

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕТОДИЧНИЙ КАБІНЕТ
З ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Н.О. Люлька

**РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ
У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА**

*Рекомендовано
Центральним методичним кабінетом
з вищої медичної освіти МОЗ України
як навчальний посібник
для студентів і лікарів-інтернів
вищих медичних навчальних закладів
III-IV рівнів акредитації*

Тернопіль
“Укрмедкнига”
2002

Робота виконана на кафедрі післядипломної освіти лікарів-терапевтів з ендокринологією (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор М.М. Потяженко) Української медичної стоматологічної академії (ректор – доктор мед. наук, акад. М.С. Скрипніков)

У навчальному посібнику висвітлено сучасні погляди на роль імунної системи у виникненні, перебігу та лікуванні інфаркту міокарда в гострому, підгострому та ранньому післяінфарктному періодах.

Проведено аналіз даних літератури та власних спостережень за хворими на інфаркт міокарда, які отримували комплексне лікування імуномодуляторами.

Посібник може бути корисним для студентів старших курсів медичних навчальних закладів III і IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів та лікарів-терапевтів.

Рецензенти:

1. Завідувач кафедри терапії №1 ФПО Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького, д.м.н., проф. **В.І. Вдовиченко**
2. Завідувач кафедри факультетської терапії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, Заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., проф. **М.І. Швед**

ЗМІСТ

ВСТУП	4
ОСНОВИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ІМУНОЛОГІЇ	6
ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ІНФАРКТУ МІОКАРДА	30
РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА	40
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	66

ВСТУП

У наказі Міністра охорони здоров'я України за №104 від 24.04.98 року "Про розвиток клінічної імунології в Україні" підкреслені успіхи фундаментальної імунології. У зв'язку з цим зросло розуміння визначальної ролі клінічної імунології, впровадження досягнень якої в практичну медицину відкрило широкі перспективи в лікуванні та профілактиці багатьох захворювань, зокрема автоімунних та тих, які супроводжуються імунодефіцитними станами.

У наказі підкреслюється необхідність "забезпечити післядипломну підготовку лікарів із спеціальності "клінічна імунологія" у вищих медичних закладах післядипломної освіти" та організувати навчання з цих питань лікарів різних спеціальностей.

У медичних вузах, згідно з навчальним планом та програмою, на ряді кафедр (мікробіології, інфекційних захворювань, курсу імунології) висвітлюються питання теоретичної імунології, у меншій мірі – клінічної. В Українській медичній стоматологічній академії на протязі років проводяться наукові дослідження зміни реактивності організму у хворих з багатьма патологічними процесами, зокрема захворюваннями серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда).

Серед проблем сучасної кардіології найбільш актуальними залишаються етіологія, патогенез, діагностика та лікування інфаркту міокарда (*infarctus*, від *infarcire* – лат. – наповнювати, набивати).

Експертами ВООЗ розроблені стандартні програми вивчення гострого інфаркту міокарда: захворюваності, смертності, летальності (Дж. Лами). Встановлено щорічне збільшення кількості хворих на інфаркт міокарда, особливо зрілого та молодого віку, що дало підставу розглядати захворювання як "епідемію ХХ століття" (Л.Т. Малая соавт., 1981; А.Л. Сыркин, 1991).

Залишається високою смертність цих хворих, особливо молодих, і несуттєва тенденція до її зниження, не дивлячись на успіхи сучасної медицини як у діагностиці, так і в лікуванні захворювання (Е.И. Чазов, 1990).

За даними ВООЗ, у 1990-1992 роках у більшості розвинутих країн найважливішою причиною смертності в осіб 45-74 років були серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця. Крім того, вони "призводять до непрацездатності та інвалідизації і значною мірою зумовлюють збільшення витрат служби охорони здоров'я в умовах старіння популяції". За цей період на 160 тис. населення смертність від ІХС в Україні була у чоловіків – 749, у жінок – 342, відповідно у 5,3 і 9,5 разів більшою, ніж у Франції. Прогнозують, що у найближче десятиліття

цей тягар "не лише не зменшиться, а й збільшиться" (S. Sans et. al., 1990), що може залежати від реактивності організму, яка значною мірою визначає не лише динаміку та статистику саногенезу, а і патогенез захворювання (А.Г. Пономарьова, 1988).

Термін "реактивність" широко використовується клініцистами для визначення особливостей перебігу захворювання в окремих людей, визначає динаміку та статистику захворювання (С.М. Павленко, Н.К. Хитров, 1975).

Нами вивчений стан реактивності організму у хворих на інфаркт міокарда у гострому, підгострому та ранньому післяінфарктному періодах, з'ясований взаємозв'язок між змінами показників імунограми та перебігом захворювання, запропоновані засоби для попередження розвитку вторинного імунодефіциту. Отримані результати комплексного обстеження стану імунної системи у хворих на інфаркт міокарда можуть бути використані як у теоретичній, так і у практичній медицині.

ОСНОВИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

До середини минулого століття під реактивністю клітинних елементів розуміли здатність макрофагів до фагоцитозу, відкритого І.І. Мечниковим у 1882 році. Ним же, разом з Ерліхом, у 1908 році розроблено вчення про імунітет.

До 1960 року була, фактично, невідомою функція лімфоцитів, роль яких сьогодні визначається як імунологічна реактивність організму.

Бернет розробив у 60-70 роках клонально-селекційну теорію імунітету, згідно з якою останній розглядається як система, спрямована на збереження генетичної цілісності клітинного складу живих істот, як система нагляду, контролю за процесами проліферації та знищення мутантних клітин. Порушення імунологічного нагляду супроводжується ослабленням протимікробної резистентності, пригніченням проти-пухлинного захисту, автоімунними розладами та ін.

Запропоновані різні класифікації реактивності організму, серед яких біологічна (видова), групова (типова), індивідуальна, статева, вікова, патологічна, специфічна, неспецифічна та ін.

Імунітет визначається як спосіб захисту організму від живих тіл та речовин з ознаками чужої генетичної інформації, як механізм контролю генетичної (фенотипної) сталості внутрішнього середовища організму (Р.В. Петров, 1987).

Специфічна імунна реакція сприяє розпізнаванню, знешкодженню, елімінації чужорідних речовин: мікроорганізмів, гетерогенних клітин, розчинних тканинних антигенів, змінених в антигенному відношенні клітин власного організму. Імунологічна реактивність є вираженням специфічних та неспецифічних реакцій, спрямованих на збереження антигенного гомеостазу (А.А. Сохіна, Е.Ф. Чернушенко, 1984).

Імунологічні захисні механізми забезпечують стійкість організму до впливу мікроорганізмів, несприйнятливості до них та до всього, що несе в собі ознаки генетично сторонньої інформації, генетично змінених від старості власних клітин, внаслідок порушення обміну речовин у них, мутацій та ін. Імунні захисні механізми забезпечують генетичну сталість, структурну та функціональну повноцінність внутрішнього середовища організму – гомеостаз, підтримують толерантність до власних структур.

Імунна система контролю забезпечує індивідуальність та цілісність організму (Л. Йегер, 1986).

Виділяють дві форми імунітету: конституційний (природжений) – генетично обумовлену резистентність до збудника у певних видів, а також набутий (специфічний), який виникає після першої зустрічі з антигенами та реалізується через повторну реакцію. Це специфічна імунна реакція у відповідь на повторний вплив імунологічно активних біологічних чи хімічних речовин – антигенів з утворенням антитіл та клітин, які елімінують їх. Специфічність імунітету полягає у тому, що відбувається взаємодія з одним конкретним збудником – антигеном через лімфоїдну систему. Імунна відповідь формується лише до кожного антигену зокрема. Кожний ген кодує імунну відповідь на один конкретний антиген (Р.В. Петров, 1987).

Антигени – це біополімери, природні або синтетичні сполуки, які розпізнаються лімфоїдними клітинами і здатні викликати імунну відповідь. Остання може проявлятися синтезом антитіл, гіперчутливістю, імунологічною пам'яттю, імунологічною толерантністю. Із визначення випливає, що антигени характеризуються двома взаємопов'язаними властивостями: вибірково взаємодіють із спеціалізованими рецепторами лімфоцитів (антигенна специфічність) і тим самим ініціюють синтез антитіл, і реагують з ними. Антигенами є білки, деякі природні та синтетичні поліпептиди, полісахариди та їх комплекси з білками, ліпідами, нуклеїнові кислоти.

Важливою властивістю антигенів є їх генетична чужорідність. Відомо, що кожний індивідум має свій індивідуальний набір генів, а значить свій набір макромолекул – білків-антигенів. Якраз, дякуючи цьому, і можливе існування індивідуума як такого. Імунна система є тим цензором, контролером, який не допускає в організм речовини з іншою генетичною програмою і слідкує за генетичним складом свого внутрішнього середовища. У зв'язку з чим існує визначення антигенів як речовин, які несуть у собі ознаки чужорідної генетичної інформації.

Антигенні відмінності існують між видами і між окремими особами в середині виду. Речовина являється антигеном для даного виду, якщо вона генетично чужорідна для її лімфоїдної системи. Ступінь чужорідності являється важливим фактором імуногенності антигену.

Специфічність антигену. Як правило, будь-який антиген складається з двох частин: високомолекулярного носія, який забезпечує макромолекулярність, молекулярну масу (це білок або полісахарид) і детермінантної групи (епітопами), від якої залежить специфічність антигену. На одному носію може бути багато детермінантних груп, і на кожному з них синтезуються окремі антитіла. Розрізняють специфічність видову, групову, типову, гетероспецифічність, органну і тканинну.

Розділяють ще антигени на тимусзалежні і тимуснезалежні.

Тимусзалежні антигени – це такі антигени, для імунної відповіді на які потрібна допомога Т-лімфоцитів. Вони повинні мати хоча б одну детермінанту (гаптен) для В-лімфоцита і детермінанту (носій) для Т-лімфоцита, з допомогою яких вони взаємодіють із цими імункомпетентними клітинами. Такими антигенами є деякі білки сироватки, еритроцити барана та інші.

Тимуснезалежними називаються антигени, для імунної відповіді на які не потрібно допомоги Т-лімфоцитів. Це високополімерні білки і полісахариди. Молекули цих антигенів мають значну кількість однозначних детермінантних груп.

В даний час імунна система розглядається як система контролю, що забезпечує індивідуальність і цілісність організму. Імунна система здатна відрізнити власні структури організму від генетично чужорідних, а також переробляти і елімінувати останні.

Імунна система – це сукупність всіх лімфоїдних органів і скупчень лімфоїдних клітин, включаючи виличкову залозу, селезінку, лімфатичні вузли, групові лімфатичні фолікули (пейерові бляшки) та інші лімфоїдні скупчення, лімфоцити кісткового мозку і периферичної крові, які складають єдиний орган імунітету.

Останнім часом виділяють ще дві тканинні імунні підсистеми – імунну систему шкіри та імунну систему слизових оболонок.

Розрізняють центральні і периферичні органи імунітету. В центральних органах, які ще називаються органами лімфопоезу, дозрівання лімфоцитів відбувається без суттєвого впливу антигенів. Розвиток периферичних органів (органів імунопоезу), навпаки, безпосередньо залежить від антигену. Лише при контакті з антигеном у них починаються процеси проліферації і диференціації.

Центральним органом імунної системи є виличкова залоза і сумка (бурса) Фабриціуса у птахів. У ссавців роль сумки Фабриціуса виконує

кістковий мозок, який є постачальником стовбурових клітин – попередників лімфоцитів. Обидва центральних органи є місцем диференціації певних популяцій лімфоцитів. Виличкова залоза – джерело тимусзалежних або Т-лімфоцитів (від *тимус*), а в бурсі Фабриціуса (кістковому мозку) утворюються В-лімфоцити (від *бурса*).

Периферичними лімфоїдними органами є селезінка, лімфатичні вузли, мигдалики, лімфоїдна тканина кишечника, бронхів.

Центральною фігурою імунної системи є лімфоцит. Лімфоцити – це спеціалізовані клітини, які здатні реагувати (відповідати) лише на окрему групу структурно подібних антигенів. Ця здатність існує ще до першого контакту імунної системи з даним антигеном і обумовлена наявністю мембранних рецепторів, специфічних до детермінант цього антигену. Кожен клон лімфоцитів відрізняється від іншого будовою антигензв'язуючої ділянки своїх рецепторів. Таким чином, кожен клон реагує тільки на певні, відповідні йому антигени. Здатність організму відповідати практично на будь-який антиген забезпечується наявністю значної кількості різноманітних груп і клонів лімфоцитів. У результаті лімфоцити складають виключно неоднорідну популяцію клітин. Різноманіття рецепторів лімфоцитів у людини перевищує 10^9 . Лімфоцити відрізняються між собою не тільки за специфічністю своїх рецепторів, але й за функціональними властивостями. За останніми розрізняють два основних класи лімфоцитів: В-лімфоцити і Т-лімфоцити (Л. Йегер, 1986).

Міграція Т-лімфоцитів із тимуса, В-лімфоцитів з кісткового мозку та розселення їх у периферичних лімфоїдних органах – важливий етап у розвитку імунної відповіді. В-клітини мігрують повільніше, ніж Т-лімфоцити.

Кількість Т-лімфоцитів 40-80 % (у крові – $8 \cdot 10^9$), В-лімфоцитів – 20-30 % (у крові – $2 \cdot 10^9$). Виявлені також 0-лімфоцити (2-15 %), які, очевидно, є попередниками Т- та В-лімфоцитів. Близько 2 % лімфоцитів мають одночасно маркери Т- та В-клітин. Зниження рівня Т-лімфоцитів у периферичній крові не завжди характерне для імунодефіциту, а може бути пов'язане з їх перерозподілом, виходом у кров'яне русло молодих клітин, які не дають розеткоутворення. Кількість Т-лімфоцитів у старості збільшується, хоч маса кіркової речовини зобної залози зменшується у 2-3 рази (І. Кохан, 1994).

У 1936-1937 роках Сельє обгрунтував неспецифічну реакцію організму на різноманітні пошкоджуючі агенти – реакцію напруги

(стрес), при якій у I стадії виникають пошкодження у лімфоїдних органах, залозах внутрішньої секреції, зокрема у корі надниркових залоз. При цьому різко знижується активність Т-лімфоцитів, зменшується маса тимуса (Д.К. Новиков, 1987).

Головний комплекс гістосумісності (ГКГ) – це система генів, яка контролює синтез антигенів, що визначають несумісність тканин при пересадках та індукують реакції відторгнення трансплантантів. Проте, ці антигени виконують в організмі і інші біологічно важливі функції. Вони є маркерами диференціації Т-лімфоцитів, містяться на клітинах-мішенях цитотоксичних Т-лімфоцитів, розміщуючись на В-клітинах і макрофагах, обумовлюють їх взаємодію з Т-хелперами. Продукти ГКГ виконують функцію резервної генетичної інформації для відтворення різноманіття, утворення С3-конвертаз, беруть участь у різноманітних імунологічних процесах.

Поверхневі структури цитомембран клітин, які індукують реакції відторгнення трансплантанта, одержали назву антигенів гістосумісності, а гени, які їх кодують – генів гістосумісності.

Ці гени є сильними і кодують антигени, що викликають гострі реакції відторгнення.

Розрізняють три основні класи ГКГ. У межах кожного класу функціонують певні гени, продуктами яких є різноманітні лейкоцитарні антигени (HLA – human leukocyte antigen), білки тощо.

Молекули – продукти ГКГ I класу – це трансмембранні пептиди. Молекули ГКГ II класу – це трансмембранні гетеродимери. Антигени першого класу розміщені практично на всіх клітинах організму. Антигени другого класу розміщені на В-лімфоцитах, макрофагах, входять до складу рецепторів Т-хелперів і супресорів, беруть участь в імунній відповіді, клітинному розпізнаванні і взаємодії клітин імунної системи. Гени третього класу кодують компоненти комплексу і білки теплового шоку. Існує багато алелів кожного з локусів: HLA-A1...A23, HLA-B1...B31, HLA-Cw1...Cw6 і т.ін.

Таким чином, ГКГ є основною генетичною системою, що обумовлює функціонування імунної системи і, в першу чергу, Т-системи імунітету. ГКГ кодує здатність розпізнавати “своє” і “чуже”, здатність синтезувати антитіла, відторгати чужорідні клітини. Він визначає схильність до захворювань людей похилого віку (злоякісні пухлини,

діабет, амілоїдоз, серцево-судинні захворювання). Всі ці хвороби постійно супроводжуються недостатністю Т-системи імунітету.

HLA – антигени продукти локусів першого класу – розміщені на всіх клітинах і тканинах. Проте найбільша кількість їх знаходиться в лімфоїдних органах і в крові. Значно менше їх в легенях, нирках, ще менше в м'язах і мозку. Ці антигени розчинні і містяться в молоці, сироватці крові. Від набору лейкоцитарних елементів залежить антигенна мозаїка організму, фактично залежить “я” кожного індивіда. Вважається, що антигени першого класу обумовлюють взаємодію між будь-якими клітинами організму, а антигени другого класу забезпечують взаємодію між клітинами імунної системи.

Основне значення антигенів (білків) ГКГ полягає в спрямуванні реакції Т-клітин на антигени. Із набором антигенів HLA асоційовано ряд захворювань. Антиген В-27 зустрічається у 96 % хворих хронічним анкілозуючим спондилоартритом, у 80 % хворих хворобою Рейтера. HLA-8 зустрічається у 80 % хворих хворобою Адісона, 60 % – ювенільним діабетом.

Серед Т-лімфоцитів виділяють популяції і субпопуляції з різними функціональними і структурними властивостями. Основна частина попередників Т-лімфоцитів із кісткового мозку та ембріональної печінки мігрують у тимус і зазнають серії перетворень і у процесі диференціації з них утворюються $CD4^+CD8^-$ і $CD4^-CD8^+$ дозрілі клітини з рецепторами $TcR\alpha\beta$ (T-cell receptor $\alpha\beta$) на поверхні мембрани. Друга частина стовбурових клітин – попередників Т-лімфоцитів попадають із кісткового мозку у слизову оболонку кишкового тракту і там диференціюються у Т-лімфоцити. Вони локалізуються у бар'єрних тканинах, в основному у слизовій кишечника, де і виконують свої функції. Ці клітини за своїми рецепторами відрізняються від тимусної популяції Т-лімфоцитів. Їм властивий рецептор $TcR\gamma\delta$ (T-cell receptor $\gamma\delta$).

Лімфоцити – єдині клітини крові, які проходять двохетапну диференціацію. Перший етап – лімфопоез – здійснюється у кістковому мозку і тимусі. Другий етап – імуногенез – продовження диференціації лімфоцита після його контакту з антигеном. Кожен лімфоцит здатний розпізнавати і зв'язувати тільки свій антиген. Лімфопоез – антиген-незалежний процес, імунопоез – антигензалежний процес – продовження диференціації.

В процесі дозрівання і диференціації появляються різні види Т-лімфоцитів, які відрізняються за функціональним призначенням, антигенною структурою та інш.

Так розрізняють Т-лімфоцити помічники (хелпери), в основному з молекулами $CD4^+CD8^-$, лімфоцити із супресорними властивостями, Т-лімфоцити ефектори (кілери) з молекулами $CD4^+CD8^+$, Т-контрсупресори.

Якщо молекули $CD4$ розташовані на Т-лімфоцитах з рецептором $TcR\alpha\beta$, то ці клітини називаються Т-хелперами (Th). Крім цих лімфоцитів, така молекула властива нейронам, макрофагам, еозинофілам. Недавно встановлено, що серед Th з фенотипом $CD4^+CD8^-$ можна розрізнити декілька субпопуляцій, які у процесі імунної відповіді продукують різні цитокіни і позначаються Th1, Th2, Th3.

Th1 – єдині Т-хелпери, які продукують γ -інтерферон, інтерлейкін-2 (IL-2), фактор некрозу пухлин, лімфотоксин. Вони стимулюють проліферацію Т- і В-лімфоцитів, сприяють перемиканню синтезу імуноглобулінів у В-лімфоцитах з класу IgM на клас IgG, підсилюють активність макрофагів (γ -інтерферон). Th1 – основні клітини, що запускають реакції клітинного імунітету і гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ).

Th2 – продукують IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Цими цитокінами обумовлені основні функціональні властивості Th2: IL-4 – сприяє перемиканню біосинтезу імуноглобулінів у В-лімфоцитах з класу IgM на IgE; IL-5 – сильний активатор для еозинофілів – разом з IL-4 організовує захисну реакцію проти паразитів (гельмінтів, найпростіших). Загалом Th1 запускають реакції гуморального імунітету

Th3 – ще недостатньо чітко виділена субпопуляція. До неї належать ті Т-хелпери, які у значній кількості секретують IL-4, IL-10, TGF β (трансформуючий фактор росту β). Цей фактор є не тільки головним гуморальним чинником супресії імунної відповіді, але і речовиною, яка запускає регенераторно-репаративні процеси у тканинах. Є думка, що Th3 виконують функцію клітин-супресорів імунної відповіді.

Т-хелпери будь-якої функціональної спеціалізації об'єднують одна загальна властивість – особливість їх антигензв'язуючого рецептора TcR. $TcR\alpha\beta$ здатний разом з мембранною молекулою $CD4$ розпізнавати тільки пептидні антигени і лише тоді, коли вони знаходяться у

комплексі з молекулами ГКГ II класу на поверхні клітин власного організму. Сама молекула $CD4$ реагує з молекулами ГКГ II. Молекули ГКГ II знаходяться на мембрані тільки певних клітин організму – дендритних, В-лімфоцитів, макрофагів, ендотелію судин. Ці клітини мають загальну назву антигенпрезентуючих клітин. Т-хелпер здатний “побачити” своїм рецептором пептидний антиген тільки тоді, коли певна антигенпрезентуюча клітина попередньо поглинула антиген, ферментативно його переробила і зв'язала із своїми молекулами ГКГ II.

Наступною дуже важливою групою Т-лімфоцитів є цитотоксичні Т-клітини (Т-ефектори, кілери) з фенотипом $CD8^+TcR\alpha\beta$. Вони здатні розпізнавати чужорідний антиген у комплексі з власними молекулами ГКГ першого класу і знищувати його. Молекула $CD8$ на клітинній мембрані лейкоцита взаємодіє з молекулами ГКГ I класу, які розміщені на поверхні клітин, що несуть антиген. Таким чином Т-кілери здатні також розпізнавати свій антиген за умови, що він зв'язаний з ГКГ I класу на клітинах власного організму. Молекули ГКГ I присутні на всіх клітинах організму, тому для Т-ефектора антигенпрезентуючою клітиною може стати будь-яка клітина організму, на якій розмістились білки вірусів, бактерій, найпростіших, що проникли в організм. Т-ефектори після антигенної стимуляції стають зрілими Т-кілерами, які знищують клітини – мішені, що уражені цими паразитами.

Т $\gamma\delta$ -лімфоцити. Т-лімфоцити з рецептором $TcR\gamma\delta$ значною мірою відрізняються від тимоцитів з рецептором $TcR\alpha\beta$ за своїми антигенрозпізнавальними властивостями. Т $\gamma\delta$ -лімфоцити потрібні організму на бар'єрах (вони локалізуються у шкірі і слизових) для швидкого зв'язування антигенів без попередньої участі у цьому процесі антигенпрезентуючих клітин. Рецептор цього лімфоцита самостійно реагує з антигеном, не вимагаючи контакту з антигенами ГКГ. У той же час, специфічність Т $\gamma\delta$ значно менша ніж у попередніх субпопуляцій. Один і той же лімфоцит може реагувати з досить широким спектром антигенів. Ця фракція Т-лімфоцитів в основному реагує з інфекційними і харчовими антигенами. Основними активаторами Т $\gamma\delta$ -лімфоцитів є так звані білки теплового шоку, які виділяються будь-якою клітиною після її незворотного пошкодження.

Існує ще декілька різновидів Т-клітин: Т-контрсупресори – клітини, які здатні попереджувати інактивацію Т-хелперів супресорними

механізмами; Т-підсилювачі імунної відповіді і Т-клітини імунної пам'яті. Останні здатні прискорено та посилено реагувати при повторній зустрічі з гомологічними антигенами.

Популяція В-лімфоцитів – антитілоутворюючі клітини, які забезпечують гуморальний імунітет. В-клітини дещо більші розміром, ніж Т-лімфоцити, їх поверхня вкрита численними імуноглобуліновими рецепторами. Під впливом антигенів В-лімфоцити перетворюються у плазматичні клітини, здатні до продукції антитіл (імуноглобулінів). Кожна плазматична клітина виробляє лише один вид антитіл відповідно до специфіки епітопу антигену.

У кістковому мозку відбувається лімфопоез значної частини В-лімфоцитів (В-2 субпопуляції), на поверхні яких розміщуються IgD і IgM. Проте існує ще В-1 субпопуляція, на клітинах якої розміщені молекули CD5. На поверхні цих лімфоцитів відсутні IgD, але є у наявності IgM. Їх лімфопоез відрізняється від лімфопоезу загально-відомих В-2 лімфоцитів і полягає у тому, що попередник В-1 лімфоцитів ще в ембріональному періоді залишає кістковий мозок, і його нащадки у дорослих зберігаються у периферичних тканинах, в основному у черевній і плевральній порожнинах. За своєю функцією В-1 лімфоцити теж суттєво відрізняються від В-2 лімфоцитів.

В-1 лімфоцити диференціюються за межами кісткового мозку і здатні виробляти імуноглобуліни без взаємодії з Т-лімфоцитами. У більшості випадків вони продукують лише IgM. Принциповою особливістю цих імуноглобулінів є їх широка перехресна активність, і взаємодіють вони в основному з антигенами бактерій полісахаридного походження.

Активіація В-клітин відбувається у дві фази: проліферації і диференціації. В результаті проліферації збільшується кількість клітин, здатних реагувати із введеним в організм чужорідним антигеном і диференціюватись в антитілоутворюючі плазматичні клітини. Зрілі плазматичні клітини здатні синтезувати декілька тисяч молекул імуноглобулінів протягом секунди. Але така продуктивність поєднується з короткою тривалістю життя (2-3 дні).

Найбільш відомими розпізнаючими білками є антитіла або імуноглобуліни (Ig). Існує п'ять класів імуноглобулінів людини – **IgG, IgM,**

IgA, IgE, IgD. Молекули кожного класу складаються з важких і легких поліпептидних ланцюгів.

Молекули імуноглобулінів складаються з компактних тісно скручених ділянок поліпептидних ланцюгів – доменів (глобул), які мають від 100 до 120 амінокислотних залишків. Між доменами одного ланцюга і доменами двох ланцюгів, які розміщені поряд, існує взаємодія. У кожному класі імуноглобулінів розрізняють постійні ділянки – С (С – constans – постійний) і змінні V (variabile – варіабельний, змінний), які залежать від виду детермінантної групи антигену. Кожен з доменів виконує певну біологічну функцію, один зв'язує антиген, тут розміщений активний центр антитіла, другий – фіксує комплемент, третій – забезпечує фіксацію на В-лімфоцитах, макрофагах, К-клітинах.

Специфічність антитіла обумовлена відповідністю конфігурації активного центру детермінантній групі антигену, що в свою чергу пов'язано з певною послідовністю амінокислот у поліпептидних ланцюгах.

Антитілоутворення – складний біологічний процес, в якому бере участь велика кількість клітинних та гуморальних факторів імунної системи. На продукцію антитіл впливають стресори: через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему глюкокортикоїди пригнічують, а соматотропний гормон стимулює цей процес. З віком людини активність продукції антитіл знижується (Г.М. Бутенко, О.П. Трошина, 1992).

Процес антитілоутворення перебігає у три фази латентна – 1-5 діб, до появи перших антитіл; росту – через 5 та більше діб збільшується їх кількість, потім – зменшується (В.Г. Галактионов, 1986). Інтенсивність синтезу Ig у кількісному відношенні різна: IgG – 0,9-3,7, IgA – 2,7; IgM – 0,4г/добу (Л. Йегер, 1986).

Під специфічністю антитіл розуміють здатність їх реагувати з певним антигеном. Інтенсивність утворення антитіл залежить від структурних особливостей, дози та активності антигену, способу його проникнення, індивідуальних та видових особливостей організму. При зустрічі В-лімфоцитів з маркованими антигенами активується лише одна клітина, яка розмножується та утворює клон клітин, чутливих до нього (В.И. Говалло, 1977).

Функції антитіл спрямовані на ліквідацію пошкоджуючих факторів: бактерій, вірусів, отруйних речовин, дегенерованих власних клітин через зв'язування специфічних антигенів, комплементурність до них, опсонуючий вплив, фіксацію комплементу. Антитіла мають

цитофільну здатність, проникають через фізіологічні бар'єри (К. Рансбергер, С. Ной, 1994). Виділяють захисну, пошкоджуючу та засвідчуючу функцію антитіл.

IgG – основний клас захисних антитіл. Кількість їх – 70-80 % у сироватці крові. Має чотири підкласи: IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4 , з різними функціями. Шляхом аглютинації, преципітації та зв'язування комплекменту IgG нейтралізує віруси, бактерії, токсини. Має рецептори до макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів. Період його напіврозпаду 23 доби, продукується слідом за IgM при розпізнаванні антигену на поверхні макрофага. Синтез його пригнічується при зменшенні кількості антигену. IgG – єдиний імуноглобулін, який проходить через плаценту і захищає в перший час після народження дитину від збудників дифтерії, правця, коклюшу.

IgA – складають 10-20 % антитіл у сироватці крові. За будовою виділяють сироваткові та секреторні IgA . Секреторний імуноглобулін становить біля 1 % всього сироваткового IgA і складає основну частину імуноглобулінів, що виділяються на слизових оболонках. Значна кількість його міститься в слині, кишковому соці, молоці та інших секретах. Секреторний IgA має виражені бактерицидні властивості. Він у декілька разів більш активний по відношенню до грамнегативної флори, ніж IgM і в десятки разів в порівнянні із IgG .

$S IgA$ – основний захисний фактор від вірусів і існує незалежно від сироваткового. Показано, що місцева резистентність слизових від вірусних інфекцій тісно пов'язана з кількістю $S IgA$ на слизових оболонках. Є дані про те, що недостатня кількість в організмі IgA споріднена із схильністю до автоімунних захворювань. Концентрація $S IgA$ найвища у молозиві – 1 500 мг/л, вмісті тонкого кишечника – 750 мг/л, жовчі – 500 мг/л.

Імунна відповідь організму розпочинається із синтезу **IgM**, кількість яких у сироватці хворих становить 5-10 %. Вони синтезуються швидко, але імунологічна пам'ять у клітин, які їх синтезують або відсутня, або зберігається короткотривало. Період піврозпаду цього імуноглобуліну – 5 діб (Л. Йегер, 1986). Основним джерелом IgM являється селезінка. IgM знаходиться в крові і секретах, чим в основному обумовлені бактерицидні властивості цих речовин (А.Е. Вершигора, 1980). У жінок вміст IgM в сироватці значно більший, ніж у чоловіків,

тому і бактерицидні властивості сироватки крові жінок значно вищі. IgM має виражені гемолітичні властивості, що обумовлено зв'язуванням значної кількості комплекменту. Імунітет проти збудників кишечних інфекцій, в основному, пов'язаний з цим класом імуноглобулінів, але вони не проходять через плаценту.

Імуноглобуліни класу E. Ці імуноглобуліни одержали назву реактивів і відіграють основну патогенетичну роль в алергічних реакціях негайного типу. IgE синтезуються у шкірі, лімфоїдній тканині дихальних шляхів і кишечника. За своєю структурою вони дещо відрізняються від IgG . В IgE на один домен більше. Ця властивість обумовлює особливості біологічної функції IgE – здатність адсорбуватись на базофілах і тучних клітинах при допомозі цього додаткового домену. Кількість IgE у здорових людей – 0,0002 г/л. Його рівень у сироватці підвищується при бронхіальній астмі, екземі, полінозах та інш.

Імуноглобуліни класу D. Будова цього класу імуноглобулінів подібна до IgG . Проте вони не здатні фіксувати комплекмент. Порівняно більша кількість IgD перебуває в судинах, ніж за їх межами. У сироватці крові його кількість становить 0,01-0,02 г/л, проте у спинномозковій рідині концентрація сягає 5-7 мг/л, при незначних кількостях імуноглобулінів інших класів.

Рівень Ig в крові здорової людини відносно постійний: $IgG : IgA : IgM = 10 : 3 : 1$.

В основі імунної відповіді лежить взаємодія (кооперація) клітин: Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і антигенпрезентуючих клітин.

Коли антиген потрапляє в організм, його захоплюють дендритні клітини бар'єрної тканини, наприклад, клітини Лангерганса, і переносять у регіонарний лімфатичний вузол. За час такого переміщення вони частково переробляють антиген до пептидних фрагментів і зв'язують їх з своїми молекулами ГКГ II. У лімфатичному вузлі дендритні клітини подають антиген для розпізнавання Т- і В-лімфоцитам. Процес розпізнавання здійснюється за рахунок взаємодії між молекулами мембрани лімфоцита і молекулами мембрани антигенпрезентуючої клітини: рецептор Т-лімфоцита TcR реагує з антигеном; $CD4$ Т-хелпера з антигеном ГКГ II класу або $CD8$ Т-ефектора зв'язується з антигеном ГКГ I класу; має місце взаємодія і інших важливих молекул. Тільки після

цього може розпочатись проліферація Т-лімфоцитів і секреція ними проліферативних цитокінів.

Клони Т- і В-лімфоцитів, які зв'язали антиген починають взаємодіяти між собою і Т-хелпери синтезують власні фактори росту, наприклад, ІЛ-2. Щоб Т-лімфоцит почав продукувати цитокіни, які зумовлюють диференціацію В-лімфоцитів, необхідна взаємодія мембранної молекули Т-хелпера CD40L з молекулою CD40 на мембрані В-лімфоцита, який теж розпізнав цей антиген. Після цього В-лімфоцити швидко проліферують.

Лімфоцити антигенрозпізнавальних клонів після проліферації диференціюються, згідно спеціалізації набутої ще в лімфопоезі. У результаті диференціації Т-хелпери, Т-ефектори, В-лімфоцити у залежності від наявності на їх мембрані певних homing-рецепторів мігрують із лімфатичного вузла у тканини у ті місця, де перебуває антиген. Плазмоцити (диференційовані В-лімфоцити) починають секретувати у кров імуноглобуліни, які необхідні для зв'язування антигену.

Після видалення антигену з організму імунна відповідь на нього припиняється. Цьому сприяє: відсутність антигену; із активованих CD4⁺Т-лімфоцитів розвивається субпопуляція Th3, яка виділяє серед інших цитокінів велику кількість супресорного цитокіна TGFβ, який припиняє проліферацію лімфоцитів і продукцію запальних цитокінів; активовані лімфоцити гинуть за механізмом апоптозу.

Частина лімфоцитів активно захищається від апоптозу, у них припиняється продукція цитокінів, і вони здатні тривалий час циркулювати в організмі. Це – клітини імунологічної пам'яті. При повторному попаданні антигену в організм його зустрине значна кількість вже диференційованих клітин антигенспецифічного клону.

З допомогою цитокінів лімфоцити взаємодіють між собою і одночасно з клітинами інших тканин організму, які теж здатні виділяти значну кількість цих біологічно активних речовин і у свою чергу впливають на лімфоцити. Цитокіни є тим містком, який зв'язує систему імунітету із цілим організмом.

На даний час за своєю функцією цитокіни ділять на 5 груп:

1. *Цитокіни, які зумовлюють природний захист.* Вони виробляються макрофагами, кератиноцитами та іншими клітинами у

результаті безпосереднього контакту з мікроорганізмами. До них відносять: α- і β-інтерферони, ІЛ-1, ІЛ-6, хемокіни, фактор некрозу пухлин.

2. *Цитокіни, які регулюють ріст, активацію і диференціацію лімфоцитів.* (ІЛ-2, ІЛ-4, TGFβ). Їх головними продуцентами є Т-лімфоцити. Цитокіни починають синтезуватись після того, як рецептор Т-лімфоцита TcR прореагує з антигеном.

3. *Цитокіни, які активують клітини запального інфільтрату.* Найчастіше їх продукують імунні лімфоцити з метою залучення у вогнище з антигеном клітин запалення – нейтрофілів, макрофагів, еозинофілів, які повинні знищити і видалити цей антиген. У цю групу входять: γ-інтерферон, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-12, лімфотоксин. γ-інтерферон найактивніший стимулятор макрофагів, він активує ПК (природні кілери), нейтрофіли, ендотелій судин, запускає диференціацію CD4⁺Т-лімфоцитів у Th1 і CD8⁺ у Т-ефектори; у В-лімфоцитах пригнічує перемикавання синтезу імуноглобулінів на IgG1 і IgE.

4. *Цитокіни – фактори росту.* Вони стимулюють проліферацію і диференціацію клітин попередників лейкоцитів у кістковому мозку (ІЛ-3, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-11, G-CSF та інші ростові фактори).

5. *Мембраноасоційовані цитокіни* – стимулюють ангиогенез.

При реакції антиген-антитіло, як фізіологічному процесі, утворюються циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Кількість ЦІК у здорових людей в умовних одиницях: високомолекулярних – 0,035±0,015, низькомолекулярних 0,07±0,02 г білку/л.

Формування ЦІК визначається природою антигену, класом Ig, їх видом, валентністю, швидкістю утворення, афінністю, станом моноцитарно-макрофагальної системи. На їх утворення впливають вік хворого, його лікування, інфекційні ускладнення. При надмірній кількості антигенів ЦІК максимально патогенні. Низькомолекулярні імунні комплекси слабо активують комплемент, не фагоцитуються, внаслідок чого довгий час циркулюють у судинному руслі або відкладаються у тканинах.

В імунних комплексах кількість IgG коливається у межах 15-60 %, IgM – 20-70 %, IgA – 4 %. Підвищена кількість ЦІК утворюється внаслідок різноманітних порушень імунної системи, серед яких –

виснаження гуморальної відповіді у зв'язку з її довготривалістю, низькою активністю імуноглобулінів, ефекту фагоцитуючих клітин.

Наявність ЦІК не є показником патологічного процесу, проте може характеризувати його активність та перебіг аутоімунних захворювань (Д.К. Новиков, 1987).

ЦІК бувають різних розмірів – з одного антитіла і антигену та комплексу антитіл і антигену. Макрофаги швидше реагують на великі ЦІК, а дрібні можуть залишатися непоміченими, фіксуються на стінках судин, ушкоджуючи їх (К.Р. Рансбергер, С. Ной). При малих розмірах ЦІК, низькій активності антитіл та адсорбції комплементу імунні комплекси накопичуються в організмі. ЦІК сприяють проліферації ендотелію, скороченню гладких м'язів, підвищенню проникності капілярів та дегенерації тканин, викликають інтоксикацію з лихоманкою, шкірними реакціями негайного та сповільненого типів, призводять до гострих та хронічних запальних процесів, є одним із основних пошкоджуючих факторів (А.Я. Кульберг, 1986).

Серед патологічних реакцій спостерігаються “хвороби імунних комплексів” алергічного типу: васкуліти, вузликосий периартерит, злипливий перикардит (Л. Йегер, 1986). Патологічні процеси виникають при недостатньому фагоцитозі.

ЦІК можна розщеплювати за допомогою ензимів. Препарат вобензим використовується при імунокомплексних запальних процесах (К. Рансбергер, С. Ной, 1994).

Неспецифічна реакція захисту організму (резистентність) обумовлюється механічними та фізичними факторами (шкіра, слизові оболонки, видільними актами), гуморальними (комплемент, лізоцим, лейкоїни, інтерферон, пропердин) та комплексом клітин – фагоцити (гранулоцити крові, МФ у тканинах), моноцити, тромбоцити та ін.

Макрофаги (А-клітини), за класифікацією ВООЗ (1972), об'єднані у мононуклеарно-фагоцитарну систему – МФС (А.Е. Вершигора, 1980).

Велике значення у неспецифічному захисті організму відіграє явище фагоцитозу, яке вперше було відкрито видатним вітчизняним вченим І.І. Мечниковим. Захоплення і перетравлювання бактерій здійснюється двома типами клітин – мікро- і макрофагами. До мікрофагів відносять поліморфноядерні нейтрофіли. Вони належать до так званих “професіональних фагоцитів”. Поліморфноядерні лейкоцити – це

нетривало існуюча популяція клітин, яка першою з'являється у вогнищі запалення. У результаті стимуляції через дихальний вибух накопичується велика кількість метаболітів і гідролітичних продуктів, спрямованих на знищення бактерій як в клітинах, так і поза їх межами. У певних умовах можливе пошкодження оточуючих тканин похідними кисню. Гранулоцити виробляють більше 10 ферментів (кислі протеїнази, мієлопероксидазу, лактоферин, лужну фосфатазу, лізоцим тощо) достатніх для деградації більшості ліпідів, полісахаридів і білків чутливих бактерій. Нейтрофіли продукують основні метаболіти арахідонової кислоти (лейкотриєни, простагландини), але менш активні, ніж моноцити.

Макрофаги утворюють моноцитарно-фагоцитарну систему фагоцитів. Ця система розміщена всюди: у сполучній тканині, навколо базальних мембран кровоносних судин, у легенях (альвеолярні макрофаги), в печінці (клітини Купфера) тощо. Макрофаги здатні до міграції і цілеспрямованого хемотаксису. Вони мають на поверхневій мембрані рецептори для антитіл, комплементу, елімінують антигени та ЦІК із тканин, беруть участь в елімінації пошкоджених клітин. Макрофаги проявляють високу фагоцитарну активність Багаторівневий механізм фагоцитозу розпочинається з хемотаксису та розпізнавання сторонніх частинок (клітин) шляхом опсонування (механізм фіксації з безпосереднім поглинанням та внутрішньоклітинним розщепленням).

Фагоцити виконують основну роль в ефекторній фазі імунітету. Більша частина фагоцитованого матеріалу катаболізується протягом декількох годин. З віком людини знижується поглинальна функція макрофагів (А.Е. Вершигора, 1980).

Знищення чужорідних клітин здійснюється за двома механізмами – кисень залежним і кисень незалежним. При кисень залежному механізмі утворюються біологічноактивні речовини, які згубно діють на фагоцитований субстрат: надпероксидний аніон, пероксид водню, гідроксильні радикали тощо. При кисень-незалежному механізмі створюються оптимальні умови для функціонування катіонних білків, які руйнують бактерійну мембрану. Певне значення тут мають лізоцим, лактоферин, низьке значення рН.

Мононуклеарні фагоцити (моноцити і тканинні макрофаги) є не тільки клітинами першої лінії захисту, а, по суті, клітинами – фабриками

для забезпечення організму біологічно активними речовинами. Вони беруть участь у синтезі всіх компонентів комплементу, біоактивних ліпідів – речовин циклооксигеназного і ліпооксигеназного шляхів. Макрофаги є активними продуцентами протеолітичних ферментів, ліпази, лізосомальної гідролази, дезамінази, лізоциму. Значний внесок макрофаги вносять у постачання білків екстрацелюльозного матриксу і адгезійних клітинних молекул: фібронектину, тромбоспондану, протеогліканів. Вони синтезують білки, які здатні зв'язувати метали (трансферин, ізоферитин), вітаміни (транскобаламін), ліпіди, фактори росту тощо. Макрофаги беруть участь у процесах коагуляції, продукуючи фактори V, VII, IX, X, а також протромбіназу, інгібітори плазміну; синтезують стероїдні гормони, продукти пуринових і піримідинових основ. Однак особливого значення набувають і продукти їх синтезу, що мають властивості гормонів. До таких гормональних пептидів відносять еритропоетин, бомбезин, соматотропін, ендорфін, фібробласт активуючі фактори, АКТГ, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8), інтерферони, фактор некрозу пухлин та інше. Якраз ці продукти макрофагів є найбільш важливими комунікаційними й медіаторними молекулами в запальних та імунних реакціях (А.Я. Маянский, Д.Н. Маянский, 1989).

Р.М. Хаїтов, Б.В. Пінегін (1996) вважають що у системі імунітету центральна роль належить фагоцитозу. Фагоцитарні клітини ведуть боротьбу з позаклітинною інфекцією та внутрішньоклітинними паразитами. У першому випадку основна роль належить нейтрофілам і опсонінам (імуноглобулінам та комплементу); у другому – Т-лімфоцитам та макрофагам, коли прискорювачем фагоцитарного процесу виступають цитокіни, які синтезуються Т-клітинами та макрофагами.

Нейтрофілоцити мають декілька видів активності: антибактерійна, антитоксична, пірогенна. У виникненні останньої велика роль належить катіонним білкам (В.Е. Пигаревский, 1978).

Катіонні білки мають високу антибактерійну активність, беруть участь у формуванні протиінфекційної неспецифічної резистентності організму, проявляють сильну бактерицидну дію. Недостатність лізосомних бактерицидних нейтрофільних гранулоцитів різко знижує неспецифічну резистентність організму. Нейтрофіли втрачають здатність до фагоцитозу.

Одночасно з фагоцитозом спрацьовує інша потужна система захисту – система комплементу. Комплемент – це складний комплекс білків (близько 20), які формують каскадну ферментну систему. Компоненти комплементу позначаються літерою С із зазначенням порядкового номера (С1, С2, С3...С9). У нормі у сироватці крові знаходяться найважливіші компоненти комплементу в неактивному стані. Одночасно там присутні і фракції, що здатні пригнічувати певні активовані компоненти цієї системи.

Суттю каскадної активації системи комплементу є те, що кожен із перших п'яти компонентів у результаті активації перетворюється на фермент, який розщеплює наступний компонент і надає йому властивостей ферменту.

Продукують компоненти комплементу макрофаги, клітини кісткового мозку, лімфатичних вузлів, печінки та ін.

Розрізняють два основних шляхи активації системи комплементу: класичний і альтернативний. Класичний шлях активації здійснюється при умові утворення в організмі комплексу антиген-антитіло. У цьому випадку до комплексу приєднується С1 фракція комплементу, яка активує С4 і С2, утворюючи при цьому конвертазу класичного шляху. Конвертаза класичного шляху активує С3 компонент, продукти якого впливають на С5, згодом послідовно активуються С6, С7, С8. С9 компонент полімеризується у мембрані клітини, спричиняючи утворення дефектів, внаслідок чого клітина руйнується.

Альтернативний шлях активації філогенетично більш древній. Він має місце в той час, коли в організмі ще не синтезувались антитіла. У цьому випадку процес знищення чужорідних клітин розпочинається з фіксації на поверхні ліпідополісахаридних комплексів бактерійних оболонок конвертази альтернативного шляху, яка у присутності білка пропердину і іонів магнію здатна розщепити С3 компонент. А далі процес розвивається аналогічним чином, як і у попередньому випадку.

Але система комплементу, крім функції лізису клітин має цілий ряд інших важливих біологічних функцій. Умовно їх можна поділити на три групи.

Перша група – реакції адгезії. Клітини, які фагоцитують, мають рецептори до С3, що полегшує прилипання (адгезію) мікробів, на поверхні яких знаходиться С3.

Друга група – утворення біологічно активних субстанцій. В процесі активації комплексу від молекул попередників (C3 і C5) відщеплюються невеликі пептиди C3a і C5a. Вони безпосередньо впливають на фагоцити, викликаючи різку активацію дихання, що приводить до продукції метаболітів кисню. Крім того, вони являються “анафілатоксинами” і можуть викликати виділення медіаторів із тучних клітин і базофілів.

Особливе значення мають хемотаксичні властивості цих молекул і їх вплив на кровоносні судини. В свою чергу C5a є сильним хемотаксичним фактором для нейтрофілів і здатний ефективно впливати на клітини ендотелію капілярів, викликаючи розширення судин і підвищення їх проникливості. Цей ефект підтримується тривалий час лейкотріеном В, який виділяють тучні клітини і активовані нейтрофіли.

Третя група – пошкодження мембран. Як вже зазначалось, мембраноатакуючий комплекс С9 вбудовується в мембрану чужорідної клітини і обумовлює її лізис. В той же час система комплексу малоефективна для лізису мембран власних клітин.

Існує велика група захворювань спадкової або набутої природи, загальною ознакою яких є дефект гуморальної або клітинної ланки імунітету, що одержало назву імунодефіцитних станів. Розрізняють первинні імунодефіцити (вроджені) і вторинні (набуті). Спадкові або первинні імунодефіцитні стани обумовлені мутаціями генів імунної відповіді. Відомі гени Ig, які зв’язані з локусом гістосумісності і кодують утворення антигенних рецепторів Т-лімфоцитів. Інша група генів кодує імуноглобулінові рецептори і антигенну структуру В-лімфоцитів. Встановлено, що синтез важких і легких ланцюгів імуноглобулінів кодується різними структурними генами. Ще один тип генетичного контролю реалізується через анатомічний і функціональний розвиток органів імунітету. Все це обумовлює різноманітність генних мутацій, наслідком яких може бути імунний дефіцит в його широких проявах і різні типи успадкування.

Імунодефіцитні стани, які спричинені мутаціями, проявляються у вигляді дефектів процесів дозрівання, диференціації та функції Т- і В-клітин, а також синтезу певних класів імуноглобулінів.

Вроджена вада імунної системи може бути обумовлена генетичним блоком на різних рівнях перетворення стовбурових клітин у Т- і

В-лімфоцитів або на наступних етапах їх диференціації. Також відомі спадкові дефекти взаємодії клітин в імунній відповіді.

При блоці перетворення стовбурової клітини в тимоцит випадає функція всієї Т-системи, в тому числі її взаємодія з В-системою клітин. Нездатність тимоциту перетворитись у Т-лімфоцит обумовлює зниження ГСТ.

Відхилення в процесах подальшого розвитку різних популяцій Т-лімфоцитів проявляються функціональною недостатністю Т-хелперів, супресорів і ефекторів.

Генні мутації можуть проявитись і на різних етапах розвитку В-лімфоцитів: дозрівання стовбурових клітин, формування В-лімфоцитів, розвитку окремих їх субпопуляцій, синтезу окремих класів імуноглобулінів.

Вроджені, первинні імунодефіцити поділяються на: імунодефіцити В-системи імунітету, імунодефіцити Т-системи імунітету, комбіновані імунодефіцити, вади системи фагоцитозу, вади системи комплексу.

Вторинні імунодефіцити є постійними супутниками інвазій, вірусних і бактерійних інфекцій, будь-якого хронічного процесу, голодування, тривалого прийому гормонів, антибіотиків, втрати білків нирками і іншими шляхами, операцій, які продовжуються більше двох годин, окремо наркозу і багатьох інших негативних для організму ситуацій.

На основі дефектів імунітету виникає хронізація основного процесу, зростає важкість хвороби, що може привести до інвалідності, летального кінця, розвитку дистрофічних і виразкових процесів у різноманітних органах, підвищенню ризику виникнення злоякісних пухлин (Л. Йегер, 1986). Хронічні запальні процеси різної локалізації розглядаються як наслідок вторинного імунодефіциту (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, 1999).

Алергологія – гілка імунології, а алергія, як писав Є.С. Брусиловський (1977), багатоліца та загадкова хвороба, яка виникає внаслідок аномалії захисних механізмів. Алергічні захворювання індукуються як ендогенними, так і екзогенними алергенами при підвищеній імунологічній реактивності. Для алергії характерна підвищена чутливість до сторонніх речовин, що сприяє звільненню від них організму. У таких хворих виникає дисфункція системи імунітету.

Виділяють чотири типи алергічних реакцій:

1. Анафілактичні та atopічні, яка супроводжується фіксацією на поверхні тучних клітин і базофілів комплексу антиген-антитіло (IgE), що викликає виділення значної кількості медіаторів (гістаміну, серотоніну, повільно реагуючої субстанції анафілаксії, базофільного калікриїну тощо) і зумовлює патологічні зміни у тканинах.

2. Цитотоксичні та цитологічні, коли до комплексу антиген-антитіло приєднується комплемент і активується за класичним шляхом, спричиняючи лізис клітин. Такий тип реакцій найчастіше спостерігається при переливанні групонесумісної крові від донора до реципієнта, при реуз конфлікті, медикаментозній алергії, автоімунній патології.

3. Гістотоксичні (імунокомплексні) реакції – зумовлені надлишком антигену в організмі, що має місце при хронічних інфекційних процесах, при введенні антитоксичних лікувальних сироваток (як ускладнення), при автоімунній патології, при тривалому контакті з алергеном. При цьому у судинах виникають комплекси антиген-антитіло (IgG, IgM), до яких приєднується комплемент, виділяючи анафілатоксини, які викликають дегрануляцію тучних клітин з виділенням медіаторів. Останні впливають безпосередньо на органи і тканини організму, викликаючи їх ушкодження.

4. Реакції туберкулінового, клітинного типу. У розвитку реакцій 4-го типу вирішальне значення мають Т лімфоцити-ефектори гіперчутливості сповільненого типу. При їх контакті з алергеном відбувається їх активація з виділенням значної кількості лімфокінів, які мобілізують у вогнище макрофаги, лімфоцити, які виділяючи різноманітні цитокіни повинні знищити, утилізувати антиген на місці. Реакції клітинного типу займають основне місце в патогенетичних процесах деяких хронічних інфекційних захворювань, трансплантаційному імунітеті, автоімунних процесах тощо.

Автоімунні захворювання виникають у результаті порушення імунологічного гомеостазу. У результаті мутацій та генетичних змін автореактивний (заборонений) клон лімфоцитів діє проти хазяїна.

Автоантигени – це речовини власних нормальних тканин, які запропоновано називати автосенсибілізуючими “ендоантигенами”. Виділяють дві групи автоантигенів: природні (первинні) та набуті (вторинні), які надходять у судинне русло з патологічно змінених тканин.

За даними комітету експертів ВООЗ (1968), автоімунні антитіла знаходять при багатьох захворюваннях. У розвитку автоімунних процесів основна роль належить реакціям клітинного імунітету.

Автоалергічні реакції патогенетично відносяться до реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Причиною автоімунних станів можуть бути порушення диференціювання Т-клітин, функціональна недостатність Т-супресорів та підвищена – хелперів, збільшення кількості ЦІК, нерозпізнавання “свого” та “чужого”, вади імунологічної сітки “ідіотип-антиідіотип”, зміни структури та функції комплементу, генетичні дефекти. Автоантитіла часто мають цитотоксичну дію на клітини різних тканин (Д.К. Новиков, 1987).

Автоімунні реакції можуть бути пов’язані з наявністю перехресних антигенів людини та мікроорганізмів. Але загальні антигени є у всіх людей, а автоалергічні захворювання зустрічаються рідко (Д.К. Новиков, 1989).

У той же час, висловлюється сумнів, що природа у процесі еволюції могла закріпити здатність сприяти руйнуванню організму автоімунними процесами. Виявлено, що автоантитіла визначаються у сироватці крові до різних органів та тканин у здорових людей (М.И. Китаєв, В.А. Морозова, 1970).

Згідно з наведеними вище даними з фундаментальної імунології про реактивність організму у здорових та хворих людей можна судити на підставі комплексного вивчення ланок імунної системи: показників клітинного та гуморального імунітету, імуноглобулінів основних класів, імунних комплексів, неспецифічного захисту – фагоцитозу та адгезивної активності нейтрофілів, катіонних білків, поліморфноядерних лейкоцитів та ін.

Т- та В-клітини здатні утворювати розетки (спонтанне розеткоутворення): у центрі знаходиться лімфоцит, а навколо – 3-5 гетерологічних еритроцитів, на підставі чого їх можна диференціювати. До 85 % Т-лімфоцитів людини спонтанно утворюють розетки з еритроцитами барана (Е-РУЛ), а В-лімфоцити можуть утворювати розетки з еритроцитами миші (М-РУЛ). Для виявлення субпопуляцій Т-лімфоцитів з хелперною активністю при реакції розеткоутворення до лейкоцитарної суміші з еритроцитами барана додається теофілін (теофілін-резистентні – $E_{\text{тфр}}$ -РУЛ). Решта клітин вважається теофілін-чутливими ($E_{\text{тфч}}$ -РУЛ).

Розетки утворюють клітини всіх популяцій лімфоцитів: нейтрофіли (Е-РУН), еозинофіли, базофіли, моноцити. В даний час кількість Т- і В-лімфоцитів визначається з допомогою флуоресцюючих моноклонових антитіл проти CD_4^+ і CD_8^+ антигенів.

Адгезивна функція фагоцитів визначається за показниками Е-РУН з навантажувальними тестами і без них. Досліджується рівень катіонних білків (КБ) та поліморфних лейкоцитів у периферійній крові (ПЯЛ).

Для оцінки імунологічного статусу запропоновані показники 1-го рівня: загальна кількість лейкоцитів та лімфоцитів, показники фагоцитозу, відсоток Т-лімфоцитів (Е-РУЛ), В-лімфоцитів (М-РУЛ), концентрація імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA,) та тести 2-го рівня: Т-хелпери (Е_{тфр.}-РУЛ), Т-супресори (Е_{тфч.}-РУЛ), нульові клітини (Р.В. Петров, А.А. Михайленко, 1990).

Першоступеневе практичне значення в імунології має співвідношення різних популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин (К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, 1990). Широко використовуються: імунорегуляторний індекс (ІРІ), індекс напруги (ІН), коефіцієнт супресії (КС), співвідношення Т:В лімфоцитів. Ці показники вивчалися більшістю дослідників у різноманітних хворих з запальними та деструктивними процесами.

Майже всі захворювання сьогодні супроводжуються імунодефіцитом. Але немає чіткої градації у їх діагностиці, що утруднює призначення імуномодуляторів різноспрямованої дії: імуностимуляторів, імунодепресантів. Кількість імуномодуляторів на сьогодні перевищує 200 препаратів, які складають декілька груп:

- синтетичні (левамізол, метилурацил, неогемодез, полінуклеоти та ін.);
- ендогенного походження (гормони – глюкокортикоїди; екстракти тимусу – тимозин, тималін; кістковомозкові стимулятори – В-активін та ін.);
- препарати, виділені з дріжджів та бактерій (нуклеїнат натрію, зимозан, полісахариди, РНК та ін.).

Поширення у клінічній практиці набули левамізол, метилурацил, нуклеїнат натрію, препарати тимусу (В.Г. Передерий с соавт., 1995).

Виділяють неспецифічну та специфічну імунотерапію, або екстраімунну та власне імунну (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, 1996). Частіше

використовують препарати, дія яких спрямована на перебіг захворювання шляхом покращання загального стану організму, підвищення його неспецифічної резистентності: вітаміни, адаптогени, мікроелементи, дезінтоксикаційні засоби, активатори обмінних процесів у тканинах (Г.М. Бутенко, 1997).

Головним критерієм при дачі імуномодуляторів є клінічна картина хронічних запальних процесів, які розглядаються як ознака вторинного імунодефіциту внаслідок пошкодження одного або декількох компонентів імунної системи (Р.И. Хаитов, Б.В. Пинегин, 1999).

Завдання імунотерапії полягають у підвищенні (імуностимуляція) зниженої реактивності організму або пригніченні (імуносупресія) її при гіперреакціях хелперів чи супресорів, та заміщенні факторів, яких недостатньо.

Імунотерапія при первинних імунодефіцитах спрямована на поповнення та заміщення компонентів, яких не вистачає (імуноглобулінів, лімфокінів), чи введення імунологічних субстанцій (тимозин), трансплантацію кісткового мозку, тимусу, печінки ембріона. При вторинних імунодефіцитах використовується неспецифічна стимуляція: вакцина БЦЖ, індометацин, левамізол (декаріс) – синтетична низкомолекулярна сполука плазми, тимозину, який сприяє відновленню активності імунокомпетентних клітин. Побічні дії левамізолу: нейтропенія, гарячка, шкірна еритема, головний біль, які проходять після відміни препарату. При недостатності антитілоутворення призначають імуноглобуліни, плазму.

Імунну відповідь підсилюють гепарин, тимідин, кальципарин, поліаніони, полікатиони; гальмують – гідроконтизон, саліцилат натрію, циклофосфамід. Практично всі медикаментозні препарати, так чи інакше, діють на імунну систему людини.

Проведений аналіз сучасних поглядів на реактивність організму дає можливість стверджувати, що перебіг всіх патологічних процесів залежить, в основному, від порушення її компонентів (специфічного та неспецифічного захисту), своєчасна корекція яких сприяє одужанню. У повній мірі такий підхід відноситься до серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда.

Важливий також той факт, що при вивченні захисної здатності організму необхідна комплексна характеристика імунної реактивності.

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Прояви ішемічної хвороби серця пов'язані з порушенням гемодинаміки у вінцевих артеріях, частіше внаслідок атеросклеротичних пошкоджень їх, чи агрегації формених елементів крові з утворенням тромбів.

Шляхом селективної коронарографії виявлено атеросклероз у 97 % хворих на типову стенокардію та у 60-90 % випадків при спазмі судин. Лише у 10-15 % хворих не було змін в артеріях (Л.И. Ольбинская, П.Ф. Литвицкий, 1983). Атеросклероз вінцевих артерій спостерігали у 95 % померлих від інфаркту міокарда (М.Я. Руда, А.П. Зыско, 1981).

Звуження просвіту епікардіальних артерій атеросклеротичними бляшками було більше ніж у 75 %, а у померлих від інфаркту міокарда у віці після 40 років просвіт коронарних судин звужується до 50 %, у старших 70 років – до 92 %.

Можливість розвитку ішемічної хвороби серця висока у людей, у яких концентрація загального холестерину в крові висока – 6,2 ммоль/л (помірна – 5,7-6,2, низька – менше 5,7 ммоль/л). У молодому віці спостерігали інфаркт міокарда при кількості загального холестерину $5,2 \pm 0,1$ ммоль/л (Р.Я. Дутка, Р.Г. Кушнір, 1998). При рівні холестерину у сироватці крові 2,25 г/л розвивається ІХС у 13 %, 2,60 г/л – більше 30 %. У молодих (29-44 років) хворих на інфаркт міокарда вміст холестерину у сироватці крові підвищується до $235,35 \pm 8,1$ - $254,17 \pm 4,5$ мг % і не змінюється у динаміці.

У хворих на стенокардію у гострому періоді підвищується у плазмі крові вміст тромбоцитарних факторів, зокрема β -тромбоглобуліну, агрегаційно-адгезивна та прокоагуляційна активність еритроцитів, знижується їх фібринолітична здатність. Вважають, що у 85-90 % хворих основною причиною інфаркту міокарда є коронаротромбоз. Некроз ділянки міокарда може виникнути при накопиченні в ньому катехоламінів, порушенні електролітичного балансу та реакції автоантигену з антитілом, частіше при повторних інфарктах (Н. Cameron, N. Ardlie, 1982).

Установлено більше 100 факторів ризику інфаркту міокарда у хворих ІХС. На першому місці стоїть гіперхолестеринемія.

Важливим фактором ризику ІМ при ІХС є артеріальна гіпертонія. Гіпертонію та атеросклероз розглядають як одне захворювання. Але нерідко ці захворювання перебігають самостійно, в їх поширенні немає паралелізму. За критеріями ВООЗ ризикованим є артеріальний тиск 160/95 мм рт. ст. та вище.

При інфаркті міокарда найбільше змінюється капілярна сітка, в якій спостерігається поширений спазм судин. Гіпертонічну хворобу діагностували у 16 % хворих на ІМ, серед яких було 51,7 % жінок та 34,4 % чоловіків. У цих хворих часто був цукровий діабет, ожиріння, гіперліпідемія (Д. Надь із співавт., 1991).

У хворих на стенокардію напруги артеріальна гіпертонія утричі збільшує можливість виникнення інфаркту міокарда.

Гіперстенічний склад тіла частіше асоціюється з артеріальною гіпертонією, гіперхолестеринемією та більш тяжким перебігом ІХС. При гіпертонічній хворобі збільшується концентрація Ig, органонеспецифічних автоантитіл широкого спектра. Останнє можна віднести до факторів ризику серцево-судинних катастроф (Е.Л. Насонов, 1986).

Несприятливий для розвитку ІМ підвищений вміст цукру в харчовому раціоні при зниженій толерантності до глюкози та порушенні ліпідного обміну.

Цукровий діабет розглядається як захворювання, що сприяє розвитку ІХС у жінок. Коронарна недостатність виявлена у 50 % хворих на цукровий діабет. Ризик ІМ був підвищений у 85 % жінок, хворих на цукровий діабет, з ожирінням, у яких у 80 % виявлена гіперліпідемія та у 50 % – гіпертонія.

Ризиковані психічне перевантаження, інтенсивний психічний стрес, раптова психічна травма, порушення нервової регуляції. Реакція організму на від'ємні стресові подразники індивідуальна. У холериків (тип А) високий рівень катехоламінів у крові, підвищена активність симпатичної вегетативної нервової системи сприяють ІМ удвічі частіше, ніж у сангвініків (тип В).

Стрес супроводжується збільшенням у крові жирів та вуглеводів, які сенсibiliзують міокард до його дії.

Значне фізичне напруження є провокуючим фактором, який може викликати ІМ, у зв'язку з підвищенням у крові вмісту кортикостероїдів.

Нікотин стимулює симпатико-адреналову систему, підвищує рівень катехоламінів, які збільшують адгезивність тромбоцитів, сприяють утворенню пластичних тромбів, збільшують потребу міокарда в кисні.

У молодому віці атеросклероз був причиною ІМ у 83 % хворих, облітеруючий тромбангіт – у 3,3 %, вузликочий периартеріт – у 3,3 %, функціональні розлади кровообігу – у 10,9 % (Л.Т. Малая, В.И. Волков, 1980).

Частіше спостерігаються комбіновані фактори ризику: гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертонія, надмірна вага тіла. Комбіновані фактори ризику у віці 50-60 років відмічені у 93 % хворих. Проведені дослідження на здорових чоловіках середнього віку. Не мали жодного фактора ризику 18 % обстежених, один – 44 %, два – 30 %, три – 8 %. На протязі 10 років небезпека смерті від ІМ підвищується у 2 рази при одному факторі ризику, у 3 рази – при двох, у 6 раз – при трьох (F. Stamler, 1994).

Вважають, що у людей з групами крові А, В, АВ більша небезпека розвитку ІХС (И. Выдински с соавт., 1986).

Можуть викликати типову клініку коронарної недостатності артеріовенозні, чи артеріо-камерні фістули, травми грудної клітки, вживання контрацептивних препаратів, які сприяють тромбоемболіям; хвороба Марфана (прогресуюча м'язова дистрофія), хвороба Такаюса (фіброеластоз судин); системні захворювання (сифіліс, колагенова хвороба, вузликочий периартеріт, тромбангіт, геморагічний васкуліт, септичний ендокардит, ревматичний васкуліт, склеродермія, Абрамова-Фідлера міокардит). Артеріт коронарних артерій при вузликочовому періартеріті може асоціюватись з несподіваним летальним наслідком.

До інших етіопатогенетичних факторів, які приводять до ІМ, відносять запалення вінцевих артерій (согопатіс), інфекційні, грипозні, ревматичні процеси, анафілаксію та ін. (Эд. Щеклик, А. Щеклик, 1980).

Склероз судин внаслідок коронариїту, ендокардиту зустрічається більше, ніж у 8 % хворих.

У дітей інфаркт міокарду, як правило, емболічний, частіше при септичному ендокардиті, або у наслідок запальних процесів вінцевих артерій у хворих на ревматизм, коронариїт, панкардит, інфекційний коронариїт, сепсис. Ішемічні пошкодження міокарда у дітей раннього

та середнього віку обумовлені нерідко вродженими аномаліями коронарних артерій.

Перебіг захворювань, які сприяють виникненню ІХС та ІМ, як підкреслено раніше, залежить від реактивності організму.

Висловлюється твердження, що ІХС відноситься до захворювань, в основі яких лежить взаємодія генотипу та оточення, особливо у молодому віці при наявності таких факторів ризику, як паління, ожиріння, малорухомість. Генетичний компонент у розвитку ІХС складає у 50-60 %. Але дані генетичних маркерів, антигену системи HLA однієї популяції (росіян), не можна переносити на інші популяції (грузин та ін.), вони розрізняються.

Отримані результати досліджень сприяють виявленню схильності до ІХС у різних популяцій, відкривають можливості до ідентифікації відповідних генів.

Роль генетичних факторів у розвитку атеросклерозу безперечна. Підвищена частота антигенів HLA може бути критерієм “запрограмованого” ризику розвитку атеросклерозу генетичного генезу. Дослідження сімей хворих на ІХС підтверджують, що серед родичів першого ступеня споріднення захворювання розвивається у 2 рази частіше, ніж у популяції (М.Г. Гуния, 1983).

Ряд авторів пов'язують спадковість інфаркту міокарду з ідентичною будовою вінцевих артерій, їх інтими у родичів, складом тіла, особливостями жирового обміну, харчуванням, умовами життя, схильністю до шкідливих звичок та ін.

Необхідно враховувати не лише традиційні фактори ризику ІХС, а також соціально-економічні характеристики окремих груп населення: освіту, професію, доход, що впливає на спосіб життя, шкідливі звички, метеорологічні фактори.

Віруси імунodefіциту людини (ВІЛ) пошкоджують клітини імунної системи, у першу чергу, Т-лімфоцити, що призводить до її патології, тяжких інфекційних захворювань, злоякісних новоутворень. Пошкоджується серцево-судинна система. Зниження кількості Т-лімфоцитів до 100 на 1мкл розглядається як фактор ризику пошкодження міокарда при СНІД. При автопсіях пошкодження некроз міокарда спостерігається у 25-40 % померлих.

Наявність пошкоджень серця та судин на фоні ВІЛ-інфекції дає унікальну можливість для розшифрування патогенетичних механізмів ряду захворювань серцево-судинної системи, опрацювання нових підходів до їх діагностики та лікування (Е.Я. Насонов с соавт., 1992).

Таким чином, до некрозу ділянки серцевого м'яза може привести зменшення коронарного кровопостачання внаслідок ішемічної гіпоксії, спазму вінцевих артерій, їх тромбозу; різке збільшення скоротливої функції міокарда у зв'язку з фізичним навантаженням, емоційним перенапруженням, реактивним впливом. Тобто, для виникнення ІМ лише атеросклерозу недостатньо.

Наочно поліетіологічність коронарної патології виявляється у хворих молодого віку, у яких більший нахил до запальних, інфекційно-алергічних, септичних та емболічних процесів, які зв'язані зі станом захисної здатності організму.

Виявлена відмінність В-ліпопротеїдів у здорових людей та з ІХС, знайдені АТ до них та до моноцитів у хворих АС. Аналогічні зміни визначені при ІМ, частіше у хворих з синдромом Дреслера. При АС встановлено зниження кількості Т-супресорів, що активізує імунні реакції. З прогресуванням захворювання збільшується вміст ІgG та ІgM, в судинній стінці знаходять ЦІК. Холестерин забруднює судини. Голкоподібні кристали проникають у стінку судин, яка втрачає еластичність, змінює структуру, у зв'язку з чим імунокомпетентна система сприймає їх за чужі клітини (антигени), розвивається автоімунний процес запального типу, що призводить до атеросклерозу. Накопичення у крові В-ліпопротеїдів спостерігається з багатьох причин: генетичних, аліментарних, гормональних, вікових, емоційних та ін. Ліпопротеїди низької та дуже низької щільності мають антигенні властивості, до них утворюються специфічні (автоімунні) антитіла, ЦІК. Антитіла фіксуються на судинній стінці, як цитопатогенетичний фактор і пошкоджують її, а ЦІК проникають в артеріальну стінку, що супроводиться прогресуванням атеросклерозу.

Хронічні інфекційні процеси супроводжуються запальними змінами в ендотелії та розвитком атеросклерозу (В.З. Нетяженко, О.М. Поленова, 1997).

У ранніх стадіях атеросклерозу розпушується інтима, де фіксуються холестеринові бляшки, В-ліпопротеїди, можливо, ЦІК. З останніми

накопичуються клітини, фагоцитуючі ліпіди. Комплекс імуно-метаболічних порушень в ендотеліальному шарі артерій є основою, на якій розвиваються процеси, які приводять до маніфестації атеросклерозу, ІХС, ІМ та ін. (С.Г. Осипов, 1989, И.Н. Сахарчук с соавт., 1998).

Гетероімунізація при гіперхолестеринемії супроводиться вогнищевим пошкодженням ендотелію великих артерій та прогресивним атеросклерозом. В експерименті та у людини при прогресуванні атеросклерозу артерій спостерігається вогнищева інфільтрація їх як ліпопротеїдами, так і Іg та збільшується вміст у плазмі крові атерогенних ліпопротеїдів та ІgG, відповідних ЦІК. Автоімунний комплекс (ліпопротеїд та ІgG) лежить в основі автоантигенності та автоімунної теорії патогенезу атеросклерозу (В.И. Иоффе, 1973). Автосенсибілізація при ішемічній хворобі серця розвивається внаслідок порушення Т-клітинної ланки імунної системи. Поява антитіл до певних ліпопротеїдів та проникнення їх у судинну стінку призводять до антигензалежної активації В-системи у зв'язку з порушенням імунорегулюючої здатності Т-лімфоцитів.

Порушення імунологічного гомеостазу виникає перманентно на різних стадіях атеросклерозу: накопичення у крові атерогенних ліпопротеїдів з утворенням до них автоантитіл, формування ЦІК з фіксацією їх до судинної стінки. Комплексні антигени індукують антитіла та сенсibiliзовані клітини лімфоїдного ряду, які можуть надавати імунопатологічного впливу, що приводить до розвитку атеросклеротичного процесу.

Концепція автоімунного процесу, як однієї з причин пошкодження судин, базується на порушенні рівноваги нормальної імунологічної реакції організму.

Автоімунну теорію атеросклерозу розділяють численні дослідники. Атерогенезу сприяє дисфункція імунної системи, пошкодження клітин ендотелію вірусами, ЦІК, в складі яких АГ-ліпопротеїди. Вважають, що розвиток атеросклерозу знаходиться у прямій залежності від вродженого або набутого імунодефіциту (И.И. Сахарчук с соавт., 1998), та розглядають його як хронічний імунозапальний процес, гіперчутливу реакцію сповільненого типу.

Імунні фактори можуть самостійно викликати інфаркт міокарду або сприяти його розвитку (К.Д. Бабов, 1995).

Розглядається можливість розвитку нейрогенного (стресового) атеросклерозу. Адренергічний компонент стресової реакції призводить до стійкого спазму гладких м'язів вінцевих артерій та ішемічних пошкоджень, що підтверджено в експерименті. Крім того, стрес знижує резистентність серця до гіпоксії та ішемії.

Участь імунних механізмів у враженні серця при стрептококовій інфекції може носити аутоімунний характер тому, що збудник має антигенну спільність з тканинами м'язів міокарда.

При ревматизмі розвиваються склеротичні процеси у стінках судин серця внаслідок дезорганізації сполучної тканини, особливо у судинах, які кровопостачають функціонально найбільш активні відділи міокарда. У стінках цих судин спостерігається підвищена активність ліполітичних ферментів.

Екзогенні та аутоалергічні реакції негайного та сповільненого типів, які індукуються інфекційними алергенами, можуть бути основною причиною пошкодження міокарда, зокрема, ревматичний міокардит, як гіперергічна реакція на хронічну стрептококову інфекцію. Неревматичні процеси у міокарді бувають частіше інфекційними (бактеріальні, вірусні) з алергічною реакцією, власне інфекційними і первинно алергічними без наявності інфекції. Частіше міокардити виникають під дією неінфекційних алергенів (вакцин, сироваток, лікувальних препаратів та ін.), супроводяться різкими болями, викликаними коронарозвужуючим ефектом.

Висловлюється думка, що імунологічне вивчення серцево-судинної патології розширює уявлення про патогенез ІМ (Н.А. Гватуа, С.Г. Вайсман, 1973).

Виявлено цитотоксичний ефект введених протисерцевих антитіл. При дії цитотоксичної тканини зміненого серцевого м'яза, отриманого при імунізації тварин, виникають на ЕКГ зміни, характерні для ІМ. Автор вважає, що отримана модель нейрогенно-аутоалергічного ІМ.

Для виникнення атеросклерозу має значення артеріальна гіпертонія. Очевидно, при ній виникає порушення цілості стінки судин, де відкладаються ліпіди.

Неускладнене загоєння інфаркту міокарда полягає у формуванні повноцінного рубця на місці некрозу як наслідку асептичного запалення. Темпи організації інфаркту міокарда на різних ділянках його

можуть відрізнитися, що обумовлено особливостями прилеглих тканин: епі-, міо-, перикарду. Має значення неодноразовий розвиток вогнища некрозу.

У патологічний процес включаються біомеханіка серця, судинні та лейкоцитарні реакції, що проявляється у крові наявністю макрофагів, плазматичних клітин, Т-лімфоцитів за гіпо-, нормо-, гіперреактивними формами. При низькій реактивності організму затримуються репаративні процеси, при високій – прискорюється деструкція у зоні некрозу, у зв'язку з чим не встигає формуватися рубець. Десинхронізація деструктивних та репаративних процесів у зоні некрозу виникає як при гіпореактивних, так і гіперреактивних формах захворювання, що сприяє виникненню ускладнень: аневризми, розриву м'яза серця та ін. Корекція перебігу цих процесів у першому випадку проводиться призначенням хворим – адреностимуляторів, стимуляторів лейкопоезу, анаболічних препаратів; у другому – антибрадикінінів, нестероїдних протизапальних засобів.

Синхронізація некротичних та репаративних процесів лежить в основі неускладнених форм загоєння інфаркту міокарда.

Для загоєння інфаркту міокарда мають значення розміри та трансмуральність його, геморагії, вираження лейкоцитарної реакції, темпи розвитку та якісні зміни грануляційної тканини, збереження колатерального кровообігу у зоні некрозу, стан переінфарктної ділянки, висота артеріального тиску та фізичне навантаження хворого у перші дні захворювання.

При клінічних дослідженнях з використанням ЕКГ ступінь метаболічних та структурних змін у міокарді при коронарній недостатності розглядають як ішемію, пошкодження та некроз. Порушення кровопостачання на 15-18 хвилин до некрозу не призводить. Через 40 хвилин гине до 50 % кардіоміоцитів (А.В. Виноградов, И.М. Сапева, 1993).

У зоні некрозу міокарда перебігає загальнобіологічний процес деструкції та репарації. Некроз, запалення, рубцювання продовжуються з 2-го дня до 3-5 тижнів залежно від віку хворого та ступеня тяжкості захворювання.

Виділяють три фази ранового процесу: перша – запалення: розділена на два періоди – судинних змін та очищення рани від некротичних тканин; друга – регенерації, утворення та дозрівання

грануляційної тканини; третя – утворення та формування рубця, епітелізація.

Вважають, що виділення фаз ранового процесу умовна у зв'язку з тим, що вони тісно зв'язані між собою і розділити їх у часі і за морфологічним субстратом складно.

У різних ділянках тканини та шарах рани запалення, проліферація та фіброз перебігають з різною швидкістю або одночасно. Але послідовність фаз залишається стабільною, має визначені морфологічні та функціональні особливості.

Біологічне значення першої фази полягає в очищенні місця пошкодження від продуктів розпаду тканин, сторонніх тіл, мікроорганізмів. Незавершеність цього процесу гальмує загоєння рани.

В очищенні рани особливе значення мають поліморфноядерні лейкоцити (нейтрофіли), які мігрують до вогнища пошкодження з перших годин, досягають максимуму через 1-2 дні. Кількість їх зменшується з 5-7-го дня. Аналогічна міграція макрофагів, але максимуму вони досягають до 3-го дня з прогресивним зменшенням після 6-7-го дня. У кооперації з нейтрофілами макрофаги виконують бактерицидну функцію, очищують тканини від розпаду клітин шляхом фагоцитозу та позаклітинного лізису, обмежують місце пошкодження від навколишніх клітин, формують нейтрофільно-макрофагальний, макрофагальний та макрофагально-фібробластичний бар'єри, передують утворенню грануляційної тканини.

Друга фаза – розвиток грануляційної тканини розпочинається з 4-6-го дня, залежить від типу та розміру рани, коли у ній переважають фіброласти. Процес проходить ряд етапів – від росту капілярів до утворення фіброзної тканини.

Третя фаза загоєння ран згодом нашаровується на другу. З 10-14-го дня грануляційна тканина поступово редукується. У результаті дії фіброластів тонкі колагенові волокна замінюються товстими та пучками, спрямованість яких визначається навантаженням на цю ділянку.

На останніх етапах запально-репаративного процесу велике значення має паренхіматозно-стромальна взаємодія. Стромальні клітини (лімфоцити, макрофаги, фіброласти секретують фактори індукції та інгібіції міоцитів). Основна роль у рості сполучної тканини належить фіброластам. Морфокінетика ранового процесу перебігає стереотипно.

Різниця у течії ранового процесу обумовлена локалізацією, розміром, ступенем інфікування рани, станом імунної системи організму, методом лікування.

Як відзначено раніше, імунологічна реакція на антиген може бути алергічною різного типу залежно від участі факторів клітинного та гуморального імунітету, концентрації біологічно активних речовин та приводить до судинних порушень. Так, анафілактичний тип супроводжується прикріпленням IgE та частково IgG до молекул мембран тучних клітин, базофілів, які специфічно реагують на алерген, що надійшов повторно. Розвивається анафілактичний шок зі спазмом коронарних судин, порушенням збудливості та провідності з порушенням ритму його скорочень.

Алергічні реакції нерідко супроводжуються симптомами стенокардії. У тяжких випадках виникають клінічні та електрокардіографічні ознаки ІМ внаслідок набряку інтими, звуження просвітку судин до повного його перекриття. Такі реакції бувають при харчовій алергії, укусах комах, алергії дихальних шляхів.

Таким чином, в основі інфаркту міокарда лежить поза межна ішемія ділянки міокарда, частіше внаслідок атеросклерозу, коронар тромбозу та запальних процесів – артеріїтів. Резорбція та фагоцитоз некротизованих волокон міокарда здійснюються великими макрофагами з 4-го дня, потім з участю лімфоїдних та плазматичних клітин як активних учасників захисної здатності організму – імунної системи.

З 1-2-го тижня розвивається на місці вогнища омертвіння міокарда грануляційна тканина. У цей час можливі ускладнення ІМ: розрив серця, відрив папілярних м'язів, аневризма. З 3-го тижня грануляційна тканина поступово заміщується сполучною з формуванням рубця протягом 5-6 тижнів.

Некротичні та відновні процеси нерідко перебігають за гіпо-, гіперреактивним типом, що призводить до виникнення названих ускладнень. Загоєння інфаркту міокарда – багаторівневий процес саморегуляції кровообігу у зоні некрозу. З вогнища запалення всмоктуються продукти розпаду, що викликає додаткові імунні зрушення. Тому клініку захворювання необхідно розглядати як комплекс симптомів патологоанатомічного синдрому (некрозу міокарда) та порушення кровообігу.

Запальний процес, як позитивна реакція захисту організму, супроводжується знешкодженням порушника антигену, ліквідацією наслідків

його дії, відновленням пошкодженої ділянки, процесами, які корисні та необхідні для здоров'я. Цей процес завжди найбільш значний при ліквідації захворювання (К. Рансбергер, С. Ной, 1994).

Можливості впливати на рановий процес залежать від локалізації рани, ензимологічного та антибіотичного впливу, мікробного забруднення, індивідуальної різноманітності людського організму (Ю.Г. Шапошников, И.Е. Кондратьева, 1981).

Таким чином, імунній системі належить визначна роль у розвитку захворювань (атеросклерозу, артеріїтів, алергічних процесів), які обумовлюють виникнення та перебіг інфаркту міокарда.

РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА

Вивчення реактивності організму у хворих на ІМ проводилось дослідниками частіше шляхом визначення окремих ланок імунної системи (клітинних, гуморальних, неспецифічних).

У хворих із стабільною формою стенокардії та ІМ виявлена підсилена хелперна активність Т-лімфоцитів при одночасному зниженні супресорної, пропорціонально гостроті та поширеності ІМ (В. Манев з співавт., 1991). Такі зміни пов'язують з тим, що сироваткові ліпопротеїни, кількість яких у цих хворих підвищена, пригнічують функціональну активність Т-лімфоцитів, особливо Т-супресорів, діють як імуномодулятори.

Приводять і протилежні спостереження (Е.Н. Амосова с соавт., 1997). На 1-3-й день інфаркту міокарда активність Т-лімфоцитів знижується у зв'язку з підсиленням функції субпопуляції Т-супресорів. На 14-16-у та 26-30-у доби захворювання показники клітинної захисної реакції підвищуються незалежно від наявності ускладнень. Зменшення кількості Т-лімфоцитів (Е-РУЛ) на першу добу ІМ до $(42,56 \pm 2,46) \%$ (контроль – $(59,37 \pm 1,62) \%$) відмічено при тяжкому перебігу захворювання.

У зоні некрозу при ІМ знаходять імунокомпетентні клітини: плазматичні, макро- і мікрофаги. Кількість В-лімфоцитів не відрізняється від наявності їх при ІХС. Кількісна характеристика Т-лімфоцитів,

В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) не відображає реакції імунної системи на виникнення та перебіг ІМ (35 %). Вважають, що з величиною некрозу міокарда збільшується виділення антигенів, що приводить до надмірної антигенної стимуляції, блокади рецепторів Т-лімфоцитів та зменшення їх кількості (С.А. Губерман, 1979).

Імунодепресія розвивається також у відповідь на оперативні втручання на серці і досягає максимуму у ранньому післяопераційному періоді. Кількість Т-, В-лімфоцитів у оперованих значно знижується на 3-ю добу, коли збільшується кількість некротичних тканин у ділянці операційної рани (некрозу). Рівень показників підвищується до 10-ї доби.

Обстежувались показники реактивності організму при ІХС та ожирінні до медикаментозного лікування та при виписуванні з стаціонару. Серед інших показників гомеостазу проведений аналіз клітинного та гуморального імунітету. Установлено, що після комплексного лікування ІХС покращується метаболізм лімфоїдних клітин, що супроводиться зменшенням вторинного Т-імунодефіциту, кількість Т-лімфоцитів збільшується (до лікування – $(32,7 \pm 1,5) \%$, після лікування – $(41,8 \pm 1,9) \%$); гіперреактивність В-клітин зменшується (до лікування – $(32,4 \pm 1,8) \%$, після лікування – $(26,7 \pm 1,7) \%$); знижується вміст антитіл. Запропонований комплексний метод лікування ІХС сприяє зменшенню кількості приступів стенокардії, покращує клінічний стан хворого, нуклеїновий обмін, гемореологічні показники, мікроциркуляцію, імунологічний захист організму.

У хворих на атеросклероз установлено дисбаланс імунологічних показників: відносний дефіцит Т-клітинної ланки, гіперпродукцію В-клітин, високу активність імуноглобулінів. Виявлена дисфункція різних ланок імунної системи при ІХС, при якій спостерігались напади шлуночкової екстрасистолії. У цих хворих значно зменшується кількість Т-лімфоцитів та Т-супресорів при збільшенні рівня активних та авторозеткоутворюючих Т-лімфоцитів, IgA, фагоцитарного числа. Установлені зміни імунологічних показників розглядаються як фактор, що сприяє виникненню шлуночкових екстрасистол при ІХС.

У хворих з дилатаційною кардіоміопатією виявляються цитотоксичні Т-лімфоцити, порушується активність Т-супресорів, що сприяє

розвитку автоімунного міокардиту, зменшується кількість Т-лімфоцитів, Т-хелперів (Д.М. Рябенко, 1994).

Таким чином, зміни специфічного клітинного імунітету у хворих з порушеннями кровопостачання міокарда мають типовий характер, визначається дисбалансом імунологічних показників і не залежать від причин, які привели до них.

Інтенсивно вивчався гуморальний імунітет у хворих на інфаркт міокарда, особливо показники ЦІК. Але, нерідко, отримані дані розглядаються не як захисна здатність організму у відповідь на некротичний процес у міокарді, а як ознака автоімунного процесу чи механізму розвитку атеросклерозу серцево-судинної системи.

На імуоелектрофореграмах у хворих на ІМ виявлені додаткові дуги преципітації у 66,6 % обстежених у віці 30-39 років, у 83,3 % – 40-49 років; у 86,2 % – 50-59 років; у 98,8 % – 60-69 років. Отримані зміни показників розглядаються як ознаки атеросклерозу, на підставі чого доходять до висновку, що у більшості хворих причиною ІМ є коронарний атеросклероз.

У гострій стадії ІМ (1-а доба захворювання), особливо при інтра-і трансмуральному процесі, спостерігали підвищення активності основного класу захисту антитіл – IgG та IgM, котрі визначають бактерицидну дію; кількість IgA, який забезпечує імунітет слизових оболонок, знижується. Аналогічні дані були у підгострому періоді (10-а доба) і не досягали норми до виписування хворих із стаціонару. На першу добу обстеження виявлено ріст концентрації IgG до (17,1±5,0) г/л (контроль 11,8±2,8 г/л), IgA – до (2,47±0,82) г/л (контроль – 2,26±0,75 г/л). Рівень IgM знижується. Вважають, що отриманий результат не має практичного значення, оскільки не виявлено корелятивного зв'язку між гуморальною реакцією та клінікою захворювання.

Популяція В-лімфоцитів забезпечує гуморальний імунітет. У найгостріший період ІМ кількість В-клітин досягає 40-60 % у 20 % хворих з тяжким перебігом захворювання. У цей період обстеження вміст IgG значно підвищений та корелює з рівнем В-клітин; IgA та IgM змінюється не суттєво у зв'язку з тим, що до некротичного процесу у міокарді не приєдналась інфекція. При ускладненнях ІМ початковий рівень IgA та IgG вищий, ніж при неускладненому, відповідно – (2,53±0,65) г/л; (9,91±1,81) г/л; (2,19±0,42) г/л; (8,37±2,00) г/л та знижується у другій стадії (Л.Т. Малая с соавт., 1992).

Наводяться протилежні результати. Протягом перших 5 днів ІМ кількість IgG знижується. Нормалізація їх рівня проходить більш інтенсивно, ніж IgM протягом 5 тижнів. Імунологічні зміни оцінюються як наслідок підвищення рівня автоантитіл при некрозі міокарда. Вважають, що це має діагностичне значення.

Післяінфарктний кардіосклероз через 2 місяці – 9 років після ІМ супроводжується підвищеною концентрацією всіх класів імуноглобулінів при зниженій кількості β-глобулінів та підвищенні γ-глобулінів. Висловлюється погляд, що збільшення рівня плазматичних клітин, особливо IgG, пов'язане з автосенсибілізацією організму та атеросклеротичним процесом. Післяінфарктний період значною мірою визначається скорочувальною функцією міокарда, станом гомеостазу та імунним статусом організму (И.К. Следзевская с соавт., 1992).

При вогнищевій дистрофії міокарда та нестабільній стенокардії вміст IgG, IgA залишається у межах норми, а IgM – без особливості. У хворих з повторним ІМ стійко знижується концентрація всіх імуноглобулінів, пригнічується В-клітинний імунітет.

Відсоток ЦІК відображає динаміку та важкість ІМ. У гострому періоді при трансмуральному ІМ ЦІК виявлені у 71,4 % хворих (контроль – 10 %), великовогнищевому – у 100 %, у підгострому – відповідно: 27,3 %, 50 %, дрібновогнищевому – 40 % та 10 %. У період рубцювання після трансмурального ІМ ЦІК були у 40 % обстежених, велико- та дрібновогнищевому ІМ – у 50 %; наявності післяінфарктного кардіосклерозу – у 37,5 %. Концентрація ЦІК збільшена у гострому періоді ІМ до (6,8±3,3) г/л, підгострому – (16,3±0,4) г/л, рубцюванні – (19,0±4,3) г/л. У періоді рубцювання рівень ЦІК корелює з кількістю Т- та В-лімфоцитів. На 2-3-у тижні захворювання збільшення концентрації ЦІК розглядають як причину розвитку синдрому Дреслера (Д.К. Новиков, 1987).

Великі ЦІК фагоцитуються та елімінуються, малі – пошкоджують ендотелій судин. Кількість їх на 1-2-у добу після ІМ підвищується незначно, а на 7-у добу сягає (0,213±0,018) умов. од. (контроль – 0,191±0,025 умов. од.) з максимумом підвищення до 14-ї доби. У динаміці підвищується кількість великих ЦІК, а малих – зменшується. У протилежність з попередніми відомостями при тяжких формах ІМ з летальним кінцем рівень ЦІК знижується (И.М. Корочкин с соавт., 1985).

ЦіК та сенсibiliзовані лімфоцити провокують у серцевому м'язі розвиток клінічної гіперчутливості сповільненого типу (Е.А. Захарія с соавт., 1989).

При збільшенні кількості В-клітин відсоток ЦіК зростає та пригнічується функціональна активність Т-лімфоцитів.

Вивчалась залежність утворення ЦіК від активності комплементу. У перші дні ІМ з кардіогенним шоком знижується титр комплемент-зв'язуючих антитіл, що розглядається як прогностично несприятливий фактор, пов'язаний, очевидно, з утворенням цитотоксичних ЦіК в умовах надмірності антигену.

Вміст ЦіК збільшується паралельно рівню комплементу, який одночасно з фагоцитозом сприяє елімінації імунних комплексів. Висловлюється і протилежний погляд, що активність комплементу у сироватці крові знижується одночасно з різким збільшенням кількості ЦіК.

У гострій фазі ІМ, особливо на 7-у добу, розміри зони некрозу міокарда визначаються за збільшенням рівня С3 та ЦіК. Припинення наростання кількості ЦіК при запальному процесі відповідає нормалізації рівня С3. Існує кореляція між концентрацією ЦіК та С3.

Більш вивчені ЦіК з антитілами до серцевого антигену, який утворюється з кардіоміоцитів при ішемії та ІМ. ЦіК виявляються уже в гострому періоді. Кількість їх зменшується до 30-го дня. При ІМ у периферійну кров надходять внутрішньоклітинні структури кардіоміоцитів, у томі числі скоротливі білки (міоглобін, міозин, актин, тропоміозин), що супроводжується продукцією антитіл до них. Такі реакції відносяться, очевидно, до автоімунних пошкоджень міокарда. Автоантитіла проти антигенів клітин м'яза з'являються на 4-5-у добу після ІМ у 66,6 % хворих та на 1-2-у добу – при повторному захворюванні. Інтенсивність реакції зростає до 3 тижнів. У хворих на стенокардію автоантитіла знаходили у 9,3 % (М.Н. Качер з співавт., 1989).

Рівень ІgЕ у хворих на ІМ та тих, хто його переніс, значно підвищений, асоціюється з клінічними ознаками тяжкості патологічного процесу. На фоні підвищеної концентрації у крові ІgЕ виникають алергічні реакції, звільняється гістамін, який може викликати спазм коронарних артерій.

Одночасно в різні періоди ІМ вивчались показники клітинного та гуморального імунітету.

На 3-5-й день після ІМ виявлена зменшена кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, збільшений відсоток В-клітин. На 12-16-й день рівень Т-лімфоцитів, імуноглобулінів та ЦіК збільшується. У перші дні захворювання визначається вторинний дефіцит Т-системи імунітету з підвищеним вмістом В-лімфоцитів. Найбільш значний дисбаланс імунологічних показників на другому тижні захворювання, коли недостатність кровообігу посилює відмічені тенденції (П.В. Барановський, 1985). При повторному ІМ у перші 2-5 днів захворювання спостерігали підвищену загальну кількість Т- та В-лімфоцитів, імуноглобулінів, зменшення відсотка Т-хелперів, Т-супресорів, зростання індексу імуnoreгуляції та рівня ЦіК (Г.А. Трофимов, 1992). Антитіла до інтактного міокарда виявлені у 90,54 % хворих. Повторний ІМ супроводжується розбалансованим збудженням клітинної ланки імунної системи, ознаками автоімунізації. У випадках збалансованого тотального дефіциту Т-лімфоцитів розвивається несприятливий перебіг захворювання з летальними наслідками.

У хворих геріатричного віку (60-80 років) у найгострішому періоді ІМ зміни опірності організму неоднозначні. У ряду хворих спостерігається значний дефіцит гуморальної та клітинної ланки імунної системи з дисбалансом першої. При зниженні імуnoreгулюючого індексу (Тх/Тс) менше одиниці репаративні процеси в міокарді сповільнюються, що сприяє виникненню ускладнень (недостатності кровообігу, гострих аневризм) (Л.П. Слейко, 1998).

У другій групі хворих підвищується активність клітинних факторів імунної системи (Тх/Тс – вище норми), гіперімуноглобулінемія, лейкоцитоз. Перебіг захворювання у цих хворих більш сприятливий, переважають автоімунні ускладнення (варіанти синдрому Дреслера). Таким чином, вивчення імунного статусу розширює можливості прогнозування виникнення ускладнень при ІМ.

Через 3-4 місяці після ІМ знижена кількість ІgМ та Т-лімфоцитів, збільшений рівень ЦіК, що характерно для алергічних реакцій з можливим пошкодженням судинної стінки.

Перебіг ІМ характеризується значними змінами лейкоцитограми крові. На 1-3-ю добу захворювання розвивається гранулоцитарна реакція, на 5-10-у – агранулоцитарна, на 12-17-у – повторно гранулоцитарна. Нормалізація показників лейкоцитів крові настає на 30-60-у добу.

Висока реактивність організму обумовлює виражену лейкоцитарну реакцію крові та зрушення формули вліво. Лейкоцитарна реакція периферійної крові має значення для визначення перебігу та лікування ІМ. Кількість лейкоцитів збільшується безпосередньо після виникнення ІМ і продовжується 1-3 доби. Нейтрофільний лейкоцитоз виявлено в 70-80 % хворих, частіше в межах 10-12 тис. в 1 мкл (Крилов А.А., 1973). При лейкоцитозі вище $15 \cdot 10^9$ г/л вища смертність.

На 1-му етапі ІМ кількість лейкоцитів досягає (9-14 г/л у 50 % хворих, частіше з великовогнищевим та трансмуральним враженням. У 51 % хворих, як правило, з високим лейкоцитозом, збільшується відсоток паличкоядерних від 9 до 37. Рівень лімфоцитів збільшується несуттєво. Фагоцитарна активність нейтрофілів підвищена у 78 % хворих, у останніх, зокрема при повторних ІМ, знижується до 12-28 %, очевидно, у зв'язку із значною інтоксикацією. Адгезивна активність нейтрофілів (Е-РУН) дещо підвищується.

У гострому періоді ІМ збільшується вміст моноцитів та їх фагоцитарна активність, здатність внутрішньоклітинного перетравлювання. Гранулоцитоз та моноцитоз зв'язані з надходженням у кров активних продуктів розпаду з вогнища некрозу міокарда.

Розвиток гострого ІМ супроводжується звільненням великої кількості хемоатрактантів, які активують фагоцити, їх адгезивність, міграцію до вогнища некрозу, де відбувається елімінація змінених тканин, "включають" репаративні процеси. Спонтанна адгезивність фагоцитів підвищується відповідно до величини некрозу міокарда. Лімфопенія при ІМ є несприятливою прогностичною ознакою, збільшується летальність у гострому періоді від розриву міокарда.

Установлено, що активаційні процеси переважно зв'язані з Т-популяцією клітин. Фагоцитарна активність нейтрофілів залежить від супутньої активації всіх 3 основних лейкоцитарних популяцій з дещо переважаючим впливом нейтрофілів (О.А. Коваль, 1996). Поряд зі зниженням кількості Т-лімфоцитів виражена сенсibiliзація до комплексу антигенів (кардіального, кардіонекротичного, нуклеопротейду) клітин-нейтрофілів.

З перших днів інфаркту міокарда підвищується активність катіонних білків нейтрофілів і досягає максимуму до 5-го дня, залишаючись високою до трьох тижнів. При дрібновогнищевому ІМ зміни менш

виражені і швидше нормалізуються. Суттєві зміни вмісту КБ у хворих з незапальними ускладненнями ІМ. При хронічних запальних процесах кількість КБ дещо підвищена, очевидно, у зв'язку з дією мікробних антигенів чи токсинів на внутрішньоклітинні компоненти (Х.К. Курданов з співавт., 1995).

Імунна реакція з атерогенним ліпопротеїном здатна змінити активність макрофагально-моноцитарної системи, порушити міграційну, адгезивну, фагоцитарну та бактерицидну активність макрофагів та лейкоцитів.

Рівень функціонування імунної системи є результатом взаємодії імунокомпетентних Т-, В-лімфоцитів та клітин неспецифічного імунітету – макрофагально-моноцитарного ряду з постійним потоком антигенів, які надходять у внутрішнє середовище організму як пусковий механізм імунітету. Потім включається другий етап регуляції імунної системи – цитокіни. Імунна відповідь – багатокомпонентний процес з полівалентною регуляцією. Тому показники імунної системи розглядаються у взаємозв'язку, а не ізольовано.

Крім того, ІМ частіше виникає у хворих на атеросклероз після неодноразових нападів стенокардії, коли імунна система знаходиться в напруженні. Гостра коронарна недостатність з наявністю вогнища некрозу міокарда поглиблюють зміни імунних показників.

В обстежуваних з ІХС та ІМ більшість дослідників при визначенні опірності організму, як наведено в огляді даних літератури, орієнтуються на показники клітинного, гуморального імунітету. Отримані неоднотипні результати, які пропонують розподілити на 5 основних типів: нормальний, перехідний, активаційний, переактиваційний та супресорний з наростанням змін як у клітинній, так гуморальній і неспецифічній ланках імунного захисту. Для гострого ІМ характерні зміни III, IV та V типів (О.А. Коваль, 1996).

Зміни функції імунної системи у хворих на ІМ визначаються у літературі різними поняттями: зниження імунної відповіді, зниження імунного потенціалу; послаблення чи активація відповідних імунокомпетентних клітин; антигенне навантаження на організм при наявності супутніх захворювань; дисбаланс, дисфункція, імунодефіцит, гіперпродукція імунологічних комплексів, підвищена функціональна активність лімфоїдної системи, автоалергічна реакція.

Майже всі захворювання сьогодні супроводяться імунодефіцитним станом (ІДС). Але немає чіткої градації в їх діагностиці, що утруднює призначення імуномодуляторів різноспрямованої дії – імуностимуляторів, імуносупресорів (В.И. Земсков, А.М. Земсков, 1996).

Нами проведено комплексне вивчення імунітету (клітинного, гуморального, неспецифічного) в динаміці у 129 хворих на ІМ, які лікувалися в Полтавському кардіологічному диспансері. Першу групу склали 70 хворих, у яких імунограма вивчалась при традиційному лікуванні гострого та підгострого періодів ІМ. У другій групі було 24 хворих, при лікуванні яких використовували імуномодулятори: левамизол по 50 мг протягом перших 3 днів ІМ та метилурацил по 0,5 один раз на добу з 10 дня захворювання. Третя група – 35 хворих обстежені у ранньому післяінфарктному періоді, через 3-6 місяців.

Хворих першої групи з гострим ІМ обстежували на 1-2-у, 7-10-у добу гострого періоду та на 3-4 тиждень підгострого.

У 76 % хворих першої групи ІМ спостерігався у зрілому та похилому віці, у 13 % – у молодих та 11 % – старих. Співвідношення чоловіків до жінок 2:1.

У 94 % хворих зрілого та у 100 % – похилого віку протягом одного-двох років спостерігались напади стенокардії при фізичному навантаженні. У 20-25 % обстежених відмічались симптоми серцево-судинної недостатності. У більшості хворих на ІМ діагностовані супутні захворювання (артеріальна гіпертонія, бронхіальна астма та хронічний бронхіт, порушення кровообігу I ступеня, цукровий діабет, ожиріння).

У 45-50 % хворих виявлені передуючі ІМ хронічні запальні процеси (хронічний бронхіт, холецистит, пієлонефрит, тромбофлебіт поверхневих вен нижніх кінцівок та ін.). Згідно з даними літератури, хронічні запальні процеси є ознакою зниження реактивності організму. У зв'язку з постійною напругою та виснаженням імунної системи у цих хворих виникає вторинний імунодефіцит.

При прийнятті у стаціонар стан у половини хворих оцінювався як важкий або середньої важкості. На основі ЕКГ обстеження діагностований дрібновогнищевий ІМ у 10 % хворих, великовогнищевий – у 47,1 %, трансмуральний – у 42,9 %.

Вперше ІМ виник у 65,5 % хворих, повторний – у 22,3 %, рецидивуючий – у 12,7 %. Від об'єму та локалізації ІМ залежить загальний

стан хворого, який реагує на виключення певної ділянки міокарда з роботи, інтоксикацію та формування стресової ситуації.

Морфокінетика ранового процесу перебігає стереотипно. Синхронізація некротичних та репаративних процесів лежить в основі ускладнених форм загоєння ІМ.

За нашими спостереженнями, при традиційному лікуванні ІМ без застосування імуномодуляторів перебіг захворювання за нормо-, гіпо-, гіперреактивним типом, відповідно: у 34,2 %, 28,7 %, 37,1 %. При визначенні різниці клінічної картини ІМ брали до уваги загальний стан хворого (нервово-психічні розлади, блідість, гіперемія шкірних покривів, тахі-, брадикардія, артеріальний тиск), динаміку показників ЕКГ, зміни лейкоцитограми.

На 3-й тиждень виписано 7 % хворих, останні – на 4-5-й тиждень, що зв'язано з ускладненнями, які виникли у гострому та підгострому періодах ІМ. Гострі запальні процеси розвинулися у 30 % хворих у гострому періоді ІМ (пневмонія, тромбендокардит, перикардит) в основному (25,2 %) у людей похилого та старого віку. У цих хворих знижена опірність організму визначалась за наявністю передуючих захворювань – хронічних запальних процесів.

У 27,1 % хворих виникла гостра аневризма серця, розвиток якої також пов'язують з гіпо- або гіперреактивним перебігом захворювання, тобто з особливостями реактивності організму.

У 8,4 % хворих, частіше у підгострому періоді ІМ, діагностовано синдром Дреслера як ознаку автоімунного процесу.

Померло 6 хворих (8,4 %), з яких у гострому періоді – 3, підгострому – 2, післяінфарктному – 1. Розвинулась гостра серцева недостатність.

Екстраімунна (традиційна) терапія з використанням нітратів, β-блокаторів, протизгортальних, седативних, дезінтоксикаційних, серцево-судинних, протизапальних та інших засобів не запобігає виникненню ускладнень, зокрема, запальних процесів у хворих на ІМ. Це є безперечною підставою для проведення подальшого вивчення стану імунної системи у хворих на ІМ.

Дослідження показників імунологічного статусу проводились у Центральній науково-дослідній лабораторії УМСА (Українська медична стоматологічна академія).

Визначали абсолютну та відносну кількість Т- та В-лімфоцитів методом розеткоутворення – Е-РУЛ, М-РУЛ, субпопуляції Т-лімфоцитів – Е-РУЛ-хелпери, Е-РУЛ-супресори, 0-клітини; імуноглобуліни класів А, М, G; циркулюючі імунні комплекси (ЦІК); фагоцитарну (Фа) та адгезивну активність нейтрофілів (Е-РУН %). Вираховані індекс напруги (ІН), коефіцієнт супресії (КС), імунорегуляторний індекс.

Вивчалась динаміка показників реактивності організму у хворих на інфаркт міокарда в гострому, підгострому періодах та ранньому післяінфарктному періодах (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників реактивності організму у хворих на інфаркт міокарда в гострому, підгострому та ранньому післяінфарктному періодах

Показники реактивності організму	Етапи обстеження											
	1-2 день			7-10 день			3-4 тиждень			Ранній післяінфарктний		
	М	±m	p	М	±m	p	М	±m	p ₁	М	±m	p ₁
Лімфоцити, Г/л	1,8	0,1	> 0,05	1,6	0,02	<0,05	1,6	0,02	<0,05	3,1	0,8	<0,05
Т-лімфоцити, Г/л	0,8	0,1	> 0,05	0,8	0,1	>0,05	0,8	0,1	>0,05	2,4	0,6	<0,05
Е-РУЛ, %	43,9	2,4	< 0,05	43,1	2,6	>0,05	49,5	2,7	<0,05	56,9	5,7	<0,05
Е _{тфр} -РУЛ-хелпери, %	38,3	2,6	< 0,05	40,7	2,3	<0,05	36,9	1,9	<0,05	60,1	6,4	<0,05
Е _{тфс} -РУЛ-супресори, %	3,1	2,2	< 0,05	0,5	2,6	<0,05	7,5	2,6	<0,05	15,5	5,8	<0,05
Е-РУЛ-акт., %	41,3	2,2	< 0,05	41,1	1,9	<0,05	43,3	2,3	<0,05	32,8	11,9	<0,05
0-клітини, %	25,3	3,2	< 0,05	28,9	3,15	<0,05	20,3	3,4	<0,05	32,8	11,9	<0,05
В-лімфоцити, Г/л	0,5	0,04	> 0,05	0,58	0,2	>0,05	0,32	0,06	<0,05	1,8	0,8	<0,05
М-РУЛ, %	30,9	2,3	< 0,05	27,8	1,9	<0,05	30,1	2,04	>0,05	31,2	2,0	<0,05
IgA, г/л	2,2	0,17	> 0,05	2,0	0,7	>0,05	2,1	0,15	>0,05	3,5	0,9	<0,05
IgM, г/л	1,7	0,2	< 0,05	1,6	0,2	<0,05	1,4	0,12	>0,05	1,8	0,9	>0,05
IgG, г/л	9,3	0,5	> 0,05	10,1	0,7	>0,05	9,8	0,5	>0,05	15,2	4,2	<0,05
Е-РУН, %	41,3	2,6	< 0,05	46,1	2,4	<0,05	46,1	3,6	>0,05	63,5	7,4	<0,05
Е _{тфр} -РУН, %	39,4	1,9	< 0,05	42,3	2,2	<0,05	44,3	2,5	>0,05	59,1	0,3	<0,05
Е-РУН-1год, %	42,1	2,3	< 0,05	41,4	1,7	<0,05	44,2	2,5	>0,05	53,5	5,8	<0,05
Фа, %	53,5	3,0	< 0,05	49,0	2,5	>0,05	46,1	3,0	>0,05	62,0	9,2	<0,05
ПМЯЛ, %	10,1	0,9	< 0,05	–	–	–	–	–	–	6,1	0,5	<0,05
ЛКБ, сск	1,43	0,2	> 0,05	1,2	0,1	<0,05	1,4	0,1	>0,05	1,5	0,2	>0,05
ЦІК, од. екст.	0,2	0,03	< 0,05	0,2	0,03	<0,05	0,14	0,03	<0,05	0,46	0,3	<0,05
ІН	0,9	0,1	< 0,05	0,9	0,1	>0,05	0,82	0,05	>0,05	3,7	2,1	<0,05

Через 1-2 дні після госпіталізації клітинний імунітет підвищився (рис. 1).

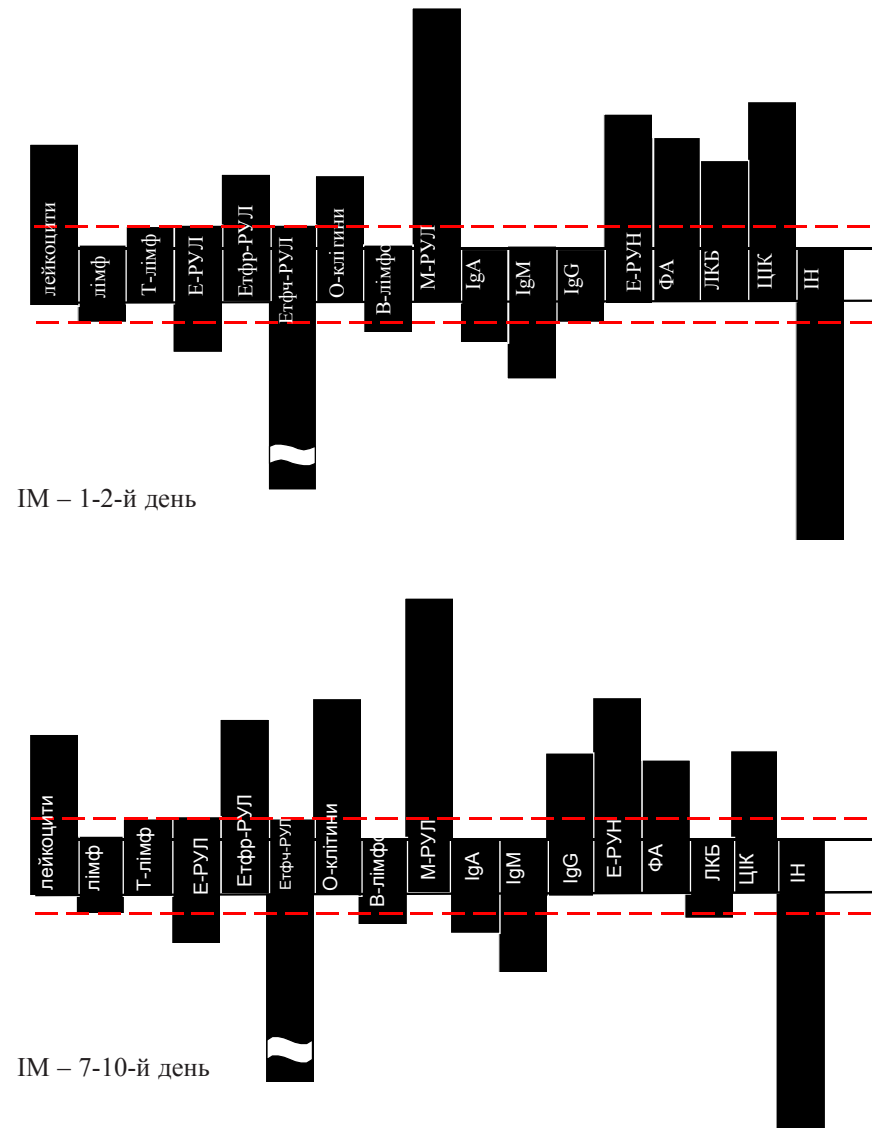


Рис.1. Імунні профілі в гострому періоді ІМ у 1-2-й та 7-10-й дні.

Кількість лейкоцитів була $9,2 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,05$) і залишалась вище норми на 7-10-й день ІМ. Абсолютна кількість лімфоцитів (рис. 1) у межах норми на 1-2-й день ІМ та дещо знижується – на 7-10-й день, відносна (Е-РУЛ %) – суттєво знижується, що характерно для високої інтенсивності імунної реакції на наявність некротичної ділянки міокарда. При цьому, підвищується хелперна активність $E_{\text{тфр.}}\text{-РУЛ} - (38 \pm 2,6) \%$ ($p < 0,05$) – 1-2-й день ІМ та $(40,7 \pm 2,3) \%$ – 7-10-й день ($p < 0,05$), що також відображає підвищення активності імунної системи. Визначена тенденція активації ІС спостерігається і за рівнем 0-клітин, кількість яких збільшується на 1-2-у та 7-10-у добу ІМ, відповідно до $(25,3 \pm 3,2) \%$; $(28,9 \pm 3,2) \%$ ($p < 0,05$).

У той же час, кількість Е-РУЛ % була підвищеною до 60-80 % у 16,2 % обстежених на 1-2-й день ІМ та 10,3 % – на 7-10 день. У цих хворих виникли гострі запальні процеси різної локалізації.

Показники гуморального імунітету змінюються неоднозначно. Відносна кількість М-РУЛ % підвищується з 1-2-го дня ІМ до $(30,9 \pm 2,3) \%$, $p < 0,05$, а у хворих з тяжким перебігом захворювання досягала 40-60 %. Гіперпродукція В-лімфоцитів (М-РУЛ) спостерігається при підвищенні активності імунної системи.

Найбільш важливим та необхідним доповненням до класичного аналізу крові пропонують використовувати відносний вміст Т-, О-, В-лімфоцитів. У обстежених хворих ці показники характерні для високої активності імунної реакції у гострому періоді ІМ: знижена кількість Е-РУЛ до $(43,9 \pm 2,4) \%$ ($p < 0,05$), підвищений вміст 0-клітин до $(25,3 \pm 3,2) \%$ та $(23,9 \pm 3,2) \%$ та М-РУЛ до $(30,9 \pm 2,3) \%$, $p < 0,05$ (табл. 1).

Кількість імуноглобулінів, за даними літератури та проведеними спостереженнями, не корелює з вмістом В-лімфоцитів. На 1-2 день ІМ титр ІgА, ІgМ, ІgG знижується, а на 7-10-й день підвищується – ІgG до $(10,1 \pm 0,7)$ г/л, $p < 0,05$ (рис. 1). Відмічені зміни вмісту Іg спостерігаються при сорбції їх на пошкоджених тканинах безпосередньо після ІМ. Внаслідок значних коливань показників Іg у різних хворих при одночасному обстеженні орієнтуватись на їх середнє статистичне значення недостатньо. Пропонують проводити аналіз також у відсотках в залежності від кількості хворих з однотипними змінами показників.

У зв'язку з цим, хворих на ІМ розподілено за кількістю ІgА, ІgМ, ІgG на три групи: у межах контролю, підвищена, знижена.

На 1-2-й день ІМ вміст ІgА був знижений у 50 % хворих, ІgМ – у 62 %, ІgG – у 30 %, підвищений, відповідно: у 25 %, 22,2 %, 35 %; у межах контрольних даних – у 25 %, 15 %, 85 %.

На 7-10-й день ІМ збільшується кількість хворих, у яких вміст Іg усіх класів підвищується, особливо ІgG, який має широкий спектр дії. Підвищена кількість ІgG була у 47,2 % хворих, у межах контролю – у 31,4 %, знижена – у 21,4 %, що визначалось збільшенням статистичних показників. На підставі приведених спостережень за показниками Іg можна стверджувати, що захисна реакція організму у хворих на ІМ у гострому періоді перебігає за гіпо-, нормо-, гіперергічним типами (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих на ІМ в залежності від зміни показників Іg у гострому та підгострому періодах

Імуноглобуліни, імунні комплекси	Кількість хворих (%) в залежності від рівня Іg у різні періоди ІМ								
	У межах контролю			Підвищений			Знижений		
	1-2-й день	7-10-й день	3-4-й тиж-день	1-2-й день	7-10-й день	3-4-й тиж-день	1-2-й день	7-10-й день	3-4-й тиж-день
ІgА	25,0	45,6	40,0	25	31,4	28	50,0	23,0	32,0
ІgМ	15,8	20,5	37,5	22,2	23,3	12,5	62,0	56,2	50,0
ІgG	35,0	31,4	45,0	35,0	47,2	10,0	30,0	21,4	45,0
ІgА+ІgМ	12,0	20,4	23,0	15,0	11,4	12,5	8,8	17,0	15,0
ІgА+ІgG	15,0	18,3	30,0	14,0	13,0	10,0	7,5	23,0	20,0
ІgМ+ІgG	5,0	10,0	3,0	5,0	6,0	5,0	5,0	12,0	15,0
ІgА+ІgМ+ІgG	10,0	10,0	8,0	3,0	5,0	5,0	11,0	22,0	20,0
ЦІК	50,0	45,0	6,0	20,0	30,0	30,0	30,0	25,0	10,0

З перших днів гострого періоду ІМ титр ЦІК підвищений – $0,2 \pm 0,03$, $p < 0,05$ од. екст. (контроль – $0,13 \pm 0,6$ од. екст.) при значному коливанні показників у окремих хворих – від 0,27 до 0,66 од. екст. ЦІК, як патогенний комплекс (антиген-антитіло), може фіксуватись у тканинах, стінці судин і неповністю виявлятися у судинному руслі лабораторними методами. ЦІК негативно впливають на перебіг захворювання, рівень їх збільшується у хворих на атеросклероз і розглядається як один з патогенетичних факторів виникнення захворювання. За нашими спостереженнями у 4,3 % хворих у гострому періоді ІМ відмічені симптоми синдрому Дреслера.

У перші дні ІМ показники неспецифічного імунітету підвищуються. Висока адгезивна активність: 1-2-й день ІМ – Е-РУН – (41,3±2,6) %; 7-10-й день – (46,1±2,4) % (контроль – 32,1±1,5 %), $p < 0,05$. Збільшується фагоцитарна активність до (53,0±3,0) % (контроль – 48,3±1,4 %), $p < 0,05$. У 50 % обстежених показники адгезивної активності досягали 60-80 %, фагоцитарної – 60-75 %. Нижчими за середньостатистичні дані (10-35 %) показники адгезивної та фагоцитарної активності були, відповідно, у 40 % та 30 % хворих. Вища активність нейтрофілів спостерігалась у хворих з супутніми запальними процесами. Був підвищеним рівень ПМЯЛ, КБ – не змінювався.

Практичне значення в імунології надається співвідношенню різних популяцій та субпопуляцій ІКК. У обстежених хворих на ІМ у гострому періоді високий коефіцієнт супресії та імунорегуляторний індекс – більше 10 умов. од., що відображає високу Т-хелперну активність. Інформативним показником активності ІС (імуної системи) є індекс навантаження, який знижується при підвищенні РО. У обстежених хворих в гострому періоді інфаркту міокарда ІН стабільно залишався на рівні (0,9±0,1), $p < 0,05$, при контролі (1,60±0,02), що характеризує підвищення імунореактивності організму.

Надається значення співвідношенню $T_k : B_k$, яке в обстежених хворих дорівнювало 1,4:1; 1,6:1, коли у здорових людей в межах 2,4:1. Збільшення відсотка В-лімфоцитів визначає активну реакцію імуної системи.

На основі клінічних даних та імунологічних тестів можна зробити висновок, що у гострому періоді хворих на ІМ підвищується активність імуної системи. Але кількісні зміни рівня імунокомпетентних клітин неоднозначні, у зв'язку з чим можна говорити про їх дисбаланс та зниження імуного потенціалу, що підтверджується визначенням корелятивних взаємозв'язків між показниками реактивності організму.

Корелятивні взаємозв'язки між імунокомпетентними клітинами середні ($r = 0,5-0,7$) або з тенденцією до них ($r = 0,5$). Сильний зворотний зв'язок ($r = -0,71$) спостерігається між Е-РУЛ % та 0-клітинами. Значима ($r = 0,57$) прямо пропорційна залежність від абсолютної кількості Т-лімфоцитів – Е-РУЛ %, Е-РУЛ %-хелперів; значима ($r = 0,61$) позитивна прямо пропорційна залежність від 0-клітин % – М-РУЛ %. Між Іg спостерігалась тенденція до взаємозв'язків між собою, ЦІК та

В-лімфоцитами. Адгезивна активність нейтрофілів також має тенденцію до взаємозв'язків з фагоцитарною активністю, Е-РУЛ-хелперами, 0-клітинами.

У гострому періоді ІМ отримані корелятивні взаємозв'язки характерні для високих функціональних можливостей окремих компонентів імуної системи та клітинної кооперації їх дій. Нейтрофіли характеризуються низьким рівнем корелятивних взаємозв'язків, що відображає дисбаланс між ланками імуної системи.

Клінічно дисбаланс показників імуної системи проявляється у гострому періоді ІМ розвитком різноманітних запальних процесів.

Підгострий період ІМ – період формування рубцевої тканини у ділянці некрозу міокарда продовжується 3-5 тижнів. Загальний стан хворих покращується, стабілізуються біомеханіка серця та показники ЕКГ.

У порівнянні з 7-10-м днями після ІМ показники реактивності організму (кількість лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів, Е-РУЛ %, 0-клітин, ІgG, ЦІК, Фа, ЛКБ) у межах норми (табл. 1, рис. 2). Знижується відсоток хелперів – $E_{\text{тфр.}}\text{-РУЛ} - (36,4 \pm 1,9) \%$, $p < 0,05$, залишається низькою кількість супресорів – $E_{\text{тфч.}}\text{-РУЛ} - (7,5 \pm 2,6) \%$, $p < 0,05$. Наведені зміни показників імуної системи спостерігаються при одужанні. Підвищений відсоток М-РУЛ (30,1±2,1) %, що розглядається, як ознака підвищення активності гуморального імунітету, а також, як показник вторинного імунодефіциту. Вміст ІgА та ІgМ знижений протягом гострого та підгострого періодів інфаркту міокарда.

Спостерігали підвищення кількості ІgА – на 28 %, ІgМ – на 12,5 %, ІgG – на 10 %. Відмічені паралельні зміни частіше ІgА та ІgМ, які активно реагують на запальні процеси слизових оболонок (бронхіт, цистит, холецистит).

При середньостатистичних показниках ЦІК – 0,14 од. екст. у 30 % обстежених титр його був підвищений.

Підвищена адгезивна активність нейтрофілів – Е-РУН – (46,1±3,6) %, $p < 0,05$.

Співвідношення різних популяцій та субпопуляцій показників імунограми у підгострому періоді ІМ у порівнянні з попереднім суттєво не змінюється. Величина коефіцієнта супресії підвищена до 6,5 (норма – 1,2-5,0) та імунорегуляторного індексу – до 5 (норма – 1,7-3,0 умов.од.).

Величина показників підвищується при автоімунних процесах після ІМ, зокрема, синдромі Дреслера (х-ра С., 52 років, д-з: трансмуральний інфаркт міокарда, післяінфарктний синдром, КС – 5, ІРІ – 7).

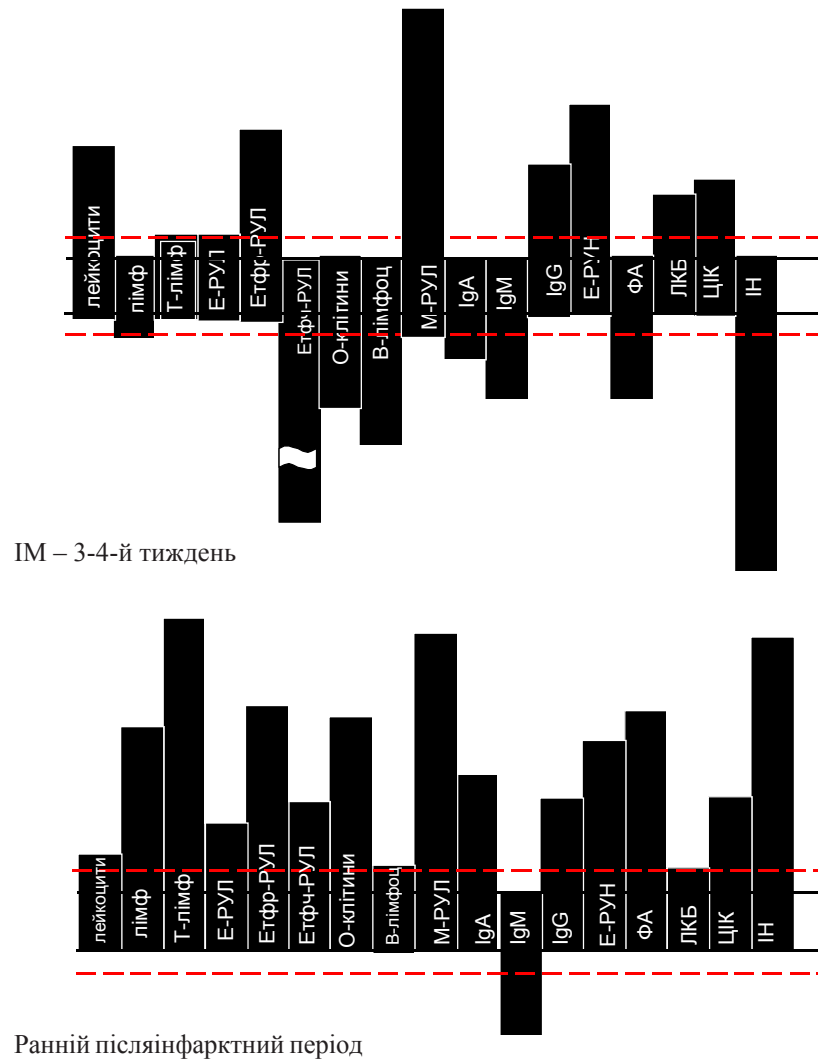


Рис. 2. Імунні профілі в підгострому та ранньому післяінфарктному періодах.

Низький ІН ($0,82 \pm 0,05$, $p < 0,05$) у підгострий період спостерігається при хронічних запальних процесах, які діагностовані при ІМ.

Крім того, зміна співвідношення імунокомпетентних клітин виникає при їх дисбалансі під впливом перебігу основного захворювання та дії інших факторів на показники гомеостазу, у тому числі імунної системи.

Корелятивні взаємозв'язки підсилюються. Встановлений значимий ($r = 0,96$; $0,52$) позитивний зв'язок кількості лейкоцитів з абсолютним вмістом Т- та В-лімфоцитів. Значимий негативний взаємозв'язок ($r = -0,8$) від Е-РУЛ у % – 0-клітин у %. Сильна залежність від Е-РУЛ у % – ІН ($r = 0,67$).

Середні взаємозв'язки та тенденція до них виявлені між показниками гуморального та неспецифічного імунітету, що характеризує підвищення реактивності організму.

У ранньому післяінфарктному періоді, через 4-6 місяців після ІМ, обстежено 35 хворих, переважно (28) зрілого та похилого віку, з яких 33 перенесли великовогнищевий та трансмуральний ІМ. У 22 хворих (62,1 %) були супутні захворювання: гіпертонічна хвороба III ступеня – у 12, хронічні запальні процеси різної локалізації – у 7, цукровий діабет – у 2, тиреотоксикоз – у 1. Симультантні захворювання, особливо хронічні запалення, спостерігаються при зниженні реактивності організму. Перебіг ІМ у 24 обстежених (68,5 %) супроводився ускладненнями: гострими запальними процесами у 11, синдромом Дреслера – у 5, гострою аневризмою серця – у 3, що накладає відбиток на перебіг реабілітаційного періоду.

Проведення реабілітаційних засобів у молодому та зрілому віці нормалізує гемодинамічні показники (13 хворих), а у похилому та старому – значно покращує їх. Працездатність відновила на період обстеження у 27. У похилому віці хворі на післяінфарктний кардіосклероз виконували рекомендовані фізичні навантаження в домашніх умовах. За лікарською допомогою звертались у випадку розвитку серцевої недостатності, при наявності аневризми серця, гіпертонічному кризі.

Комплексне дослідження показників імунологічного статусу організму в цьому періоді проводилось аналогічно попереднім обстеженням у гострому та підгострому періодах ІМ у цих же хворих.

В обстежених хворих нами встановлено, що показники клітинного імунітету нормалізуються: Е-РУЛ – (56,9±5,7) %, Е-РУЛ-хелперів – (60,1±6,4) %, Е-РУЛ-супресорів – (15,5±5,8) %, відношення T_x до T_c – більше 4, ІН – (3,7±2,1) ум. од., аналогічний КС. Рівень 0-клітин підвищений – (32,8±11,9) %, $p < 0,05$, збільшена також кількість В-лімфоцитів (31,2±2,0), що розглядається як дисбаланс різних компонентів імунної системи. Підвищений вміст ІgА та ІgG, відповідно до (3,5±0,9) г/л, (15,2±4,2) г/л, що спостерігається при автоімунних процесах. Висока концентрація ЦІК – (0,46±0,33) од. екст. Виявлені зміни гуморальних показників імунної системи можуть сприяти атерогенезу та розвитку гіперергічної реакції сповільненого типу. Висока фагоцитарна та адгезивна активність нейтрофілів, відповідно Фа – (62,0±9,2) %, Е-РУН – (63,5±7,4) %, що характеризує достатню опірність організму.

Корелятивні взаємозв'язки сильні та значимі між усіма ланками імунітету, що відображає високі функціональні можливості різних компонентів імунної системи – перехід на новий рівень (синдром перенапруги) (рис. 2).

Більшість показників імунітету у хворих у цьому періоді, при хронічній недостатності кровообігу у межах можливих варіацій, але спостерігається їх дисбаланс, що сприяє розвитку супутніх хронічних запальних захворювань, а підвищення вмісту імуноглобулінів та титру ЦІК усугубляє розвиток атеросклерозу.

У хворих на ІМ, у яких визначалась реактивність організму, проведений аналіз головних компонент (ГК) усереднених корелятивних взаємозв'язків для всіх чотирьох етапів обстеження. Отримані коефіцієнти кореляції показників хворих з трьома визначеними ГК. За факторною діаграмою структура даних визначає, що ГК1 складає 76,4 % сумарного розкладу показників та інтегрує мінливість 15 з них, має прямі зв'язки з 14, обернені – з одним (фагоцитуючі нейтрофіли). ГК1 відображає загальний рівень імунної реакції організму у найбільш інтегрованому вигляді (рис. 3).

ГК2 складає 13,2 %, корелює прямими зв'язками з двома показниками: 0-клітинами та ІgM.

ГК3 складає 10,4 %, також корелює прямими зв'язками з двома показниками: В-лімфоцитами (М-РУЛ %) та ЛКБ.

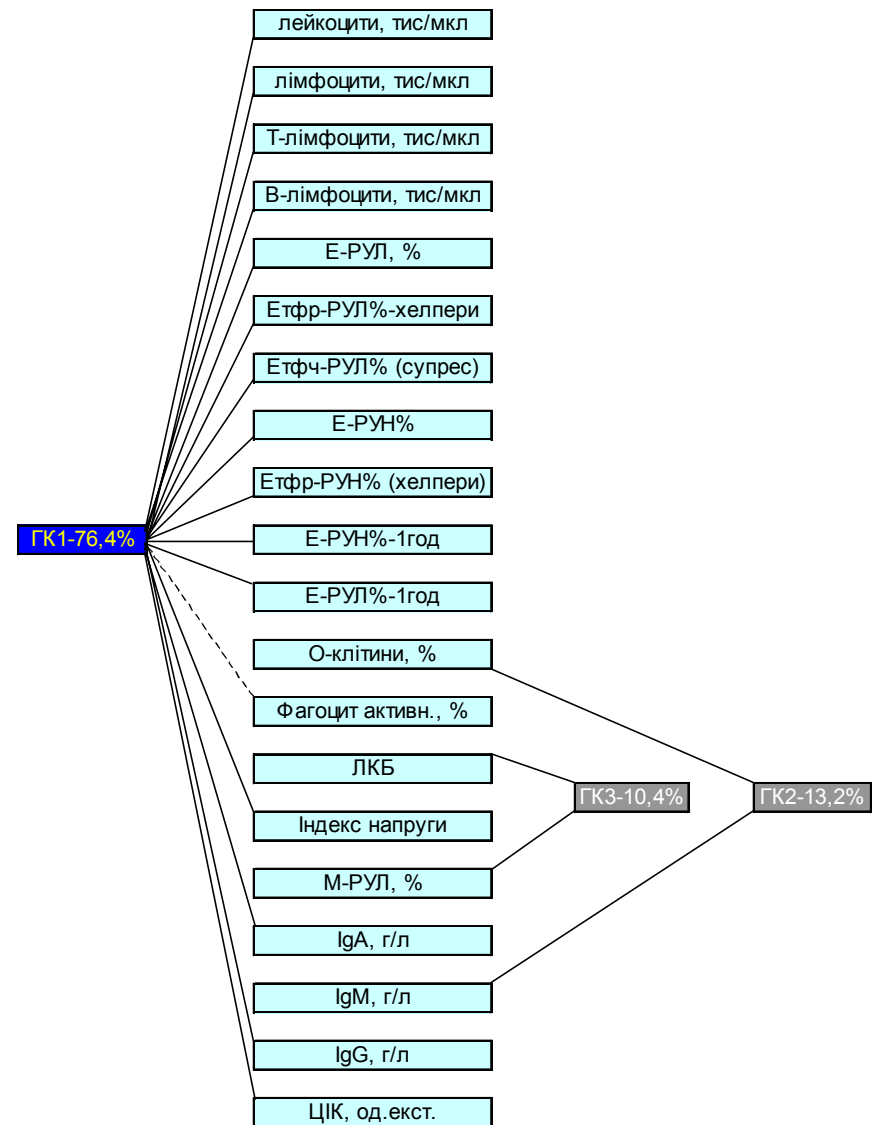


Рис. 3. Факторна діаграма сильних кореляційних зв'язків між первинними параметрами та трьома головними компонентами (відображення 100%).

Значення ГК1,2,3 обчислені для кожного хворого з усередненням для всіх чотирьох етапів обстеження (гострий період ІМ – 1-2-й день – I етап, 7-10-й день – II, 3-4-й тиждень – III, 4-6-й місяць – IV) (рис. 4).

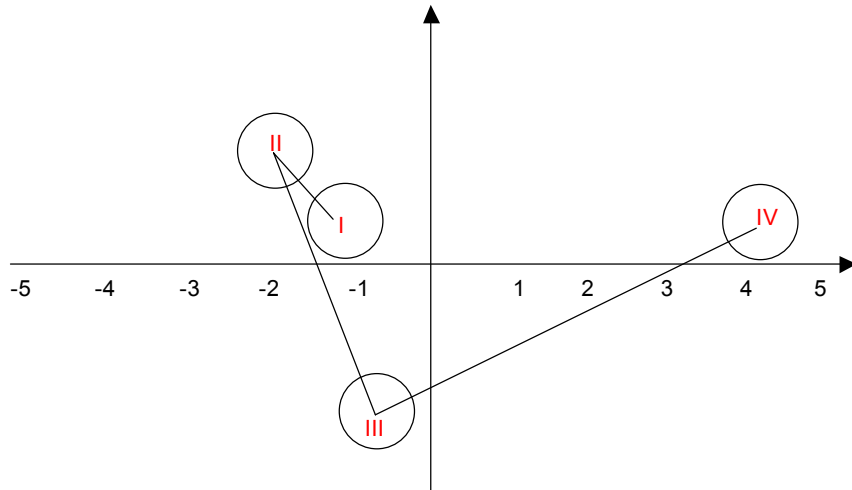


Рис. 4. Проекція центрів ваги чотирьох етапів на площину перших двох ГК (відображення 89,6%).

При переході гострого періоду ІМ в підгострий спостерігається значне зниження значення ГК2 та незначне ГК1. У ранньому післяінфарктному періоді значно наростає ГК1, менше – ГК2, що характеризує високий рівень імунної системи організму в процесі лікування. Значення головних компонент (ГК1 та ГК2) за перебігом інфаркту міокарда, етапами обстеження згруповані в частотні розподіли з кроком квантування, або класовим інтервалом $Dx = 0,1$. Відносна організація показників ГК1 має нижче значення на 1-2-й день ІМ, підвищується вдвічі на 7-10-й день, знижується через 3-4-й тиждень та у півтора рази вище у ранньому післяінфарктному періоді.

Оскільки R є достовірним показником гомеостазу, зокрема рівня імунних показників, то відносно зниження його на I етапі ІМ супроводжується наростанням функції гомеостатичних систем на II етапі, з тимчасовим зниженням на III етапі, що характеризує стадію виснаження за Сельє. У ранньому післяінфарктному періоді гомеостаз показників ІС за відносною організацією ГК1 відновлюється.

За ГК2, який відображає кореляцію 0-клітин та ІgM, встановлено наростання значень її відносної організації, що відповідає процесам реконвалесценції.

Для ГК1 та ГК2 на I етапі їх частотні розподіли квазідетерміновані ($0,1 < R < 0,3$). Починаючи з II етапу, частотні розподіли значень ГК жорстко детерміновані (рис. 5).

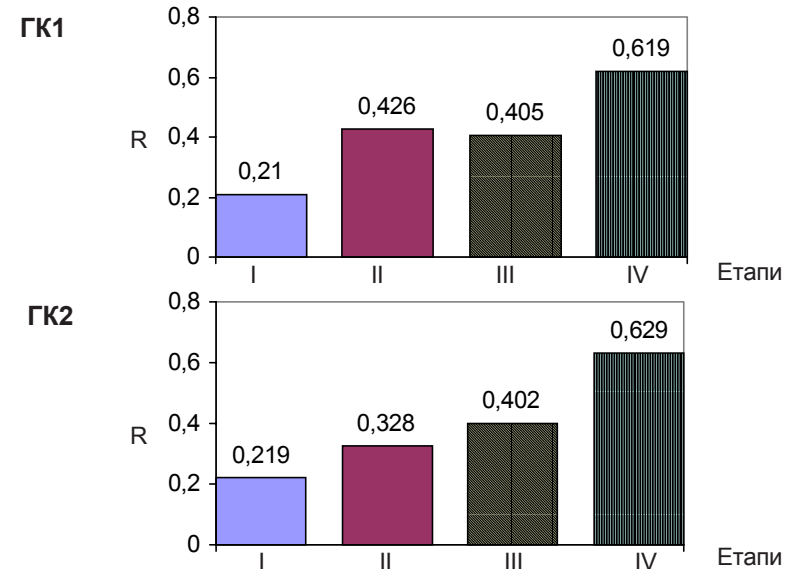


Рис. 5. Динаміка коефіцієнтів відносної організації частотних розподілів значень ГК1,2.

З нормалізацією функції захисних систем організму, суттєво покращуються показники імунної системи, збільшуються корелятивні взаємозв'язки між ними.

Сприяти зниженню реактивності організму у хворих на ІМ можуть стресовий стан, інтоксикація з ділянки некрозу міокарда, гіподинамія та гіпоксія, атеросклероз, супутні захворювання, лікувальні хімічні засоби, вік, неповноцінне харчування, порушення фізіологічних відправлень.

При традиційних, загальноприйнятих методах лікування ІМ залишається високою кількість ускладнень у гострому та підгострому періодах. Виникають запальні процеси різної локалізації, що розглядається як прояв вторинного імунодефіциту внаслідок вади одного або декількох компонентів імунної системи та спонукає до проведення імунокорекції.

При ІМ призначають традиційне лікування: кардіотонічні, проти-згортальні, антиаритмічні, знеболюючі, регулюючі обмін речовин в міокарді. Всі медикаментозні препарати так, чи інакше діють на імунну систему, зокрема можуть викликати алергію. Під впливом хімічних антигенів змінюється формування імунітету, що сприяє розвитку імунодепресії, затяжному перебігу захворювання, виникненню ускладнень (Б.М. Пухлик, 1998).

Тяжкість перебігу ІМ залежить від величини, глибини некрозу серцевого м'яза та зони загоєння його, що контролюється імунною системою. Тому хворим на ІМ одночасно з традиційним лікуванням дослідники рекомендують препарати, які впливають безпосередньо на імунний стан організму, зокрема, токоферолу ацетат, фенбутол, анаприлін, кверцетин, які покращують показники гуморальної ланки імунітету; тимоген, який сприяє збільшенню кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій; вітаміни С, В, В₆; левамизол, який забезпечує підвищення кількості Т-клітин, лімфоцитів та моноцитів, зменшує больовий синдром, відсоток ускладнень. Крім імуномодуляторів, у хворих з тяжким перебігом ІМ використовувався плазмаферез. При цьому, крім покращення загального стану хворого, активізувалися всі показники імунного реагування.

При виявленні симптомів автоалергічної реакції, зокрема, синдрому Дреслера, призначаються імунодепресанти (глюкокортикоїди) та десенсибілізуючі препарати.

Головним показником для призначення імуномодуляторів є клінічна картина запальних процесів.

Рекомендують призначати хворим з серцево-судинними розладами, інфарктом міокарда левамизол, який має найбільшу імуностимулюючу дію за рахунок тимоміметичного ефекту. Ефект дії левамизолу проявляється швидко, через 2 год після приймання та продовжується до тижня (И.И. Сахарчук, 1985).

У 24 хворих на ІМ у процесі лікування разом з традиційними засобами призначали імуномодулятори: левамизол по 50 мг один раз на добу перорально на протязі перших 3-х днів захворювання та метилурацил по 0,5 г один раз на добу перорально з 10-го дня ІМ протягом 10 днів.

Показники реактивності організму у цієї групи хворих визначались за методикою та строками, аналогічними першій групі (табл. 3).

Таблиця 3
Динаміка показників реактивності організму у хворих на інфаркт міокарда в процесі лікування з використанням імуностимуляторів (левамизолу та метилурацилу)

Показники реактивності організму	Етапи обстеження															
	Хворі, які не отримували імуностимуляторів (n = 70)						Хворі, які отримували левамизол (n = 24)						Хворі, які отримували метилурацил (n = 24)			
	1-2-й день		7-10-й день		1-2-й день		7-10-й день		1-2-й день		7-10-й день		3-4-й тиждень			
	M	±m	p	p	M	±m	p	p	M	±m	p	p	M	±m	p	
I	2	3	4	5	6	7		8	9	10	11	12	13	14	15	16
Лімфоцити, г/л	1,8	0,1	>0,05	1,6	0,02	<0,05		1,7	0,69	>0,05	1,62	0,46	>0,05	1,61	0,3	>0,05
T-лімфоцити, г/л	0,8	0,1	>0,05	0,8	0,1	<0,05		1,0	0,46	>0,05	1,12	0,36	<0,05	0,87	0,18	>0,05
E-РУЛ, %	43,9	2,4	>0,05	43,1	2,6	<0,05		59,4	15,48	<0,05	68,5	12,5	<0,05	58,4	9,3	<0,05
E _{гфр} -РУЛ-хелпери, %	38,3	2,6	>0,05	40,7	2,3	>0,05		54,2	12,3	<0,05	46,7	17,36	<0,05	48,5	9,8	>0,05
E _{гфр} -РУЛ-супр., %	3,1	2,2	>0,05	0,5	2,6	>0,05		12,12	10,86	>0,05	8,1	6,8	<0,05	6,8	4,3	>0,05
E-РУЛ-1 год, %	41,3	2,2	>0,05	41,1	1,9	<0,05		55,78	12,78	<0,05	54,95	11,33	>0,05	55,28	11,22	>0,05
0-клітини, %	25,3	3,2	>0,05	28,9	3,15	>0,05		10,65	7,82	<0,05	9,7	7,15	>0,05	22,1	10,4	>0,05
B-лімфоцити, г/л	0,5	0,04	>0,05	0,58	0,2	<0,05		0,51	0,28	<0,05	0,39	0,2	<0,05	0,41	0,19	>0,05
M-РУЛ, %	30,9	2,3	>0,05	27,8	1,9	<0,05		29,6	9,3	<0,05	23,14	9,38	<0,05	23,14	9,38	<0,05
IgA, г/л	2,2	0,17	>0,05	2,0	0,7	<0,05		2,17	1,02	>0,05	1,9	0,94	>0,05	1,92	0,6	<0,05
IgM, г/л	1,7	0,2	>0,05	1,6	0,2	<0,05		1,17	0,34	<0,05	1,0	0,94	>0,05	1,92	0,6	<0,05
IgG, г/л	9,3	0,5	>0,05	10,1	0,7	>0,05		8,68	2,58	<0,05	8,47	2,39	>0,05	10,03	2,94	<0,05
ЩК, од.екс.	0,2	0,03	>0,05	0,14	0,03	<0,05		0,23	0,35	<0,05	0,1	0,07	<0,05	0,16	0,15	<0,05
E-РУН, %	41,3	2,6	>0,05	46,1	2,4	<0,05		59,04	14,92	<0,05	68,5	12,5	<0,05	56,5	13,8	<0,05
E _{гфр} -РУН, %	39,4	1,9	>0,05	42,3	2,2	<0,05		58,04	16,65	<0,05	56,5	13,0	>0,05	52,3	13,8	>0,05
E-РУН-1 год, %	42,1	2,3	>0,05	41,4	1,7	<0,05		58,7	14,51	<0,05	58,9	15,06	<0,05	61,8	13,9	>0,05
Фа, %	53,5	3,0	<0,05	49,0	2,5	>0,05		51,2	5,8	>0,05	50,9	11,7	>0,05	58,11	10,47	<0,05
ЛКБ, сщк.	1,43	0,12	<0,05	1,2	0,1	<0,05		1,43	0,29	>0,05	1,29	0,23	<0,05	1,19	0,2	<0,05
ІН	0,9	0,1	>0,05	0,9	0,1	<0,05		0,9	0,29	<0,05	0,85	0,2	>0,05	0,86	0,2	>0,05

У порівнянні з 1-2-м днем після ІМ (контрольні показники) кількість імунокомпетентних клітин на 7-10-й дні підвищилась до норми. Збільшилась відносна кількість Т-лімфоцитів, Е-РУЛ з (59,4±15,5) % до (65,8±12,5) %, знизився рівень 0-клітин, В-лімфоцитів – М-РУЛ – з (29,6±9,3) % до (23,14±9,38) %, $p < 0,05$, що характеризує покращення реактивності організму в обстежених.

Відносний вміст у крові Т-, В-лімфоцитів, 0-клітин відображає активність імунної системи і є найбільш важливим доповненням до класичного аналізу крові (К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, 1990).

Адгезивна активність нейтрофілів підвищилась, а фагоцитарна – не змінилась. Удвічі знизився титр ЦК з (0,23±0,35) од. екст. до (0,10±0,07) од. екст., що зв'язано з високою активністю нейтрофілів. Таких змін активності імунокомпетентних клітин ми не спостерігали у хворих, які не отримували в процесі лікування імуномодуляторів.

Коефіцієнт супресії, імунорегулюючий індекс, співвідношення Т-до В-лімфоцитів, індекс навантаження характеризують підвищену активність імунної системи.

Клінічний приклад: імунограма хворого А., 48 років. Діагноз: трансмуральний інфаркт міокарда, гострий період:

	L	T	T _x	T _c	0	B	Фа	Aa	ІН	ЦК
1-й день (1.X.98р.)	8,4	42	35	5	40	18	59	40	1,05	0,5
7-й день (8.X.98р.)	9,0	66	68	12	9	25	69	58	1,2	0,1

У першу добу ІМ активність клітинного імунітету підвищена, кількість М-РУЛ % у межах норми, аналогічно – фагоцитарна активність, адгезивна – знижена, титр ЦК підвищений, ІН – знижений. Визначається дисбаланс ІКК.

Через тиждень після призначення левамізолу підвищується активність Е-РУЛ та їх субпопуляцій, фагоцитарна та адгезивна активність нейтрофілів, знижується титр ЦК, тобто спостерігаються позитивні зрушення показників імунної системи.

Перебіг ІМ у цієї групи хворих частіше мав нормергічний характер. Кількість ускладнень у гострому та підгострому періодах ІМ

скоротилася з 30 % до 12,5 %. Діагностовано гостру аневризму серця у 2 хворих, тромбендокардит – в одного.

Визначені динамічні зміни показників клітинного, гуморального, неспецифічного імунітету в процесі лікування ІМ з використанням левамізолу та метилурацилу характеризують підвищення реактивності організму, що сприяє зменшенню кількості ускладнень у гострому та підгострому періодах. Тому введення в лікувальну програму ІМ імуномодуляторів, обумовлено патогенетично.

Вибір та призначення імуномодуляторів проводиться з урахуванням основних показників імунограми та клінічного перебігу захворювання.

Імуномодулятори не впливають на незмінені імунологічні показники (В.И. Земсков, А.М. Земсков, 1996).

Лікувальна програма хворих на ІМ повинна виконуватись в об'ємі, який визначається перебігом захворювання (нормо-, гіпо, гіперреактивний), десинхронізацією деструктивних та репаративних процесів у ділянці некрозу, що, в основному, залежить від реактивності організму.

Таким чином, проведені нами дослідження свідчать про високу імунореактивність в гострому, підгострому періодах інфаркту міокарда, яка визначалась параметрами клітинного, гуморального імунітету та неспецифічної системи захисту.

Нами встановлено, що у 38,4 % хворих на інфаркт міокарда в гострому та підгострому періодах виникли ускладнення, які детерміновані розвитком вторинного імунодефіциту.

Дослідженнями доведено доцільність застосування імуномодуляторів у хворих на інфаркт міокарда для попередження ускладнень імунозапального характеру. Вибір та призначення імуномодуляторів проводиться з урахуванням основних показників імунограми та клінічного перебігу захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Афонина Г.Б., Мастбазер Г.В., Рева С.Н. Состояние функциональной активности Т-лимфоцитов у больных инфарктом миокарда с различным клиническим течением (по данным флуоресцентного зондирования ядер) // Лікарська справа. – 1997. – № 5. – С. 44-47.
2. Брусиловский Е.С. Клинические лекции по аллергологии. – Киев: Здоровье, 1977. – 190 с.
3. Бутенко Г.М. Современные фармакологические подходы к иммунокоррекции // Журнал практич.врача. – 1997. – № 4. – С. 8-10.
4. Вершигора А.Е. Основы иммунологии. – Киев: Высшая школа, 1980. – 502 с.
5. Галактионов В.Г. Графологические модели в иммунологии. М.: Медицина, 1986. – 237 с.
6. Говалло В.И. Рак и иммунитет. – Киев: Здоровье, 1987. – 203 с.
7. Дутка Р.Я., Кушнір С.Г. До патогенезу ішемічної хвороби серця в молодому віці, роль показників ліпідного обміну у осіб, контактуючих із свинцем (матеріали ХІУ з'їзду терапевтів України). – Київ, 1998. – С. 136-137.
8. Захария Е.А., Децик Ю.М., Темник И.В. и др. Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. К.: Здоровье, 1989. – 190 с.
9. Земсков В.И., Земсков А.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 4-6.
10. Коваль О.А. Особливості імунного статусу хворих з різними клінічними формами ішемічної хвороби серця та ефективність їх корекції: Автореф. дис... док.мед.наук: 14.01.11 / Український науково-дослід. ін-т кардіології. – Київ, 1996. – 48 с.
11. Кохан Иван. Імунологія. – Київ-Торонто: “Кобза”, 1994. – 423 с.
12. Крылов А.А. К клинической оценке изменений белой крови у больных инфарктом миокарда // Сов. мед. – 1973. – № 3. – С. 101-105.
13. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
14. Лебедев К.Н., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – 223 с.
15. Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляков И.Ю. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1981. – 488 с.
16. Малая Л.Т., Яблчанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные заживления инфаркта миокарда. К, 1992. – 207 с.
17. Манев В., Панкова К., Иванов Г. и др. Исследование влияния миозина человеческого миокарда на образование активных розеток у больных инфарктом миокарда и стенокардией. Болгария // Иммунология. – 1991. – № 2. – С. 54
18. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофилах и макрофагах. Новосибирск, 1983. – 254 с.
19. Насонов Е.Л. Современные иммунологические концепции в кардиологии // Тер. архив. – 1986. – № 10. С. 7-14.
20. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. – Минск: Беларусь, 1987. – 222 с.
21. Ольбинская Л.И., Митвицкий П.Ф. Коронарная и микрокардиальная недостаточность. – М.: Медицина, 1986. – 270 с.
22. Осипов С.Г. Иммунологические аспекты атеросклероза // Клин. мед. – 1989. – № 1. – С. 27-37.
23. Павленко С.М., Хитров Н.К. Методологические аспекты проблемы реактивности в патологии // Практич. физиол. и эксперимент. терапия. – 1975, В.4. – С. 3-12.
24. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 360 с.
25. Петров Р.В., Михайленко А.А. Оценка состояния здоровья практически здоровых людей с помощью иммунологических показателей // Иммунология. – 1990. – № 1. – С. 60-64.
26. Петров Р.В. Вклад иммунологии в развитие медико-биологических дисциплин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 4-9.
27. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекция иммунных нарушений. – Киев, 1995. – 209 с.
28. Пономарева А.Г. Клиническая иммунодиагностика и иммунопрогнозирование в процессе лечения ишемической болезни сердца: Автореф. дис... докт. мед. наук: 14.00.06. Московск. мед. стомат. ин-т. М., 1988. – 43 с.
29. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – М.: Медицина, 1978. – 124 с.
30. Пухлик Б.М. Проблеми імунітету та імуотропні препарати // Ліки України. – 1998. – № 3. – С. 28.

31. Рансбергер К., Ной С. Энзимы и энзимотерапия. – Мюнхен: Мед. общ. по изучен. энзимов, 1994. 243 с.
32. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1981. 288с.
33. Сахарчук И.И. Медикаментозное лечение сердечно-сосудистых расстройств. Київ: Здоров'я, 1985. 196с.
34. Сахарчук И.И., Дудка П.Ф., Скакальская Л.М. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Мат. XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 104-105.
35. Чазов Е.И. Современные принципы лечения больных инфарктом миокарда // Тер. архив. – 1990. – № 8. – С. 3-6.
36. Шапошников Ю.Г., Кондратьева И.Е. Иммунологические факторы заживления ран // Хирургия. – 1981. – № 5. – С. 25-28.
37. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клин. мед. – 1996. – № 8. – С. 7-12.
38. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты, клиника, диагностика, лечение // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14-17.
39. Бернет Ф.М. Клеточная иммунология. перев. с англ. М.: Мир, 1971. – 537 с.
40. Claman H.N., Chaperun E.A., Friplett R.F. Thymus-bone marrow cell combination. Synergism un anti body production // Prol. Soc. exp. Biol. – N4. – 1968, Vol. 122. – P. 1167-1175.
41. Cameron H., Ardlie N. The facitlitating effect of adrenaline on platelet aggregation // Prostagland, Leukotrien, and Meg. – 1982. – vol.9, N1. – P. 117-128.
42. Надь Д., Пешти А., Кенери П. Влияние гипертонической болезни на возникновение острого и повторного инфаркта миокарда. Венгрия // Клин. мед. 1991. – № 1. – С. 45-46.
43. Nossal G.G. The double cascade of Lymphoid proliferation // Amer. J. Anat. 1984. – vol.170, N3. – P. 253-259.
44. Sans S., Kesteloot H., Kromhont G. Тягар смертності від серцево-судинних захворювань у Європі та Україні // Медицина світу. – 1998. – № 3. – С. 149-158.
45. Селье Н. Некоторые аспекты учения о стрессе. М.: Природа, 1970. – 210 с.
46. Stamler F. Why and how to prevent atherosclerotic disease // J. Cardiol. – 1974. – N4. – P. 95-112.
47. Выдински И., Фишек В., Андел М. и др. Превентивная кардиология. (Перев. с чеш.). – Киев, 1986. – 342 с.
48. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. (Перев. с немец.). – М.: Медицина, 1986. – 475 с.
49. Щеклик Эд., Щеклик А. Инфаркт миокарда. – Варшава, 1980. – 270 с.
50. Забриски Дж, Инга М.А., Валларриал Г. Клиническая иммунология сердца. (Перев. с англ.). – М.: Медицина, 1984. – 279 с.

Навчальний посібник

Н.О. Люлька

**РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ
У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА**

Літературний редактор	<i>Людмила Лабівська</i>
Технічний редактор	<i>Людмила Кравчук</i>
Коректор	<i>Леся Капкаєва</i>
Оформлення обкладинки	<i>Павло Кушик</i>
Комп'ютерна верстка	<i>Світлана Левченко</i>

Підписано до друку 17.01.2002. Формат 60x84/16.

Папір офсетний №1. Гарнітура Times.

Друк офсетний. Ум.др.арк. 4,07. Обл.-вид. арк. 3,28.

Наклад 1000. Зам. № 7 .

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига"

Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига"
Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру
суб'єктів видавничої справи ДК № 348 від 02.03.2001 р.