузлів).

Тріщина – поверхневий чи глибокий дефект шкіри внаслідок розриву (підвищена сухість, втрата еластичності при хронічному запальному процесі)

8. Атрофія – потоншення всіх шарів шкіри, зникнення додатків шкіри (залози, волосся).

9. Рубець – розростання сполучної тканини на місці глибоких дефектів

10. Вегетація – папіломатозні утворення внаслідок розростання сосочкового шару дерми.

11. Ліхеніфікація (ліхенізація): вторинні вогнища ураження шкіри, для яких є характерним: – потовщення шкіри,

– підсилення шкірного малюнку,

– сухість,

– гіперпігментація.

ЕВОЛЮЦІЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЕЛЕМЕНТІВ:

Пляма ⇒ зникає безслідно

⇒ вторинна пляма

⇒ лущення

Папула ⇒ зникає безслідно

⇒ вторинна пляма

⇒ ерозії ⇒ загоюються безслідно

⇒ утворення вегетацій

⇒ лусочки

Горбик ⇒ виразка ⇒ рубець

⇒ атрофія

Вузол ⇒ виразка ⇒ рубець

⇒ атрофія

⇒ петрифікація

⇒ склерозування

Пухир ⇒ зникає безслідно

Міхурець, міхур, пустула ⇒ кірочка ⇒ вторинна пляма ⇒ загоюється безслідно;

⇒ ерозія ⇒ кірочка ⇒ ⇒ вторинна пляма ⇒ загоюється безслідно.

I. Жовто-коричневі та рожеві папули

1. Базальноклітинний рак. Базальноклітинний рак (базаліома) має вигляд гладкої папули рожевого кольору, часто розташована на обличчі. Навколо неї є обідок, що часто асоційований з телеангіоектазією.

1. Плоскоклітинний рак. Розташовується частіше на відкритих ділянках тіла. Має вигляд бляшки, яка вкрита лусочками, на поверхні може бути виразка.

2. Кондиломи. Є результатом ушкодження папіломовірусом статевих шляхів. Це генітальні бородавки, розташовані на голівці статевого члену, у вульві, перианально (у данному випадку необхідно відрізнити від condiloma lata при сифілісі). Мають рожевий або коричневий колір та нерівну поверхню.

II. Елементи жовтого кольору.

1. Діабетичний некробіоз – бляшки жовтого кольору на передній поверхні гомілок, що з'являються у результаті ліпоїдного некробіозу у хворих на цукровий діабет.

2. Ксантелазми – бляшки з чіткими межами різного розміру на повіках.

3. Ксантоми – жовті папули різних розмірів у хворих з гіперліпідемією.

III. Елементи білого кольору.

Вітиліго - молочно-білі плями різного розміру з чітким краєм.

IV. Елементи коричневого кольору.

1. **Невус.** *Змішаний невус* – папула коричневого кольору з чітким рівним краєм, дещо виступає над поверхнею шкіри. *Дермальний невус* – куполоподібна папула. Невус може мати вигляд макули або незначно виступаючої над поверхнею шкіри папули.

2. **Меланома.** Підозру на меланому викликають нерівномірне забарвлення елемента, збільшення діаметру > 6 мм, нерівний та шорсткий край, асиметричність (при розподілі меланоми на дві половини, вони асиметричні).

V. Пурпура.

1. **Запальна пурпура** – висипка пальпується, щільна. Причина – системний васкуліт.

2. **Незапальна пурпура** – висипка не пальпується, нещільна. У дорослих пурпура може виникати при злоякісних пухлинах, ендокардиті, системних захворюваннях сполучної тканини, криоглобулінемії, гіперчутливості до ліків, СНІДі. У дітей частою появи пурпури причиною є гіперсенситивний васкуліт.

VI. Елементи у вигляді пухирців і пухирів.

1. **Вітряна віспа.** З'являються везикули розміром 2-3 мм з еритемою навколо кожного з елементів. Після проривання везикул утворюються пустули з центральним втягненням, що вкриваються кірочками. Після зникнення елементів на шкірі можуть залишатися вдавлення та малі рубчики. Характерним є підсипання нових елементів. Висип починається з обличчя та волосистої частини голови, потім розповсюджується на тулубі, на кінцівках.

2. **Простий герпес.** Найчастіша локалізація – губи, очі, геніталії. Виникають еритематозні папули, потім на них з'являються везикули, які трансформуються у пустули, ерозії, кірки. У хворих з ІД бувають часті рецидиви. Дисеміновані ураження важко піддаються лікуванню, може уражатися слизова оболонка ротової порожнини. Генітальний герпес має важкий перебіг.

3. **Герпес зостер.** Спочатку в ураженому дерматомі виникає біль, потім з'являються еритематозні пляшки, на яких виникають угруповання везикул. Потім на місці везикул формуються пустули з центральним втягненням і кірки. Висип звичайно односторонній, не перетинає середню лінію тіла. Часто уражається зона іннервації трійчастого нерву на обличчі та дерматому на тулубі, відповідно від Th3 до L2 сегментів. Герпес зостер при ІД, у осіб, які приймають імунодепресанти має важкий перебіг, резистентний до лікування.

VII. Кропив'янка.

Морфологічний елемент – пухир рожевого кольору, виступає над рівнем шкіри. Хворого непокоїть свербіж. Якщо до набряку залучається підшкірна клітковина, то розвивається ангіоневротичний набряк (Квінке). Найчастіша локалізація цього набряку – повіки, губи, слизова оболонка ротової порожнини, язик.

Гостра кропив'янка: термін перебігу < 4-6 тижнів, хронічна > 4-6 тижнів

1. **Фізична кропив'янка.** Розподіляється на холодову, сонячну, холінергічну (після стресів, фізичних навантажень), кропив'янку від тиску. Необхідно ретельно зібрати анамнез: приймання ліків, особливості харчування, можливі фізичні фактори.

VIII. Рожевий лишай.

Висип розподіляється на тулубі та верхніх кінцівках (нижні не уражуються). Елементи овальної форми, часто розташовані паралельно ребрам. Плями розміром 2-3 см з периферичним комірцем, що злущується.

IX. Атопічний дерматит.

Основна скарга – частий свербіж. Первинні елементи – гіперемовані папули та пляшки, також можуть виникати везикули та пустули. Вторинні елементи – ерозії та ліхеніфікація.

X. Спадковий ангіоневротичний набряк.

Причина – відсутність або знижена активність інгібітора C1 комплементу. Проявляється раптовим виникненням набряку Квінке, найчастіше під впливом фізичних факторів (холод, тепло, травма тощо).

XI. Себорейний дерматит.

Еритематозні папули та бляшки, які вкриті жирними жовтими лусочками. Часта локалізація уражень – волосиста частина голови, носо-губні складки, перенісся, підборіддя.

XII. Червоний плаский лишай.

Морфологічні елементи – сверблячі полігональні пласкі папули діаметром 2-4 мм на тулубі та на згинальних поверхнях кінцівок.

XIII. Дерматофітія.

Ця грибкова інфекція вражає шкіру, волосся та нігті. Морфологічні елементи – папули, лусочки, везикули, були. З метою діагностики проводиться мікроскопічне дослідження зіскрібків з бляшки на шкірі або шматочка нігтя після їх обробки гідроокисом калію. Виявляють гіфи грибів. На волоссі шукають спори.

XIV. Псоріаз

Еритематозні папули та бляшки, які вкриті білими лусочками. Після видалення лусочок з'являються маленькі крапельки крові, лусочки видаляються у вигляді «стеаринової плями», після цього виявляється симптом «термінальної плівки». Розгинальні поверхні кінцівок – найбільш часта локалізація морфологічних елементів.

XV. Сифіліс

Вторинний сифіліс проявляється кільцеподібними папулами червоного кольору з невеликою кількістю лусочок. Розташування - дифузне на долонях та підшвах. При *третинному сифілісі* утворюються еластичні вузли – *гуми*, розташовані на різних ділянках тіла. На місці гум утворюються виразки, потім рубці у формі зірки.

XVII. Прояви на шкірі системних захворювань.

Вузловата еритема – це великі червоні без лусочок болючі вузли на передній поверхні гомілок. Це елементи неспецифічного запалення, яке можливо при багатьох захворюваннях.

XVIII. Саркоїдоз.

Частіше на обличчі виникають папули тілесного кольору без лусочок. З цих папул можуть утворюватися бляшки. Діагностика: при біопсії та морфологічному дослідженні виявляється неказеозна гранульома.

XIX. Гіпотериоз.

Може при важкому перебігу проявитися претибіальною мікседемою з нерівними потовщеними безболісними бляшками у претибіальних ділянках.

XX. Склеродермія.

Однією з ознак є склеродактилія – потовщення та підвищення щільності шкіри пальців та кистей рук. На обличчі та шкірі грудної клітини можуть з'являтися гіперпігментації, телеангіоектазії.

Шкіряні прояви при СНІДі

Захворювання шкіри, які супроводжують СНІД розподіляються на 3 групи:

- **опортуністичні інфекції** (ураження герпетичною інфекцією, грибами, найпростішими, бактеріями);
- **дерматити**;
- **пухлини** (лімфоми, карциноми, саркома Капоши).

A. Опортуністичні інфекції.

1. Кандидоз шкіри. Частіше відбувається ураження пахово-стегнових, пахових, міжпальцевих складок, складок між сідницями, під грудними залозами. Виникають пухирі із серозно-гнійним вмістом, потім утворюються ерозії, жовто-коричневі кірки, по периферії елементів висипки у окремих ділянках відлущується епідерміс. У кутках рота з'являється мацерація, ерозії. Кандидозний хейліт проявляється набряком, лущенням червоної кайми губ. Можуть уражатися навколонігтьові валики та нігті (пароніхії та оніхії). Після виникнення еритеми утворюються тріщини, виділяється сукровиця. У товщі нігтя з'являються коричневі ділянки. На фоні ІД у пахових складках можуть розвиватися глибокі фолікуліти, після яких утворюються рубці. На волосистій частині голови у ділянці потилиці виявляють пустули, з яких виділяється гній. **Кандидозний баланопостит** – у ділянці голівки та крайньої плоті статевого члену можна бачити гіперемію, ерозії, край мацерованого епідермісу. **Кандидозний вульвовагініт** – еритема слизової оболонки з білуватим сметаноподібними виділеннями, які можуть мати вигляд щільних нальотів білого кольору на стінках піхви. Скарги на свербіж, печіння, болючість у ділянках ураження.

2. Вірус простого герпесу. При ІД характерне часте рецидивування герпетичної висипки на слизовій оболонці ротової порожнини, губах, статевих органах. У хворих на СНІД можуть розвиватися тяжкі ураження слизової оболонки в аноректальній ділянці. **Скарги при проктиті герпетичного генезу:** біль, який посилюється при дефекації, тенезми, домішки до калу у вигляді слизу. Проктит може бути катарального та катарально-ерозивного характеру.

3. Герпес зостер. Однобічний висип у вигляді мілких пухирців на тулубі, сідницях і стегнах, що розташовується відповідно дерматому та не досягає середньої лінії тіла. Після везикул утворюються ерозії, які потім вкриваються корками. При ІД до висипки часто приєднується піогенна флора, що призводить до некрозів, утворенню глибоких виразок.

4. Рубромікоз. Частіше захворювання, що починається на ступнях. В міжпальцевих складках виникають ерозії, мацерація, тріщини. Потім на своді стопи з'являються пухирці, формуються ерозії з поліциклічними контурами та відлущеним епідермісом на периферії. На підошві вогнища ураження мають сквамозний та сквамозно-гіперкератичний характер з потовщенням рогового шару шкіри. При СНІД часто розвиваються дисеміновані форми, коли ураження розташовані між сідницями, у ділянці геніталій, на тулубі. Вогнища мають округлу форму, червоного кольору зі слабким лущенням. По периферії ділянок ураження утворюється валик з множинних папул. Може мати кільцеподібний вигляд.

5. Оніхомікоз – виникає піднігтьовий гіперкератоз, жовтуваті та сірі плями у товщі нігтів, можуть виникати поперечні борозни, нігті деформуються та можуть відшаровуватись після цього можуть залишитися ділянки гіперкератозу.

6. Гістоплазмоз, криптококоз. Ці глибокі мікози найчастіше є клінічними ознаками СНІДу. У ділянках сідниць, стегон виникають підшкірні вузли, вони можуть зливатися між собою, мають щільну еластичну консистенцію. Можуть утворюватись норичі з серозно-гнійними виділеннями, хронічні виразки, які вкриваються гнійними кірками. Захворювання має хронічний перебіг.

7. Стрептококове імпетиго. Основний морфологічний елемент – фліктена (пухирець), яка заповнена спочатку прозорою рідиною, навколо фліктени – еритематозна облямівка. Після розриву фліктени утворюється ерозія, далі – жовта кірка. Під кірками знаходяться ерозії полігональної форми.

8. Хронічна виразкова вегетуюча піодермія. На шкірі утворюються виразки з грануляціями, які покриваються кірками, виділяється серозно-гнійний ексудат. Виразка поступово збільшується у розмірах, край її підритий. Перебіг часто хронічний.

Б. Дерматити.

1. Геморагічний васкуліт (пурпура Шенляйн-Геноха). Елементи розташовані переважно на животі, грудях, спині, сідницях, розгинальних поверхнях кінцівок. Переважно геморагічна висипка діаметром до 3-5 мм. Елементи знаходяться на різних стадіях інволюції, за рахунок чого складається враження поліморфності висипки. При СНІДі можуть бути крім геморагічної висипки й інші елементи: папульозні, уртикарні, еритема, виразки та ділянки некрозу. Висип носить симетричний характер. Крім шкіри часто уражаються суглоби, нирки, шлунково-кишковий тракт, органи дихання.

2. Вузлова форма васкулітів. Морфологічні елементи частіше розташовуються на нижніх кінцівках. Мають вигляд вузлів, шкіра над якими червона, при пальпації болючі. Можуть розм'якшуватися з утворенням нориць із серозно-гнійними виділеннями.

3. Себорейний дерматит. При ІД відбувається розповсюдження висипки за межі типової локалізації. Крім волосистої частини голови, носо-губних складок та підборіддя, уражаються шия, тулуб, верхні кінцівки. Висипка покривається блискучими білими лусочками, що поступово можуть перетворюватись на жовті.

4. Дерматит. Має вигляд еритеми на тулубі, кінцівках, частіше на ступнях та кистях, поступово набуває стійкого характеру. Спостерігається відшарування мілких лусочок. Перебіг з частими рецидивами або хронічний.

5. Пігментна ксеродерма Капоши. Спочатку на відкритих ділянках тіла виникають пігментні плями, які подібні до ластовиння. Потім процес розповсюджується на інші частини тіла. Утворюються червоні плями, потім за рахунок відкладання пігменту колір їх змінюється на білий. Починається відшарування, з'являються плями, які мають вигляд атрофованих ділянок шкіри. Можна бачити на шкірі як пігментні плями, так і атрофовані, а також телеангіоектазії. Потім виникають бородавчасті розростання. Виявляється схильність до розвитку рака шкіри. Шкіряні покриви сухі, атрофічні, не збираються у складки; окремими ділянками шкіра має вигляд пергаменту.

В. Пухлини.

І. Саркома Капоши:

а. класична форма не має відношення до СНІДу. У літніх чоловіків, частіше середземноморського походження, у претибіальних ділянках гомілок або на ступнях з'являються пурпурові папули, потім вони трансформуються у бляшки;

б. форма, асоційована з ВІЛ-інфекцією. Розвивається приблизно у третини хворих на СНІД. Відрізняється від класичної форми більш широкою зоною ураження, поліморфізмом морфологічних елементів. Крім папул, на шкірі з'являються плями, бляшки, виразки червоного або фіолетового кольору. Уражаються слизові ротової порожнини, геніталій, шлунково – кишкового тракту. Частіше розвивається у віці до 35 років. Основними елементами при саркомі Капоши є множинні щільні безболісні вузли червоно-фіолетового кольору, поверхня яких може бути гладкою або з виразками. Потім з'являється біль, захворювання прогресує. Вузли можуть з'являтися не тільки на слизовій ротової порожнини, а також на слизовій гортані, трахеї шлунково-кишкового тракту. Метастазування відбувається у лімфатичні вузли, внутрішні органи.

2. Плоскоклітинний рак. Виявляються частіше поодинокі вогнища ураження, які схожі на базаліому. Потім утворюється щільна пухлина з розпадом, виникає щільне виразкове ураження з інфільтрацією в суміжні тканини, часто можна виявити метастази.

3. Базаліома. Найбільш часте розташування – обличчя, волосиста частина голови, шия. Спочатку виникає рожева пляма з чіткими контурами з блискучими мілкими папулами на периферії, потім утворюється крайовий валик, центр трохи западає. Колір змінюється на сірий, коричневий. Можуть утворюватись виразкова форма за рахунок некрозу у центрі базаліоми. Біля основи пухлини можуть виявлятися телеангіоектазії.

IV.2.3. Лімфаденопатії

Дослідження лімфатичних вузлів дає корисну інформацію при клінічному обстеженні хворого та є етапом оцінки імунного статусу людини. У нормі лімфатичні вузли мають м'яку або еластичну консистенцію при пальпації округлі або овальні, плоскі. Шийні лімфовузли подовжені. У нормі не перевищують 1 см, пахові – 1 см, пахові –3-4 см. Лімфовузли на симетричних ділянках тіла у нормі мають однаковий розмір і консистенцію.

1. Оцінка лімфовузлів при пальпації.

1. Розмір. Вимірюються симетричні лімфовузли, відмічаються ті, чий розмір збільшені. Під лімфаденопатією перш за все розуміють збільшення лімфовузлів по довжині.

2. Болючість при пальпації. Біль при пальпації зазвичай пацієнти відмічають при лімфаденіті, а також при злоякісних новоутвореннях.

3. Щільність, консистенція. При лімфаденіті спостерігається локальне збільшення та болючість одного (моноаденопатія) або двох-трьох лімфовузлів (олігоаденопатія), вузли при пальпації м'яко-еластичної консистенції. При системних захворюваннях крові виявляється збільшення багатьох лімфовузлів (поліаденопатія), які безболісні, м'яко-еластичної консистенції. При лімфогранулематозі лімфовузли «резинової» щільності. При утягненні лімфовузлів у злоякісний процес вони мають «кам'янисту» щільність. Утворення нориць, які пов'язані з лімфовузлами, характерно для туберкульозного процесу.

4. Конгломерат лімфовузлів. Утворення конгломератів з кількох лімфовузлів, особливо спаяних з суміжними тканинами, характерно для онкологічних захворювань. Болючості в більшості випадків немає.

5. Збільшення окремих груп лімфовузлів.

а) голови та ший: підборідні та піднижньощелепні, якщо вони м'яко-еластичної консистенції з незначною болючістю – треба виключити запальні процеси ясен, періодонту; якщо щільність їх кам'яниста – виключають пухлину носоглотки. Також при цьому новоутворенні уражаються верхні задньошийні лімфовузли. Якщо пальпуються глибокі шийні лімфовузли кам'янистої щільності, то середні можуть свідчити про рак гортані, нижні – про рак щитоподібної залози.

б) пахові лімфовузли: щільні, у вигляді конгломератів свідчать частіше про метастази раку молочної залози або легені;

в) надключичні лімфовузли: збільшені, щільні можуть вказувати на злоякісне утворення відповідної легені або молочної залози. Збільшення та відповідно висока щільність лімфовузла у лівій надключичній ділянці може свідчити про метастазування з органів черевної порожнини (вірсовський лімфовузол);

г) пахові лімфатичні вузли: при збільшенні та м'яко-еластичній консистенції, якщо оцінити це як прояви лімфаденіту, необхідно виключити на відповідній нозі наявність інфекційного процесу; якщо їх щільність підвищена, спостерігається значне збільшення, скупчення у конгломерати – виключаємо злоякісну пухлину.

Генералізована лімфаденопатія – вважається такою, коли збільшуються лімфовузли мінімум трьох груп: шийні, пахові та пахові. Детальний збір анамнезу та ретельне об'єктивне дослідження скорочують термін діагностики.

Загальноклінічний аналіз крові у пацієнта з генералізованою лімфаденопатією на час першого візиту може бути зі змінами, з нормальними показниками. Також зміни можуть бути непостійними протягом подальшого спостереження за хворим. Наявність атипичних лімфоцитів потребує виключення інфекційного мононуклеозу; незрілих лейкоцитів – лейкозів; лейкоцитоз – загального запального процесу. Алергічні реакції можуть викликати лімфаденопатію. Це, наприклад, стосується реакції гіперчутливості сповільненого типу. Сироваткова хвороба часто протікає з лімфаденопатією, як одним з її симптомів. Генералізована лімфаденопатія потребує виключення СНІДу, треба оцінити усі фактори ризику цього захворювання і провести відповідні лабораторні тести (ІФА, у разі двократного позитивного результату – вестерн-блот). Частою причиною є гострі інфекції: епідемічний паротит, кір, краснуха, вітряна віспа. Необхідно шукати відповідні клінічні симптоми, детально оглянути шкіру, з'ясувати епідеміологічний анамнез. Якщо генералізована лімфаденопатія супроводжується висипом на шкірі, лихоманкою, появою атипичних лімфоцитів у крові, виключаємо інфекційний мононуклеоз (ЦМВ та ВЕБ як причину).

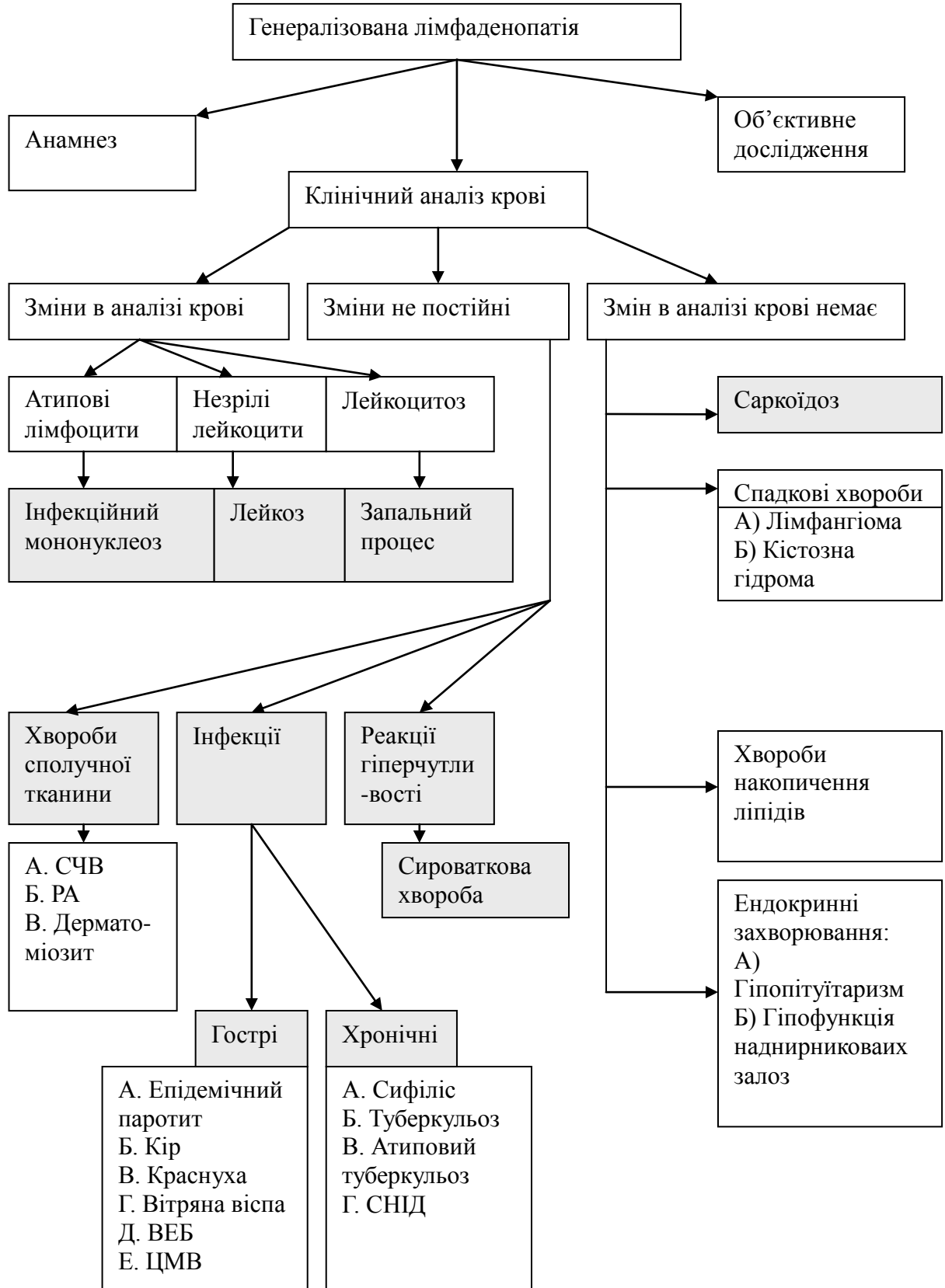
Хронічні інфекції – при генералізованій лімфаденопатії виключається туберкульоз

(туберкулінодіагностика, рентгенологічне дослідження), сифіліс (серологічні реакції, детальний огляд шкіри та статевих органів); атиповий туберкульоз частіше виявляється при СНІДі, тому обстеження проводиться паралельно. Саркоїдоз – окрім генералізованої лімфаденопатії симптомом саркоїдозу може бути тільки двобічна лімфаденопатія у коренях легенів; у такому випадку треба виключити туберкульоз; якщо є матеріали біопсії, то при саркоїдозі, на відміну від туберкульозу, при наявності гранулематозного процесу немає казеозного некрозу.

Ендокринні захворювання

а) гіпопітуїтаризм може розвиватися при інфекційно-запальних процесах, пухлинах, туберкульозі, саркоїдозі, тому необхідно враховувати клінічні ознаки випадіння гормонопродуруючої функції гіпофізу;

б) гіпофункція надниркових залоз – цей стан розвивається як наслідок автоімунних процесів, туберкульозної інфекції, злоякісних пухлинах (при їх метастазуванні), внаслідок прийому цитостатиків, може супроводжуватись генералізованою лімфаденопатією.



Локалізована лімфаденопатія

Локалізована лімфаденопатія може виникнути як при інфекції, так і при злоякісному новоутворенні. Лімфовузли при метастазуванні звичайно мають щільну або жорстку консистенцію; при інфекційному процесі – м'які, при пальпації пацієнти можуть відмічати болісність. Локальне збільшення лімфовузла може бути ознакою лімфоми або метастазу. Збільшення лімфовузлів шиї, коли вони щільні або жорсткі, може вказувати на карциному у ділянці голови та шиї. Ізольоване збільшення надключичного лімфовузла зліва може вказувати на злоякісне новоутворення органів черевної порожнини; лімфовузол у пахвовій ділянці, якщо він щільної або «кам'янистої» консистенції, потребує виключення злоякісних пухлин легені та молочної залози з тієї ж сторони. Група лімфовузлів, які забезпечують відтік лімфи від певної частини тіла, при травматизації, дерматиті, вакцинації може збільшуватися; при усуненні цих факторів реактивні зміни в лімфовузлах проходять. Найбільш інформативне гістологічне дослідження лімфовузла у випадку вилучення його цілком. Не завжди легко прийняти рішення про необхідність біопсії.

Локалізована лімфаденопатія		
Анамнез		Об'єктивне дослідження
Біопсія лімфовузла з його вилученням		
Показова діагностична біопсія		Патологічних змін не знайдено
Злоякісна пухлина	Інфекції	Реактивна гіперплазія
Лімфома	Туберкульоз Сифіліс Пахова гранульома	Місцеве запалення Вакцинація Травма
Метастази	Венерична лімфогранульома	Дерматит

При злоякісних новоутвореннях лімфовузли щільні, жорсткі, «кам'янисті», утворюють конгломерати. При доброякісних захворюваннях лімфовузли невеликого розміру, м'які, добре відмежовані один від одного та від оточуючих тканин, не утворюють конгломератів.

При виявленні ізольованого лімфовузла та відсутності даних про місцеве запалення чи інфекцію необхідно вирішити питання про проведення біопсії з висіченням його частки. Також це стосується як локалізованої так і генералізованої лімфаденопатії, коли при діагностиці виникають певні труднощі. Біопсія може бути неінформативною тоді, коли у лімфовузлі спостерігаються явища реактивної гіперплазії. Одночасне виявлення багатьох збільшених та безболісних при пальпації лімфовузлів більш характерно для системних захворювань крові, а локальне збільшення та болючість одного лімфовузла частіше є проявом регіонарного лімфаденіту. При рівномірному та невеликому збільшенні лімфовузлів та нормальних аналізах крові можна обмежитись спостереженням за хворим 1 раз на тиждень, потім – 1 раз на місяць.

Виразна нерівномірність збільшення лімфовузлів на шиї (якщо один лімфовузол або одна група вузлів) збільшилися незалежно від інших, а також затухання інфекційного процесу і нормалізація температури (якщо вони були), не супроводжується тенденцією до зменшення лімфовузлів протягом 1-2 тижнів, необхідна біопсія. Якщо один або кілька лімфовузлів збільшилися на фоні запального процесу, то навіть при їх болючості біопсія одразу не проводиться, тому що ці зміни у лімфовузлах можуть мати реактивний характер. До виконання біопсії необхідно виключити цілий ряд захворювань. Хворим у групі ризику з підозрою на СНІД визначаються антитіла до ВІЛ; виключити сифіліс допомагають RW, РІБТ, РІФ. Визначення HBsAg, IgM та IgG до HBcor, антитіл до HCV, виключає вірусні гепатити В і С. Антинуклеарні антитіла дозволяють поліпшити діагностику СЗСТ. Рентгенологічні дослідження допомагають виключити лімфому середостіння та саркоїдоз корнів легенів.

Таким чином, можна виділити наступні причини лімфаденопатії.

I. Первинна інфекція:

1. Бактеріальна:

- а) туберкульоз
- б) бруцельоз
- в) сифіліс
- г) сепсис

2. Вірусна:

- а) інфекційний мононуклеоз (ВЕБ, ЦМВ)
- б) кір
- в) краснуха
- г) ВІЛ

II. Вторинна інфекція:

1) місцевий запальний процес з лімфаденітом (ангіна з лімфаденітом тощо)

III. Первинні злоякісні:

- а) хронічний лімфолейкоз
- б) лімфома
- в) гострий лімфобласний лейкоз
- г) лімфогранулематоз
- д) мієлопроліферативні захворювання

IV. Вторинні злоякісні:

а) метастазування з місцевої злоякісної пухлини

V. СЗСТ:

- а) СКВ
- б) РА

VI. Інші:

а) саркоїдоз

Причини лімфаденопатії дуже різноманітні, необхідно провести докладний аналіз даних анамнезу та клінічного обстеження, яке доповнене біопсією (коли це доцільно). Це дозволяє у більшості випадків встановити вірний діагноз.

IV.2.4. Синдром спленомегалії

При оцінці імунного статусу треба виключити наявність синдрому спленомегалії, до якого призводить велика кількість захворювань різного патогенезу. Тому проведення диференційної діагностики цього синдрому представляє певні труднощі, особливо коли спленомегалія є раннім синдромом. **На першому етапі** діагностики цього синдрому необхідно визначити: **чи є спленомегалія?** У більшості людей селезінка не пальпується. Про гепатоспленомегалію слід подумати, коли фізикальне обстеження свідчить про те, що селезінка легко доступна пальпації (при визначенні її розміру – завдовжки більш ніж 7см), та якщо виявляється збільшення ділянки притуплення перкуторного звуку в проекції цього органу. З інструментальних методів для уточнення та об'єктивізації отриманих при перкусії даних найбільш доцільне проведення оглядової рентгенографії черевної порожнини, УЗД, КТ. У подальшому для диференційної діагностики використовують наступні лабораторно-інструментальні методи дослідження: аналіз мієлограми після стерильної пункції чи трепанабіопсії, гістологічне дослідження лімфатичних вузлів, пункційних біоптатів селезінки та печінки, коли до цього є показання.

Якщо на першому етапі перед лікарем було завдання виявити синдром спленомегалії, то на другому – уточнення **патогенезу** і проведення **диференціації** діагнозу.

1. **Величезне збільшення** селезінки частіше спостерігається при хронічному мієлолейкозі та кістах селезінки, при цьому її нижній край може досягати рівня гребеня здухвинної кістки.

2. **Велике збільшення** – треба виключити наявність гемолітичної анемії, саркоми, поліцитемії (хвороби Вакеза), хронічного мієлолейкозу. При цьому нижній край селезінки пальпується приблизно на рівні пупка.

3. **Помірне збільшення селезінки** – край приблизно пальпується у межах епігастрію, не досягаючи мезагастрію, виключаємо наявність цирозу (за рахунок

портальної гіпертензії, гострих та хронічних інфекцій, хронічного лімфолейкозу, лімфогранулематозу, гемолітичної анемії.

4. **Незначне збільшення** – перш за все виключаємо цироз печінки, гострі та хронічні інфекції, гострий лейкоз, гемолітичну анемію.

Консистенція селезінки при пальпації: при гепатолієнальних ураженнях, гемолітичній анемії селезінка підвищеної щільності, не м'яко-еластична, але й не щільна. Щільна селезінка пальпується при лейкозах, тривалому перебігу септичного ендокардиту, лімфогранулематозі, малярії. Селезінка м'якої консистенції пальпується при гострих інфекціях.

На наступному етапі необхідно уточнити наявність **гепатомегалії, лихоманки, лімфаденопатії**. Виявлення **лихоманки** у пацієнта потребує визначення її типу, тривалості, сполучення з іншими симптомами. Можна допустити, що в цих випадках спленомегалія обумовлена запальним процесом. При гострих бактеріальних та вірусних інфекціях селезінка збільшена незначно або помірно, консистенція щільна, звичайно збільшення селезінки та початок лихоманки приблизно співпадають за часом появи. При пальпації у більшості випадків болісність відсутня. *Гострий бактеріальний ендокардит, бактеріальна пневмонія, ускладнена емпіємою або абсцесом, флегмона, сепсис*, інші ускладнення приводять до септичної селезінки. При цьому селезінка стає м'якої консистенції. Збільшення селезінки при хронічних запальних процесах – при вірусних, бактеріальних, протозойних інфекціях (туберкульоз, бактеріальний ендокардит, сифіліс, малярія тощо), саркоїдозі, гельмінтозах (ехінококоз тощо), СЗСТ часто виявляється спленомегалія.

Проводиться диференційна діагностика між **інфекційними захворюваннями та хроніосепсисом**. Необхідно проаналізувати анамнез захворювання, його початок, епіданамнез, тип лихоманки, дані, отримані при пальпації селезінки. Треба виключити *хроніосепсис*, коли у пацієнта можна визначити “ворота інфекції”: урогенний, одонтогенний сепсис, оперативні втручання, бактеріальні захворювання кишківника, абсеси, флегмони, внутрішньовенне введення наркотиків, вади серця тощо. Інтермітуючий, ремітуючий або гектичний тип лихоманки, профузний піт, озноб, м'яка збільшена селезінка, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули ліворуч, підвищена ШОЕ, гіпохромна анемія свідчать про необхідність виключення сепсису. Деференційна діагностика сепсису проводиться із захворюваннями, які перебігають з тривалою лихоманкою: **лімфогранулематозом, міліарним туберкульозом, черевним тифом**. При *ендокрдиті* звертається увага на те, що крім шумів при аускультатії серця у більшості хворих спостерігається спленомегалія і лихоманка. Необхідно провести ЕхоКГ для виключення наявності вегетацій на клапанах, взяти кров з вени (гемокультуру) мінімум 2 рази, якщо з інтервалом 12 годин; 3 і більше при меншому інтервалі часу. При виділенні одного й того ж збудника можна вважати його причиною розвитку ендокардиту.

Гострий **вірусний гепатит**, а також фаза реінфекції при хронічних вірусних гепатитах може супроводжуватись спленомегалією. Необхідно визначити синдроми цитолізу (АлАТ, АсАТ), холестази (білірубін та його фракції), мезенхімально-запальний синдром (тимолова, фермолова проби). Визначити вірусні маркери: HBsAg, IgM k HBcor і Ig G k HBcor, антитіла сумарні до HCV (скрінінг). При наявності скрінінгових маркерів за допомогою ПЛР ідентифікують наявність ДНК HBV і РНК HCV, що підтверджують наявність інфекції. Антитіла до HDV (сумарні) визначають при наявності маркерів HBV, бо самосійна реплікація і персистенція HDV неможлива, потім ПЛР визначає наявність ДНК HDV, яка підтверджує наявність реплікації HDV.

Інфекційний мононуклеоз, який викликаний *VEB* або *ЦМВ* часто обумовлюють у молодому віці наявність спленомегалії. Необхідно, окрім збільшення селезінки звернути увагу на ангіну, збільшення задньошийних лімфовузлів знаходження у крові атипичних мононуклеарів, збільшення кількості лімфоцитів та моноцитів. З імунологічних методів визначення антитіла IgM до капсидного антигену (VCA) герпес-віруса Ебштейна-Барр (EBV). Для встановлення реплікації проводиться ПЛР для визначення ДНК EBV. Клінічні ознаки інфекційного мононуклеозу можуть бути пов'язані з активацією цитомегаловірусної інфекції. Визначення антитіл IgM до CMV констатує наявність інфекції (часто зустрічається у популяції), тому кількість або напівкількісне визначення ДНК CMV дозволить оцінити ступінь реплікації вірусу.

Саркоїдоз – при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини частіше констатується двобічне ураження лімфовузлів коренів легенів, у печінці та легенях

утворюються гранульоми без казеозного розпаду.

Спленомегалія при вісцеральних формах РА. Синдром Фелті у дорослих проявляється лімфаденопатією, спленомегалією і гранулоцитопенією. Ці дітей при РА може виникнути синдром Стілла з наявністю гепатомегалії та лімфаденопатії. В подальшому, якщо у хворого із спленомегалією немає лихоманки, лікарю необхідно виключити **хвороби крові та портальну гіпертензію**. Патологічні зміни у аналізі крові, пунктаті кісткового мозку, цитохімічні методи дослідження дозволяють виявити гематологічне захворювання.

Цироз печінки як причину гепатолієнального синдрому можна припустити при оцінці факторів ризику (алкоголь, вірусні маркери), пальпація щільної печінки із загостреним краєм, телеангіоектазії на шкірі, розширення v. portae при УЗД дослідженні, варикозні вузли на слизовій оболонці стравоходу при проведенні ФЕГДС свідчать про цироз печінки. Цироз печінки призводить до внутрішньо печінкового блоку, що є причиною підвищення тиску в v. portae, селезінка у хворих помірно збільшена, можуть бути помітно виражені колатералі на передній стінці живота. **Тромбоз вен селезінки** може виникнути при мієлолейкозах, злоякісних пухлинах, загостренні хронічного панкреатиту, це призводить до спленомегалії. **Синдром Бада-Кіарі** - за рахунок тромбозу печінкових вен та підйому тиску у v. portae спричиняє розвиток спленомегалії. **Захворювання серцево-судинної системи** з розвитком недостатності у великому колу кровообігу супроводжується гепатоспленомегалією, розібратися з причиною дозволяють симптоми серцевої недостатності, які обумовлюють розвиток кардіальної застійної печінки і збільшення селезінки. **Амілоїдоз** – часто призводить до гепатоспленомегалії. Розвивається як супутнє захворювання при хронічних запальних процесах. Найбільш розповсюджений клінічний прояв амілоїдозу – нефротичний синдром. Якщо спленомегалія супроводжується лихоманкою, проводиться стаціонарне лікування хворого з обов'язковою консультацією інфекціоніста для виключення **інфекційного та паразитарного** генезу спленомегалії. Ця група спленомегалій запального характеру найбільш поширена і потребує виключення у першу чергу. **Сепсис** – часта причина спленомегалії, потребує виключення в гострому, підгострому та хронічному перебігу. Сепсис – SIRS+інфекція), **SIRS (синдром системної запальної відповіді)** характеризується наявністю двох або більше клінічних ознак:

- температура тіла > 38С або <36С;
- ЧСС >100 уд. В 1 хв;
- ЧДД >20 в 1 хв; або РаСО₂ <32 мм рт ст.;
- лейкоцити >12 г/л або < 4 Г/л;
- юних форм >10 %

Важливе значення набуває пошук причини сепсису. Збір детального анамнезу у більшості випадків дозволяє виявити її. Операції екстракції зубів, катетери, в/в введення наркотиків – на все це треба звернути увагу. Наявність вад серця, оперативні втручання після протезування клапанів сприяють розвитку септичного процесу. Необхідно неодноразово досліджувати кров на наявність бактеріємії. Провести ЕхоКГ для виключення наявності вегетаций.

Непевність змін у клінічному аналізі крові потребує консультацій гематолога для виключення **гематологічних захворювань**.

Лейкоцитоз, лейкомоїдна реакція, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, ретикулоцитоз, поява бласних форм – все це дає підстави для необхідності виключення хвороб крові як можливих причин розвитку спленомегалії. Якщо при УЗД встановлені ознаки портальної гіпертензії з розширенням v.portae і по клінічним симптомам (задишка, набряки, зміна розмірів серця, аускультативна картина) можна констатувати серцеву недостатність, пацієнт зазвичай госпіталізується у кардіологічне відділення. При підпечінковому блоці з ознаками портальної гіпертензії при госпіталізації у відділення терапевтичного профілю необхідна консультація хірурга та проведення доплерофлебографії воротної вени нижче печінки та v.cavae inferior. При внутрішньопечінковому блоці та цирозі печінки, як основної причини для обстеження, пацієнти госпіталізуються у гастроентерологічне відділення

При злоякісних пухлинах, крім спленомегалії, може бути підвищення ШОЕ, анемія, вогнищеві зміни при УЗД органів черевної порожнини. Проводиться консультація онколога, КТ органів черевної порожнини. Паразитарні захворювання виключаються при наявності еозинофілії, гіпереозинофілії крові, за наявності відповідного епіданамнезу. При цьому при УЗД за наявності спленомегалії вогнищеві

зміни у селезінці можуть бути не завжди виявлені. Доцільно проконсультувати хворого у паразитолога. Роль лікаря загальної практики дуже важлива у своєчасному виявленні синдрому гепатомегалії та проведенні диференційної діагностики.

Захворювання, які викликають спленомегалію

I. Інфекції:

1) гострі бактеріальні (сепсис, міліарний туберкульоз, тифо-паратифозні захворювання);

2) хронічні бактеріальні (туберкульоз, бруцельоз);

3) вірусні (гострий вірусний гепатит, інфекційний мононуклеоз, краснуха та інші);

4) протозойні (малярія, токсоплазмоз, трипаносомоз);

5) гельмінтози (ехінококоз та інші).

II. Захворювання органів кровотворення системні:

Злоякісні лімфоми, мієлофіброз, гострі та хронічні лейкози.

III. Анемії: гемолітичні, перніціозні.

VI. Імунна тромбоцитопенічна пурпура.

V. Автоімунні захворювання: РА, СЧВ, Вузликівий періартеріт.

VI. Вогнищеві ураження селезінки:

1) кисти

2) абсцеси

3) інфаркти

4) пухлини селезінки (доброякісні та злоякісні)

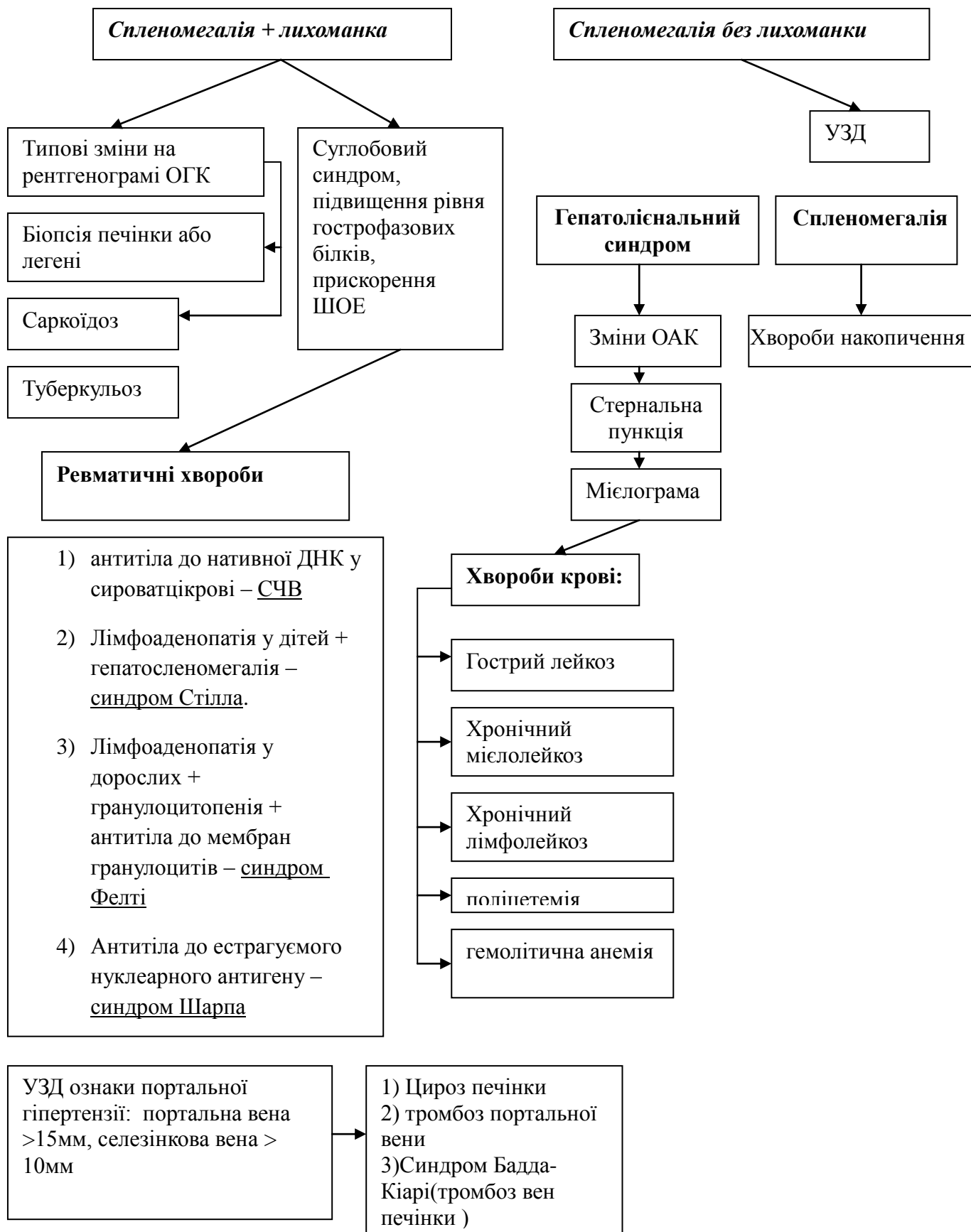
VII. Порушення кровообігу:

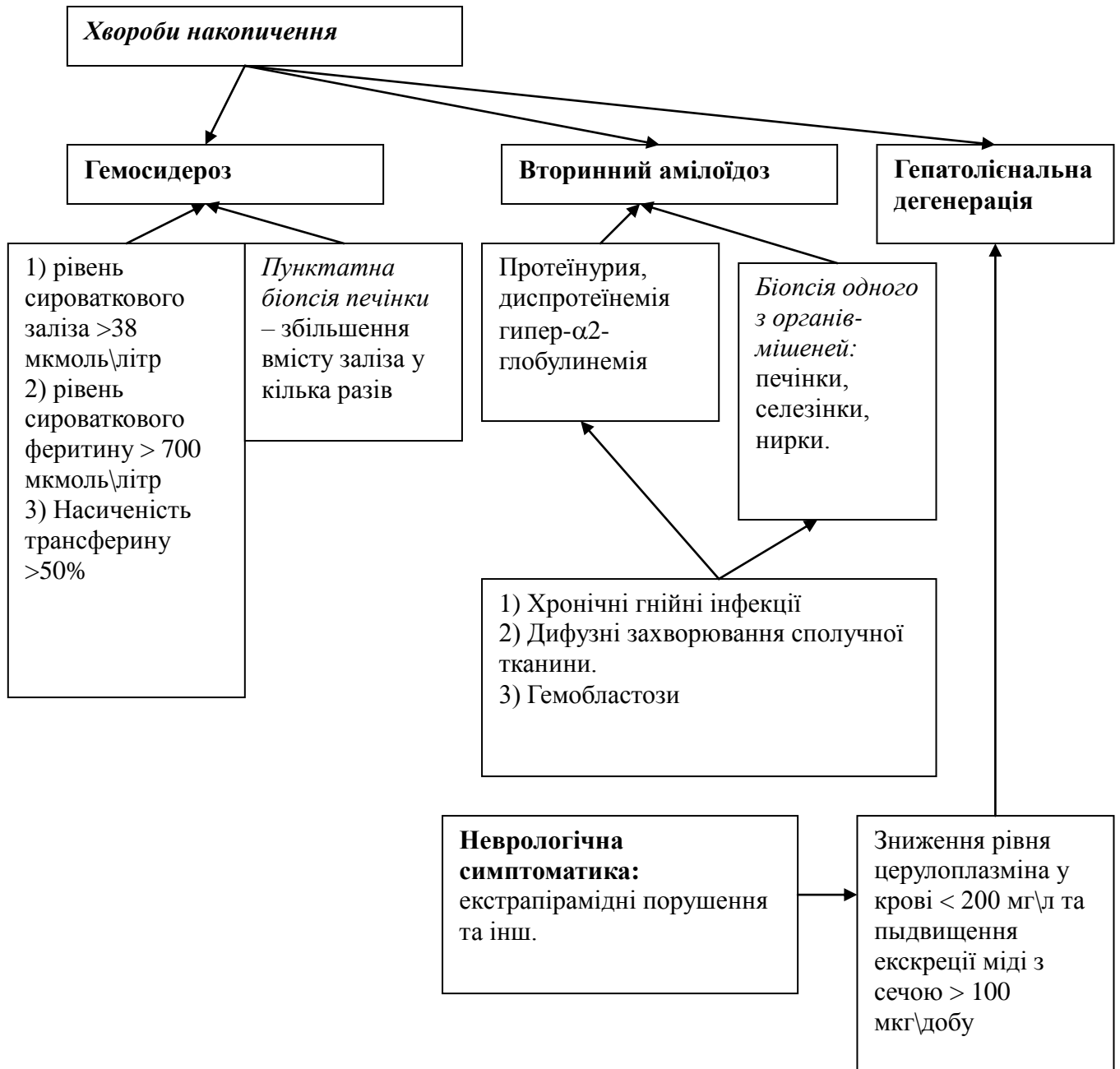
1) місцеве (портальна гіпертензія);

2) загальне (цироз при констриктивному перикардиті та інш).

VIII. Спадкові та набуті порушення обміну речовин: хвороба Гоше, гемохроматоз, гепатоцеребральна дистрофія, первинний та вторинний амілоїдоз.

**Діагностичний алгоритм при спленомегалії
(Продовження)**





Спленомегалія + лихоманка

Гостре запалення. Збільшення селезінки

Хронічне запалення. Збільшення селезінки

Епідемічний анамнез

ОАК: Лейкоцитоз або лейкопенія

Селезінка щільна

Селезінка м'яка

Інфекційні захворювання

ОАК: Лейкоцитоз підвищення ШОЕ

ОАК: Лейкоцитоз
Токсична зернистість нейтрофілів

- 1) Мазок крові – „товста крапля” -> малярія
- 2) висів бруцел із крові, жовчі, кісткового мозку, спинномозкової рідини, грудного молока, калу -> бруцельоз.
- 3) RW, РіБТ, РіФ -> сифіліс
- 4) РіФ, іФА, РНГА -> токсоплазмоз

На рентгенограмі в легенях мілкі дисеміновані вогнища переважно у верхніх долях

Гемокультура

Міліарний туберкульоз

Ознаки синдрому системного запалення

Ангіна, атипіві мононуклеари у крові, ІgМ- антитіла проти вірусного капсидного антигену вірусу Епштейна- Барр

ЕхоКГ

Інфекційний мононуклеоз

- Пошук вогнища сепсису
- Сепсис
- Септичний ендокардит
- Абсцес
- Нагноюванн я кісти, розпад пухлини
- Пухлина, кіста

КТ

Тести, які проводяться in vivo

Ці тести, які проводяться на хворому, включають: шкірні, реакцію Прауснітца-Кюстнера (пасивного переносу), провокаційні тести і елімінаційні тести.

А. Шкірні проби.

Ці проби використовуються для виявлення специфічної сенсibilізації пацієнта до певного алергена шляхом його введення через шкіру. Розрізняють якісні та кількісні проби. Якісна проба, коли вона позитивна, дає змогу вважати, що є сенсibilізація до алергену, який вводився. Вона інформативна тільки при співставленні з анамнезом хвороби, клінічними даними, іншими пробами. Кількісна проба зазвичай проводиться для характеристики індивідуальної чутливості в залежності від ступеню сенсibilізації по результатам кількісних проб. Частіше вона проводиться для визначення початкових доз алергена при проведенні специфічної гіпосенсibilізації.

Шкірні проби:

Аплікаційні—застосовуються при алергічних захворюваннях шкіри. Змочується алергеном шматок марлі у концентрації, яка не викликає алергічну реакцію у здорової людини, розміщується на шкірі передпліччя. Результат реакції враховується через 20 хвилин, 5-6 годин та 1-2 доби.

Скарифікаційні—на шкірі передпліччя на відстані 2.5 см одна від одної розміщуються краплини з розчинами відповідних алергенів. Окремим скарифікатором для кожної краплини роблять поверхневий розріз епідермісу так, щоб не було домішок крові. Оцінку реакції проводять через 15-20 хвилин. Цю пробу доцільно використовувати, коли передбачається реакційний тип реакції (I тип) при кропив'янці, atopічній формі бронхіальної астми.

Внутрішньошкірні проби: використовуються для виявлення сенсibilізації до алергенів бактеріальної (туберкулін та інші) і грибкової (кандидін, трихофітін та інші) природи. Ці проби більш чутливі ніж стратифікаційні.

У цілому тип алергічної реакції визначає час появи шкірної реакції.

Реакційний тип (I типу) — з'являється пухирець з зоною гіперемії навколо. Реакція ця проводиться в перші 10-20 хвилин, називається реакцією уртирарного або негайного типу.

II тип алергічної реакції (цитотоксичний) – загальний аналіз крові/реакція Кумбса.

III тип алергічної реакції (імунокомплексний) виникає через 4-6 годин та зникає через 12-24 години, проявляється припуханням, почервонінням, болочістю в зоні запалення, підвищенням температури. Діагностика – СЗ, С4, АНФ, АНЦА, ФПП, СЕ, гістологічне дослідження, рентгенографія органів грудної порожнини.

IV тип алергічної реакції (гіперчутливості сповільненого типу) має ті ж прояви, тільки менш інтенсивні. При IV типі максимальне запалення виникає через 24-48 годин, тобто пізніше, як III тип. Діагностика: шкірні аплікаційні проби (патч-тести) зі стандартним набором алергенів для тестування або класичні аплікаційні тести з індивідуальними алергенами. Патч-тести – золотий стандарт діагностики.

Б. Реакція пасивної сенсibilізації шкіри (Прауснітца-Кюстнера)

Реакцію проводять в діагностиці реакційного типу при харчовій та лікарській алергії, коли здоровій людині вводили виворотку хворого, потім в ці ділянки вводили алерген, який досліджували. У наш час цю реакцію використовують рідко із-за небезпеки передачі вірусних інфекцій.

В. Провокаційні тести.

Являють собою відтворення алергічної реакції у шоковому органі. Існують наступні види цих тестів: **назальний, кон'юнктивальний, інгаляційний, тепловий, холодний, експозиційний, тромбоцитопенічний, лейкоцитопенічний.**

1. Назальний—в один з носових ходів закапується розчин алергену. Якщо є сенсibilізація, то у хворого виникає свербіж у носі, чхання, ринорея, набухає слизова оболонка, підвищується вміст еозинофілів у секреті слизової носа. Застосовують в діагностиці алергічних ринітів.

2. Кон'юнктивальний. Розчин алергену капають під нижню віку. При сенсibilізації це призводить до свербіжа повік, їх гіперемії, слезотечі. Використовують у діагностиці алергічного кон'юнктивіту.

3. Інгаляційний—застосовується у ремісії бронхіальної астми. Проводять спірографію з визначенням ФЖЕЛ та ОФВ за першу секунду. Обчислюють індекс Темно як співвідношення ОФВ1 до ЖЕЛ. Потім хворому поступово інгалюють розчини алергену починаючи з мінімальної концентрації. Після дози алергену, яка визиває реакцію, повторно проводять спірографію. Тест позитивний—при зменшенні ОФВ1 та коефіцієнту Темно на 20%.

4. Тепловий—застосовується при тепловій кропивниці. Пробірку з водою t°40-41°C розмішують на 10 хвилин у ліктьовій ямці. При появі пухирця реакція вважається позитивною.

5. Холодовий тест. У ліктьовій ямці на 5 хвилин розміщують шматок льоду. Виникнення пухирця свідчить про позитивну реакцію та холодову корпів'ятку.

6. Експозиційний тест—людина розміщується в тих умовах, при яких передбачається дія алергенів, які визивають алергічну реакцію (маніпуляцій на, оранжерея, аптека, клумба тощо). При наявності в оточуючому повітрі відповідного алергена виникає алергічна реакція.

7. Тромбоцитопенічний тест—використовують при харчовій та лікарській алергії. Хворому назначається елімінаційна дієта, визначається кількість тромбоцитів у крові. Потім дають їжу або лікарський засіб, який вважають алергеном. Через 30, 60, 90 хвилин визначають кількість тромбоцитів знижується на 25% і більше—тест позитивний.

8. Лейкоцитопенічний тест—поводиться аналогічно тромбоцитопенічному тесту. Тест вважається позитивним, коли через 30, 60, 90 хвилин кількість лейкоцитів зменшується на $1.0 \cdot 10^9$ /л.

Г. Елімінаційні тести: після припинення контакту хворого з алергеном зникає або послаблюється алергічна реакція, що допомагає у визначенні етіології. Частіше проводять при лікарській та харчовій алергії. Констатують зникнення алергічної реакції після елімінації харчового або лікарського алергену. Потім проводять провокаційну пробу з ним, розвиток реакції свідчить про виявлення алергену як причинного. При призначенні елімінаційної дієти продукт виключається на 1-2 тижні потім ставиться провокаційний тест шляхом його введення в їжу. Виникнення клінічних проявів—послаблення стула, здуття живота, слабкість свідчать про значущість цього алергену у виникненні харчової алергії.

Діагностика імунopatології

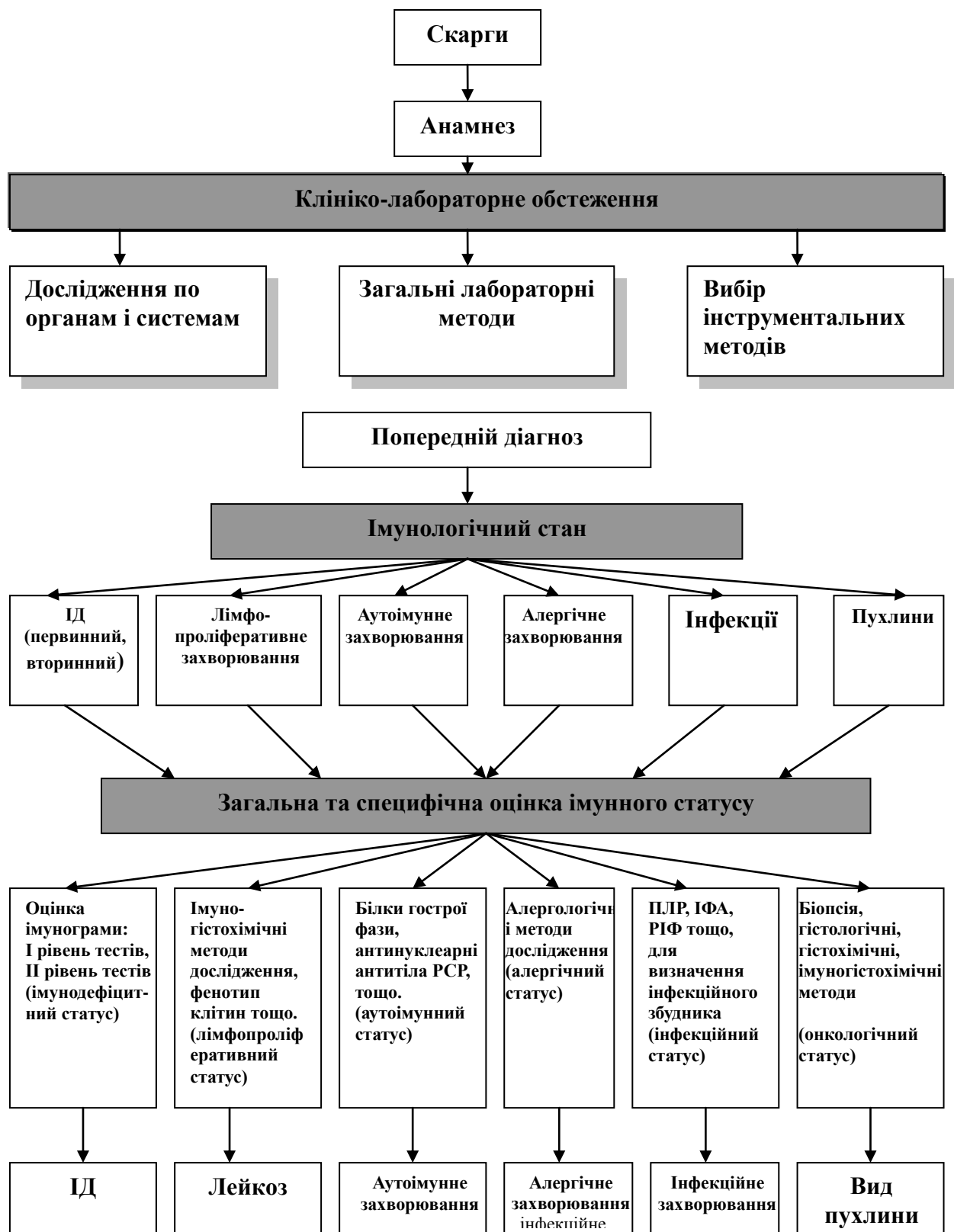
На першому етапі дослідження був зібраний анамнез та скарги. В залежності від виду імунopatології вони суттєво відрізняються. При часто рецидивуючій інфекціях. Які погано піддаються лікуванню можна думати про наявність у хворого **ІД синдрому**. Якщо скарги пов'язані з наявністю лімфаденопатії, необхідно виключити **лімфопроліферативний синдром**. Виявлення скарг і клінічних проявів інфекції свідчить про наявність **інфекційного синдрому**, зв'язок виникнення симптомів з дією алергенів, а потім зникнення після елімінації дають змогу припустити присутність **алергічного синдрому**, артралгії та артрити, системність або органоспецифічність потребують виключення **аутоімунного синдрому**. **Онкологічний синдром**—якщо скарги та подальше дослідження свідчать про можливість наявності пухлини. При зборі скарг, анамнезу, коли і в подальшому дослідженні виявляється безпліддя, невинашування вагітності—треба допустити синдром патології репродукції. Після алотрансплантації органів може розвиватися **посттрансплантаційний синдром**, це потребує постійного моніторингу. Кожний з цих синдромів в подальшому проведення певного набору лабораторних досліджень, в тому разі і імунологічних. Окремі показники імунограми (звичайно I рівень дослідження) будуть спільними в оцінці імунного статусу, а на II будуть відрізнятися в залежності від наявності конкретного синдрому. Виявлення варіанту та типу імунологічного статусу важливо в подальшому для визначення методів дослідження, тактики лікування хворого.

На другому етапі діагностики імунopatології проводиться **клінічне обстеження**. Послідовний і ретельний огляд хворого по всім органам і системам. Пильно треба обдивитись шкіру, слизову ротової порожнини, пропальпувати лімфовузли. **Огляд шкіри, слизової ротової порожнини, пальпування лімфовузлів, селезінки, печінки, детальна характеристика лихоманки у хворого, якщо вона є**, дають цінну інформацію особливо в констатації ІД, алергічного, аутоімунного, лімфопроліферативного, онкологічного синдромів. **Лімфаденопатія, синдром спленомегалії та гепатомегалії, висипи на шкірі, лихоманка нез'ясованого генезу** потребують подальшого уточнення та проведення диференційної діагностики.

Аналізи крові, сечі, калу можуть уточнити природу захворювання. **Аналіз лейкоформули (лейкограми), інтерпретація ШОЕ у динаміці**—невід'ємна складова збору повної цінної інформації про стан хворого. Після загального клінічного обстеження застосовуються в залежності від отриманих попередніх даних УВД, рентгенологічні, ендоскопічні методи тощо. Ці методи уточнюють характер імунopatологічного стану у хворого. Велике значення мають гістологічного дослідження при ексцизії лімфовузла, селезінки, печінки, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, фенотипування клітин при лімфопроліферації, дослідження мієлограми при захворюваннях крові.

Практично цим закінчується другий етап **оцінки імунного статусу хворого**, коли встановлюється **попередній діагноз**, який в значній мірі визначає методи імунологічних досліджень на **III етапі**.

Третій етап—виходячи з імунopatологічних синдромів, які встановлені на двох попередніх етапах, визначаються **методи імунологічного дослідження для загальної та специфічної оцінки імунного статусу**. При цьому важливим є певний набір методів для конкретного хворого. Так при ХОЗЛ дослідження місцевих факторів імунітету слизової оболонки дихальних шляхів доцільно, а наявність гепатоспленомегалія, вогнищевого ураження печінки та селезінки по даним УЗД, гіпереозинофілія крові, відповідний епід. анамнез потребують виключення ехінококозу.



Таким чином показаннями для оцінки імунного статусу є: 1) дані скарг, анамнезу, клініко лабораторних даного обстеження про можливість наявних у пацієнта ІД;

2) підозра на лімфо-проліферативне захворювання; 3) аутоімунне; 4) алергічне; 5) специфічну інфекцію; 6) онкологічне захворювання; 7) встановлення репродуктивних порушень; 8) підбір донорів при трансплантації органів та післятрансплантаційний моніторинг; 9) оцінка ефективності імунотропної терапії; 10) скринінг певних груп населення для виявлення імунопатологічних змін.

Етапи виявлення людей з розладами імунної системи

Перший етап: на цьому етапі серед населення по місту проживання дільничний терапевт та спеціалісти вузького профілю відбирають **групу ризику по імунopatологічним станам, в тому разі ІД станам**. При цьому з наявністю одного імунopatологічного синдрому складаються групу ризику, а з наявністю двох імунopatологічних синдромів і ураженнях хронічним процесом кількох органів і тканин складають **групу високого ризику**. Так враховується наявність хронічних захворювань дихальної системи, серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, ротової порожнини, ЛОР-органів, нирок, ендокринної системи, обміну речовин, багаторазове використання ліків поза призначенням лікаря. Це є важливим, бо призводить до вторинної імунної недостатності при наявності хронічної соматичної патології. Подібну роботу по визначенню групи ризику проводить і цеховий терапевт на підприємстві та сімейний лікар. Група ризику та високого ризику проходять доцільне інструментальне та лабораторне обстеження в умовах поліклініки.

Другий етап—дані про групу ризику та високого ризику представляються клінічному імунологу. Він визначає розподіл хворих по конкретним формам (імунoprolіферативні, аутоімунні, алергічні, онкологічні захворювання, первинні ІД, вторинні ІД тощо). Визначається **перша група для проведення в амбулаторних умовах** імунологічного обстеження в імунологічній лабораторії, **друга група для стаціонарного дообстеження** у стаціонарних відділеннях терапевтичного профілю, гематологічних, онкологічного профілю або у відділеннях, де є можливість обслідування хворих з імунopatологічними станами і є можливість консультації клінічного імунолога.

Третій етап—після встановлення форми імунopatології, обстежують ся сім'ї хворих з ризиком або високим ризиком. Вивчаються умови життя, праці, виключаються фактори, які мають негативний вплив на стан здоров'я.

Четвертий етап—встановлення груп диспансерного спостереження клінічним імунологом, яке він проводить разом з дільничним, цеховим терапевтом або сімейним лікарем. Ця ланка допомагає клінічному імунологу у розробці методів імунopрофілактики, імунореабілітації, виконанні запланованого обстеження. Лікарі поліклініки та стаціонарів підтримують зв'язок з клінічним імунологом для визначення доцільного імунологічного обстеження, проводять консультації з ним по призначенню імунодепресантів та препаратів для імунокорекції.

На першому етапі дослідження був зібраний анамнез та скарги. В залежності від виду імунopatології вони суттєво відрізняються. При часто рецидивуючих інфекціях, які погано лікуються, можна думати про наявність у хворого **ІД синдрому**. Якщо скарги пов'язані з наявністю лімфаденопатії, необхідно виключити **лімфoprolіферативний синдром**. Виявлення скарг і клінічних проявів інфекції свідчить про наявність **інфекційного синдрому**. Зв'язок виникнення симптомів з дією алергенів, а потім зникнення цих симптомів після елімінації можливих алергенів, дають змогу припустити присутність **алергічного синдрому**; артралгії та артрити, системність або органоспецифічність клінічних проявів потребують виключення **аутоімунного синдрому**. Наявність **онкологічного синдрому** треба припускати, якщо скарги та подальше дослідження свідчать про можливість наявності пухлини. При зборі скарг та анамнезу, а також коли в подальшому дослідженні виявляється безпліддя чи невиношування вагітності, треба припустити наявність **синдрому патології репродукції**. Після алотрансплантації органів може розвинути **посттрансплантаційний синдром**, що потребує постійного моніторингу. Кожний з цих синдромів потребує в подальшому проведення певного набору лабораторних досліджень, у тому ж числі і імунологічних. Окремі показники імунограми (звичайно І рівень дослідження) будуть спільними в проведенні оцінки імунного статусу, а на II будуть відрізнятися в залежності від наявності конкретного синдрому. Виявлення

варіанту та типу імунологічного статусу важливо в подальшому для визначення методів дослідження і тактики лікування хворого.

На другому етапі діагностики імунопатології проводиться клінічне обстеження. Проводиться послідовний і ретельний огляд хворого по всім органам і системам. Треба пильно оглянути шкіру, слизову ротової порожнини, провести пальпацію регіональних лімфовузлів. **Огляд шкіри, слизової ротової порожнини, пальпація лімфовузлів, селезінки, печінки, детальна характеристика лихоманки у хворого (якщо вона є),** дають цінну інформацію, особливо в констатації ІД, алергічного, аутоімунного, лімфопроліферативного, онкологічного синдромів. **Лімфаденопатія, синдром спленомегалії та гепатомегалії, висипка на шкірі, лихоманка нез'ясованого генезу потребують подальшого уточнення та проведення диференційної діагностики.**

Аналізи крові, сечі, калу можуть уточнити природу захворювання. **Аналіз лейкоформули (лейкограми), інтерпретація ШОЕ у динаміці** — невід'ємна складова збору повної інформації про стан хворого. Після загального клінічного обстеження застосовуються (в залежності від отриманих попередніх даних) УЗД, рентгенологічні, ендоскопічні методи тощо. Вони уточнюють характер імунопатологічного стану у хворого. Велике значення має гістологічне дослідження при ексцизії лімфовузла, селезінки, печінки, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, фенотипування клітин при лімфопроліферації, дослідження мієлограми при захворюваннях крові.

Другий етап **оцінки імунного статусу хворого** практично закінчується тоді, коли встановлюється **попередній діагноз**, який в значній мірі визначає методи імунологічних досліджень на **III етапі**.

Третій етап — виходячи з імунопатологічних синдромів, які встановлені на двох попередніх етапах, визначаються **методи імунологічного дослідження для загальної та специфічної оцінки імунного статусу**. При цьому важливим є певний набір методів для конкретного хворого. Так, при ХОЗЛ використовують дослідження місцевих факторів імунітету слизової оболонки дихальних шляхів. Наявність гепатоспленомегалії, вогнищевого ураження печінки та селезінки по даним УЗД та гіпереозинофілія крові при відповідному епід. анамнезі потребують виключення ехінококозу.

Додаток 1.

Схема

обстеження студентами пацієнтів із синдромом вторинної імунної недостатності (ВІН) для обґрунтування попереднього діагнозу

Прізвище, ім'я, по батькові студента

№ десятка _____

група _____

Прізвище, ім'я, по батькові пацієнта

вік _____ місце роботи _____

фах _____

Виробничі умови праці

наявність професійних шкідливих факторів; часті надмірні стресові навантаження; дія високих і низьких температур; вібрація, запиленість виробництва; робота з хімічними сполуками і речовинами біологічного походження; тривалий контакт з медикаментами; підземні роботи.

Загальна тривалість роботи під дією вказаних чинників _____

I. Скарги

II. Імунологічний анамнез

(визначаються фактори, що могли привести до розвитку ВІН), /підкреслити або вписати/

1. **Спадкова обтяженість:** наявність у батька чи матері ускладненого перебігу гострих або хронічних запальних хвороб, частота загострень _____;
мляві (латентні) інфекції із системними проявами:
а) лабільна і/або б) спричинена вірусом в) цитомегаловірусом
генітальна Епштейна-Барр герпесвірусна інфекція;
(кількість рецидивів на рік) _____
г) інші латентні інфекції _____;
д) мікози: кандидоз, трихофітія, мікроспорія, фавус;
е) гнійні процеси шкіри і підшкірної клітковини;
ж) остеомієліти, бак. ендокардити, септичне запалення _____;
з) хронічний тонзиліт/тонзилектомія, апендектомія _____.

2.

Спосіб життя і шкідливі

звички пацієнта:

- а) гіподинамія, б) паління, в) зловживання алкогольними напоями, г) нераціональне харчування _____
(недостатній асортимент, калораж, білкова недостатність, дефіцит мікроелементів (залізо, мідь, цинк, селен та інш.), вітамінів);
д) втрата білка при порушенні травлення через кишечник, хворобах нирок _____;
е) наявність метаболічного синдрому _____.

3. Перебіг вагітності і пологів у матері, патологія раннього дитячого віку, штучне вигодовування

4. Фактори, що спричиняють розвиток ВІН:

- **Вірусні інфекції:** а) гострі: кір, паротит, вітряна віспа, грип, гострий вірусний гепатит та інші _____;
б) персистуючі: лабільна і геніальна герпесвірусна, цитомегаловірусна, Епіштейна-Барр, хронічна HBV і HCV, ВІЛ _____.
- **Бактеріальні інфекції:** пневмококові, стрептококові, стафілококові, менінгококові, туберкульоз, включно у всіх _____ членів родини _____ сифіліс, інші генітальні інфекції _____.
- **Протозойні і глистні інвазії** _____.

5. Щеплення (в який термін проведена, наявність ускладнень)

БЦЖ АКДС (I II III) Проти поліомієліту (I II III)
Проти епід. паротиту Проти кіру
Інші _____.

6. Травми і захворювання в анамнезі (ускладнений перебіг травм, оперативні втручання, хронічні запальні процеси, кількість рецидивів на рік) _____.

7. Вплив ятрогенних чинників:

а) оперативні втручання, ускладнення _____;

б) прийом лікарських засобів:

(тривалість прийому і дози)

- Антибіотики (резистентність, тривале використання, в/в введення) _____
- кортикостероїди _____
- інші гормональні засоби _____
- нестероїдні протизапальні препарати _____
- імунодепресанти _____
- хіміотерапія при онкологічних процесах _____
- пероральні контрацептиви _____
- наркотичні препарати _____

в) променева терапія при онкологічних хворобах _____.

8. Хронічні захворювання, що супроводжуються стійкою недостатністю імунітету:

а) ендокринні (ЦД, хвороби щитоподібної залози, хронічна надниркова недостатність, інші _____;

б) автоімунні хвороби _____;

в) алергічні хвороби _____;

г) онкопатологія _____;

д) лімфопроліферативні хвороби _____;

Після вивчення **імунологічного анамнезу** необхідно встановити провідний вплив **інфекційних факторів або неінфекційних хвороб на розвиток ВІН**. У значній мірі ці стани обумовлені **цукровим діабетом, автоімунними хворобами, онкопатологією, хронічною нирковою і печінковою недостатністю**.

При комбінованій дії факторів визначити провідний вказати хворобу _____.

В імунологічному анамнезі визначити дані, що можуть свідчити про наявність ВІН /підкреслити отримані дані/:

- 1) несприятливі дані обтяженого сімейного анамнезу _____;
- 2) часті інфекційні хвороби у дитинстві з ускладненим перебігом _____;
- 3) реакції після щеплення _____;
- 4) відставання у фізичному і психічному розвитку _____;
- 5) рецидивуючі вірусні і бактеріальні захворювання (ГРВІ більше 4 рази на рік); пневмонії, хронічні бронхіти, отити, синусити, пієлонефрити, ентероколіти, гепатити; герпетичні інфекції (кількість рецидивів протягом року), менінгіт сепсис _____;
- 6) онкопатологія _____;
- 7) Хвороби:
 - автоімунні _____
 - алергічні _____
 - лімфопроліферативні _____.

III. Дані клінічного обстеження

1. **Об'єктивне обстеження органів і тканин імунної системи:** мигдаликів, лімфатичних вузлів, селезінки /підкреслити або вписати/

Мигдалики: гіперплазія гіпоплазія аплазія

Лімфовузли: лімфаденопатія (яких груп)

Локалізована генералізована

Розмір _____

Щільність _____

Селезінка: спленомегаля розмір _____

Щільність _____

Для поліпшення освоєння матеріалу алгоритми диференційної діагностики наведені у розділах «Лімфаденопатії» і «Синдром спленомегаля».

2. **Шкіра.** Для більш системного опитування пацієнта можливі зміни на шкірі, наведені в розділі «Огляд шкіри».

3. **Слизові оболонки.** У розділі «Огляд ротоглотки» наведено матеріал, що полегшує визначення патологічних змін.

4. Дихальна система _____

5. Серцево-судинна система _____

6. Травна система _____

7. Сечовидільна система _____

8. Ендокринна система _____

9. Нервова система _____

10. Опорно-рухова система _____

11. **Типові клінічні прояви імунopatологічних синдромів**

ВІН клінічно визначається хронічними захворюваннями із затяжним часто рецидивуючим перебігом, що обумовлені, у більшості випадків, умовно-патогенними або опортуністичними збудниками.

Характерна резистентність до традиційної стандартної терапії, приєднання ускладнень.

При об'єктивному обстеженні пацієнта з ВІН необхідно визначити /підкреслити або вписати:

- 1) відставання у фізичному і інтелектуальному розвитку _____;
- 2) блідість шкіри і слизових оболонок _____;
- 3) телеангіектазії шкіри і склер _____;
- 4) екзематозну, герпетичну та інші висипки на шкірі _____;
- 5) стрепто- і стафілодермії _____;
- 6) рецидивуючий пародонтоз, стоматит, хейліт, кандидоз слизових оболонок _____;
- 7) симптоми хронічної патології (хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт, хронічний бронхіт, хронічний панкреатит, хронічний ентероколіт, хронічний аднексит та інші) _____;

- 8) зтяжні діареї неінфекційного генезу (харчова алергія, дисбактеріози) _____;
- 9) лімфаденопатії _____;
- 10) гепато- і спленоменгалії _____;
- 11) періодичні «немотивовані підйоми температури» _____;
- 12) протозойні інфекції і гельмінтози _____;
- 13) алергічні реакції або хвороби _____;
- 14) автоімунні хвороби _____;
- 15) онкопатологія _____.

IV. Обґрунтування попереднього провідного імунопатологічного синдрому ВІН

Конкретний діагноз синдрому ВІН встановлюється з урахуванням: 1) етіології, 2) клінічного синдрому; виявлених змін в імунному статусі пацієнта. На данному етапі визначається **клінічна форма ВІН.**

Форма синдрому ВІН /підкреслити/

- 1) інфекційна;
- 2) алергічна;
- 3) автоімунна;
- 4) лімфопроліферативна;
- 5) нейроімунна (при нейроінфекціях, що викликані опортуністичними збудниками)
- 6) паранеопластична.

1. Інфекційний синдром ВІН так ні

(рецидивних інфекцій у пацієнта) /підкреслити/

а) зниження функцій клітинної ланки:

- часті ГРВІ (більше 4 разів на рік з ускладненням)
- хронічні рецидивуючі вірусні захворювання: /кількість загострень/
 - стоматити _____
 - хронічна лабільна або генітальна герпетична інфекція _____
 - оперізуючий герпес _____
 - цитомегаловірусна інфекція _____
 - вірус Епштейна-Барр _____
 - вірусний гепатит персистуючий _____
 - грибкові ураження (кандидоз оральний, вісцеральний, генералізований, мікроспорія, трихофітія, фавус, дерматофітія, оніхомікоз); _____

б) зниження функцій гуморальної ланки;

- хронічний тонзиліт _____
- ангіна /з них з абсцесом/ _____
- синусити _____
- хронічний бронхіт _____
- бактеріальна пневмонія _____
- піодермія _____
- (фурункульоз, карбункульоз та інш.) _____
- хронічний пієлонефрит _____
- аднексит _____
- простатит _____

- туберкульоз
- остеомієліт
- хроніосепсис
- гастроентеропатії з дисбактеріозом
- паразитози

в) зниження функції макрофагів і гранулоцитів:

так ні

/кількість загострень, перебіг/

- рецидивуючі бактеріальні інфекції ;
- гнійно-септичні захворювання;

г) зниження функції комплементу:

так ні

/кількість загострень, перебіг/

- автоімунні, алергічні або інфекційні процеси

У пацієнта може бути зниження функції кількох ланок імунітету

2. Алергічний синдром ВІН:

так ні

- бронхіальна астма
- алергічний риніт
- алергічний кон'юнктивіт
- алергічний дерматит
- кропив'янка
- набряк Квінке
- сироваткові реакції
- місцеві алергічні реакції

(феномен Артюса)

3. Автоімунний синдром ВІН:

так ні

/кількість загострень, перебіг/

- ревматоїдний артрит
- хронічна ревматична хвороба
- системний червоний вовчак
- інші дифузні хвороби сполучної тканини
- васкуліти
- анемія автоімунного генезу
- артрити
- виразковий коліт
- хвороба Крона
 - множинний (розсіяний) склероз
 - інше.

4. Лімфопроліферативний синдром ВІН:

так ні

/перебіг/

- лімфаденопатії
- тонзилопатія
- спленомегаля
- гепатолієнальний синдром
- апендицит.

Лімфопроліферативні процеси:

так ні

/перебіг/

- інфекційний мононуклеоз
- саркоїдоз
- плазмоцитома
- лімфогрануломатоз
- гострий лімфолейкоз
- хронічний лімфолейкоз

5. Нейроімунний синдром ВІН **так** **ні**
/перебіг/

(при нейроінфекціях, що викликані опортуністичними збудниками)

- туберкульоз
- цитомегаловірус
- токсоплазмоз
- інші.

6. Паранеопластичний синдром **так** **ні**

Пухлина, яка
Класифікація за TNM
(якщо відомо)

- оперативні втручання
- хіміотерапія
- променева терапія
- рецидиви

V. Визначення форми провідного імуннологічного синдрому ВІН

а) компенсована форма **так** **ні**
/ саме які прояви?/

(підвищена чутливості до збудників інфекцій, що проявляються частими ГРВІ, пневмоніями, піодерміями та інш.)

б) субкомпенсована форма ВІН **так** **ні**
**/ перебіг хронічного запального процесу,
кількість рецидивів/**

(схильність до хронізації запальних процесів)

Наприклад, хронічний гайморит

Хронічний пієлонефрит або інший хронічний запальний процес.

в) декомпенсована форма ВІН **так** **ні**

/перебіг/

(розвиток генералізованих інфекцій, що спричинені умовно-патогенною флорою, злоякісні новоутворення та інш.)

Наприклад, СНІД;

інші генералізовані інфекції

VI. Обґрунтування попереднього діагнозу

Діагноз: основний (з яким пацієнта госпіталізовано у відділення) _____

Супутній (всі супутні захворювання)

Синдром ВІН з урахуванням: 1) етіології, 2) клінічного імунопатологічного синдрому, 3) форми ВІН (компенсована, субкомпенсована, декомпенсована)_____

Обґрунтування попереднього діагнозу (включно основний, супутній, синдром ВІН) на основі отриманих даних про пацієнта. (на підставі скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження)_____

3. Маркер апоптозу (CD95+).
4. Продукція прозапальних цитокінів:
(ІЛ-1, ІЛ-2, гамма-ІФНФ, альфа-ФНП, ІЛ-8, ІЛ-12).
5. Продукція протизапальних цитокінів:
(ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13).
6. Визначення специфічних антитіл.
7. Наявність специфічної клітинної сенсibiliзації.
8. Шкірні тести для оцінки функції Т-лімфоцитів в реакціях гіперчутливості сповільненого типу з туберкуліном, кандидіном, трихофітіном та інш.

3. Біохімічний аналіз крові

(виписати конкретно показники, що будуть визначатись у пацієнта)

Інші лабораторні методи обстеження _____

Інструментальні методи обстеження _____

VIII. План лікування

(включає етіотропні, патогенетичні, симптоматичні засоби з дозами і кратністю прийому).

Якщо буде призначатись препарат імунотропної дії в лікуванні, вказати який, обґрунтувати необхідність призначення і умови застосування.

_____ Підпис студента

_____ Оцінка викладача

Додаток 2. Неспецифічні фактори резистентності організму

До системи неспецифічної резистентності організму відносяться :

- 1) фагоцитоз;
- 2) система комплементу;
- 3) лізоцим;
- 4) цитокіни.

Визначення стану неспецифічної резистентності організму необхідно у комплексній оцінці імунного статусу.

Фагоцитоз

Інформативними показниками в оцінці активності фагоцитозу є фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс завершення фагоцитозу (ІЗФ).

Фагоцитарне число(ФЧ)- Середня кількість мікроорганізмів, що були поглинені одним нейтрофілом крові при додаванні до неї певного стандартного штаму. Цей показник характеризує поглинальну здатність нейтрофілів.

Фагоцитарний індекс(ФІ) –відсоток нейтрофілів що прийняли участь у фагоцитозі.

Індекс завершення фагоцитозу(ІЗФ) - характеризує здатність фагоцитуючих нейтрофілів до перетравлення поглинутих мікробів.

Спонтанний тест з барвником нитросинім тетразолієм у крові (спонтанний НСТ)

Характеризує кисневозалежні механізми бактерицидності гранулоцитів у НАДФ-Н-оксидазній реакції. При підгострому і хронічному перебігу запальних процесів показник підвищується , в дебюті гострого бактеріального запального процесу - підвищується. Значне зниження показника - різке порушення протиінфекційного захисту.

Стимульований (активований) тест з НСТ

Характеризує резервний потенціал кисневозалежних, ферментних систем у лізосомах фагоцитів за їх функцією бактерицидності.

Система комплементу

Загальний вміст комплементу по 50 % гемолізу (С50)- загальний показник для оцінки активації за класичним або альтернативним шляхами. При запальному процесі показник підвищується. Стійке зниження може свідчити про недостатність комплементу, що сприяє порушенню комплемент залежної цитотоксичності та опсонізації. Збільшення показника часто спостерігається при алергічних захворюваннях.

С3- компонент комплементу. Приймає участь в класичному та альтернативному шляхах активації системи комплементу. Зниження вмісту С3 знижує опсонізацію , спричиняє порушення фагоцитозу та антитіл залежної клітинної цитотоксичності. Збільшення рівня С3 відбувається на початку гострого запального процесу разом з СРБ та іншими «гострофазовими» білками. Зниження вмісту С3 у крові, в основному, обумовлено захворюваннями печінки (порушення синтезу), посиленням руйнуванням (тяжкі запальні процеси з ендотоксемією). При імунокомплексних, автоімунних захворюваннях з компонента С3 утворюється С3в, що витрачається на формування імунних комплексів.

C4 – компонент комплементу у сироватці. Приймає участь у класичному шляху активації комплементу. У значній кількості фіксується на імунних комплексах при імунокомплексних захворюваннях, при цьому вміст C4 у сироватці знижується.

Цитокіни

До цитокінів відносяться інтерлейкіни, інтерферони, колонієстимулюючі фактори, фактор некрозу пухлин. Більшість цитокінів приймають участь у регуляції імунної відповіді і гемопоезі. Метаболізм цитокінів відбувається у печінці. Захворювання цього органу, її ушкодження порушують виведення цитокінів, що спричиняє їх підвищення у крові. Значне зростання вмісту ІЛ-1В, ІЛ-2, ІЛ-,ІЛ-8, TNF-L відмічається при синдромі системної запальної відповіді.

Інтерлейкін – 2 (ІЛ-2) у сироватці (фактор росту Т-клітин).

Індукує проліферацію субпопуляцій Т-лімфоцитів у відповідь на дію антигенів, приймає участь у противірусному, протипухлинному імунитеті. ІЛ-2- фактор росту і проліферації субпопуляцій Т-лімфоцитів. Продукується активованими Т-лімфоцитами-хелперами 1-го типу. Стимулює дозрівання цитотоксичних Т-клітин, продукцію гамма – ІФН.

Інтерлейкін – 6 (ІЛ-6) у сироватці (фактор диференціювання В-лімфоцитів).

Основними клітинами продуцентами є макрофаги і Т-лімфоцити. Приймає участь у запальних реакціях. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення. Вміст ІЛ-6 підвищується у крові при гострому запальному процесі та загостренні хронічного.

Індукує диференціювання В-лімфоцитів і продукцію антитіл. Посилює активацію Т-хелперів і Т-супресорів, протизапальний цитокін.

Інтерлейкін-8 (ІЛ-8) у сироватці (фактор хемотаксису нейтрофілів).

Клітинами – продуцентами є макрофаги, Т-лімфоцити, фібробласти. Індукує спрямовану міграцію нейтрофілів.

Загальна кількість Т-лімфоцитів(СД3) у крові.

Виконують ефекторну (Т-лімфоцити-кілери, Т-лімфоцити гіперчутливості сповільненого типу) і регуляторну (Т-лімфоцити-хелпери, Т-лімфоцити-супресори). Ефекторна функція полягає у специфічній цитотоксичності до чужорідних клітин. Т-хелпери і Т-супресори регулюють вираженість розвитку специфічної реакції імунної системи на антигени. Стійке зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів у крові спостерігається при імунній недостатності клітинної ланки імунитету, значне підвищення – при імунопроліферативних захворюваннях, підвищення – при гіперреактивному стані імунної системи.

Т-лімфоцити-хелпери (СД4) у крові.

Регулюють вираженість імунної відповіді. Зниження абсолютної кількості СД4 свідчить про імунологічну недостатність, підвищення – гіперреактивність імунної системи. Недостатня активність Т-супресорів і підвищення Т-хелперів спричиняє тривалу активацію Т-лімфоцитів-кілерів, або значне підвищення продукції антитіл. Підвищення активності Т-супресорів гальмує імунну відповідь на інфекційні антигени, формування імунної недостатності при цьому проявляється інфекційним синдромом. Підвищення функцій Т-супресорів може сприяти злякисному росту. Співвідношення СД4/СД8 < 1,0 при імунній недостатності, що має клінічні прояви інфекційного або клінічного синдромів. Норма реактивності відповідає СД4/СД8 1,5-2,5. Підвищення активності СД4 і гальмування функцій СД8 відповідає стану гіперреактивності, тривале існування такого співвідношення може свідчити про можливий розвиток автоімунних або алергічних захворювань, СД4/СД8 >2,5.

Т-лімфоцити-кіллери (СД8) у крові.

Вид Т-лімфоцитів, що здійснює лізис пошкоджених клітин власного організму. Мішені Т-кілерів - це клітини, уражені внутрішньоклітинними паразитами (до яких

відносяться віруси і деякі види бактерій), пухлинні клітини. Т-кілери є основним компонентом антивірусного імунітету.

Т –лімфоцити з рецепторами до інтерлейкіну – 2 (CD25) у крові

Ці Т-лімфоцити експресують FOXP3 - транскрипційні фактор, який регулює транскрипцію генів, відповідальних за диференціювання Т-клітин і експресію цитокінів та інших факторів, що беруть участь в супресії імунної відповіді. Тому ці клітини часто називають регуляторними Т-клітинами. Крім того, важливим маркером Т-регуляторних клітин є експресія на їх поверхні рецептора до цитокіну ІЛ-2 - CD25, відповідно їх позначають як CD25 + -клітини. Крім цих основних маркерів, клітини Treg на своїй мембрані експресують CD62L, різні ізоформи мембрано-зв'язаної фосфатази CD45. Розрізняють декілька різних типів регуляторних Т-клітин: природні Т-регуляторні клітини (T-reg1) і індукібельні Т-регуляторні клітини (iT-reg). Індукібельні Т-регуляторні клітини утворюються під впливом різних факторів на периферії, наприклад, в регіональних лімфатичних вузлах. Для супресії імунної відповіді клітини Treg виділяють цитокіни: TGF-beta, ІЛ-10, ІFN γ , ІЛ-35, а також експресують на своїй поверхні рецептор CTLA-4. Існують кілька механізмів супресії: прямий, при безпосередньому контакті між клітинами, і дистантний, який наразі триває на відстані - наприклад, через розчинні цитокіни. Мішенями дії Treg-клітин є як Т-ефекторні клітини, так і дендритні клітини, відповідальні за презентацію антигену і активацію Т-клітин. Важливим механізмом також служить захоплення ІЛ-2 за допомогою CD25 - рецептора до ІЛ-2 і секвестрація рецептора у ефекторних Т-клітин, що перешкоджає активації після зв'язування комплексу МНС з антигеном, так як відомо, що ІЛ-2 є основним аутокринним стимулюючим фактором, що підтримує диференціювання і клональну експансію Т-клітин.

Реакція гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) у крові.

Реакція полягає у антигенній стимуляції Т – лімфоцитів до синтезу лімфакінів. Реакції із мітогенами – фітогемаглютиніном (ФГА) і конканаваміном А (Кон А) використовують для діагностики імунної недостатності. РГМЛ із специфічним антигеном застосовують в оцінці реакції гіперчутливості сповільненого типу. Сутність РГМЛ полягає в тому, що чим більш активними стають Т – лімфоцити після дії мітогенів, тим більше вони синтезують лімфоцитів (в реакції оцінюється синтез фактора, який пригнічує міграцію лейкоцитів). При імунній недостатності після дії ФГА або Кон А Т–лімфоцити активуються недостатньо, фактора, що пригнічує міграцію лейкоцитів, синтезується незначна кількість, міграція цих клітин гальмується. При запальному процесі збільшення РГМЛ розглядається як сприятлива ознака, що свідчить про адекватний синтез фактора, що пригнічує міграцію лейкоцитів.

Спонтанна реакція баластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ).

Реакція характеризує функціональну активність Т– лімфоцитів до трансформації без стимуляції. Результат реакції виражають у відсотках, це кількість лімфоцитів, що спонтанно трансформуються. Оцінюють як підвищення або зниження функціональної активності Т – лімфоцитів.

Стимульована реакція баластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогенами (ФГА, КонА).

Реакція характеризує функціональну здібність Т – лімфоцитів до трансформації, проліферації, диференціювання під дією мітогенів. Під дією ФГА і КонА Т–клітини перетворюються на бласти та диференціюються. Функціональна активність В– лімфоцитів перевіряється у РБТЛ з полісахаридами. Специфічна сенсibilізація організму оцінюється як проліферативна відповідь лімфоцитів на специфічні антигени (туберкулін, кандинін, мікроспорин, трихофітін та ін.).

МС – кілери (CD3-, CD16+, CD56+) у крові

МС– клітини відповідають за противірусний, протипухлинний імунітет, клітини – ефектори. Зниження кількості МС – клітин характеризує тяжкий перебіг вірусних інфекцій, схильність до розвитку злоякісних захворювань.

Загальна кількість В – лімфоцитів (CD22) у крові

Утворюються у кістковому мозку, характеризують гуморальний імунітет. При запальних процесах після клінічного завершення кількість В – лімфоцитів нормалізується (це вказує на певне завершення запального процесу). Якщо тривалий термін зберігається підвищення рівня В– лімфоцитів, то це свідчить про затяжний характер запального процесу.

Ig A, IgM, IgG у сироватці крові

Рівень імуноглобулінів характеризує ефекторну функцію В-лімфоцитів. Стійке зниження вмісту Ig A, IgM, IgG часто свідчить про імунну недостатність. Може спостерігатись відсутність Ig A (селективний дефіцит IgA), цей стан генетично обумовлений, коли плазмоцити неспроможні переключитися на синтез IgA. Вторинна імунна недостатність може проявлятися синдромом дисімуноглобулінемій. При цьому вміст одного класу імуноглобулінів знижений, а двох – нормальний, наприклад: Ig M; Ig A; IgG. При синдромі недостатнього синтезу антитіл проти певного збудника рівень імуноглобулінів всіх класів у крові нормальний, а застосування методів визначення антитіл до конкретного мікроорганізму (визначення низьких титрів) пояснює наявність інфекційного синдрому, який спричинений умовно–патогенною флорою, резистентний до лікування. Підвищення рівня всіх класів імуноглобулінів свідчить про активацію гуморального імунітету.

Оцінка стану загальної імунної недостатності у пацієнтів з тяжким перебігом інфекційного синдрому.

У хворих з гнійними ускладненнями, нозокоміальними пневмоніями, тяжкому перебігу гострого або загострення хронічного запальних процесів доцільно використовувати критерії загальної імунодепресії. Найбільш простий критерій – **загальна лімфопенія**. При цьому *абсолютна кількість лімфоцитів в загальному аналізі крові* $<= 1,2 * 10^9 /л$. Виражена лімфопенія на тлі лейкоцитозу із паличкоядерним зсувом ліворуч часто характерна для вираженої імунодепресії.

Другий критерій – **відносна кількість HLR–DR+ - моноцитів у периферичній крові $<= 30\%$** . Він характеризує значне пригнічення функції моноцитів і свідчить про розвиток загальної імунодепресії. Третій критерій характеризується як **різноспрямована інтенсивність апоптозу клітин крові**. При цьому *вміст у крові апоптотичних лейкоцитів $>= 10\%$, а апоптотичних нейтрофілів $<= 18\%$* . Цей критерій свідчить про порушення апоптозу клітин при імунній недостатності. Інші критерії визначити значно складніше. Любий з трьох вище названих критеріїв характеризує загальну імунодепресію у пацієнта.

Функціональна активність клітин імунної системи при її дисфункції значно знижена. Найбільш доступними показниками для визначення імунодепресії є:

- 1) Загальна лімфопенія** (*абсолютна кількість лімфоцитів у крові $< 1,2 * 10^9 /л$*);
- 2) Імунорегуляторний дисбаланс CD 4/CD 8 $< 1,0$** ;
- 3) Поглинальна, перетравлююча функції поліморфноядерних і мононуклеарних фагоцитів, бактерицидність у НСТ – тесті** (*пригнічення наведених функцій, особливо в динаміці, свідчить про наявність імунодепресії*);

- 4) Проліферативна активність мононуклеарів крові.**

Порушення цієї функції характеризує:

- а) зменшення у крові кількості моноцитів, що експресують фрагмент рецептора IL–2 (CD25) і HLA – DR. Кількість моноцитів крові, що експресують HLA $<= 30\%$* ;

б) зменшення продукції ІЛ- 2 моноцитами *in vivo*;

5) Апоптоз клітин крові:

а) вміст апоптичних нейтрофілів $\leq 18\%$;

б) вміст апоптичних лімфоцитів у крові $\geq 10\%$;

в) збільшення у 1,5–2 рази інтенсивності апоптозу моноцитів в культурі *in vivo*.

Схема №1. Алгоритм оцінки системи фагоцитозу при вторинних ІДЗ

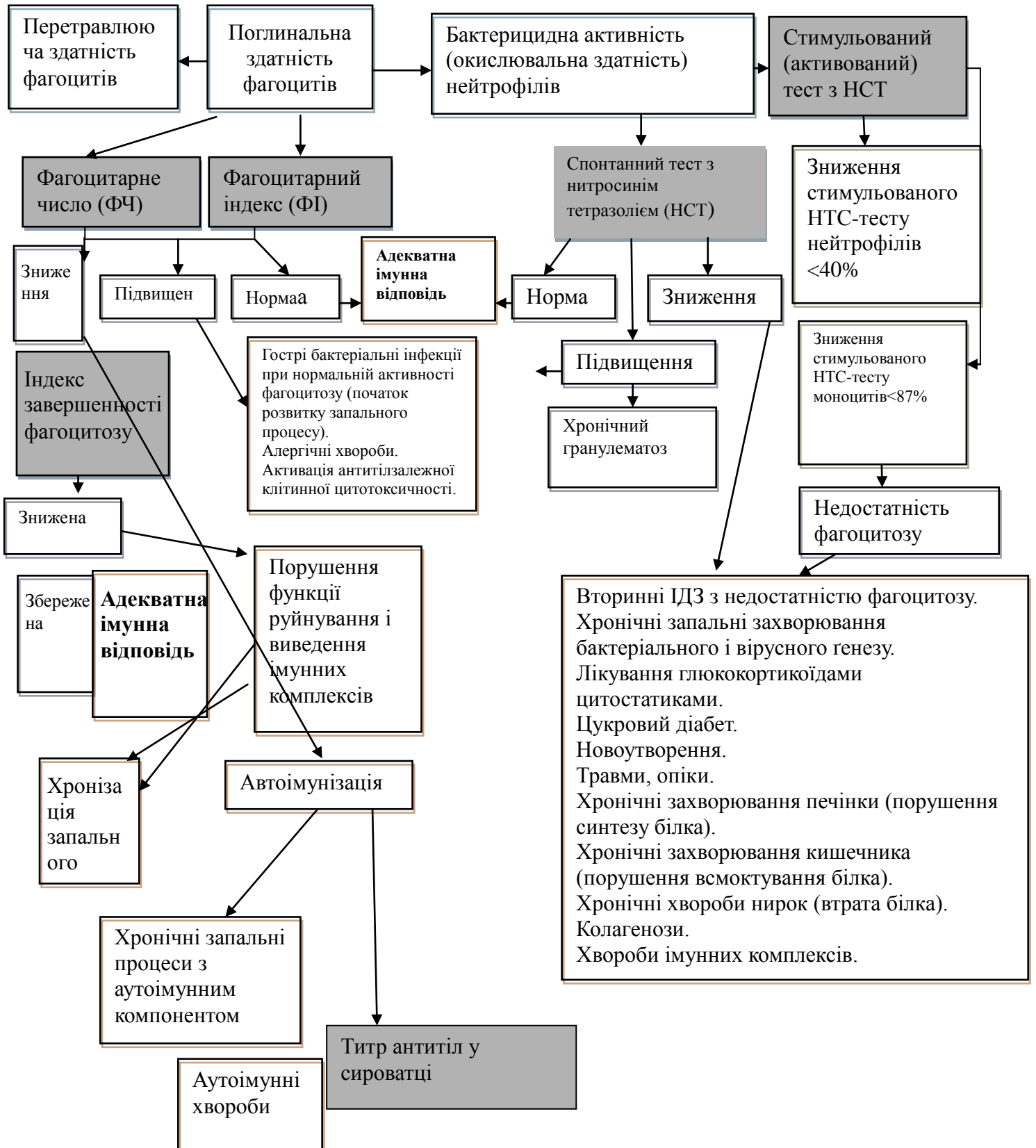


Схема 2. Алгоритм оцінки системи комплементу при вторинних ІДЗ

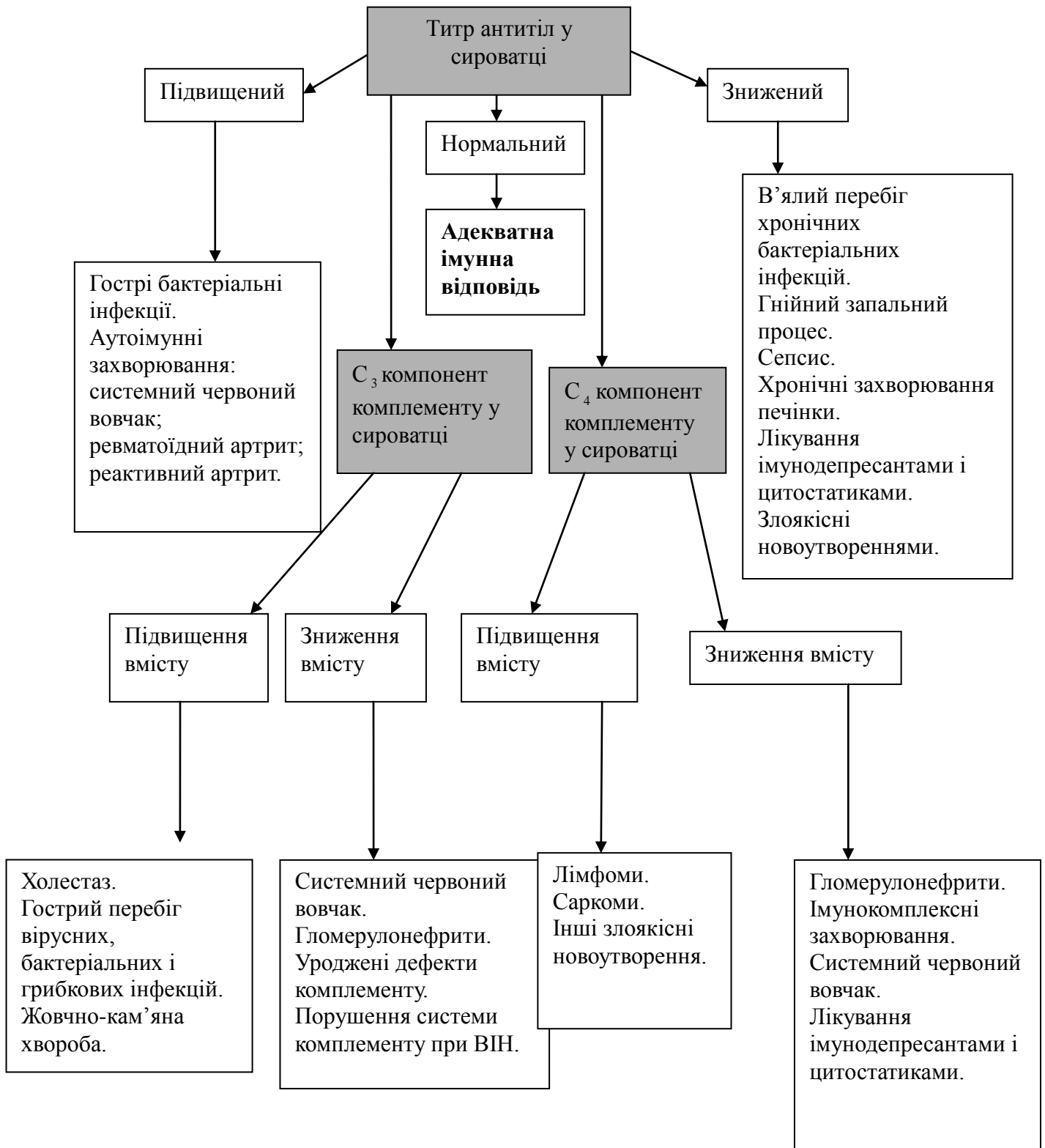


Схема №3. Алгоритм оцінки клітинної ланки імунітету при вторинних ІДЗ

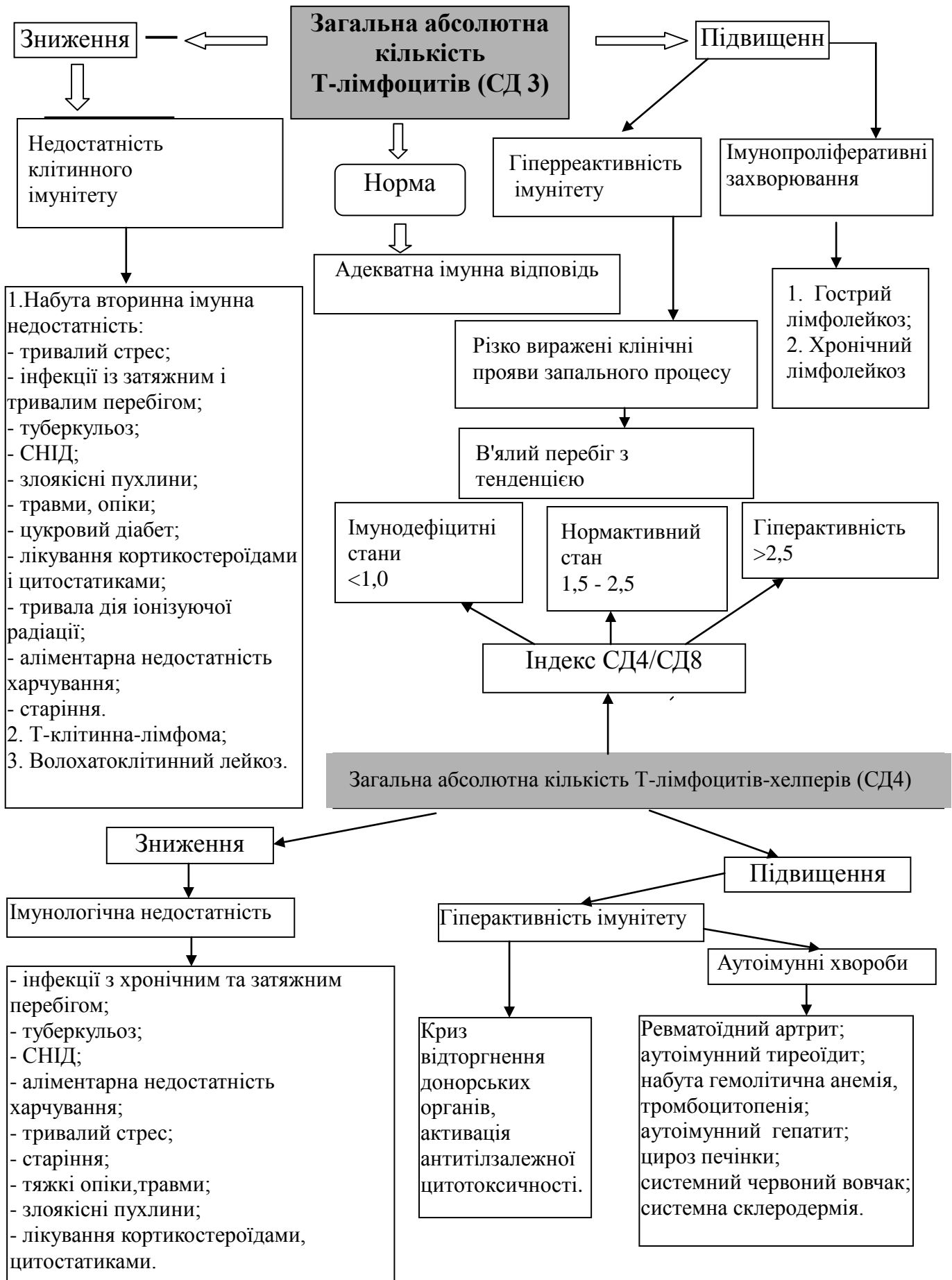


Схема №4. Алгоритм оцінки клітинної ланки імунітету при вторинних ІДЗ (продовження)

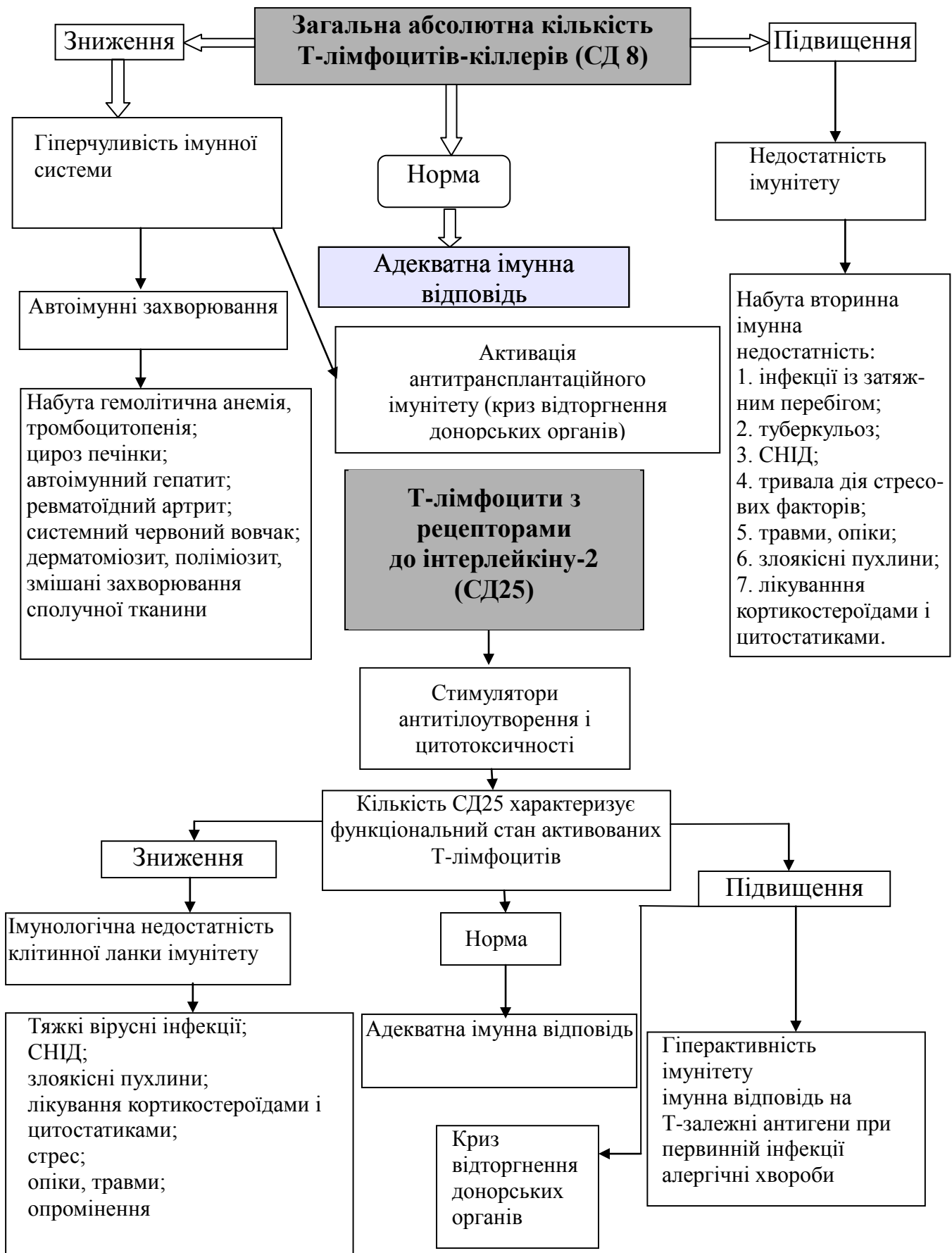


Схема №5. Алгоритм оцінки клітинної ланки імунітету при вторинних ІДЗ (продовження)

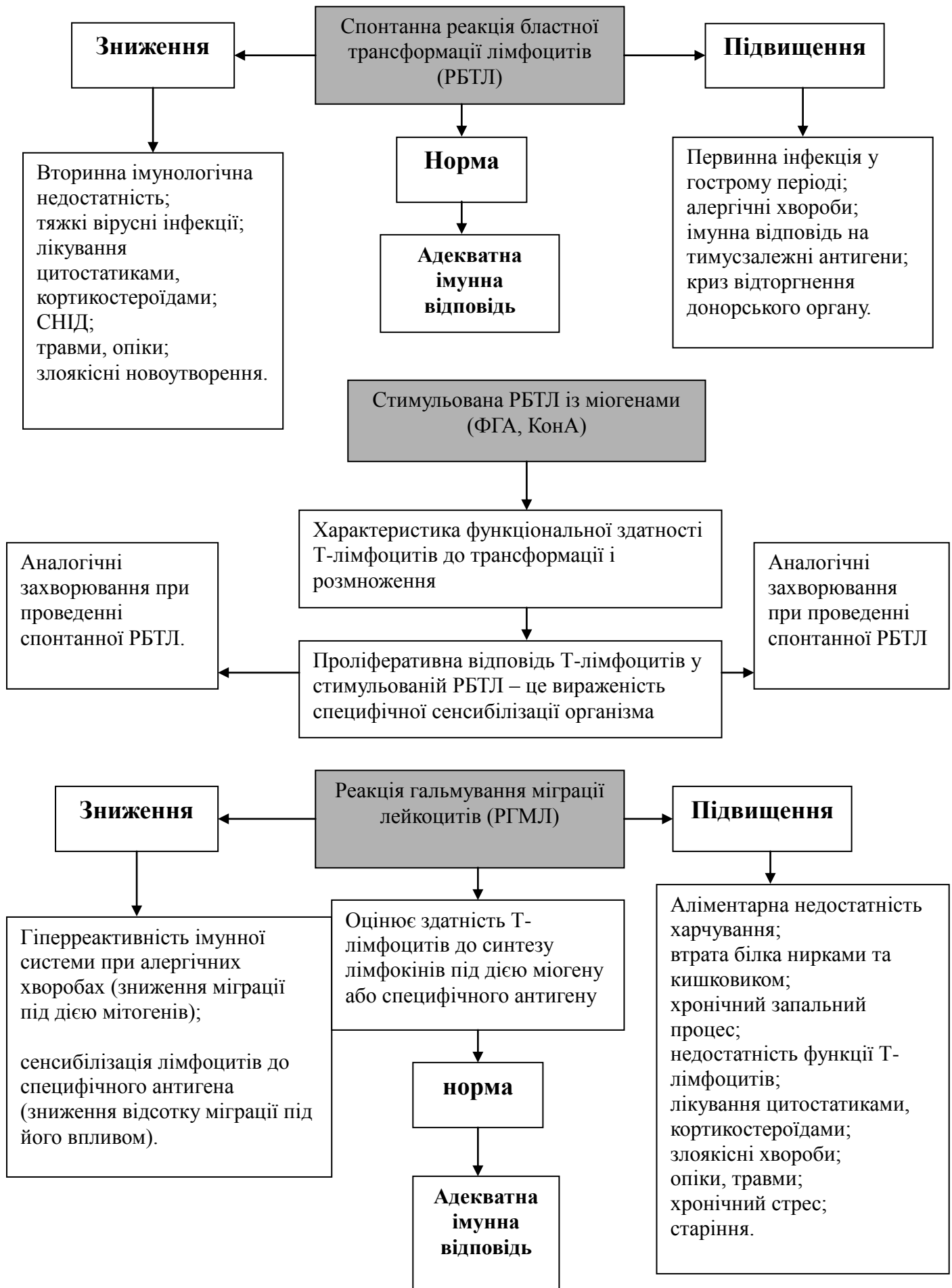


Схема №6. Алгоритм оцінки гуморальної ланки імунітету при вторинних ІДЗ

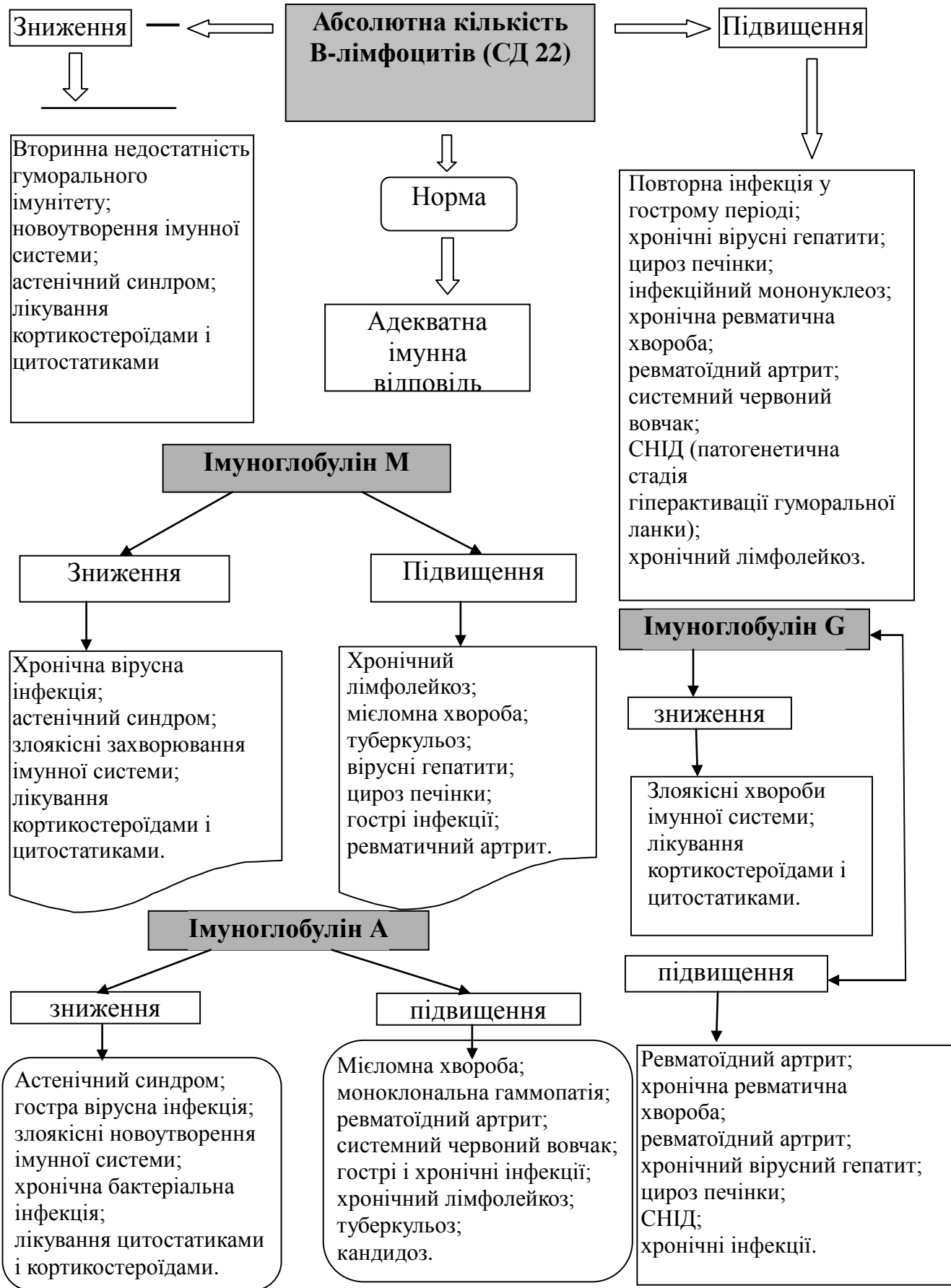


Схема № 7. Алгоритм оцінки цитокінового статусу при вторинних ІДЗ

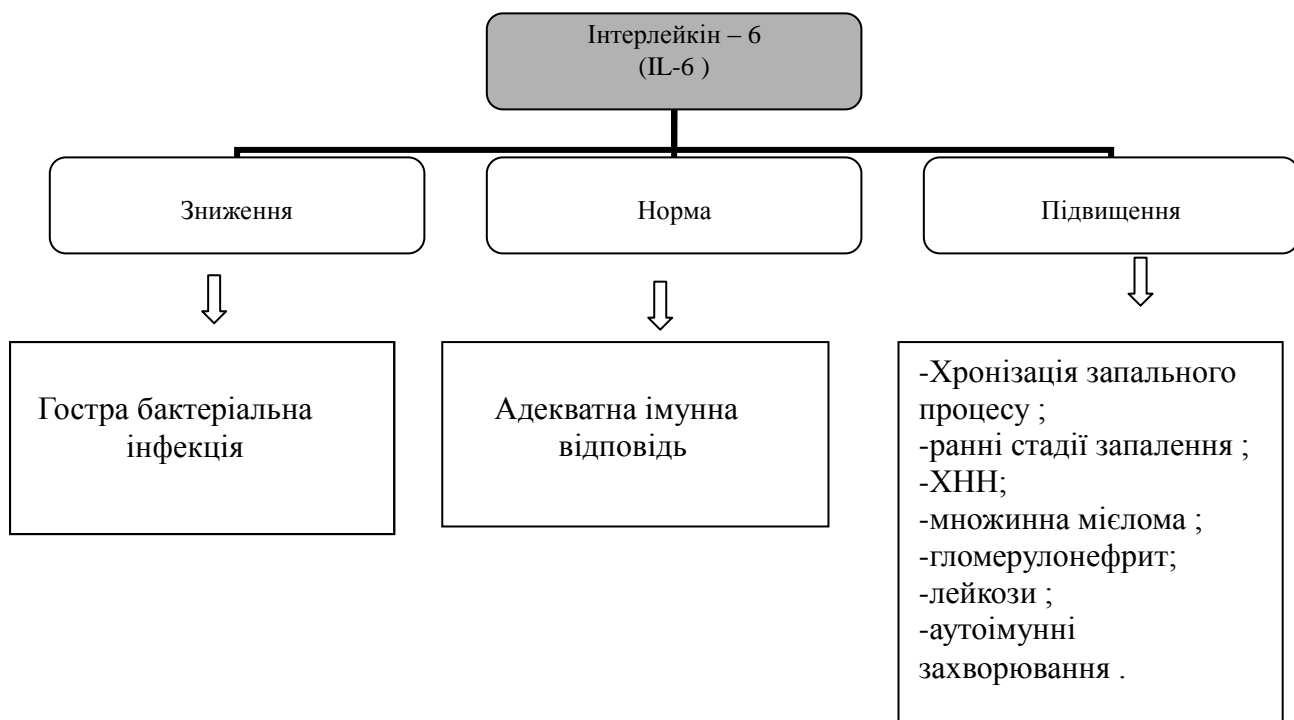
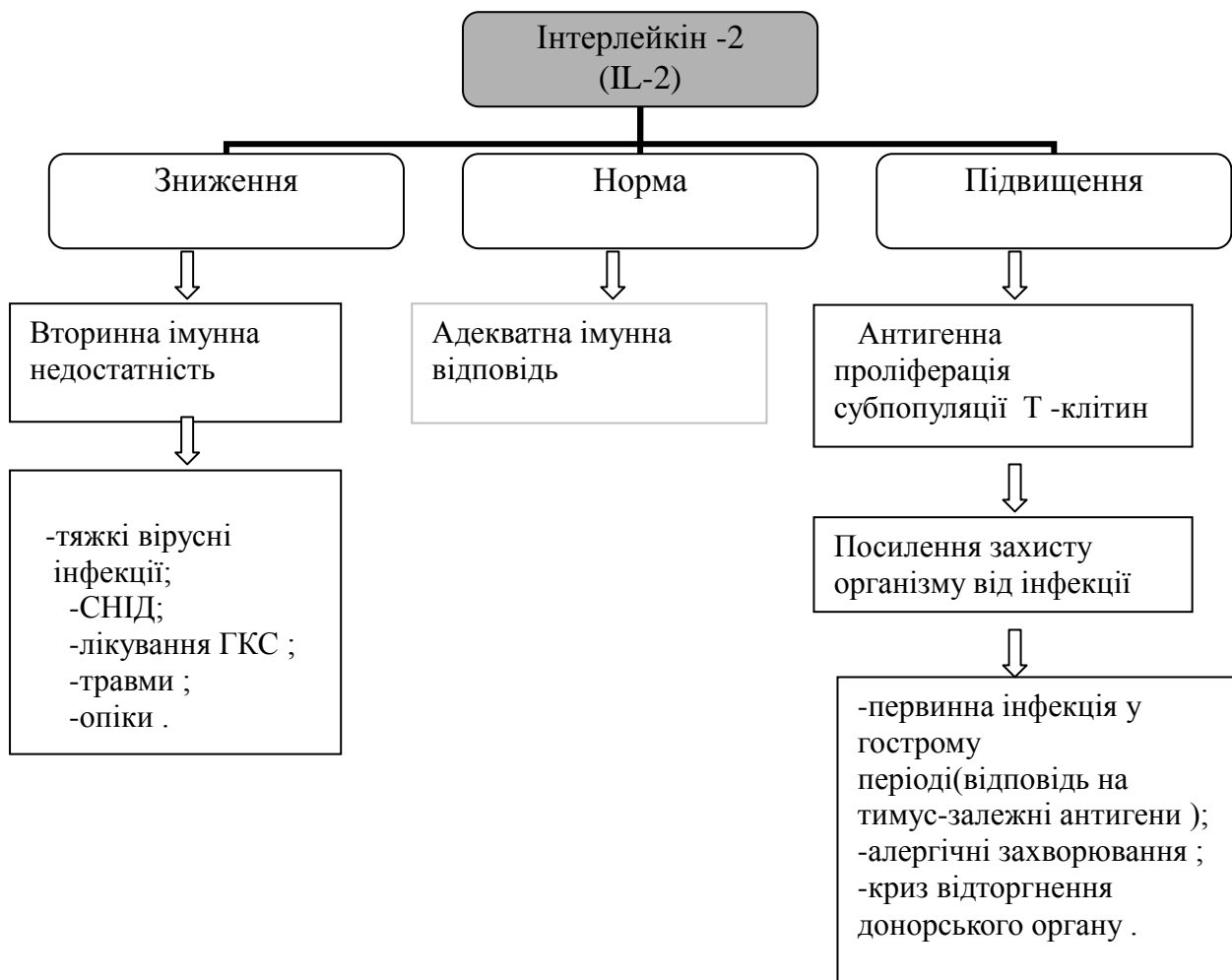
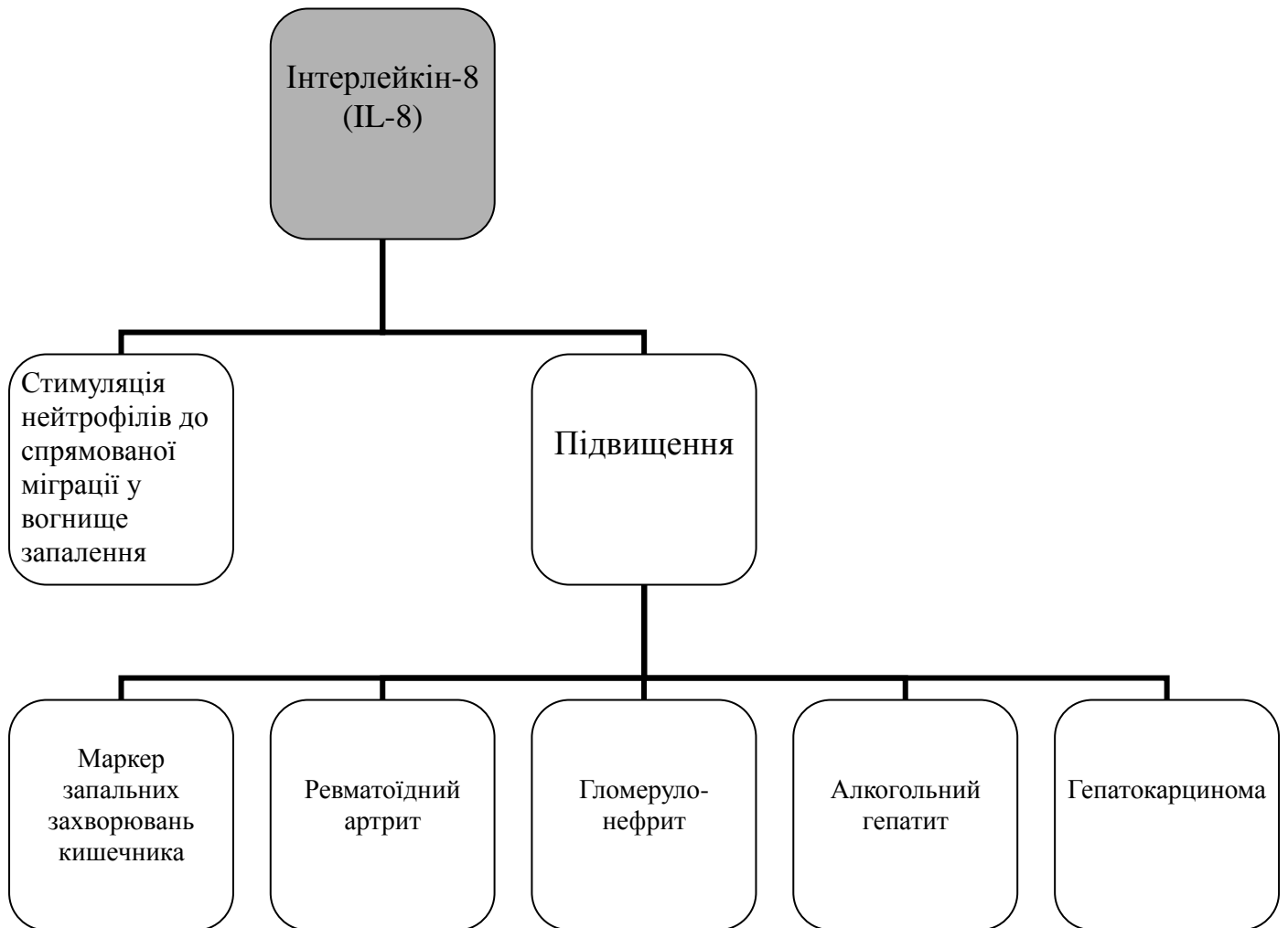


Схема №8. Алгоритм оцінки цитокінового статусу при вторинних ІДЗ (продовження)



Додаток 5.

Оцінка ступеню тяжкості і прогнозу пневмонії

У вітчизняній медичній практиці використовується наступна система оцінки. Враховуються 3 групи несприятливих прогностичних факторів ризику летального наслідку у пацієнтів з не госпітальною пневмонією(НП)

1. Основні :

- порушення свідомості;
- частота дихання більше 30/хв. ;
- артеріальна гіпотензія (діастолічний артеріальний тиск < 60 мм рт. Ст.; систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.);
- азот сечовини > 0,7 ммоль/л

2. Додаткові :

- Двобічне ураження легенів, пневмонічна інфільтрація, що локалізується більше ніж у одній частці; наявність порожнини (порожнин) розпаду; плевральний випіт (за даними рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини);
- гіпоксемія (SaO₂< 90 % або PaO₂ < 60 мм рт ст)

3. Фактори, що були у хворого до початку захворювання

- вік 50 років і більше;
- наявність супутних захворювань: хронічні обструктивні хвороби легенів, бронхоектатична хвороба,злюкисні новоутворення, цукровий діабет,хронічна ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність,хронічні захворювання печінки, алкоголізм, наркоманія, цереброваскулярні захворювання.

При відсутності якого- небудь несприятливого фактору з трьох наведених груп у пацієнтів встановлюється низький ризик летального випадку (0,1-0,4%). Такі хворі підлягають амбулаторного лікуванню. Можуть госпіталізуватися за соціальними показниками – неможливості адекватного догляду і виконання лікарських призначень у домашніх умовах.

Пацієнтів з наявністю одного з основних несприятливих прогностичних факторів необхідно госпіталізувати. Для пацієнтів , які мають прогностичні фактори з інших груп, вирішення питання про місце і об'єм лікування проводиться відповідно конкретній клінічній ситуації. Наявність у пацієнтів двох і більше основних несприятливих прогностичних факторів свідчить про тяжкий перебіг захворювання з високим ризиком летальних наслідків(23% при 2 факторах, 33% при 3), і їх необхідно терміново госпіталізувати у ВРІТ.

З кількості госпіталізованих хворих з НП не менше 10% притаманний тяжкий перебіг захворювання. Термін «тяжка пневмонія » використовується стосовно пацієнтів, які потребують лікування у ВРІТ. Згідно рекомендаціям Європейського респіраторного товариства по веденню хворих з поза лікарняними інфекціями нижніх дихальних шляхів (Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections, 2005) , до тяжкої НП відносять випадки захворювання, що супроводжуються гострою дихальною недостатністю(частота дихання > 30 /хв., співвідношення PaO₂/FiO₂ < 250), тяжким сепсисом або септичним шоком (артеріальна гіпотензія – зниження систолічного артеріального тиску <90 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску < 60 мм рт. ст. , поліорганна недостатність, порушення свідомості) , рентгенологічними ознаками швидкого прогресування пневмонічної інерільтрації (пневмонічна інерельтрація , яка локалізована більш ніж в одній частці,прогресування вогнищево – інфільтративних змін у легенях , двобічне ураження легень).

Згідно вітчизняній інструкції про поза лікарняну пневмонію у дорослих, рекомендується виділити «малі» і «великі » критерії тяжкого перебігу НП, які відповідають критеріям Американського торакального товариства (ATS).

«Малі» критерії тяжкого перебігу НП :

- частота дихання більше 30 /хв.;
- порушення свідомості;
- $SaO_2 < 90 \%$ (за даними пульсоксиметрії)
- $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.»
- Систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст. ;
- Двобічне ураження легень, пневмонічна інфільтрація, яка локалізується більш ніж в одній частці, наявність порожнини(порожнин) розпаду ; плевральний випіт.

«Великі» критерії тяжкого перебігу НП :

- необхідність у проведенні ШВЛ;
- швидке прогресування вогнищево – інфільтративних змін у легенях – збільшення розмірів інфільтрату більш ніж на 50% протягом двох діб;
- септичний шок або необхідність введення ваз опресованих препаратів більше 4 годин;
- гостра ниркова недостатність (кількість ссечі менш 80 мл. За 4 год. або рівень креатину у сироватці крові більше 0,18 ммоль/ л або концентрація азота сечовини більш 7 ммоль\л при відсутності хронічної ниркової недостатності.)

Про тяжкий перебіг НП свідчить наявність у хворого не менш двох «малих» або одного «великого» критерію.

Однією з найбільш розповсюджених шкал для оцінки ступеню тяжкості і прогнозу позалікарняної пневмонії є шкала оцінки тяжкості пневмонії (*PSI – Pneumonia Severity Index*), яка запропонована М. Eine (1997). Алгоритм на основі цієї шкали дозволяє передбачити летальність хворих протягом 30 днів від моменту госпіталізації. З сумарною оцінкою таких параметрів, як вік, стать, лабораторних ознак і даних об'єктивного обстеження (на момент госпіталізації), наявності супутніх захворювань (таблиця 1). Чим більшу кількість балів має хворий, тим більш імовірний несприятливий прогноз захворювання. В залежності від меншої або більшої імовірності летального випадку хворих на НП були запропоновані 5 класів ризику (таблиця 2). Хворі, які відносяться до 1 і 2 класів ризику з мінімальною імовірністю несприятливого наслідку, можуть лікуватися в амбулаторних умовах. Пацієнти, що відносяться до 3 класу ризику, потребують не тривалої госпіталізації. Хворі 4 і 5 класу потребують негайної більш тривалої госпіталізації.

Таблиця 1. Бальна система для оцінки факторів ризику при позалікарняній пневмонії.

<i>Характеристика</i>	<i>Бали</i>
<i>Демографічні фактори</i>	
Вік, чоловіки	Вік(років)
Вік, жінки	Вік(років) - 10
Перебування у дамах для пристарілих	+10
<i>Супутні захворювання</i>	
Злоякісні новоутворення	+30
Захворювання печінки	+20
Хронічна серцева недостатність	+10
Цереброваскулярні захворювання	+10
Захворювання нирок	
<i>Об`єктивні ознаки</i>	
Порушення свідомості	+20
Частота дихання більше 30	+20
Систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм.рт.ст	+20
Температура тіла нижче 35 або більше 40	+15
Пульс більше 125\хв	
<i>Лабораторні і рентгенологічні данні</i>	
pH артеріальної крові нижче 7,35	+30
Сечовина у крові більше 10,7 ммоль\л	+20
Натрій у крові менше 130 ммоль\л	+20
Глюкоза у крові більше 14 ммоль\л	+10
PaO ₂ менше 60 мм.рт.ст або SaO ₂ менше 90%	+10
Гематокрит менше 30%	+10
Плевральний випіт	+10

Таблиця 2. Оцінка прогнозу і вибору місця лікування хворих позалікарняною пневмонією

Класи ризику	Бали	Летальність у %	Місце лікування
1	*	0,1	Амбулаторно
2	<70	0,6	Амбулаторно
3	71-90	0,9-2,8	Стаціонарно
4	91-130	8,2-9,3	Стаціонарно
5	>130	27,0-29,2	Стаціонарно

Примітка: * - відсутність пре дикторів несприятливого наслідку

Більш простий алгоритм був розроблений експертами Британського тора кального товариства – *індекс CURB – 65* (*C* - *Confusion* – порушення свідомості, *U* – *Urea* – сечовина >7 ммоль\л, *R* – *Respiratory rate* – частота дихання >30\хв, *Blood pressure* – зниження систолічного або диастолічного артеріального тиску <90 мм.рт.ст або <60 мм.рт.ст відповідно, 65 – вік понад 65 років). За наявності кожного з перелічених критеріїв дається один бал. Пацієнти, у яких відсутні данні критерії (сума балів 0) відносяться до групи з мінімальним ризиком летальності (1%) і можуть лікуватися амбулаторно. При сумі балів 1-2 ризик летальності складає приблизно 8% і цій категорії пацієнтів рекомендується лікування у стаціонарі. При сумі балів 3-4 ризик летальності є високим (приблизно 30%), показання до невідкладної госпіталізації.

Системи оцінки тяжкості стану хворих.

Найбільш поширена в світі система оцінки APACHE (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation), вперше запропонована W. A. Knaus et al. в 1981 році. Зараз застосовують APACHE II, вона дає можливість оцінки систем життєзабезпечення, ефективність лікування, прогнозування рівня летальності.

Оцінка по цій системі складається із трьох частин:

Екстрена оцінка фізіологічних функцій здійснюється за допомогою 12 показників, отриманих в перші 24 години знаходження хворого у відділенні інтенсивної терапії.

Значення віку оцінюють по шестибальній шкалі.

Значення супутніх захворювань оцінюють по 5 додаткових критеріях в залежності від втягнення основних систем організму.

Заключний результат тестування по APACHE II визначається сумою балів трьох складових її частин: $A+B+C$ від 0 до 71 в залежності від стану хворого.

Інтерпретація (W. A. Knaus et al., 1985)

Сума балів по APACHE II	Летальність
0-9	до 7,5%
10-14	до 11
15-19	до 24
20-24	до 30
25-29	до 51
30-34	до 71
35 і більше	85% і більше

Шкала APACHE II

А. Екстрена оцінка фізіологічних функцій									
Показник	Бали								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Температура, °C	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Середній АТ, мм. рт. ст.	≥160	130-159	110-129		70-109		55-69		≤49
ЧСС в 1 хв	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
ЧД в 1 хв	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Градiєнт АаPO ₂ , мм. рт. ст. (якщо FiO ₂ >50%)	≥500	350-499	200-349		<200	61-70		55-60	<55
PaO ₂ , мм. рт. ст. (якщо FiO ₂ <50%)					>70				
pH артеріальної крові	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15

Вміст HCO_3^- в сироватці крові, ммоль/л (враховується при відсутності даних газового складу артеріальної крові)	≥ 52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Вміст Na^+ в сироватці крові, ммоль/л	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Вміст K^+ в сироватці крові, ммоль/л	≤ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Вміст креатиніну в сироватці крові, мг %	$\geq 3,5$	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Показник гематокрити, %	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Загальне число лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Сума балів по шкалі ком Глазго					13-15	10-12	7-9	4-6	3
Сума балів:									
Б. Оцінка віку		В. Вплив супутніх захворювань							
<i>Вік, роки</i>	<i>Бали</i>	<i>Бали нараховуються в наступних випадках:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1) Цироз печінки, що підтверджений біопсією. 2) Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження, IV функціональний клас. 3) Тяжка хронічна обструктивна хвороба легень. 4) Імунодефіцит. При наявності будь-якого захворювання додають 2 бали терапевтичним або плановим хірургічним хворим. 5 балів додають в разі екстреного хірургічного втручання.							
<44	0								
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5								
>75	6								
Сума балів Б і В:									

Для оцінки органної недостатності, що пов'язана з сепсисом, була запропонована шкала SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment), прийнята Європейським товариством інтенсивної медицини (European Society of Intensive Care Medicine - ESICM) в згоді із робочою групою ESICM з проблем сепсису.

Дисфункція кожного органу (системи) оцінюються окремо, в динаміці, щоденно на фоні інтенсивної терапії. Шкала відображає залежність кількості уражених органів, недостатність яких оцінюють в 3-4 бали, від наявності в організмі інфекції.

Шкала SOFA

Оцінка	Показник	1	2	3	4
Оксигенація	PaO ₂ / FiO ₂ , мм. рт. ст	<400	<300	<200	<100
Коагуляція	Тромбоцити ×10 ³ мм ³	<150	<100	<50	<20
Печінка	Білірубін, мг/дл (мкмоль/л)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
Серцево- судинна система	Гіпотензія або ступінь інотропної підтримки	Середній АТ<70 мм. рт. ст.	Допамін ≤5 або добутамін	>5 або адреналін ≤0,1 або норадреналін н ≤0,1	>15 >0,1 >0,1
ЦНС	Показник за шкалою Глазго	13-14	10-12	6-9	<6
Нирки	Креатинін, мг/дл (кмоль/л) або олігурія	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) або <500 мл/сут.	>5 (>440) або <200 мл/сут.

Інтерпретація: Летальність в залежності від кількості уражених систем (За J. L. Vincent et al., 1998)

Число систем	Бал SOFA	Летальність
0	0-2	до 9%
1	3-4	до 22%
2	6-8	до 38%
3	9-12	до 69%
4 і більше	13 і більше	83% і більше

Оцінка неврологічного статусу визначається за допомогою шкали ком Глазго (Glasgow), що стосується тільки коми при черепно-мозковій травмі.

Шкала оцінки коми (Glasgow)

Ознака	Характер відповіді	Оцінка в балах
Відкривання очей	Спонтанне	4
	У відповідь на прохання	3
	На больовий подразник	2
	Не відмічається	1
Спонтанна рухова реакція	Виконує команди	6
	Відштовхує подразник	5
	Відмикування кінцівки	4
	Патологічне згинання	3
	Патологічне розгинання	2
	Немає реакції	1
Вербальні реакції	Орієнтовані	5
	Сплутана мова	4
	Безладні слова	3
	Нерозбірливі звуки	2
	Немає реакції	1

Інтерпретація:

15 балів – ясна свідомість;

13 – помірне оглушення;

11-12 – глибоке оглушення;

8-10 – сопор;

6-7 – помірна кома;

4-5 – глибока кома;

3 бали – смерть мозку.

ЛІТЕРАТУРА

2. Айзятупов Р.Ф. Кандидозные поражения кожи и слизистых оболочек //Клін. імунол., алергол. Інфектол. – 2007.-№5.-С.48-53.
3. Аллергология и иммунология : клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова.-М.:М-Студио, 2008-248 с.
4. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. «Клінічна імунологія та алергологія» Підручник.-Тернопіль:”Укрмедкнига”,- 2004.-370 с.
5. Аряев Н.Л., Старец Е.А., Котова Н.В. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у детей // Мистецтво лікування.-2005.-№2(018).-С.54-59.
6. Бажора Ю.І. “Клінічна імунологія”- Одеса, Одеський державний медичний університет.-2000.-384 с.
7. Белозёров Е.С. Болезни иммунной системы – Элиста: АПП “Джангар”, 2005.-267с.
8. Бондар М.В., В'юницький В.П. Кандидозний сепсис // Therapia Укр.мед.вісник.-2006.-№12.-с. 46-48.
9. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень МОЗ України.-К., 2008.- 45 с.
10. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение.2-е изд./В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева и др.-М.:Гэотар-Медицина, 2003.- 488с.
11. Глей А.І. Цитомегаловірусна інфекція // Therapia Укр.мед.вісник.-2007.-№4.-С. 26-28.
12. Гудзенко О.А., Шестакова И.В. К вопросу о клинической диагностике ВИЧ-инфекции // Клін.імунол., алергол., інфектол.-2008.-№4.-С. 49-52.
13. Диагностика ВИЧ-инфекции / СПИДа. Проблемы остаются / Л.Л. Сидорова, Н.Н. Сидорова, Н.И. Стефанюк и др. // Therapia Укр.мед.вісник.- 2008.-№2.-С. 58-63.
14. Доклад о глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа. Глобальный доклад.4-й.- ЮНЕЙДС, 2004.-www.hivrussia.org.
15. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.-О.:Астро Принт, 1999.-604с.
16. Дранник Г.Н. “Клиническая иммунология и аллергология” Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.- 3 изд.,доп.-Киев:ООО “Полиграфплюс”.-2006.-482с.
17. Дранник Г.Н. Свидро Е.В. Химиотерапия герпетических инфекций // Therapia Укр.мед.вісник.-2008.-№2.-С. 16-19.
18. Ермак Т.Н., Литвинова Н.Г., Самитова Э.Р. Пневмоцистная пневмония в сочетании с туберкулезом как первые клинические проявления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (заметки из практики) // Терап.арх.-2005.-№11.-С.21-23.
19. Залялиева М.В. Оценка функционального состояния лимфоцитов крови у ВИЧ-инфицированных пациентов /М.В. Залялиева, Р.С. Прохорова, Л.И. Аскарлова // Журн.теор.и клин.медицины.-2006.-№2.-С.106-109.
20. Иванищев В.Н. Т-клеточная лимфома кожи и ВИЧ-инфекция // Клін.імунол., алергол., інфектол.-2008.-№4.-С.53-57.
21. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова.-М.: Медпрактика.-2006.
22. Інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей: клінічні прояви, лікування із застосуванням ліпосомальних препаратів інтерферону / С.О.

Крамарев, О.В. Виговська, Т.М. Камінська та ін. // Клін.імунол., алергол., інфектол.-2009.-№8(27).-С.57-60.

23. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема, причины и следствия // Клін.імунол., алергол., інфектол.-2009.-№6-7(25-26).-С.23-28.

24. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія.- Вінниця: Нова книга.-2006.-528с.

25. Кайдашев И.П. Молекулярные походы в диагностике первичных иммунодефицитов // Клін.імунол.,алергол., інфектол.-2009.-№6-7(25-26).-С.41-47.

26. Кишкун А.А. “Иммунологические и серологические исследования в клинической практике” М.: Мединформ.агенство,-2006.-532с.

27. “Клінічна імунологія та алергологія” Підручник за ред. Г.М. Дранніка.- К.:”Здоров'я”, 2006.-888с.

28. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гарячку невідомого походження // Клін.імунол., алергол., інфектол.-2008.-№1(12).-С.56-57.

29. Кандратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты.-М.: Медпрактика, 2005.-231с.

30. Котова Н.В. Діагностична ефективність визначення кількості CD3+ і CD4+ Т-лімфоцитів у дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / Н.В. Котова, О.О. Старець // Буковинський медичний вісник.-2007.-Т.11,№1.-С.30-33.

31. Котова Н.В., Старець О.О. Фізичний розвиток дітей першого року життя, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок // Перинатологія та педіатрія.-2006.-№4(28).-С.25-31.

32. Кравченко Е.М., Иванищев. ВИЧ-инфекция:реальность сегодняшнего дня. Нравственно-правовые аспекты // Клін.імунол., алергол., інфектол.-2008.-№3.-С.81-82.

33. Кравченко О.М., Іваніщев В.М. Післяконтактна профілактика ВІЛ-інфекції // Клін.імунол., алергол., алергол., інфектол.-2008.-№5.-С.96.-101.

34. Крамарев С.О. Менінгококова інфекція: сучасний стан проблеми // Therapia Укр.мед.вісник.-2007.-№7-8.-С.26-29.

35. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение).-М.:Изд.НГМА,2003.-442с.

36. Маски ВИЧ-инфекции в клинике внутренних болезней./ И.П. Кайдашев, Н.Д. Герасименко, В.В. Горбатенко и др. // Український терапевтичний журнал.-2007.-№2.-С.57-65.

37. Мейл Д., Бростофф Дж., Ройт Д.Б ,Ройт А. Иммунология.-М.:Логосфера, 2007.-556с.

38. Міжгалузева програма “Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини”на 2006-2008 роки // Медичний індекс-педіатрія.-2007.-№1.

39. Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні // Інфоцентр-2007.-www/aidsalliance.kiev.ua.

40. Москалёва Е.В. Изменение показателей интерлейкинового статуса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией на фоне иммунокоррекции / Е.В. Москалёва и др. // Вопр.соврем.педиатрии.-2006.-№1-С.392-393.

41. Наказ МОЗ України №658 від 04.10.2006.” Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків”
www.moz.gov.ua

42. Насибуллин Б.А., Бурлаченко В.П. Современное представление об особенностях патогенеза ВИЧ-инфекций // Запорож.мед.журн.-2005.-№5(32).-С.146-149.
43. Оппортунистические инфекции у детей ВИЧ-инфицированных пациентов: новые подходы к их лечению (ВОЗ,2007) / Л.Л. Сидорова, Я.П. Гончаров, А.О. Петруша и др. // Therapia Укр.мед.вісник.-2009.-№2.-С.46-53.
44. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер.с. англ. Э.Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден, М.: Гэотар-Медиа.-2008.-416с.
45. Покровська Т.В., Чоп'як В.В. Стан цитокинової регуляції у пацієнтів, хворих на хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію // Therapia Укр.мед.вісник.-2009.-№1.-С.23-27.
46. Порядок добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію (протокол МОЗ України).-К.,2006.-119с.
47. Пузанова О.Г. Ревматические маски ВИЧ-инфекции // Внутр.медицина.-2007.-№4.-С.45-52.
48. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: пер.с англ. М: Мир.-2006.-316с.
49. Рюмина И.И., Шухов В.С., Афонина Л.Ю. Современные возможности профилактики передачи вируса иммунодефицита человека от матери ребенку // Рос.вест.перинатол.и педиатр.-2005.-№5.-С.5-10.
50. Савичук Н.О. Проявление герпесвирусной инфекции в полости рта у детей // Therapia Укр.мед.вісник.-2009.-№1.-С.41-44.
51. Салтикова Г.В. Значення системи місцевого імунітету для пацієнтів, які часто та тривалий час хворіють на респіраторні інфекції // Therapia Укр.мед.вісник.-2008.-№2.-С.33-34.
52. Салтикова Г.В. Проблема лікування осіб, які часто й тривало хворіють на респіраторні інфекції та шляхи її вирішення // Therapia Укр.мед.вісник 2008.-№3.-С.37-38.
53. Самарін Д.В. ВІЛ-інфекція: досягнення у лікуванні, проблеми та шляхи вирішення// Therapia Укр.мед.вісник.-2009.-№10.-С.20-34.
54. Самарін Д.В. Інтоксикація чи синдром системної запальної відповіді? // Therapia Укр.мед.вісник.-2007.-№10.-С.14-17.
55. Самарін Д.В. Сучасні підходи до лікування хворих з імунodefіцитами// Therapia Укр.мед.вісник.-2007.-№1.-С.38-41.
56. Самарін Д.В. Сучасний погляд на проблему імунodefіцитів // Therapia Укр.мед.вісник.-2006.-№12.-С.26-28.
57. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы.-М.: Медицина, 2003.-239с.
58. Сидорова Л.Л. Лихорадка неясного генеза // Therapia Укр.мед.вісник.-2006.-№6.-С.30-33.
59. Соматические маски ВИЧ-инфекции у детей старшего возраста.Педиатры будьте бдительны! / Е.Н. Охотникова, К.В. Меллина, Т.П. Иванова и др.// Клін.імунол., алергол., інфектол.-2007.-№3.-С.82-89.
60. Степененко В.І. Рецидивний генітальний герпес // Therapia Укр.мед.вісник.-2008.-№12.-С.21-29.
61. Тяжелый первичный комбинированный иммунодефицит: трудности

- диагностики и фатальность исхода/ Е.Н. Охотникова, Ю.И. Гладуш, Т.П. Иванова и др. // Кліні.імунол., алергол, інфектол.-2009.-№8(27).-С.46-52.
62. Хаитов Р.М. “Иммунология” учебник для медицинских вузов – М., Изд. Ботар-Медиа.-2006.- +CD ROM.
63. Цинзерлинг В.А. Перинатальная патология при ВИЧ-инфекции / В.А. Цинзерлинг, О.Л. Красногорская, М.В. Васильев // Арх.патол.-2005.-№5.-С.48-51.
64. Черний В.И., Нестеренко А. Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутр. Медицина.-2007.-№2.-С.12-22.
65. Черний В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики. // Внутр.медицина.-2007.-№4.-С.16-28.
66. Якобияк М. Імунологія / М. Якобияк ; за редакцією проф.В.В.Чоп'як.- Вінниця:Нова книга, 2004.-672с.
67. Buckley R.H. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis// J. Allergy Clin.immunol.-2006.-№117(4).-P.756-758.
68. Chakraborty R. HIV-1 Infection in Children: A Clinical and Immunologic Overview / R.Chakraborty// Current HIV Research.-2005.-V.3.-P.31-41.
69. Correlation between Clinical Features and Degree of Immunosseion in HIV Infected Children / D. Agarwal et al. // Indian Pediatrics.-2008.-V.45.-P.140-143.
70. Costabile M. Quach A., Ferrante A. Molecular Approaches in the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases // Human Mutation.-2006.-Vol.27(12).-P.1163-1173.
71. Effect of first line therapy including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected children / M.B. Funk, G. Notheis, T. Schuster (et al.) // Eur.J. Med. Res.-2005.-V.10(12).-P.503-508.
72. Global summary of the AIDS epidemic. December 2007.- www.unaids.org
73. Hecht FM, Dush MP, Rawal B et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for idintification of primary HIV infection. Aids 2002; 16: 1119-1129. <http://amedeo.com>
74. HIV/AIDS resource center. <http://www.andpays.az/ru/chapters/statistic/global2006.htm>
75. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy/ P.M. Rutstein, K.A. Gebo, P.M. Flynn et al.// Med.Care.-2005.-V.43.-P.-15-22.
76. Isaacs D. Evidence-based Pediatric Infectious Diseases/D.Issacs// Blackwell Publishing, 2007.-332p.
77. Jones B.M. Cytokine profiles in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active. antiretroviral therapy/ B.M. Jones e al.// Med. Gen.-2005.-V.7, №2.-P.71.
78. Jordan K.A. CD8T cell effector maturation in HIV-1-infected children/ K.A. Jordan et al.// Virology.-2006.-V.347(1).-P.117-126.
79. Kopka J. High IL-7 plasma levels may induce and predict the emergence of HIV-1 virulent strains in pediatric infection/ J.Kopka et al.//Clin. Virol.-2005.-V.33, №3.-P.237-242.
80. Morce C.G. Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success/ C.G. Morse, J.A. Kovacs// JAMA.-2006.-V.296(7).-P.844-854.
81. Report on the global AIDS epidemic: executive summery-UNAIDS 10-th anniversary special edition. 2006.-www.unaids.org
82. Shetty A.K. Advances in the prevention of perinatal HIV-1 transmission / A.K. Shetty, Y.Maldonado// Neo Reviews.-2005.-V.6.-P.12-24.