

## СУЧАСНІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ЯКІ ВИКЛИКАНІ ВНУТРИКЛІТИНИМИ ЗБУДНИКАМИ

НАЗАР О.В., ЛИЩУК-ЯКИМОВИЧ Х.О., ПУКОЛЯК Р.М., ПШЕНИЧНА І.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проблеми діагностики й раціональної терапії пневмоній не втрачають своєї актуальності багато років. Це обумовлено їхньою широкою поширеністю, помилками в діагностиці й терапії, високими показниками летальності. Частота випадків пневмонії становить 5-20 на 1000 населення, причому найбільш високі показники захворюваності припадає на осіб літнього й старечого віку. Летальність становить 5%, а в пацієнтів похилого віку та при важкому перебігу пневмонії досягає 20%. Слід зазначити, що основу ефективного лікування пневмоній становить антибактеріальна хіміотерапія, і правильне визначення етіології захворювання є вирішальним при виборі препарату.

Епідеміологічна ситуація на рубежі ХХ-ХХІ ст. характеризується перевагою внутрішньоклітинних збудників бронхолегеневих інфекцій, підвищеною резистентністю мікроорганізмів до широко застосовуваних антибактеріальних засобів, розповсюдженою сенсibiliзацією населення до похідних пеніциліну й сульфаніламідних препаратів.

Дослідження останніх років привели до розуміння того, що майже будь-яка патологія є причиною або наслідком імунологічних порушень, що сприяють розвитку й (або) хронізації основного захворювання й розвитку ускладнень. Крім того, хронічні рецидивуючі захворювання бронхолегеневої системи є одним з маркерів імунної дисфункції (імунодефіцитного стану).

Доведено, що переважну роль у розвитку й перебігу захворювань бронхолегеневої системи відіграють порушення місцевої ланки імунної системи, яка захищає респіраторний тракт від впливу патогенних факторів зовнішнього середовища, та забезпечує санацію бронхолегеневої тканини. Враховуючи специфічність захисних функцій, органи імунної системи раціонально розподілені в організмі таким чином, що найбільша кількість імунокомпетентних клітин розташовуються в місцях, що контактують із зовнішнім середовищем й слугують «анатомічними вхідними воротами» для інфекції. Скупність лімфоїдних тканин, які розташовані в слизових оболонках позначається терміном «MALT» (mucosal-associated lymphoid tissue), що позначає лімфоїдну тканину, асоційовану зі слизовою. MALT являє собою субепітеліальні скупчення лімфоїдної тканини, які не обмежені капсулою.

Зазначимо, що легені в силу анатомо-топографічних і функціональних особливостей піддаються впливу численних несприятливих факторів навколишнього середовища. Щодня через легені проходить близько 10000 л повітря, що містить пил, органічні й неорганічні частки, мікроорганізми, що вимагає постійної напруги всіх факторів захисту.

У нормі, лімфоїдний апарат бронхоальвеолярного дерева представлений як неспецифічними факторами захисту, так і специфічною ланкою імунної системи.

До гуморальної ланки місцевого захисту відносяться імуноглобуліни IgG, IgA, IgM. Захист від патогенів у верхніх відділах трахеобронхіального дерева здійснює IgA, у нижніх переважна роль приділяється IgG, IgM. Непрямим показником активності локальної ланки імунної системи є зміст цих класів імуноглобулінів у сироватці крові. Наступним фактором неспецифічного захисту є система комплементу. Активацію комплементу викликають IgG, IgM, імунні комплекси, С-реактивний білок, мікробні полісахариди. Особливе значення приділяється С3 компоненту системи комплементу, при порушенні активності якого спостерігаються часті інфекційні ускладнення. Також до неспецифічних факторів захисту відносяться лізоцим, лактоферин, фібрoneктин, інтерферон, інгібітори протеаз. Клітинна ланка місцевого захисту включає альвеолярні макрофаги, нейтрофільні й еозинофільні гранулоцити.

Специфічна ланка імунної системи представлена як Т-, так і В-лімфоцитами. Особливістю В-лімфоцитів є переважний синтез Ig A – основного фактора гуморальної ланки місцевого захисту; Т-лімфоцити слизової мають гама й дельта рецептори, що розпізнають антиген ( $\gamma$ - і  $\delta$ - Т-лімфоцити). Порушення функції лімфоцитів бронхоальвеолярної лімфоїдної тканини призводить до порушення активації альвеолярних макрофагів і порушенню процесів клітинної кооперації, що супроводжується недостатньою продукцією антитіл.

Таким чином, лікарю – клініцисту необхідно враховувати стан та особливості реагування імунної системи для постановки діагнозу і проведено відповідної імунокорекції.

Як видно з вищесказаного, імунна система досить добре представлена в бронхолегеневій системі, і, здавалося б, вона здатна захистити

нас від практично всіх несприятливих факторів зовнішнього середовища, що надходять через легені, однак, як видно, захворювання органів дихання відіграють провідну роль у структурі загальної захворюваності. Чому?

Серед численних причин, що викликають важкий перебіг бронхолегеневих захворювань, особливе місце займає імунна дисфункція (імуннодефіцит).

### Головні причини важкого перебігу пневмонії при імуннодефіцитному стані (ІДС):

- Порушення / послаблення сили й специфічності імунної відповіді;
- Неповна елімінація збудника;
- Розвиток деструктивних процесів у легеневій тканині.
- Поліклональна активація лімфоцитів з формуванням аутоімунних процесів.

У результаті цих змін відбувається дисбаланс імунної системи, що сприяє заселенню організму незвичайними сполученнями мікроорганізмів й активації опортуністичної (атипової) мікрофлори. Слід зазначити, що в осіб з імунною дисфункцією збудниками пневмонії найчастіше можуть бути наступні мікроорганізми:

- Атипова мікрофлора (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Nocardia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis carini*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*)

### Особливості перебігу бронхолегеневих захворювань у імунноскомпрометованих осіб:

- Важкий перебіг захворювання;
- Рецидивуючий і прогресуючий характер захворювання;
- Резистентність до традиційної терапії;
- Схильність до формування абсцесів;
- Наявність супутніх поразок ЛОР - органів (синусіти, гайморити);
- Генералізована лімфаденопатія, спленомегалія;
- Розвиток деструктивних процесів у легеневій тканині;
- Швидке формування бронхоектазів;
- Симетричність ураження слизової оболонки бронхів;
- Наявність продуктивного кашлю із густим гнійним мокротинням;
- Поліорганність ураження;
- Різке погіршення процесу після оперативного втручання;
- Швидкий розвиток пневмосклерозу;
- Виражена резистентність до традиційної терапії;
- Низькі показники імуноглобулінів на фоні нормальної імунної відповіді.

Варто враховувати, що до варіанта імуннодефіцитного стану можна віднести й відсутність значимих змін в іммунограмі при наявності пнев-

монії (неадекватна відповідь імунної системи).

Клініцистам також необхідно враховувати особливості імунного статусу при пневмонії.

**Зміни імунограми при бактеріальній інфекції:**

- Виражений лейкоцитоз;
- Підвищена ШОЕ;
- Наявність токсогенної зернистості нейтрофілів (ТЗН);
- Здвиг лейкоцитарної формули вліво;
- В - лімфоцитоз;
- Підвищення кількості імуноглобулінів класу М й G, циркулюючих імунних комплексів;
- Підвищення поглинальної активності нейтрофілів (Фч, Фі), їхньої бактерицидності (НСТ - тест);
- Виражене підвищення вмісту гострофазних білків (СРБ, компонентів системи комплементу - СН 50);

N.B. Варто пам'ятати, що при хронічному затяжному перебігу запального процесу можливе зниження функціональної активності нейтрофілів!

Особливістю перебігу пневмоній у імуноскомпрометованих осіб є швидкий розвиток деструктивних процесів. При цьому відзначається значне підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів, поглинальної активності нейтрофілів, зниження гемолітичної активності системи комплементу (активація системи зі споживанням компонентів комплементу) на фоні можливої тромбоцитопенії та еритропенії (розвиток системного запального процесу).

Також, лікарю – клініцисту доводиться вирішувати питання про призначення адекватної антибактеріальної терапії. Варто врахувати, що при внутрішньоклітинній локалізації збудника (віруси, найпростіші) застосування ряду антибіотиків не впливає на вагу запального процесу.

Епідеміологічна ситуація в останні роки характеризується зростанням етіологічною значимістю таких збудників, як мікоплазма та хламідії, а також розповсюдженою сенсibiliзацією населення до похідних пеніциліну та сульфаніламідів, значним ростом резистентності багатьох мікроорганізмів до антибіотиків, що найбільше часто застосовуються. У чималому ступені зростання резистентності є наслідком шаблонного застосування в амбулаторній практиці ко-тримоксазолу й напівсинтетичних тетрациклінів протягом багатьох років. В останні роки в поліклініках ширше стали застосовуватися фторхинолони, результатом чого стало формування штамів, стійких до цих препаратів. Так само, з огляду на особливості збудників нетипової пневмонії рекомендоване застосування антибактеріальних препаратів, що впливають переважно на внутрішньоклітинні форми мікроорганізмів. До таким препаратом і ставляться макроліди.

Оснoву хімічної структури макролідів становить макроциклічне лактонне кільце. Залежно від числа атомів вуглецю в лактонном кільці виділяють 14-членні (еритроміцин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членні (азітроміцин) і 16-членні (джозамицин, mideкаміцин, спіраміцин) макроліди.

Азітроміцин відноситься до підкласу азалідів, тому що один атом вуглецю в його кільці замінений атомом азоту. Азітроміцин характеризується унікальною клітинною кінетикою, швидким й інтенсивним проникненням у клітки та інтерстиціальні тканини, високими рівнями розподілу антибіотика в тканинах і відносно низькими – у крові.

Азітроміцин добре пригнічує грам-позитивні (пневмококи, стрептококи, стафілококи) і грам-негативні (моракселла, гемофільні палички) мікроорганізми й внутрішньоклітинні агенти (хламідії, мікоплазму, легионеллу, уреоплазму). Інші макроліди (крім кларитромицину) менш активні у відношенні гемофільних паличок. Якщо врахувати, що в етіологічній структурі позалікарняних пневмоній лідируючі позиції займають пневмококи, гемофільні палички, мікоплазма, хламідії, а загострення хронічного бронхіту (хронічної обструктивної хвороби легенів), як правило, викликані пневмококами, гемофільними паличками, та моракселою (рідше мікоплазмою і хламідіями), стає зрозуміло, що азітроміцин нерідко є кращим антибіотиком для лікування пульмонологічних хвороб.

У країнах Західної й Південної Європи широке застосування макролідів привело до росту (до 30%) резистентності до них пневмококів. Особливості азітроміцину визначаються не тільки широким спектром дії, але й створенням

високих концентрацій у легеневій паренхімі й альвеолярних макрофагах. Порівняння концентрацій, створюваних у різних біосередовищах, показує, що концентрації азітроміцину в легеневій паренхімі в 8-10 разів, а в альвеолярних макрофагах в 800 разів вище, ніж у сироватці крові. Таким чином, цей препарат є високоефективний саме при лікуванні легеневої патології.

Азітроміцин зберігається у вогнищі інфекції протягом 4-5 і більше днів залежно від дози й структури тканин. Завдяки вивільненню антибіотика з фагоцитів при їхній деструкції концентрація азітроміцину у вогнищі інфекції швидко зростає. Високе внутрішньоклітинне проникнення й накопичення в клітинах й інфікованих тканинах обумовлює ефективність азітроміцину, що перевищує таку інших антибіотиків, при інфекціях, викликаних внутрішньоклітинними патогенами, у тому числі збудниками небезпечних інфекційних захворювань (бруцельоз, туляремія й ін.).

Так само, особливістю фармакодинаміки макролідів є тривалий післяантибіотичний ефект, внаслідок якого при використанні антибіотика в мінімальних інгібуючих концентраціях після його відміни дія препарату триває. У відношенні азітроміцину вважається доведеним післяантибіотичний ефект тривалістю до 90 годин, і це дозволяє скоротити тривалість антибактеріального лікування.

Алергічна сенсibiliзація до макролідів порівняно рідка. Серед побічних ефектів переважають шлунково-кишкові прояви, можливо, частина з них обумовлена здатністю макролідів підсилювати моторику кишечника. Побічні ефекти більше часті при використанні еритроміцину. Токсичні й алергічні побічні ефекти при використанні азітроміцину рідкі.

Особливості фармакокінетики дозволяють застосовувати азітроміцин один раз у добу. Природно, що препарати, застосовувані один-два рази 3 на добу, володіють більшою комплаєнтністю й охоче використовуються хворими. Існують різні схеми перорального застосування азітроміцину. Найпоширенішою при лікуванні легневих захворювань є дозування 500 мг у першу добу лікування й 250 мг кожні 24 години на наступні 4 дні. При такій схемі тривалість лікування пневмонії становить 5 днів. Строки лікування пневмоній, викликаних звичайними бактеріальними агентами (пневмококи, стрептококи, гемофільні палички й ін.), можуть бути скорочені до трьох днів, якщо добова доза становить 500 мг. Тривалість лікування пневмоній, викликаних мікоплазмою та/або хламідіями, – 14 днів, а пневмоній, що спричинені легіонеллою – 21 день.

По даним мікробіологічних досліджень мокротиння в якості провідного етіологічного агента інфекцій органів дихання, як і раніше до-

мінує (52,1%) пневмокок. Крім пневмокока з мокротиння виділялися культури стрептокока, гемофільної палички. Рідко виявлялися грамнегативні мікроорганізми і стафілококи. Слід зазначити, що в останні роки значно зросла частота мікоплазменних і хламідійних інфекцій, причому внутрішньоклітинні агенти нерідко є причиною епідемічних вогнищ у родинах і колективах.

Показаннями до призначення азітроміцину є інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиллофарингіт, гострий середній отит, синусит), а також бронхіти та позагоспітальні пневмонії. Зауважимо, що атипичні пневмонії викликаються внутрішньоклітинними агентами – вірусами, мікоплазмою (50% всіх випадків), хламідіями, легіонеллою. Інфекція часто передається від людини людині (в останні роки довелося спостерігати кілька сімейних і службових спалахів мікоплазменних і хламідійних пневмоній). Етіологічний діагноз можливо встановити шляхом виявлення специфічних антитіл класу IgM та IgG у сироватці крові або сероконверсії (при дослідженні парних сироваток).

Зазначимо, що розвиток пневмонії швидкий, іноді поступово з появою лихоманки або субфебрилитету. Озноб й задишка не характерні. Кашель, часто непродуктивний або з виділенням слизуватого мокротиння, є домінуючим симптомом. В 30-50% хворих типовим є приступоподібний, непродуктивний, болісний, кашель низького тембру, що іноді супроводжується утрудненням вдиху. Ці пароксизми кашлю нерідко обумовлені розвитком феномену трахеобронхіальної дискінезії, при якій значно зростає рухливість *pars membranacea* трахеї й крупних бронхів. При аускультатії вислуховуються сухі й/або локальні вологі хрипи. Крепітація й ознаки ущільнення легеневої тканини відсутні. Плевральний ексудат розвивається рідко. Нерідкі позалегеві симптоми: міалгії (за звичай біль в м'язах спини й стегон), рясна пітливість, м'язова слабкість, артралгії, ураження шкіри й слизуватих, шлунково-кишкові порушення, головні болі, іноді безсоння.

Лейкоцитарна формула периферичної крові звичайно не змінена. Можливий невеликий лейкоцитоз або лейкопенія. Зрідка відзначають невмотивовану анемію. Посіви крові стерильні, а мокротиння – неінформативні.

Для мікоплазменних пневмоній характерна дисоціація деяких клінічних ознак: висока лихоманка в сполученні з нормальною лейкоцитарною формулою й слизуватим мокротинням; низький субфебрилітет із заливним потом і вираженою астенозацією. Таким чином, мікоплазменна пневмонія має певні клінічні особливості, зіставлення яких з епідеміологічною ситуацією дозволяє прийняти правильне рішення про вибір антибактеріального препарату.

При хламідійної інфекції розвитку пневмонії нерідко передує респіраторний синдром у вигляді нездужання й фарингіту, що протікає із сухим кашлем при нормальній або субфебрильній температурі тіла. Початок пневмонії підгострий з появою ознобу й лихоманки. Кашель швидко стає продуктивним з відділенням гнійного мокротиння. При аускультатії в ранній термін вислухують крепітацію, більше стабільною ознакою є локальні вологі хрипи. При часткових пневмоніях визначають укорочення перкуторного звуку, бронхіальний подих, посилення бронхофонії. Хламідійні пневмонії можуть ускладнюватися плевритом, що проявляється характерними плевральними болями, шумом тертя плеври. При наявності плеврального ексудату перкуторно визначається тупість, а при аускультатії - різке ослаблення подиху. Деякі хворі переносять високу лихоманку відносно легко. У дітей описаний кашлюкоподібний перебіг хламідійних пневмоній, що пов'язано з нерідким розвитком трахеобронхіальної дискінезії, що є характерною

ознакою й при легеневому хламідіозі у дорослих. Із позалегенових проявів частіше (5 %) зустрічаються синусити, значно рідше – міокардити й ендокардити. Рентгенологічні знахідки надзвичайно варіабельні. Виявляють інфільтративні зміни в обсязі однієї й більше часток, нерідко інфільтрація носить інтерстиціальний характер. У типових випадках лейкоцитарна формула не змінена, однак нерідко відзначається лейкоцитоз із нейтрофільним зрушенням.

**ЗМІНИ ІМУНОГРАМИ ПРИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННІЙ (ХЛАМІДІЙНОЇ) ІНФЕКЦІЇ:**

Головними ефекторними клітинами, що беруть участь у формуванні резистентності організму до внутрішньоклітинних збудників, є макрофаги, N-клітини й Т-лімфоцити. Їх мікробицидні та цитотоксичні властивості різко підвищуються під впливом  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів, кахектину, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12 й інших цитокінів, які продукуються після активації антигенами збудника цих же трьох популяцій клітин.

**При внутрішньоклітинному інфікуванні спостерігаються наступні зміни в іммунограммі:**

- Виражений лімфоцитоз
- Незначне підвищення ШОЭ
- Високий зміст цитотоксичних лімфоцитів (CD 8, CD 16)
- Активація Т-лімфоцитів
- Активація фагоцитозу (поглинальної активності нейтрофілів, спонтанної бактерицидності).
- Помірне підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, іммуноглобулінів класу М
- Помірне підвищення змісту гострофазних білків (СРБ, компонентів системи комплементу - СН 50)

Особливість перебігу пневмоній при імунній дисфункції на тлі внутрішньоклітинного інфікування проявляється в пригніченні активності клітинних імунних реакцій, значному підвищенні рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), іммуноглобулінів всіх основних класів (М, А, G), що свідчить про неадекватності імунної відповіді на внутрішньоклітинну інфекцію, тенденції до хронізації інфекційно-запального процесу, тяжкому його перебігу.

**ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ**

При важкому перебігу пневмонії антибіотики застосовуються внутрішньовенно. При внутрішньовенному використанні азитроміцин дозується по 500 мг кожні 24 години.

Варто зважати на витрати на антибактеріальну терапію, які можуть бути досить значними. В останні роки успішно застосовується [1, 3-5] так називана східчаста терапія. При використанні азитроміцина за цією методикою лікування починається із внутрішньовенного застосування антибіотика по 500 мг кожні 24 години. Після досягнення клінічного ефекту (звичайно через 2-3 дні), коли антибактеріальна терапія забезпечила поліпшення стану хворого, що супроводжується зниженням або нормалізацією температури тіла, зменшенням лейкоцитозу, можливий перехід на пероральне застосування азитроміцина (якщо передбачається гарна усмоктуваність) по 0,25-0,5/24 години. При високій ефективності подібної методики вона відрізняється меншою

вартістю не тільки внаслідок розходження цін на парентеральні та таблетовані препарати, але й за рахунок зменшення витрати шприців, крапельниць, стерильних розчинів. Така терапія легше переноситься пацієнтами й рідше супроводжується побічними ефектами.

Внутрішньовенна й східчаста терапія азитроміцином звичайно використовується при лікуванні пневмоній важкого плину. При лікуванні інших бронхолегочних інфекцій, як правило, можна обмежитися пероральною терапією.

Слід так же зазначити, що з огляду на особливості імунологічних порушень при затяжному плинні запального процесу необхідна супутня іммунокорекція. Необхідно пам'ятати, що при персистуючій хламідійній або микоплазменній інфекції спостерігається збільшення активності гуморальної ланки імунної системи, що може привести до розвитку аутоімунного процесу (за рахунок підвищеного синтезу аутоантител). Тому в схему терапії захворювань бронхолегеневої системи ми включили препарати, що активують переважно клітинну ланку імунітету. До таких препаратів відноситься Кагоцел – індуктор інтерферону. Застосовується по 24 мг однократно в добу протягом 5 днів.

Наведені дані й власний багаторічний досвід свідчать про те, що в цей час азитроміцин займає

одну з основних позицій у лікуванні бронхолегеневих інфекцій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Практичний посібник з антиінфекційної хіміотерапії / Під ред. Л.С. Страчунського, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленськ: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
2. *Ноников В.Е.* Атипичные пневмонии: другое народження макролидов // Новий медичний журнал. – 1995. – № 1. – С. 5-7.
3. *Ноников В.Е.* Тактика антибактеріальної хіміотерапії пневмоній // РМЖ. – 1997. – Т. 5, № 24. – С. 1568-1578.
4. *Ноников В.Е.* Антибиотики-макролиды в пульмонологической практике // Атмосфера: пульмонология й алергология. – 2004. – № 2(13). – С. 24-26.
5. *Bartlett J.* Pocket Book of Infectious Diseases Therapy. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 6. – 349 p.
6. *Zackom H.* Pulmonary Differential Diagnosis. – W.B. Saunders, 2000. – 885 p.

УДК:616.8 – 009.861 – 056.7

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА II ТИПА

*ПРИЛУЦКИЙ А.С., ЛЕСНИЧЕНКО Д.А., ТКАЧЕНКО К.Е.*

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Наследственный ангионевротический отек (НАО) является редким аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным дефицитом ингибитора С1 компонента комплемента, проявляющимся сочетанием кожного ангионевротического отека (неэритематозное, незудящее, безболезненное набухание подслизистой основы, собственно дермы и подкожно-жировой клетчатки), как правило выраженной абдоминальной боли, и (или) острой обструкции дыхательных путей. НАО составляет 2% среди всех клинических случаев ангионевротического отека, и встречается с частотой 1 на 50000 населения [1]. Это потенциально опасное для жизни заболевание, смертность от которого по некоторым сведениям составляет до 33% среди госпитализированных больных[1]. Имеются

данные, что НАО регистрируется с одинаковой частотой во всех расовых группах, и не зависит от пола[1]. Известны три типа НАО, обозначаемые как типы I-III. Классическими формами являются типы I и II, возникающие в результате мутации гена, кодирующего ингибитор С1 компонента комплемента (C1-INH, SERPING1) [2], в то время как тип III обусловлен мутацией в F12 гене, кодирующем XII фактор свертывания крови (фактор Хагемана) [3]. Тип I характеризуется низким содержанием в плазме крови нормального C1-INH, а тип II наличием нормальных или повышенных уровней функционально неактивного C1-INH. Тип III в свою очередь определяется как эстроген-зависимая форма ангионевротического отека, наблюдающаяся преимущественно среди женщин с нормальными функциональными и количественными характе-