

## 15.1 Місцевий імунітет, його закономірності

Місцевий імунітет забезпечує захист шкіри, слизових оболонок, органів від ушкоджуючої дії вірусів, бактерій, токсинів, алергенів, паразитів, найпростіших і т.д. Природний місцевий імунітет здійснюється бар'єрними властивостями покривів, продукцією ними антимікробних речовин, нормальною мікрофлорою органа або тканини, фагоцитарною реакцією, а також механічним видаленням або ферментативним розщепленням агента, що ушкоджує. Велике значення в підтримці місцевого імунітету належить фагоцитам, до основних функцій яких слід віднести:

- захист від патогенних мікроорганізмів (бактерій, грибків, вірусів, найпростіших, паразитів і ін.);
- елімінація мертвих або ушкоджених клітин;
- секреція біологічно активних речовин.

Набутий місцевий імунітет забезпечується секреторними IgA, сенсibiliзованими лімфоцитами та, імовірно, селекцією резистентних до агента, що ушкоджує, популяцій клітин.

До неімунних неспецифічних факторів захисту належать:

- лізоцим порожнини рота;
- соляна кислота шлункового соку;
- травні ферменти (протеази);
- жовч;
- антагонізм нормальної мікрофлори кишечника;
- слиз і глікокаликс;
- нормальна перистальтика кишечника;
- секреторна активність тонкої кишки (у криптах кишкових ворсин секретується рідина, що змиває патогенні агенти у просвіт кишечника).

Особлива роль належить грудному молоку, що обумовлено присутністю в грудному молоці макрофагів, клітин Т-кілерів, материнських антитіл. До факторів жіночого молока, що впливають на стан імунної системи дитини, належать також нуклеотиди, гормон пролактин, секреторний імуноглобулін класу А (sIgA), лактоферин, вазоактивні пептиди та ін. фактори.

Грудне молоко містить 13 різновидів нуклеотидів, основний вплив яких спрямовано на ферментативну активність травної системи та формування імунологічного захисту. Нуклеотиди сприяють росту біфідофлори та зниженню кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. У тонкій кишці перебуває близько 10 мільйонів клітин, що виробляють імуноглобуліни. Популяція клітин лімфоїдної тканини різноманітна й складається з безлічі клонів клітин з різними функціональними властивостями й специфічністю рецепторів, що розпізнають антигени. Специфічний імунний захист кишечника реалізується за участю лімфоїдних органів.

Імунокомпетентна тканина ШКТ представлена:

- організованими лімфоїдними структурами (Пейєрові пляшки, апендикс, мигдалини, лімфатичні вузли);

- окремими клітинними елементами { В- і Т-лімфоцити, інтраепітеліальні, плазматичні, мієлоїдні (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити), фолікулоасоційовані клітини ( М-клітини)}.

Епітелій ШКТ відокремлює тканини макроорганізму від антигенів, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації. Пероральний вплив антигена формує, з одного боку, «місцевий» Іg-захист (секреторний імунітет) і клітинно-опосередковану реакцію, з іншого боку - системну толерантність або гіпореактивність (придушення наступного вироблення антигенспецифічних антитіл класів G і M).

Стосовно умовно-патогенних мікроорганізмів система місцевого імунітету кишечника проявляє адекватні захисні властивості, стосовно нормофлори - толерантність, сприяє адгезії, виживанню й розмноженню представників індигенної флори. Імуноглобуліни утворюють комплекси з антигенами, перешкоджають контакту мікроорганізмів із клітинами-мішенями макроорганізму завдяки аглютинації й бактеріостазу, сприяють швидкому виведенню мікроорганізмів зі шлунково-кишкового тракту.

Секреторний імуноглобулін А є основним компонентом секретів: слізної рідини, слини, поту, слизових оболонок носа, кишечника й дихальних шляхів. Секреторний компонент ІgА забезпечує їхню резистентність до дії протеїназ ШКТ. У секретах організму sІgА зв'язується з бактеріями (вуглеводні компоненти бактеріальних клітин з'єднуються із секреторним компонентом молекули sІgА) і вірусами, тим самим, запобігаючи їх адгезії до поверхні слизової оболонки. Секреторний ІgА є продуктом кооперації двох типів клітин - плазматичних і епітеліальних. Найактивнішим стимулом для синтезу sІgА в кишечнику є мікробні антигени. Ряд мікробів має здатність до інактивації sІgА, зокрема, бактероїди, деякі штами клебсієл. Секреторний ІgА є медіатором нейтралізації вірусів, блокатором адгезії патогенів на поверхні епітелію слизових оболонок.

На формування місцевого імунітету істотно впливає мікрофлора кишечника, під впливом якої в ранній неонатальний період відбувається становлення імунної відповіді. При участі мікроорганізмів виділяються лізоцим і інші активні сполуки, що стимулюють імунну систему організму. Нормальна мікрофлора кишечника викликає антигенне подразнення слизової оболонки кишечника, потенціюючи включення механізмів системного й локального імунітету: підвищується синтез ІgЕ, пропердину, комплементу, лізоциму. Слиз, що містить секреторний ІgА, захищає слизову оболонку ШКТ від деградації макромолекул, фізичної й хімічної агресії, а також від атак мікробів, бактеріальних токсинів і паразитів. Секреторний ІgА, справляючи бактерицидну дію, виконує роль головного «чистильника» слизової оболонки ШКТ.

Істотний вплив на лімфоїдну тканину (стимулюючи не тільки місцеву, а й системну відповідь) здійснюють пробіотики, які перебувають у просвіті ШКТ. Біфідобактерії беруть участь у формуванні імунологічної реактивності, стимулюючи лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, сприяючи збільшенню рівня пропердину й комплементу. На тлі зниження кількості біфідобактерій підвищується проникність епітеліального бар'єру кишечника для макромолекул їжі та знижується рівень секреторного ІgА. Біфідобактерії здатні секретувати речовини, які пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів, створювати кисле середовище в кишечнику шляхом продукції ацетату й молочної кислоти.

Причинами порушень місцевого імунітету ШКТ є вірусні та бактеріальні інфекції, хронічні соматичні захворювання, прийом антибактеріальних препаратів, нерациональне

харчування, стреси й т.д. Вплив цих негативних факторів можливий як безпосередньо через імунну систему, так і внаслідок порушеного балансу мікрофлори кишечника.

### **Захисні механізми порожнини рота**

На сьогодні встановлено, що на поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту й дихальних шляхів є структури, які перешкоджають проникненню збудників в організм людини. Захисні механізми порожнини рота діляться на дві групи: неспецифічну резистентність до дії всіх мікроорганізмів (чужорідних агентів) і специфічну (імунну), вироблену у відповідь на проникнення певних видів мікроорганізмів.

Неспецифічні фактори захисту. Виділяють механічний, хімічний і фізіологічний механізми дії факторів неспецифічного захисту макроорганізму.

Механічний захист здійснює бар'єрну функцію неушкодженої слизової оболонки шляхом змивання мікроорганізмів слиною, очищення слизової оболонки у процесі їжі, адгезії на клітинах злушеного епітелію. Слина, що змиває мікроорганізми, крім того діє й бактерицидно, завдяки наявності в ній біологічно активних речовин.

Хімічні та фізіологічні механізми захисту. Лізоцим (фермент ацетилмурамідази) - муколітичний фермент. Він виявлений у всіх секреторних рідинах, але в найбільшій кількості в слізній рідині, слині, мокротинні. Лізоцим лізує оболонку деяких мікроорганізмів, у першу чергу грампозитивних. Крім того, він стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів, бере участь у регенерації біологічних тканин.

Захисна роль ферментів слини може проявлятися в порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися (прилипати) на поверхні слизової оболонки рота або поверхні зуба. Ферменти слини, впливаючи на декстриани, які перебувають на поверхні клітин карієсогенного штаму *S. mutans*, і руйнуючи його, позбавляють мікроорганізми здатності до фіксації й, тим самим, запобігають виникненню карієсу зуба. Бета-лізини - бактерицидні фактори, що проявляють найбільшу активність у відношенні анаеробних і спороутворюючих аеробних мікроорганізмів.

Комплемент - полімолекулярна система сироваткових білків. Біологічна функція комплекменту полягає в посиленні фагоцитозу. Комплекмент бере участь в опсонізації бактерій, вірусів, а також у розвитку запалення.

Фагоцитоз - філогенетично найбільш древня форма неспецифічної захисної реакції організму, відкрита І.І.Мечниковим. У слині людини завжди виявляються лейкоцити, лімфоцити, що попадають у порожнину рота через епітелій десневих кишень. Провідну роль у фагоцитозі відіграють нейтрофільні гранулоцити й макрофаги. Вони захоплюють мікроорганізми й інші клітини й частки та переварюють їх у лізосомах за допомогою ферментів - протеази, пептидази, нуклеази, фосфатази, ліпази, карбоксилази й ін. Крім цього, нейтрофільні фагоцити виділяють протеолітичні ферменти типу еластази, катепсинів D і E, беруть участь у резорбції рубцевих змін слизової оболонки, фіксації імунних комплексів на базальних мембранах капілярів.

Специфічні фактори захисту. Існує нова область клінічної імунології - імунології порожнини рота. Цей розділ розвивається на основі вчення про місцевий імунітет слизових оболонок рота.

Специфічним імунітетом називається здатність макроорганізму вибірково реагувати на антигени, що потрапили в нього. Головним фактором специфічного антимікробного захисту є імунні гамма-глобуліни (імуноглобуліни). З відомих класів імуноглобулінів у порожнині рота найбільше широко представлені IgA, IgG, IgM. Слід зазначити, що співвідношення імуноглобулінів у порожнині рота інше, ніж у сироватці крові та ексудатах. Якщо в сироватці крові людини в основному IgG, а IgM утримуються в невеликій кількості, то в слині рівень IgA може бути в 100 разів вище, ніж концентрація IgG. Ці дані дозволяють припустити, що основна роль у специфічному захисті в слині належить імуноглобулінам класу A.

IgA синтезується у плазматичних клітинах власної пластинки слизової оболонки та у слинних залозах. З інших імуноглобулінів, які синтезуються місцево, IgM переважає над IgG (у сироватці співвідношення зворотне). Є механізм вибіркового транспорту IgM через епітеліальний бар'єр, тому при дефіциті секреторного IgA рівень IgM у слині зростає. Рівень IgG у слині низький і не змінюється залежно від ступеня дефіциту IgA або IgM.

При з'ясуванні питання про механізм синтезу секреторних імуноглобулінів було встановлено, що IgA і секреторний компонент синтезуються в різних клітинах: IgA - у плазматичних клітинах власної пластинки слизової оболонки рота й інших порожнин організму, а секреторний компонент - в епітеліальних клітинах. Секреторний IgA має виражену бактерицидність, антивірусні й антитоксичні властивості, активує комплемент, стимулює фагоцитоз, відіграє вирішальну роль у реалізації резистентності до інфекції.

Один з важливих механізмів антибактеріального захисту порожнини рота полягає в запобіганні за допомогою IgA прилипання бактерій до поверхні клітин слизових оболонок і емалі зубів. Пригнічення фіксації бактерій на гладкій поверхні зуба та слизовій оболонці рота може бути важливою функцією секреторних IgA, що попереджають виникнення патологічного процесу (карієсу зубів). Таким чином, секреторні IgA захищають внутрішнє середовище організму від різних агентів, що попадають на слизові оболонки.

Інший шлях появи імуноглобулінів у секретах - надходження їх із сироватки крові: IgA надходить у слину із сироватки в результаті трансудації через збуджену або ушкоджену слизову оболонку. Плоский епітелій, що вистилає слизову оболонку рота, діє як пасивне молекулярне сито, що особливо сприяє проникненню IgG. У нормі цей шлях надходження обмежений.

## 15.2. Алергія, її значення в медицині.

Алергія (allos грец. інший+ergon грец. дія) - незвичайна підвищена чутливість організму до впливу деяких факторів навколишнього середовища, що мають антигенні властивості (мікробів, грибків і продуктів їхньої життєдіяльності, хімічних речовин, харчових продуктів і ін.), які називаються алергенами. Термін "алергія" був введений австрійським педіатром К. Пірке в 1906 р. для позначення незвичайної, зміненої реакції деяких дітей на введення їм з лікувальною метою протидифтерійної сироватки. Алергія у свою чергу, призводить до розвитку алергійних захворювань.

Алергія - особливий стан організму, що розвивається при повторних впливах речовини-алергену на раніше сенсibiliзований ним організм. Алергія проявляється у вигляді реакцій гіперчутливості уповільненого та негайного типу. Інакше кажучи, алергія - це ненормально підвищена реакція імунітету організму на алергенні подразники.

Алергійні захворювання широко поширені в усьому світі. На сьогоднішній день за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) кожний шостий житель Землі схильний або страждає якою-небудь формою алергії, і кількість хворих стрімко росте. До широко розповсюджених видів алергійних захворювань варто віднести наступні: алергійний нежить (спостерігається в людей з підвищеною нервовою й судинною збудливістю); бронхіальна астма (хронічне захворювання органів дихання, при якому виникають приступи ядухи, обумовлені порушенням прохідності бронхів внаслідок спазму мускулатури дрібних бронхів, набряку слизової оболонки й закупорки їх в'язкими виділеннями); кропивниця (захворювання, що виникає після контакту з деякими харчовими продуктами або лікарськими засобами й характеризується утворенням на шкірі пухирів, що мають велику подібність із пухирями від опіку кропивою); поліноз і дерматити.

Причини алергійних захворювань й область їхнього поширення. Причиною алергійних захворювань в першу чергу вважають широке застосування синтетичних лікарських препаратів, насамперед антибіотиків, різних синтетичних матеріалів, барвників, пральних порошків і інш. Велике значення при зростанні чисельності алергійних захворювань має ступінь забруднення навколишнього середовища перебування (повітря й ґрунту) - екологічна обстановка в регіоні проживання.

### **Форми алергії**

Існують наступні форми перебігу **алергії**: респіраторна **алергія**, **алергія** дихальних шляхів, алергійний кон'юнктивіт, алергійні дерматози, алергічна ентеропатія та **анафілактичний шок**.

Респіраторна **алергія** провокується алергенами, що є присутніми в повітрі (у формі газу або дрібного пилу). Такі алергени називаються аероалергенами. Аероалергени, контактуючи зі слизовою оболонкою дихальних шляхів, викликають **симптоми алергії**, схожі із простудними захворюваннями: чхання, свербіж у носі, водянисті виділення з носа, кашель, хрипи в легенях і ядуху. Алергійний риніт (нежить) і бронхіальна астма - найбільш часті форми респіраторної **алергії**.

Досить розповсюдженою є алергія на різні ліки й харчові продукти. Анафілактичний шок - найнебезпечніша для здоров'я людини форма алергії. Наступити може така алергія в проміжку від декількох секунд до п'яти годин після того, як алерген потрапляє в організм. Найчастіше алергія такого типу виникає на укуси комах або на прийняття лікарського препарату.

### **Механізми розвитку алергій**

Існує 4 механізми розвитку алергії.

При першому типі алергії відбувається зв'язування антигену-алергену з антитілами до нього. Антитіла, що утворюються при алергії, належать до класу імуноглобулінів Е, вони знаходяться на поверхні мастоцитів і базофілів крові хворого алергією. Коли антиген-алерген при алергії з'єднується з антитілом, починається процес дегрануляції мастоцита або базофіла. При цьому вивільняється велика кількість гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотрієнів і інших медіаторів алергії й запалення. Дані речовини перешкоджають проникненню рідин через мембрани клітин, провокують спазм гладкої мускулатури. До алергій першого типу можна віднести такі випадки, як анафілактичний шок, бронхіальна астма, кропивниця, несправжній круп, вазомоторний риніт.

Другий тип алергії проходить при активній участі IgG і IgM, при цьому активується система комплементу, що призводить до ушкодження клітинної мембрани. До даного типу алергій можна віднести лікарську алергію з розвитком лейкопенії, тромбоцитопенії, гемолітичній анемії та гемоліз, що відбувається під час гемотрансфузій, при резус-конфлікті у новонароджених дітей.

Третій тип алергії відбувається з ушкодженням різних тканин організму імунними комплексами. У даному процесі беруть участь IgG і IgM. Імунні комплекси ушкоджують тканини за допомогою активованого комплементу (як при другому типі алергії) і лізосомальних ферментів. Даний вид алергії проявляється при екзогенних алергійних альвеолітах, гломерулонефриті, алергійних дерматитах, сироватковій хворобі, окремих видах лікарської й харчової алергії, ревматоїдному артриті, системній червоній вовчанці й ін.

Четвертий тип алергії - це уповільнена алергія, т.з. туберкулінова. Він виникає тільки через 1-2 доби після попадання алергену в організмі і протікає за участю сенсibilізованих Т-лімфоцитів. Така алергія характерна для інфекційно-алергійної бронхіальної астми, туберкульозу, бруцельозу й ін.

У більшості випадків алергія виникає під час повторного влучення алергену в організм хворого алергією. Хоча зустрічалися випадки, коли анафілактичний шок виникав після першого введення алергену в організм.

### 15.3 Алергени, їх властивості

Існує більше 200 тисяч алергенів. Крім екзоалергенів (рослинного, тварини, лікарського й т.п. походження), існують ендоеалергени. Це власні білки тіла, змінені в результаті екстремальних впливів. Ендоеалергени викликають холодову алергію, теплову алергію (на перегрів), алергію на ультрафіолет, алергію на фізичне навантаження, алергію на стрес. Крім цього існують: холодова алергія, алергія, викликана емоційним станом; алергія на партнера й алергія на комп'ютер.

Класифікація алергенів. *Алерген* (алергія+genos грец. походження) - речовина, що викликає алергію. Алергенами можуть бути всілякі сполуки - від простих хімічних речовин (бром, йод) до найскладніших (білки, полісахариди, сполучення тих і інших між собою). Одні з них попадають в організм ззовні (екзогенні), інші утворюються в самому організмі (ендогенні або аутоалергени). Екзогенні алергени можуть бути неінфекційного походження (побутовий пил, вовна й піт тварин, лікарські препарати, хімічні речовини, пилок рослин, тваринні й рослинні харчові продукти) і інфекційними (бактерії, мікроби, віруси, грибки й продукти їхньої життєдіяльності). Потрапляючи в організм різними шляхами, екзогенні алергени можуть викликати ураження різних органів і систем.

Екзогенні алергени.

Біологічні алергени - мікроби, бактерії, віруси, грибки, гельмінти, сироваткові й вакцинні препарати. Розвиток багатьох інфекційних захворювань (бруцельоз, туберкульоз, черевний тиф і ін.) супроводжується алергією. Цей вид алергії називають інфекційною, а групу захворювань, викликаних мікроорганізмами, у механізмі розвитку яких велику роль відіграє алергія, звичайно називають інфекційно-алергійними хворобами. Нерідко до їхнього розвитку приводять і ті мікроби й грибки, які звичайно перебувають на шкірі, або в дихальних шляхах, порожнині рота й кишечнику. Джерелами алергії є також такі вогнища інфекції в організмі, як каріозні зуби, запалення придаткових пазух носа, холецистити й інші запальні процеси. Сироватки й вакцини, введені в організм шляхом ін'єкцій, можуть виявитися причиною такої алергійної реакції, як анафілаксія. Алергія при гельмінтозах розвивається у зв'язку з усмоктуванням продуктів розпаду й обміну гельмінтів (глистів) - паразитичних хробаків, збудників глистних захворювань.

Лікарські алергени. Алергійну реакцію може викликати практично будь-який лікарський препарат в т.ч. антибіотики.

Побутові алергени. Серед цього виду алергенів головну роль відіграє домашній пил, до складу якого входять пилові часточки, що попадають із вулиці, з килимів, одягу, постільної білизни, грибки на стінах сирих кімнат та інш. До цієї групи можна віднести так звані епідермальні алергени - волосся, відмерлі клітини шкіри, вовна, лупа тварин. В останні роки неухильно збільшується число алергійних реакцій на препарати побутової хімії, серед яких найбільшу роль відіграють пральні порошки. Побутові алергени найчастіше викликають алергійні захворювання дихальних шляхів (бронхіальна астма, алергійний нежить, шкірні висипання).

Алергія на комп'ютер. Хімічна сполука трифенілфосфат є складовою частиною пластика, з якого роблять корпуси моніторів. Це речовина не тільки може сповільнити

горіння, але й здатна викликати алергію. Корпус працюючого монітора нагрівається й уже при 50 градусах виділяє пари трифенілфосфата. Крім цього доведена алергенна дія чорнил або тонера принтера.

Пилкові алергени. Алергійні захворювання виникають у результаті попадання в організм пилка деяких рослин. Найчастіше це пилок різних видів рослин, які опилуються вітром. Він викликає нежить, кон'юнктивіт і інші прояви полінозів.

Харчові алергени. Як алергени практично можуть виступати ледве не всі харчові продукти. До найбільш алергенних продуктів харчування варто віднести молоко, мед, яйця, м'ясо, рибу, помідори, цитрусові, шоколад, полуницю, суницю, раків.

Промислові алергени. Промисловими алергенами можуть бути: скипидар, мінеральні масла, нікель, хром, миш'як, барвники, лаки, детергенти й багато інших речовин. У перукарських і косметичних кабінетах алергенами можуть виявитися барвники для волосся, брів і вій і ін. За своїм характером алергійні реакції, головним чином проявляються у вигляді уражень шкіри - алергійних професійних контактних дерматитів.

Особлива група алергенів. До цієї групи алергенів можна віднести зовнішні фізичні фактори, що впливають на людський організм: тепло, холод, сонячна радіація, радіочастотні й радіоактивні випромінювання, механічні подразнення. Установлено, що в багатьох випадках під дією цих факторів в організмі утворюються певні речовини, які й стають алергенами.

Алергія розвивається не у всіх випадках контакту організму з алергенами. Певну, немаловажну роль у розвитку алергії відіграє спадковість, стан нервової й ендокринної систем. Відзначено, що якщо батьки страждають алергійними захворюваннями, то в їхніх дітей алергійні захворювання розвиваються більш ніж в 70% випадків; у родинах, де хворий тільки один з батьків, занедужує до 56% їхніх дітей. При цьому передаються не самі захворювання, якими страждають батьки, а схильність до них у вигляді підвищеної здатності відповідати алергійною реакцією на попадання в організм екзогенних алергенів. Факторами, що призводить до розвитку алергії, є порушення функцій нервової й ендокринної систем, а також травми головного мозку, негативні емоції, зниження функції надниркових залоз.

### Типи алергійних реакцій

Виділяють чотири типи алергійних реакцій:

- Алергічні реакції негайного типу (гіперчутливість типу 1);
- Цитотоксичні алергічні реакції (гіперчутливість типу 2);
- Імунокомплексні алергічні реакції (гіперчутливість типу 3);
- Алергічні реакції уповільненого типу (гіперчутливість типу 4).

Відомі дві форми підвищеної реактивності: гіперчутливість негайного типу, яка включає в себе три типи гіперчутливості (типи I, II і III) і гіперчутливість уповільненого (IV-го) типу. На практиці типи гіперчутливості необов'язково зустрічаються порізно.

Якщо гіперчутливість негайного типу обумовлена гуморальними імунними механізмами, то гіперчутливість уповільненого типу - клітинними. Однак для деяких реакцій гіперчутливості така класифікація не підходить, тому що механізм їх комплексний. При цьому, як для гіперчутливості, обумовленої IgE (тип I), так і для розвитку різних форм захворювань, пов'язаних з IgG (типи II і III), критичне значення мають дози й спосіб проникнення антигену в організм.

Гіперчутливість негайного типу (типи I, II і III) проявляється при участі антитіл, які цитофільні до тучних клітин і базофілів - продуцентів медіаторів запалення. Гіперчутливість уповільненого типу (четвертий тип) реалізується за допомогою Т-клітин запалення (ТН1) як основних ефektorів реакції, що забезпечують нагромадження в зоні запалення макрофагів .

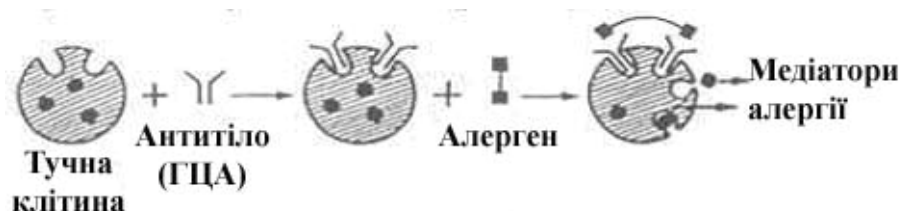
#### 15.4 Гіперчутливість типу 1 (негайного типу)

Гіперчутливість I типу розвивається в тому випадку, коли виробляються IgE. Їх дія спрямована проти нешкідливих антигенів зовнішнього середовища, таких як квітковий пилок, кліщі домашнього пилу або лупа тварин; у такому випадку нешкідливі звичайно антигени називаються алергенами.

Ці реакції обумовлені взаємодією антигену зі специфічним IgE, зв'язаним з відповідними Fc-рецепторами на поверхні тучних клітин. У результаті настає дегрануляція гладких клітин, що супроводжується вивільненням медіаторів - гистаміну, гепарину, лейкотрієнів (B4, C4 і D4), простагландинів, фактора активації тромбоцитів , а також хемотаксичного фактора еозинофілів і хемотаксичного фактора нейтрофілів . У нормальних умовах перераховані медіатори сприяють розвитку захисної гострої запальнової реакції з симптомами астми або риніту.

Патогенез негайних алергійних реакцій. Негайні алергійні реакції (НАР) є результатом взаємодії антигену з антитілом, у процесі якої вивільняються біологічно активні речовини (БАВ), наприклад, гистамін, серотонін, брадикінін, ацетилхолін, гепарини, повільно реагуюча субстанція алергії й ін.

Рис. 1. Схема реакції гіперчутливості 1-го типу.  
ГЦА - гомоцитотропні антитіла (реагини)



#### 15.5 Гіперчутливість типу 2 (цитотоксичні алергічні реакції)

Реакції гіперчутливості II типу (антитілозалежної цитотоксичності) опосередковані антитілами класу IgG (рідше IgM) до антигенів клітинної поверхні й позаклітинного матриксу. При гіперчутливості II типу ушкодження клітин-мішеней обумовлене взаємодією антитіл до антигенів з комплементом і різними ефektorними клітинами (К-клітинами), тромбоцитами, нейтрофілами, еозинофілами, макрофагами/ моноцитами).

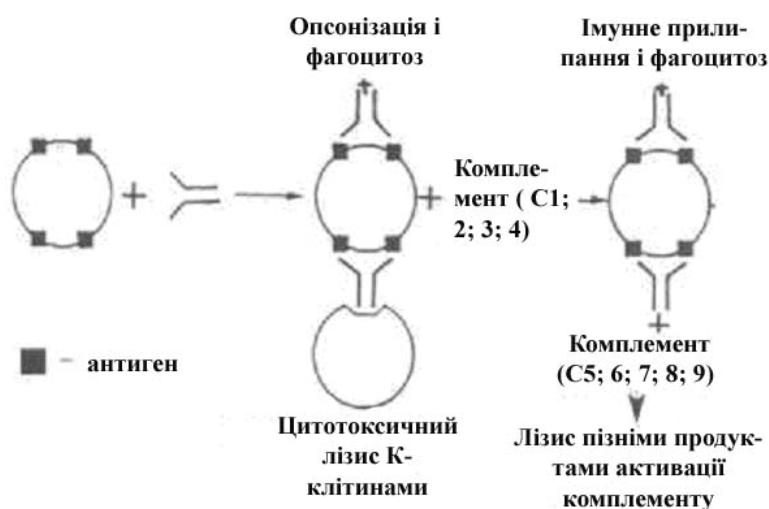
Антитіла, що прикріпилися до поверхні клітин або тканин, зв'язують і активують компоненти комплементу. Ефektorні клітини взаємодіють із антитілами за допомогою рецепторів до Fc-фрагментів. Активація C3-компонента комплементу може безпосередньо приводити до комплемент-залежного лізису клітин-мішеней або сприяти зв'язуванню фагоцитів с їхніми мішенями (при участі C3b , C3bi або C3d, які одночасно активують фагоцити, і стимулює продукцію ними великої кількості лейкотрієнів і



простагландинів, виконуючи важливу роль у процесі запалення). Таким чином, ефекторні клітини викликають характерні для гіперчутливості II типу ушкодження клітин власного організму за допомогою тих же механізмів, якими вони діють на інфекційні агенти, і оскільки мішенню виявляються сенсibilізовані антитілами клітини хазяїна, ця реакція приводить до ушкодження власних тканин.

Найбільш яскравими прикладами реакцій гіперчутливості II типу є антиеритроцитарні реакції, які можуть викликати важкі наслідки при переливанні несумісної крові (по її групах і системі резус), при гемолітичній хворобі новонароджених і аутоімунній гемолітичній анемії. Іноді цей тип гіперчутливості розвивається при тривалому застосуванні лікарських препаратів.

Рис. 2. Схема реакції гіперчутливості 2-го типу.



### 15.6 Гіперчутливість типу III (імунокомплексна реакція)

Гіперчутливість III типу розвивається при утворенні великої кількості імунних комплексів або при порушенні їхньої елімінації ретикулоендотеліальною системою. Імунні комплекси утворюються при будь-якій гуморальній відповіді (кожній зустрічі антигенів з антитілами до них) і звичайно ефективно руйнуються мононуклеарними фагоцитами після активації комплементу, але іноді зберігаються протягом тривалого часу, стаючи патогенетичним фактором. Досить великі комплекси після взаємодії з комплементом засвоюються фагоцитами і потім виводяться з організму. У той же час малі комплекси, що утворюються в умовах надлишку антигену, можуть сорбуватися в різних органах і тканинах. Ушкодження, що розвиваються в результаті опосередковування комплементом і ефекторними клітинами, називають хворобою імунних комплексів, або реакціями гіперчутливості III типу. Великі комплекси, які погано розчиняються, також можуть відкладатися в тканинах при недостатності комплементу.

Хвороби, обумовлені утворенням імунних комплексів, можна поділити на три великі групи:

- пов'язані з персистенцією інфекції,
- пов'язані з аутоімунними захворюваннями
- пов'язані з вдиханням антигенного матеріалу.

У першому випадку сполучення хронічної інфекції зі слабкою гуморальною відповіддю приводить до постійного утворення імунних комплексів і наприкінці до

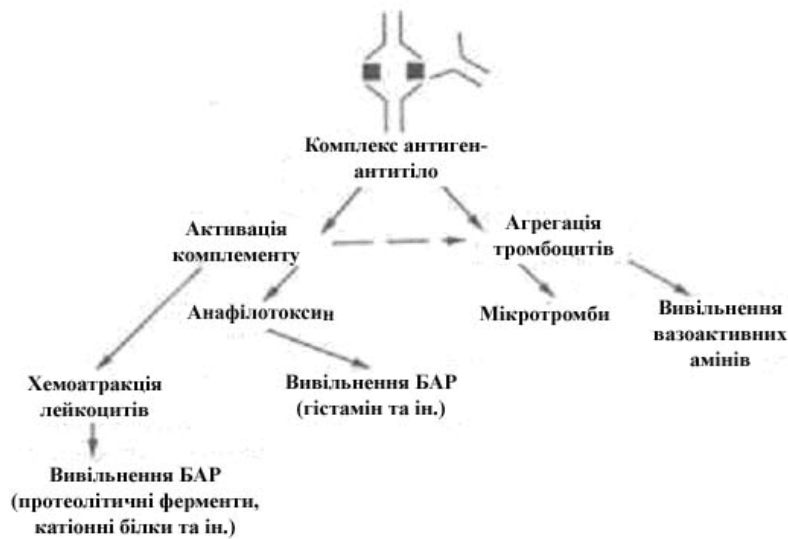
їхнього відкладення в тканинах (при проказі, малярії, геморагічній гарячці Денге, вірусному гепатиті і стафілококовому ендокардиті). При аутоімунних захворюваннях хвороба імунних комплексів обумовлена безперервною продукцією антитіл до аутоантигенів (хвороби з такою етіологією включають ревматоїдний артрит, системну червону вовчанку (СЧВ) і поліміозит).

При вдиханні антигенного матеріалу імунні комплекси можуть утворитися на поверхні порожнин (наприклад, у легенях при повторному вдиханні антигенних компонентів актиноміцетів, а також антигенів рослинного або тваринного походження; до хвороб з такою етіологією належать легенева захворювання фермера.

В умовах, коли організм має попередні Ig-антитіла, а специфічний антиген проникає в шкіру, розвивається локальний запальний процес, що одержав назву реакції Артюса. При високому рівні сироваткових антитіл преципітат утвориться на місці проникнення антигену в організм. Шкірні реакції характеризуються поліморфноядерною інфільтрацією, набряком і еритемою, які сягають максимуму через 3-8 год. Комплекс, що утворюється в прошарках тканини, активує систему комплементу, у результаті чого накопичуються компоненти C5a, C3a – медіатори запалення. Вони, у свою чергу, забезпечують початок локальної запальної відповіді, підсилюючи проникність судин. Як наслідок у вогнищі запалення накопичуються нейтрофіли, тромбоцити, збільшується обсяг рідини. Як і будь-яка інша запальна відповідь, реакція Артюса носить захисний характер, що перешкоджає проникненню антигену у внутрішні області організму.

Введення в інтактний організм великої кількості чужорідного білка часто приводить до розвитку особливої форми підвищеної чутливості - сироваткової хвороби. У результаті ін'єкції антисироватки починається утворення антитіл класу IgG до чужорідних білків. Антитіла, що утворилися, взаємодіють із білковими антигенами, які лишилися після ін'єкції, утворюючи комплекси антиген-антитіло. Патогенетична дія комплексу проявляється в підвищенні температури тіла, гарячці, кропивниці, шкірній сверблячці, протеїнурії. Стан підвищеної чутливості проходить без будь-яких рецидивів, як тільки антиген повністю елімінується з організму. Утворення комплексів - це швидкий процес, і тривале захворювання спостерігається лише при персистенції антигену внаслідок хронічної інфекції або аутоімунної патології. Так гломерулонефрит виникає при системній вовчанці, стрептококовій інфекції, малярії або паразитарній інвазії; підгострий склерозуючий паненцефаліт і вузлуватий поліартерит викликаються вірусом гепатиту В, а геморагічний шок - при інфекції вірусом Денге.

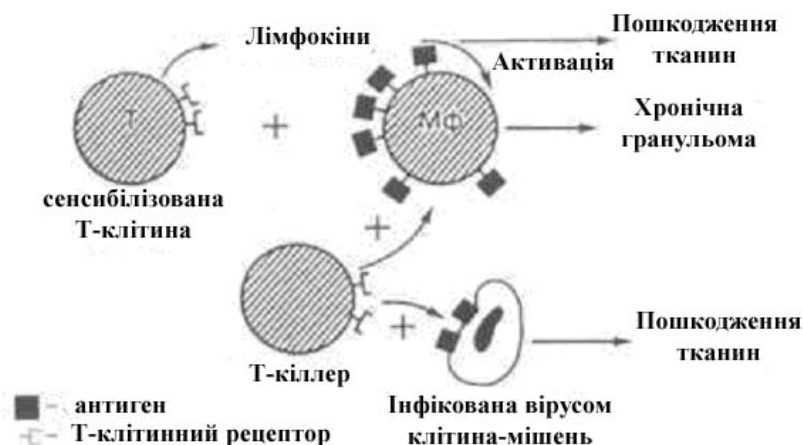
Рис. 3. Схема реакції гіперчутливості 3-го типу.



#### 15.7 Гіперчутливість типу 4 (уповільненого типу)

Четвертий тип алергійних реакцій – клітинно-опосередкований (ГУТ), обумовлений взаємодією сенсibilізованих Т-лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні специфічні рецептори з АГ, що представлені на макрофазі. Результатом такої взаємодії є стимуляція Т-лімфоциту з наступним вивільненням з нього лімфокінів, що беруть участь у міжклітинних взаємозв'язках імунних реакцій і відповідальних за розвиток клінічних проявів гіперчутливості уповільненого типу. Алергійні АТ у цих реакціях не беруть участь (мал.). Серед лімфокінів найбільш важливе значення мають такі медіатори, як фактор пригнічення міграції макрофагів, фактор хемотаксису нейтрофілів і моноцитів, мітогенний фактор, фактор переносу й ін. Четвертий тип алергії може розвиватися після введення сульфаніламідних препаратів, алкалоїдів, сполук металів (золото, ртуть і ін.), стрептоміцину, місцевих анестетиків, антисептиків і ін.

Рис. 4. Схема реакції гіперчутливості 4-го типу.



МФ - макрофаг

Серед провокуючих факторів і факторів ризику розвитку алергії особливе значення мають: різке погіршення екології (наприклад, аварія на Чорнобильській атомній електростанції); стреси; інтенсивний розвиток усіх видів промисловості без достатнього дотримання природоохоронних заходів; безконтрольне широке застосування медикаментів, широке використання косметики й синтетичних виробів; широке впровадження в побут засобів для дезінфекції й дезінсекції та ін.; зміна характеру харчування (оксидантний стрес).

У розвитку алергійних реакцій різних типів можна виділити три стадії: імунологічна (стадія імунних реакцій), патохімічна (стадія біохімічних реакцій) і патофізіологічна (стадія клінічних проявів)

**Імунологічна стадія** розвивається після первинного контакту з алергеном. Взаємодія алергену з макрофагами приводить до їхньої активації й секреції цитокінів (МУЛ, інтерферони й ін.), які стимулюють Т-клітини. Стан організму, що характеризується фіксацією IgE до специфічних алергенів на поверхні гладких клітин, позначається як сенсibilізація.

**Патохімічна стадія** алергійних реакцій розвивається після повторного контакту зі специфічним алергеном. Алерген, що повторно надійшов у сенсibilізований організм, зв'язує фіксовані на поверхні тканинних базофілів (тучних клітин) специфічні до цього алергену Ат, що приводить до активації клітини з наступною її дегрануляцією. Специфічна активація тучних клітин під дією комплексу АГ - АТ приводить до активації фосфоліпази С і перетворень фосфоінозитидів з утворенням діацилгліцерину й інозитолтрифосфату. Діацилгліцерин активує протеїнкіназу С, а інозитолтрифосфат забезпечує мобілізацію Са<sup>+</sup> із внутрішньоклітинних депо й посилення його надходження в клітину з міжклітинного простору. Поряд з активацією тучних клітин підсилюється метаболізм арахідонової кислоти, що є похідним фосфоінозитидів. Нагромадження внутрішньоклітинного Са<sup>+</sup> приводить до активації протеїнкінази А, що, з одного боку, бере участь у регенерації ряду ліпідних медіаторів алергії, а з іншого боку - фосфорує білки, що гальмують активацію тучних клітин.

При дегрануляції тучних клітин вивільняються медіатори, що втримуються в гранулах: гістамін, пептидоглікани (гепарини, хондроїтинсульфат), протеїнази (триптаза, роксидаза, супероксиддисмутаза).

**Патофізіологічна стадія** алергійних реакцій є проявом дії медіаторів, що вивільняються в патохімічну стадію. Патофізіологічна стадія характеризується розвитком клінічних симптомів, особливості яких залежать від виду медіаторів і шокового органа.

**Медіатори алергійних реакцій.** Умовно виділяють дві групи медіаторів, що вивільняються з активованих гладких клітин і базофілів.

Першу групу становлять речовини, які перебувають у клітині до її активації у зв'язаному стані із гранулярним матриксом. У ході активації клітини відбувається витіснення цих медіаторів із гранулярного матриксу й вивільнення їх у позаклітинне середовище (дегрануляція). Дегрануляція здійснюється протягом декількох секунд, у межах хвилини.

Другу групу становлять продукти, які утворюються (переважно з ліпідних попередників) у ході активації клітин. Основним ліпідним попередником є арахідонова кислота, метаболіти якої (ейкозаноїди) продукуються трохи повільніше - протягом 10-45

хв. Серед ейкозаноїдів, які виділяються тучними клітинами, переважають продукти ліпоксигеназного шляху - лейкотрієни C<sub>4</sub>, B<sub>4</sub> і D<sub>4</sub>, а серед продуктів циклоксигеназного шляху - простагландин D<sub>2</sub>. Утворені в ході активації клітини й медіатори, що вивільняються з неї, становлять велику групу посередників алергійної реакції. Крім того, тучні клітини є джерелами утворення й секреції цитокінів. Час виділення цитокінів ще більш відстрочений й триває від 2 до 12 год. За функціональними властивостями медіатори можуть представляти собою речовини, що мають вазоактивну дію, здатність викликати скорочення гладкої мускулатури, стимулювати периферичні нервові закінчення, хемотаксичну дію, імунотропну дію та ін.

До медіаторів алергічних реакцій варто віднести: гистамін, серотонін (5-окситриптамін), еозинофільні хемотоксичні фактори (ЕХФ), нейтрофільні хемотоксичні фактори (НХФ), протеази, фермент триптазу й ін.

### 15.8 Діагностичні алергічні проби

Діагностичні алергічні проби (ДАП) - проводяться після того, як шляхом ретельного збору анамнезу виявлене коло підозрюваних алергенів. Проби виконують поза фазою загострення захворювання й не раніше ніж через 2-3 тижні після перенесеної гострої алергійної реакції, тому що чутливість організму до алергену протягом цього часу знижується. Загальноприйнятим методом діагностики алергії й виявлення причинних алергенів є шкірні проби. Шкірна проба виявляє наявність або відсутність IgE-залежної алергії на алерген. Розрізняють шкірні й провокаційні ДАП. Шкірні проби засновані на виявленні специфічної сенсibiliзації організму шляхом введення алергену через шкіру. При цьому оцінюють величину й характер запальної реакції, що розвивається. Розрізняють якісні й кількісні шкірні проби. За допомогою якісних шкірних проб визначають наявність або відсутність сенсibiliзації до даного алергену. Ці проби використовують при діагностиці алергійних, а також деяких інфекційно-алергійних (туберкульозу, бруцельозу й ін.) і паразитарних (гельмінтозів) хвороб. Кількісні шкірні проби дозволяють одержати дані про ступінь сенсibiliзації організму. З їхньою допомогою визначають мінімальну концентрацію специфічного алергену, при якій він викликає в сенсibiliзованому організмі видиму алергійну реакцію. Цей метод називається алергометричним титруванням. З його допомогою встановлюють дозу алергену, з якої можна починати специфічну гіпосенсибилізацію (зниження рівня сенсibiliзації) шляхом введення в організм алергену.

Залежно від методики проведення шкірні проби можуть бути прямими й непрямими. При прямих шкірних пробах алерген вводять внутрішньошкірно або ушкоджуючи епідерміс шляхом уколу, подряпини. При краплинних і аплікаційних прямих шкірних пробах алерген (звичайно лікарський препарат або речовину) наносять на неушкоджену шкіру у вигляді краплі або аплікації. Відповідна шкірна реакція вважається позитивною з появою гіперемії, інфільтрації або пухиря. Вона може виникнути протягом 20 хв (негайна реакція), через 6—12 год (реакція перехідного типу), через 24—48 год (уповільнена реакція). Тип відповідної шкірної реакції залежить від характеру імунологічного механізму алергійної реакції. Найбільш чутливими є: внутрішньошкірна проба, потім скарифікаційна, укол, аплікаційна й краплинна проби.

До непрямих шкірних проб належить реакція Прауснитца-Кюстнера, при якій сироватку крові хворого вводять внутрішньошкірно здоровій людині й після фіксації антитіл на шкірі реципієнта (через 24 год) у те ж місце вводять алерген. По розвитку місцевої шкірної реакції судять про наявність антитіл-реагінів у дослідженій сироватці. Дана реакція не виключає можливості переносу із сироваткою крові збудника при

наявності латентної інфекції в донора, тому застосування її обмежене. Найбільш доцільно виявляти антитіла-реагіни за допомогою різних реакцій імунітету — імуноферментного методу й ін. Вибір виду шкірної проби залежить від захворювання, передбачуваного ступеня чутливості, характеру алергену, а також від реактивності шкіри. Прийом деяких лікарських препаратів (антигістамінних, седативних засобів) різко зменшує реактивність шкіри, тому перед проведенням алергійного обстеження необхідно протягом 5-7 днів утриматися від прийому цих лікарських засобів.

У діагностиці алергійних хвороб не можна повністю покладатися на шкірні проби та переоцінювати їх результати.

При невідповідності даних алергійного анамнезу й результатів шкірних проб у період ремісії рекомендовані провокаційні проби. Ці проби засновані на відтворенні алергійних реакцій введенням алергену в орган або тканину, ураження яких є провідною в картині захворювання. Розрізняють кон'юнктивальні, назальні й інгаляційні провокаційні проби. Кон'юнктивальна провокаційна проба проводиться шляхом закапування алергену в нижній кон'юнктивальний мішок. Реакція вважається позитивною з появою гіперемії кон'юнктиви, слезотечі й сверблячки повік. Назальну провокаційну пробу здійснюють при алергійних ринітах і полінозах: в одну половину носа закачують алерген, а в іншу — контрольну рідину. Реакція вважається позитивною при виникненні на боці закапування алергену утрудненого носового дихання й сверблячки. Інгаляційний провокаційний тест застосовують з метою етіологічної діагностики бронхіальної астми: за допомогою аерозольного розпилювача хворий вдихає через рот розчин алергену. Реакція вважається позитивною у випадку зниження більш ніж на 15% життєвої ємкості легенів.

До провокаційних проб належать також холодова й теплова проби, які використовуються при холодовій і тепловій кропивниці. При відсутності чітких ознак захворювання проводять експозиційну провокаційну пробу. Вона заснована на безпосередньому контакті хворого з підозрюваним алергеном у тому середовищі, у якому хворий звичайно перебуває.

Особливе місце займає елімінаційна проба - виключення з харчового раціону передбачуваного алергену, шляхом переведення хворого, що страждає на побутову алергію, у так звану безалергенну палату. Лейкоцитопенічну й тромбоцитопенічну провокаційні проби застосовують у діагностиці харчової й лікарської алергії. В основі цих проб лежить зниження числа лейкоцитів і тромбоцитів у крові після введення хворому випробуваного алергену.

### 15.9 Способи десенсибілізації організму

Алергенспецифічна імуноterapia веде свою історію з 1911 року, коли вона була використана для лікування полінозу (сезонного алергійного риніту). Цей метод лікування полягає у введенні в організм пацієнта зростаючих доз водно-сольового екстракту того алергену, до якого у хворого виявлена підвищена чутливість і який відповідальний за клінічні прояви захворювання. Метою лікування є зниження чутливості пацієнта до природної експозиції даного алергену - специфічна гіпосенсибілізація.

Введенням алергену досягається імунологічно (переважно) опосередковане підвищення «стійкості» до дії антигену (алергену), саме в цьому була помічена подібність самої процедури з вакцинацією, а алергенних екстрактів - з вакцинами («алерговакцини»). Із часу появи алергенспецифічної гіпосенсибілізуючої терапії (алергенспецифічної

імунотерапії - СІТ) накопичений величезний досвід клінічного застосування СІТ. Вона стала одним з найбільш науково виправданих і ефективних методів лікування алергійних захворювань, у першу чергу тих, які пов'язані з Ig-опосередкованим механізмом алергії.

З метою запобігання алергічних проявів використовується метод десенсибілізації пацієнтів. Основу цього прийому становить контрольоване за дозою й часом введення специфічного алергену в організм хворого. Механізм десенсибілізації до кінця невідомий. Передбачається, що зростаючі дози алергену забезпечують підвищення рівня активності супресорних Т-клітин і продукції антитіл IgG і IgA, які блокують алерген і, тим самим, перешкоджають його взаємодії з IgE. Однак у більшості випадків чіткої кореляції між кожною із цих змін і поліпшенням клінічного стану хворих не було відзначено. Установлено, що десенсибілізація, особливо високими дозами алергенів, ефективна при сезонному алергічному риніті, менш ефективна при бронхіальній астмі і майже неефективна при дифузному нейродерміті, харчовій алергії і кропивниці.

Ефект десенсибілізації може бути обумовлений різними механізмами:

- утворенням блокуючих антитіл - IgG, які зв'язують антиген, але не викликають алергійних реакцій;
- зниженням рівня антитіл класу IgE;
- зниженням здатності базофілів і тучних клітин вивільняти гістамін під дією антигену;
- зниженням проліферативної і секреторної активності Т-лімфоцитів, зменшенням продукції фактору, який пригнічує міграцію макрофагів, і інших цитокінів;
- збільшенням кількості Т-супресорів. Роль цих механізмів у зниженні імунологічної реактивності остаточно не з'ясована.

Існує 2-і схеми десенсибілізації людини.

Збільшення доз. Початкову дозу алергену й схему десенсибілізації підбирають індивідуально, з урахуванням даних анамнезу й результатів шкірних проб. Як правило, починають із розведення 1:100 000. При підвищеній реактивності шкіри (позитивна реакція розвивається через 3-5 хв після введення екстракту алергену) десенсибілізацію починають із більших розведень - 1:1 000 000-1:10 000 000.

Підтримуючі дози. Ефективність десенсибілізації підвищується при збільшенні загальної дози алергену. Максимальна допустима доза алергену індивідуальна, її не можна передбачити за результатами шкірних проб і даних анамнезу. Більшість дітей і дорослих переносять підтримуючі дози - 0,5 мл водного екстракту алергену в розведенні 1:100 або 5000 АЕ екстракту алергену, сорбованого на частках гідроокису алюмінію.

Зазначені методи десенсибілізація ефективні у 80-90% хворих алергічним ринітом, викликаним пилом злаків, дерев і трав. Десенсибілізацію вважають неефективною, якщо протягом 2 років не відбулося помітного поліпшення, не знизилася чутливість до алергену й потреба в медикаментозному лікуванні.

Вчасно проведена десенсибілізація дозволяє, по-перше, запобігти переходу захворювання в більш важкі форми, а по-друге, знижує (або навіть повністю усуває) потребу в лікарських препаратах.

#### 15.10 Аутоімунна патологія

Аутоімунні захворювання входять до числа головних медичних проблем сучасного людства. Відомо більше 80 різних аутоімунних захворювань, які приводять до важких страждань, обмеження фізичних можливостей і навіть смертельного результату. Рік у рік число хворих на аутоімунну патологію збільшується.

**Аутоімунні захворювання** — це цілий клас різнорідних за клінічними проявами захворювань, які розвиваються в результаті патологічної виробки аутоагресивних антитіл або розмноження аутоагресивних клонів кілерних клітин проти здорових, нормальних тканин організму, які призводять до ушкодження й руйнування нормальних тканин і до розвитку аутоімунного запалення.

Продукція патологічних антитіл або патологічних кілерних клітин може бути пов'язана з інфікуванням організму таким інфекційним агентом, антигенні детермінанти (епітопи) найважливіших білків якого нагадують антигенні детермінанти нормальних тканин організму хазяїна. Саме за таким механізмом розвивається аутоімунний гломерулонефрит після перенесеної стрептококової інфекції, або аутоімунні реактивні артрити після перенесеної гонореї.

Аутоімунна реакція може бути також пов'язана з викликанною інфекційним агентом деструкцією або некрозом тканин, або зміною їхньої антигенної структури так, що патологічно змінена тканина стає імуногенною (імунологічно чужорідною) для організму хазяїна. Саме за таким механізмом розвивається аутоімунний хронічний активний гепатит після перенесеного гепатиту В.

Третя можлива причина аутоімунної реакції — порушення цілісності тканинних (гістогематичних) бар'єрів, які в нормі відокремлюють деякі органи тканини від крові й, відповідно, від імунної агресії лімфоцитів хазяїна. При цьому, оскільки в нормі антигени цих тканин у кров взагалі не попадають, тимус не чинить негативної селекції (знищення) аутоагресивних лімфоцитів проти цих тканин. Але це не заважає нормальному функціонуванню органа доти, доки цілий тканинний бар'єр, що відокремлює даний орган від крові. Саме за таким механізмом розвивається хронічний аутоімунний простатит: у нормі простата відділена від крові гемато-простатичним бар'єром, антигени тканини простати в кров не попадають, тимус не знищує «антипростатичні» лімфоцити. Але при запаленні, травмі або інфікуванні простати порушується цілісність гемато-простатичного бар'єру й може початися аутоагресія проти тканини простати. За схожим механізмом розвивається аутоімунний тиреоїдит, тому що в нормі колоїд щитовидної залози в кров також не попадає (гемато-тиреоїдний бар'єр), у кров вивільняється лише тиреоглобулін.

Четверта можлива причина аутоімунної реакції організму — гіперімунний стан (патологічно посиленій імунітет) імунологічний дисбаланс із порушенням «селекторної» функції тимуса, що пригнічує аутоімунітет, або зі зниженням активності Т-супресорної субпопуляції клітин і підвищенням активності кілерних і хелперних субпопуляцій.

**Механізми розвитку аутоімунної патології.** Аутоімунні захворювання викликані порушенням функції імунної системи в цілому або її окремих компонентів. Зокрема, доведено, що в розвитку системної червоної вовчанки, міастенії або дифузійного токсичного зоба, задіяні Т-лімфоцити супресори. При цих захворюваннях спостерігається зниження функції цієї групи лімфоцитів, які в нормі гальмують розвиток імунної відповіді й запобігають агресії власних тканин організму. При склеродермії спостерігається підвищення функції Т-лімфоцитів хелперів, що у свою чергу приводить до розвитку надлишкової імунної відповіді на власні антигени організму. Не виключено, що в патогенезі деяких аутоімунних захворювань задіяні обидва ці механізми, так само як і інші типи порушень функції імунної системи.

Елементи й механізми імунних реакцій, що призводять до розвитку аутоімунних захворювань, ті ж самі, що й при імунітеті до інфекційних агентів. Або утворюються антитіла до "своїх" антигенів (так звані аутоантитіла), або розвивається Т-клітинна імунна відповідь на них, або включаються обидві системи імунітету разом. При цьому коло аутоантигенів обмежене тими компонентами організму, які контактують із клітинами імунної системи, так чи інакше потрапляючи в кров'яне русло. Іноді антитіла, що утворюються у відповідь на введення будь-якого мікроорганізму, виявляються здатними реагувати також з компонентами свого організму, тобто здобувають властивості



аутоантитіл. Така перехресна реакція стає можливою через подібну будову окремих ділянок молекул свого й чужого антигену (антигенних детермінант). Це явище одержало назву молекулярної мімікрії і спостерігається, наприклад, при ревматизмі, коли антитіла, спрямовані проти стрептокока, взаємодіють і з нормальними антигенами серцевого м'яза й суглобів. Введення лікарських засобів або проникнення вірусів може також приводити до реакції імунної системи на аутоантигени. Це відбувається за рахунок поєднаного розпізнавання останніх на клітинній мембрані в комплексі з антигенами ліків або вірусів.

Аутоімунна патологія може торкатися різних органів і тканини людини. Іноді атаці піддається який-небудь один орган, як, наприклад, підшлункова залоза при юнацькому діабеті або центральній нервовій системі при розсіяному склерозі. В інших випадках, наприклад при системній червоній вовчанці й ревматоїдному артриті, патологічні зміни зачіпають багато органів. Наявність такого спектра аутоімунних захворювань визначається специфічністю утворених аутоантитіл і аутореактивних Т-клітин і тим, у яких органах локалізовані розпізнані аутоантигени.

Юнацький діабет пов'язаний з порушенням метаболізму глюкози внаслідок повної або часткової відсутності інсуліну. При цьому аутоімунному захворюванні руйнуються островкові клітини підшлункової залози, які продукують інсулін. Хворі мають потребу в постійних ін'єкціях інсуліну. Хвороба розвивається в 11-12 років і вражає до 0,5% населення. У багатьох пацієнтів виникають ускладнення: втрата зору, ниркова недостатність і ін. Для хвороби характерна поява аутоантитіл, які зв'язуються або із цитоплазматичними, або з мембранними білками острівкових клітин. Ці антитіла часто з'являються за роки до початку захворювання, що може використовуватися для запобігання діабету. Очевидно, саме вони руйнують острівкові клітини, хоча у вогнищах поразки присутні також безліч Т-лімфоцитів.

Розсіяний склероз - це хронічне аутоімунне захворювання центральної нервової системи, пов'язане з руйнуванням мієліну - білково-ліпідної оболонки аксона. Жертви цієї хвороби, звичайно люди молодого віку, страждають різними неврологічними порушеннями, починаючи від нерозбірливості мови й кінчаючи паралічем. При розсіяному склерозі руйнування ізолюючої оболонки приводить до втрати нейроном властивостей кабелю й перешкоджає поширенню нервового імпульсу. У ділянці руйнування мієліну утвориться зона поразки, що одержала назву бляшки; це ще більше утрудняє передачу електричного сигналу. В області бляшки накопичується безліч Т-лімфоцитів і макрофагів, у хворого виявляються аутоантитіла проти різних компонентів мієліну.

При системній червоній вовчанці аутоімунна патологія торкається багатьох органів (шкіра, суглоби, лімфатичні вузли, селезінка, печінка, легені, шлунково-кишковий тракт, серце й нирки), де відбувається руйнування тканин і внутрішня кровотеча. Крім того, часто уражаються формені елементи крові. Провідна роль у патології вовчанки належить В-лімфоцитам. Аутоантитіла, які вони продукують, не націлені на окремі органи - вони зв'язуються із ДНК і іншими компонентами ядер (гістонами, РНК, фосфоліпідами) усіх клітин організму. Антитіла, що реагують із нативною двоспиральною ДНК, високоспецифічні для системної червоної вовчанки.

Близько 90% хворих на системну червону вовчанку - молоді жінки, що навело на думку про роль статевих гормонів в активації В-лімфоцитів і розвитку захворювання. Надалі це припущення було підтверджено в досвідах на експериментальних тваринах, що хворіють схожим чином.

Аутоімунна патологія запрограмована генетично. Чутливість до аутоімунізації не залежить від будь-якого одного гена, а визначається сполученням декількох генів (імовірно, біля десяти), що контролюють як імунну відповідь, так і особливості структури компонентів органів-мішеней. Важлива роль у формуванні генетичної схильності належить генам системи головного комплексу гістосумісності.

Дотепер не виявлено жодного збудника інфекцій, що вірогідно є першопричиною якогось аутоімунного захворювання. Відомо багато мікроорганізмів, окремі білки яких мають деяку структурну подібність із білками людини, що виступають у ролі аутоантигенів. Такі мікроорганізми можуть запускати аутоімунну перехресну реакцію й антитіл, і Т-лімфоцитів. Зокрема, для розсіяного склерозу в якості можливих агентів, що викликають молекулярну мімікрію, називають віруси кору й гепатиту В. Нарешті, деякі патогенні бактерії й віруси (стафілококи, стрептококи, ретровіруси) продукують так звані суперантигени - токсичні білки, які здатні неспецифічно стимулювати лімфоцити, викликаючи потужну імунну відповідь. Якщо нормальні антигени активують тільки одну з 10 тис. Т-клітин, то суперантигени - чотири з п'яти, тобто більшість Т-лімфоцитів організму. Логічно припустити, що серед них напевно знайдуться аутоімунні, і, будучи "злішими й рухливішими" після впливу суперантигену, вони почнуть руйнувати тканини власного організму. Такий механізм активації, імовірно, залучений у розвиток ревматоїдного артриту - хвороби, при якій розвивається хронічне запалення суглобів, а також серця, судин і легенів.

Крім інфекційних агентів велике значення в розвитку аутоімунних захворювань мають токсичні речовини: хімічні барвники, органічні розчинники, солі свинцю й багато чого іншого.

Таким чином, аутоімунні порушення виникають при різноманітних зовнішніх впливах у людей, які внаслідок присутності певних алельних варіантів декількох генів мають спадкову схильність до розвитку даного захворювання. Як уже вказувалося, частина цих генів локалізована в області головного комплексу гістосумісності (він розташований на хромосомі 6) і ведеться інтенсивний пошук інших генів, що визначають сприйнятливість до захворювання. У цілому розвиток аутоімунної патології є наслідком складного сполучення досі ще до кінця нез'ясованих факторів.

### 15.11 Вчення про імунну толерантність

Імунологічна толерантність (ІТ), (immunological tolerance) - нездатність організму відрізнити власні речовини, що виробляються в ньому, до яких він повинен бути толерантний, від чужорідних речовин, проти яких у ньому повинні вироблятися антитіла. Так, організм перестає виробляти антитіла проти сторонніх речовин, що потрапили в нього, якщо будь-який антиген був уведений у нього до моменту повного формування системи, що виробляє антитіла; очевидно, присутність антигену усередині зростаючих клітин придушує утворення в них антитіл.

ІТ - відсутність імунної реакції на певний антиген; спостерігається в дорослому організмі в тих випадках, коли цей організм на ранній стадії свого розвитку ще до появи в нього здатності до імунної реакції вже піддався дії даного антигену.

Імунологічна толерантність - стан ареактивності стосовно конкретної антигенної детермінанти при збереженні імунологічної реактивності на інші антигени. Толерантність визначається як індуковане антигеном специфічне придушення імунної відповіді. Імунологічна толерантність носить не спадковий характер, а набута властивість.

Стан імунологічної толерантності до чужорідних антигенів можна відтворювати штучно. Варіант імунологічної толерантності - десенсибілізація. При десенсибілізації відбувається зв'язування наявних антитіл введеним антигеном, що супроводжується виведенням комплексу антиген-антитіло із кровоносного руслу, що приводить до специфічного виснаження цих антитіл. Оскільки цей процес не впливає на продуктивну здатність, антитіла продовжують утворюватися й зниження їхньої концентрації носить короточасний характер.

Толерантність поділяється на природну (ауто толерантність, толерантність до свого) і набуту.

Фундамент для вивчення імунологічної толерантності заклали Burnet M. F. і Fenner F. Вони вважали, що для того, щоб організм був захищений від аутоагресії, імунна система повинна навчитися розрізняти власні компоненти організму ще до дозрівання імунної системи, що настає при народженні. Усе із чим зіштовхнулася імунна система внутрішньоутробно - своє; усе з чим зіштовхнулася після народження - чуже.

У процесі становлення імунної системи відбувається селекція лімфоцитів, найбільш активна в перші 5 років життя дитини. Спочатку відбираються клітини, що розпізнають молекулярні конфігурації значимі з погляду захисти організму; потім вибраковуються аутореактивні клони (потенційно агресивні відносно власних тканин) і залишаються лише ті лімфоцити, які здатні розпізнавати чужорідні молекули. Клони, які могли б продукувати антитіла до антигенів власних тканин, стають забороненими. Вони елімінуються або інактивуються. Це призводить до того, що антитіла (аутоантитіла) до власних тканин не можуть створюватися. Виключення становлять забар'єрні органи. Око, мозок, сім'яники, відокремлені від імунної системи всього організму бар'єрами. Прорив цих бар'єрів (наприклад, у результаті травми) викликає реакцію імунної системи й аутоімунне ушкодження цих органів.

Однак, в останні роки були виявлені природні аутоантитіла до багатьох власних структур. Ці аутоантитіла належать, в основному, до IgM і частіше виявляються проти ДНК, фосфоліпідів, цитохрому, колагену й ін. Також було встановлено, що, з одного боку, у тимусі спостерігаються випадки «вислизання» аутоспецифічних клонів лімфоцитів на периферію імунної системи, зокрема, при низькій експресії на їхній поверхні корецепторів; з іншого боку, у тимусі представлена лише частина білків, властивих даному організму, отже частина аутоспецифічних (органоспецифічних) клонів Т-клітин не може бути піддана делеції (вибракуванню) усередині тимусу. Тому процес вибракування аутореактивних клонів триває й поза тимусом на периферії імунної системи і його, в основному, пов'язують із індукцією анергії в цих клонів (А.А.Ярилин, 1999).

Таким чином, ауто толерантність не є абсолютною й можливі ініціативи, що приводять до зриву її й розвитку ушкодження власних тканин, зокрема, при знятті *анергії* аутореактивних клонів під впливом надактивних антигенів (суперантигени),

Формування природної імунологічної толерантності принципово не відрізняється від набутої й для цього не так важлива внутрішньоутробне контактування з антигеном, як постійна його присутність в організмі. Можна припустити, що якщо на якийсь час ізолювати будь-яку нормальну тканину від імунної системи, то вона після зняття ізоляції *викличе до життя* імунну реакцію проти себе.

Тому ступінь чужорідності будь-якого антигену для даного організму обернено пропорційна інтенсивності й часу контакту його з імунною системою хазяїна. Крім імунологічної толерантності другою важливою регуляторною системою, що запобігає домінуванню клонів, є система супресії.

Система супресії - це, насамперед, пригнічення функції антигенспецифічних хелперних Т-клітин. Для цього існує супресорна функція в імунокомпетентних клітин. В останні роки виявлено більш складний тип контролю, при якому певна група Т-клітин перетворює на нечутливі Т-хелпери до дії Т-супресорів. Ці клітини названі контра-супресорами або вето-клітинами.

До системи супресії входить також імунологічна мережа Ерне (ідіотип - антиідіотипічна регуляція). Блокада відповідного рівня антитіл (ідіотипів) антиантитілами (антиідіотипами або паратопами) гальмує або активує даний клон лімфоцитів. З цього випливає загальне уявлення про те, що лімфоцит перебуває у стані динамічної рівноваги, піддаючись одночасно збалансованому стимулюючому й супресорному впливу. Таким чином, залежно від потреб організму відбувається дозована експансія даного клону, перехід його на новий рівень імунної відповіді та підтримка цього рівня до наступного стимулюючого або супресорного впливу.

#### 15.12 Трансплантаційний імунітет

Основні закономірності відторгнення чужорідної тканини були виявлені при трансплантації шкірних шматочків між інбредними лініями мишей. При первинному пересадженні алотрансплантату в перші дві доби встановлюється загальний кровообіг між трансплантатом і реципієнтом, краї пересадженої шкіри зростаються зі шкірою хазяїна. Зовні протягом 4-5 днів здається, що трансплантат прижився. Однак саме в цей зовні благополучний період формуються ефекторні механізми відторгнення. До 6-7 доби спостерігається набряклість трансплантата, припиняється його кровопостачання, розвиваються геморагії. У зоні локалізації трансплантата накопичуються клітини запалювальної реакції, серед яких домінують лімфоцити. Починається процес деструкції трансплантата. До 10-11 дня трансплантат гине, і його пересадження на вихідного донора не приводить до відновлення життєздатності.

Така загальна картина відторгнення первинного трансплантата (англ. first set rejection). При повторному пересадженні трансплантата від того ж донора реакція відторгнення розвивається приблизно у два рази швидше - за 6-8 діб. Початкова незначна васкуляризація трансплантату швидко замінюється тромбозом судин і клітинним некрозом. Іноді спостерігається особливо гостра форма вторинного відторгнення (second set rejection) по типу "білого трансплантата". При цій формі вторинного відторгнення не відбувається васкуляризації трансплантата. Процес відмирання тканини починається відразу після пересадження. Трансплантат залишається тонким і депігментованим.

Реакція вторинного відторгнення специфічна й не спостерігається при пересадженні трансплантата від стороннього донора на вихідного реципієнта. У цьому випадку алотрансплантат відривається за варіантом первинного пересадження (first set rejection).

Основними факторами, що провокують відторгнення, є антигени гістосумісності; гени, що їх кодують, називаються генами сумісності. Усього існує більше 30 локусів гістосумісності, і вони різні за ступенем відторгнення, яке викликають їхні продукти. Алоантигени, які кодуються генами МНС, викликають особливо сильну реакцію відторгнення; це ті самі молекули, які презентують антигени Т-клітинам.

Гени МНС успадковуються відповідно до законів Менделя й експресуються кодомінантно. Іншими словами, кожний індивід успадковує два гаплотипи ("половинних набори") генів, по одному від кожного батька; обидва гаплотипи експресовані рівною мірою. Молекули (антигени) МНС розподілені неоднаково серед клітин різних типів. У звичайних умовах молекули МНС класу I експресує більшість ядерних клітин (у деяких видів також еритроцити й тромбоцити), тоді як експресія молекул МНС класу II обмежена антигенпрезентуючими клітинами, такими як дендритні клітини і активовані макрофаги, і В-лімфоцити. У деяких видів ці молекули виявляються також на активованих Т-клітинах і ендотелії судин.

Експресію антигенів МНС регулюють цитокіни – гама-інтерферон і фактор некрозу пухлин. Обидва ці агенти служать потужними індукторами експресії МНС клітинами багатьох типів, які до цієї активації слабо експресують молекули МНС. І ця обставина відіграє істотну роль у реакції відторгнення трансплантата.

Основними, хоча й не єдиними, ефекторами трансплантаційного відторгнення є Т-клітини. Імунна відповідь при трансплантації унікальна в тому відношенні, що чужорідні молекули МНС здатні в деяких випадках безпосередньо активувати Т-клітини).

Субпопуляційний аналіз Т-клітин, що беруть участь у відторгненні, показав, що основними ефекторами є цитотоксичні CD8 Т-клітини і CD4 Т-клітини запалення. Останні залучають у зону відторгнення трансплантату клітини запалення й, у першу чергу, макрофаги. Розпізнавання трансплантаційних антигенів відбувається або безпосередньо на клітинах трансплантату, або в найближчій (регіональній) лімфоїдній тканині, куди надходить антиген. При цьому взаємодія Т-клітинних рецепторів, які розпізнають антиген з чужорідними молекулами (антигенами) МНС відбувається одним з трьох способів.

- 1) Безпосереднє розпізнавання молекул МНС донора Т-клітинами без утворення комплексів чужорідного пептиду з молекулами I або II класів. До такого розпізнавання здатні близько 10% Т-клітин із загальної популяції тимуспохідних лімфоцитів.
- 2) Розпізнавання Т-клітинними рецепторами комплексу донорського пептиду з молекулами МНС того ж донора.
- 3) Класична форма розпізнавання Т-клітинними рецепторами комплексу донорського пептиду з молекулами МНС реципієнта.

Особливе місце у відторгненні трансплантату відіграють антитіла, які з тих чи інших причин передують в організмі реципієнта. Такі антитіла, взаємодіючи з антигенами ендотелію судин, що пронизують трансплантат, ініціюють систему комплементу і каскад реакцій, що приводять до закупорки судин. Випадки "білого трансплантата" саме і є наслідком активності попередніх антитіл.

Антитіла до чужорідних антигенів HLA можуть бути присутніми у сироватці реципієнта до трансплантації. Їхнє виявлення свідчить про попередню імунізацію антигенами HLA. Вона можлива при переливанні цільної крові під час вагітності. Виявлення в сироватці реципієнта тіл до антигенів HLA донора свідчить про високий ризик надгострого відторгнення трансплантата. Воно обумовлене утворенням комплексів, що складаються з антигенів трансплантата й антитіл реципієнта, які активують зсідання крові і призводять до тромбозу судин трансплантата. Оскільки звуження трансплантату викликають чужорідні антигени, кращий спосіб його профілактики - підбір донора, сумісного з реципієнтом по антигенах HLA. Якщо реципієнт уже імунізований антигенами HLA, донор повинен бути повністю сумісним з реципієнтом.

Існує особлива форма успішної "трансплантації", яка здійснюється самою природою. Мається на увазі плід, що розвивається в організмі вагітної жінки. Дійсно, зародок являє собою гетерозиготний організм, що включає як антигени матері, так і батька. Із цієї причини імунна система матері реагує на чоловічі антигени. Однак ніякого імунологічного конфлікту не відбувається, і в умовах норми вагітність триває відведений їй час. Одним з пояснень згаданого парадоксу є уявлення про бар'єрну функцію плаценти. Трофобластичні клітини, утворюючи зовнішній шар плаценти й контактуючи із

тканинами матері, позбавлені антигенів гістосумісності й, у силу цього, не можуть служити мішенями для цитотоксичних Т-лімфоцитів або антитіл .

Другим фактором, що може захищати ембріон від імунологічної атаки з боку матері, є альфа-фетопротеїн. Добре відома яскраво виражена імуносупресивна активність цієї фетальної форми альбуміну. У ситуації можливого проникнення лімфоцитів матері у кровообіг зародка альфа-фетопротеїн виступає як блокатор імунологічної активності сенсibilізованих лімфоцитів.

### 15.13 Протипухлинний імунітет

Інтерес до імунології пухлинних захворювань виник після того, як була переконливо продемонстрована наявність специфічних пухлинних антигенів у саркомі мишей. Миші були сенсibilізовані шляхом трансплантації їм пухлинної тканини, що росла в їхньому організмі протягом деякого часу, а потім висікалася. Імунізовані в такий спосіб тварини надалі виявлялися несприйнятливими до повторно пересаджених їм тих же самих пухлинних тканин. Пересадження, однак, одночасно великої кількості пухлинних клітин приводило до подолання такого імунного бар'єра, що проявлялося в прогресивному росту пухлини. Відповідно були знайдені специфічні для певних пухлин антигени. Залишаються, однак, як і раніше невирішеними фундаментальні питання, що стосуються експресії специфічних антигенів пухлинами людини, імунної відповіді на цей антиген і можливості впливати на цю відповідь з метою боротьби з пухлиною.

В імунній відповіді на пухлинну тканину важливу роль відіграють специфічні для даних антигенів антитіла, моноклеарні фагоцити, натуральні кілери й цитотоксичні Т-лімфоцити. Основні класи протипухлинних антитіл представлені IgM і IgG. Фіксація антитіл на пухлинних клітинах сама по собі не приводить до помітного пригнічення їхньої функції або руйнування. Вона призначена лише бути сигналом для ефektorів, що викликають цитоліз.

Класична система комплементу представлена групою сироваткових білків, більшість з яких є глобулінами. Активація каскаду комплементу приводить до утворення компонентів C3A й C5A. Ці компоненти, які називають *анафілатоксинами*, активують нейтрофіли, підвищують проникність мікросудин і викликають скорочення гладком'язевих клітин. Наступні складові системи комплементу відповідають за атаку клітинних мембран і викликають осмолізис клітин.

Моноцити й макрофаги - дуже ефективні цитотоксичні ефektorи в імунній системі. Вони присутні в селезінці, лімфатичних вузлах, легневих альвеолах. Купферовські клітини - це спеціалізовані макрофаги печінки.

Макрофаги беруть участь у запуску імунної відповіді в якості антиген-презентуючих клітин. Вони мають широкий спектр регуляторних, тумороцидних і бактерицидних властивостей. Вироблення цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (МУЛ-1), важливе для активації лімфоцитів і генерації лихоманки. Макрофаги також продукують фактор некрозу пухлин, що має цілу низку цитоцидних і регуляторних властивостей. Активація самих макрофагів відбувається вдруге у відповідь на фагоцитоз ними бактеріальних продуктів, таких як ендотоксини та опсоніфіковані імуноглобулінами об'єкти-мішені.

Натуральні кілери (НК) є великими лімфоцитами із зернистою цитоплазмою, здатними знищувати певні пухлинні клітини без залучення до цього імунологічної пам'яті.

Механізм лізису, викликаного НК, до кінця неясний, але відомо, що для його реалізації необхідний контакт між клітинами й участь цитотоксинів. НК, імовірно, важливі в здійсненні імунного нагляду й знищенні невеликої кількості пухлинних клітин.

Цитотоксичні Т-лімфоцити є єдиними ефекторами із властивою їм імунологічною специфічністю за рахунок наявності в них антиген-специфічних рецепторів. Ці цитотоксичні клітини викликають ультраструктурні ушкодження цитолеми клітин-мішеней. Їхній клон може збільшуватися в присутності інтерлейкіну-2 (МУЛ-2). Т-супресори можуть диференціюватися в організмі при наявності пухлинних антигенів. Ці лімфоцити контролюють виразність імунних реакцій. Активність Т-супресорів у свою чергу контролюється контрагосупресорними Т-лімфоцитами.

Концепція імунологічного нагляду ґрунтується на гіпотезі, яка полягає в тому, що в основі канцерогенезу лежать спонтанні мутації. Суть імунного нагляду полягає в розпізнаванні чужорідних антигенів пухлинної клітини та формуванні імунної відповіді, спрямованої на знищення цієї клітини. Описано цілий ряд механізмів, які дають змогу пухлинним клітинам ухилятися від такого роду імунного нагляду.

Ріст окремих пухлин може бути пов'язаний з їх недостатньою чужорідністю в антигенному відношенні, щоб викликати імунну відповідь. Пухлинні клітини з вираженими антигенними властивостями можуть бути розпізані імунною системою й еліміновані, з недостатньо вираженими властивостями - ухилятися від імунного нагляду. На поверхні пухлинних клітин може спостерігатися антигенна модуляція, що може обумовлювати гетерогенність деяких пухлин. Наприклад, при вираженій антигенності раку легенів антигенність клітин у метастазах цього раку може бути зниженою, через що метастази виявляються резистентними до проведеної протипухлинної терапії.

Імуносупресія за рахунок іонізуючого опромінення, видалення підгрудинної залози в період новонародження або стероїдна терапія звичайно в експерименті підсилюють частоту й швидкість росту пухлин у лабораторних тварин. Так само й у людей з віком частота появи злоякісних пухлин збільшується, тоді як імунітет знижується. В осіб з уродженим імунним дефіцитом частота виникнення раку в 10 000 разів вища, ніж в осіб того ж віку в цілому в популяції.

Імунна система активно протидіє злоякісним пухлинам. Це підтверджується наявністю спонтанної регресії вже розвинених пухлин. Найчастіше це явище відзначається при нейробластомі, злоякісній меланомі й аденокарциномі нирки. Також відома спонтанна регресія метастазів у легені після хірургічного видалення первинного пухлинного вузла. Рецидив пухлини через 10 років після її успішного лікування часто характеризується швидким ростом і швидким настанням смерті. Такий перебіг захворювання переконує в протидії пухлині з боку імунної системи в період до виникнення рецидиву.

**Фетальні антигени.** Фетальні антигени продукуються нормальними органами плода в ембріональному періоді. Їхня продукція пригнічується незабаром після народження дитини. Їхня експресія в пухлинах, імовірно, вторинна й пов'язана з порушенням регуляції функції генів у результаті дедиференціювання клітини і її переходу в більш примітивний стан, характерний для відповідної ембріональної тканини.

$\alpha$ -Фетоглобулін - один з фетальних антигенів, які циркулюють у крові приблизно в 70% хворих з первинною гепатомою. Цей антиген виявляється також у пацієнтів з раком

шлунка, передміхурової залози й примітивних пухлин яєчка. Дослідження крові на наявність у ній  $\alpha$ -фетопротеїну корисне для діагностики гепатом.

Карциноембріональний антиген (КЕА) - інший пухлинний антиген, характерний у нормі для кишечника, печінки й підшлункової залози плода. Цей антиген був знайдений у цілому ряді аденокарцином органів шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози, так само як у саркомах і лімфомах різних гістологічних типів. Високий рівень у крові КЕА виявляється у хворих при цілому ряді непухлинних станів, у тому числі при алкогольному цирозі печінки, панкреатиті, холециститі, дивертикуліті й виразковому коліті.

Даних про недостатність вироблення антитіл при раковому захворюванні в більшості хворих немає. З іншого боку, клітинно опосередкована імунна відповідь у хворих з деякими типами пухлин значно порушена. Особливо це стосується пухлин лімфоїдної системи. У хворих із солідними пухлинами ступінь виразності імунологічних порушень варіює залежно від обсягу пухлинної тканини.

#### 15.14 Закономірності імунології вагітності

**Імунологія репродукції** займається вивченням імунних механізмів, що беруть участь у розвитку статевих клітин чоловіків і жінок, заплідненні, вагітності, пологах, післяпологовому періоді, а також при гінекологічних захворюваннях.

У перші тижні вагітності відбувається перебудова імунної системи матері й формування механізмів адаптації до присутності в утробі організму, який розвивається.

Незважаючи на те, що ембріон розвивається з яйцеклітини - клітини репродуктивної системи жінки, після запліднення генетичний код майбутнього організму складається з комбінації ДНК матері й батька і є унікальним. Клітини майбутнього організму продукують власні білки й імунні агенти, які можуть взаємодіяти з імунною системою матері як безпосередньо на ранніх етапах, так і через гемато-плацентарний бар'єр після формування дитячого місця (плаценти).

Під час вагітності й раннього післяпологового періоду змінюється як кількісний, так і якісний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові. З початку вагітності й протягом усього строку вагітності абсолютна кількість Т-лімфоцитів і їхніх основних різновидів (CD4 і CD8) зменшується. У післяпологовому періоді кількість Т-лімфоцитів у крові підвищується. Ці зміни ображають загальну картину змін імунної системи в організмі матері під час вагітності.

Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитний стан навряд чи можливо. Оскільки, незважаючи на стан пригнічення активності клітин імунної відповіді жінки до клітин плода, у вагітної збережена динамічна антиген-специфічна імунна відповідь Т-лімфоцитів, які відповідають за клітинну ланку імунітету. Велика кількість проліферуючих Т-лімфоцитів у крові вагітної жінки чітко визначається вже на 9-10 тижні після зачаття. Ці зміни досягають максимуму в другому триместрі вагітності. Після 30 тижнів вагітності майже всі клітини, які проліферували, зникають. До моменту пологів рівень Т-лімфоцитів повертається до нормальних значень.

Доведено, що Т-лімфоцити матері розпізнають антигени плода. Ця антиген-специфічна імунна відповідь на батьківські антигени приводить до збільшення кількості й нагромадження певних видів Т-лімфоцитів. Під час вагітності відбувається «навчання» Т-



лімфоцитів матері до успадкованих від батька антигенів тканинної сумісності. Під час вагітності в матці міститься велика кількість клітин, відповідальних за неспецифічну імунну відповідь - макрофагів, що розташовуються в ендометрії й міометрії. Їхня кількість регулюється гормонами яєчників. Макрофаги містять рецептори до естрогенів - жіночих статевих гормонів, також матка виділяє спеціальні речовини, які сприяють міграції макрофагів в зону дитячого місця.

Добре відома продукція антитіл проти антигенів батька під час вагітності. При нормальному розвитку вагітності батьківські антигени, циркулюючі у крові імунокомплекси з батьківськими антигенами й вільні антитіла до батьківських антигенів відзначаються в ранніх термінах вагітності. Імунна відповідь матері спрямована проти деяких, але не проти всіх невідповідних тканинних антигенів плода. Роль антитіл, спрямованих проти батьківських антигенів, в імунному гомеостазі при вагітності дотепер до кінця не ясна. Є дані, що жінки, сумісні із чоловіком за тканинними антигенами, не виробляють достатньої кількості антитіл до антигенів плода й страждають звичним невиношенням вагітності. Імунізація таких жінок батьківськими Т- і В-лімфоцитами з наступною появою антитіл до тканинних антигенів чоловіка приводить до відновлення фертильності та народження доношених дітей.

Відомі наступні механізми захисної дії антитіл до антигенів плаценти при вагітності:

1. Пригнічення клітинно-залежного імунітету.
2. Пригнічення цитотоксичності клітин-кілерів.
3. Підтримка росту й диференціювання плаценти за рахунок вироблення специфічних гормонів.
4. Поліпшення симптомів аутоімунних захворювань.
5. Розвиток протівірусного захисту плода, зокрема проти ВІЛ-інфекції.

Було виявлено кілька білкових молекул, які пригнічують вироблення клітинами-кілерами фактора некрозу пухлини (ТНФ), що може ушкоджувати плаценту. Спермін, фактор, у більших кількостях присутній у плацентарній рідині, протидіє імунній відповіді матері, пригнічуючи продукцію ТНФ і інших протизапальвальних білків. Було показано, що для пригнічення вироблення ТНФ сперміном необхідний ще один ко-фактор, глікопротеїн плазми плода фетуїн. Рівні обох білків в навколоплодних водах і в крові плода досить великі, а співвідношення їх оптимальне для ефективного пригнічення секреції ТНФ. Фактор ранньої вагітності (ЕРФ) теж, як видно, є імуномодулюючим протеїном. ЕРФ є низькомолекулярним білком, що виробляється живими ембріонами до імплантації. Він з'являється в сироватці крові вагітних жінок через 48 годин після запліднення, має імуносупресивну дію й не виявляється у випадку загибелі заплідненого яйця. Це чутливий маркер, що відображає життєздатність зародка.

До 10 тижнів вагітності плід стає імунологічним партнером матері. Ця взаємодія приводить до розвитку імунологічного впливу в організмі матері, що залишає слід на все життя. Після встановлення імунологічного симбіозу між матір'ю й плодом, система стає винятково стійкою до несприятливих імунологічних впливів. Гормональні й інші події, запрограмовані на кінець вагітності, приводять до розриву імунологічного симбіозу. Після пологів матка відновлюється й стає готова до наступної успішної вагітності від даного батька. Зміна чоловіка може приводити до нових, у тому числі й несприятливих типів імунної відповіді під час вагітності.

Супресія специфічної ланки імунної відповіді матері при вагітності не просто супроводжується, а й компенсується активацією системи неспецифічного імунітету. Це

означає, що при вагітності виникає новий унікальний рівноважний стан між специфічним і неспецифічним імунітетом матері, при якому центральною клітиною імунної адаптації матері стає не лімфоцит, а моноцит.

Активация системи природного імунітету під час вагітності забезпечує ефективний захист організму від більшості бактеріальних інфекцій. Однак цього часто буває недостатньо для елімінації внутрішньоклітинних збудників, таких як лістерії або віруси. Тому вірусні інфекції під час вагітності можуть протікати важче, ніж поза вагітністю. Гіперактивация системи природного імунітету під час вагітності може служити одним з факторів розвитку таких порушень, як невиношення вагітності й нефропатія вагітних (системна ендотеліальна дисфункція).

Серед гінекологічних захворювань до розвитку імунологічних порушень часто призводять хронічні запальні захворювання, генітальні інфекції й ендометріоз. Часто буває важко виділити первинний фактор порушень: чи є гінекологічні захворювання наслідком імунодефіцитного стану, чи навпаки.

Також важливим етапом є дослідження тканинних антигенів подружжя на сумісність, що також нерідко є причиною первинного невиношення вагітності. Загальна імунокорекція та лікування супутніх захворювань спрямовані на усунення імунодефіцитного стану, виявленого при обстеженні пацієнтки, лікування запальних захворювань статевих органів і генітальних інфекцій, усунення дисбактеріозу кишечника й піхви, проведення загальнозміцнювального лікування й психологічної реабілітації. Найбільш успішне лікування невиношення вагітності буває тоді, коли імунологічна підготовка до вагітності починається, як мінімум, за місяць до припинення запобігання.

При імунних формах невиношення, пов'язаних з імунологічною несумісністю тканинних антигенів партнерів і при підвищенні активності В-клітин має значення імунізація жінки лімфоцитами чоловіка. При значному ступені збігу генотипу подружжя за тканинними антигенами може бути рекомендоване проведення імунізації пацієнтки донорськими лімфоцитами.

### 15.15 Поняття імунодефіцитних станів. Оцінка імунного статусу організму

Імунодефіцит - це порушення структури й функції будь-якої ланки цілісної імунної системи, втрата організмом здатності чинити опір будь-яким інфекціям і відновлювати порушення своїх органів.

Імунодефіцит характеризується наявністю вродженого або набутого дефекту імунної системи, що проявляється різким зниженням кількості окремих популяцій імунокомпетентних клітин або порушенням синтезу імуноглобулінів. Ушкодження або недостатність функції однієї або декількох ланок в імунній системі призводить до такого порушення імунної відповіді, що одержала назву імунодефіцитний стан.

Існують два різновиди імунодефіцитних станів.

- вроджений (спадково зумовлений) імунодефіцит;
- набутий імунодефіцит.

В основі спадково зумовленого імунодефіцитного стану (первинної імунологічної недостатності) лежать генетично детерміновані дефекти клітин імунної системи. У той же час набутий імунодефіцит (вторинна імунологічна недостатність) є результатом впливу факторів зовнішнього середовища на клітини імунної системи. До найбільш повно вивчених факторів набутого імунодефіциту належать: іонізуюче випромінювання, опіки, політравматичні ушкодження, фармакологічні засоби й синдром набутого імунодефіциту (СНІД) людини, викликаний вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Вроджений (спадково зумовлений) імунодефіцит (первинна імунологічна недостатність) можна умовно розподілити як на специфічну імунну недостатність, так і неспецифічну імунну недостатність. Причинами захворювань, обумовлених специфічною імунною недостатністю є порушення функцій Т-лімфоцитів або В-лімфоцитів - основи набутого імунітету. Неспецифічні імунодефіцити пов'язані з порушеннями в таких елементах імунної системи, як комплемент і фагоцити, діючих при імунній відповіді неспецифічно. Порушення в роботі імунної системи можуть бути пов'язані й з комплексними порушеннями, що зачіпають багато ланок імунітету.

При виникненні імунодефіцитного стану спостерігається підвищена чутливість до інфекційних захворювань. Інфекції, які частіше виникають у таких хворих, можна розділити на дві категорії. 1. При порушеннях, пов'язаних з імуноглобулінами, компонентами комплементу й фагоцитарною активністю, різко зростає сприйнятливості до повторних інфекцій, викликаних бактеріями, що мають капсулу (гноєтворні бактерії). 2. У випадках порушень у системі Т-клітинної ланки імунітету підвищується чутливість до мікроорганізмів, широко розповсюджених і в нормі нешкідливих (дріжджеподібні гриби, віруси й ін.). При нормально функціонуючій імунній системі у здорових людей до них швидко розвивається несприйнятливості, а з виникненням недостатності, наприклад, Т-клітинної функції виникають т.зв. опортуністичні інфекції.

Відомі наступні форми вродженої первинної специфічної імунологічної недостатності, які залежать переважно від ураження тієї або іншої ланки імунітету:

1. Дефект гуморальної ланки імунітету (гіпо-, агамаглобулінемії, селективні гіпоагамаглобулінемії).
2. Дефект клітинної ланки імунітету.
3. Комбінована недостатність гуморального й клітинного імунітету.

До вроджених форм первинної неспецифічної імунологічної недостатності, які також залежать від переважного ураження різних ланок імунної системи, варто віднести:

1. Недостатність білків системи комплементу.
2. Дефекти фагоцитарних клітин.

#### Недостатність гуморального імунітету.

Даний стан проявляється в порушенні продукції антитіл одного (IgA селективна агамаглобулінемія) або декількох класів. При цьому вміст антитіл у сироватці крові може знижуватися або залишатися в межах норми (у цьому випадку до деяких антигенів буде вироблятися недостатня кількість антитіл). Антитіла не виробляються або виробляються в недостатній кількості, тому вони не зв'язують антигени (бактерії або їхні токсини) і не знешкоджують їх. До захворювань, в основі яких лежить недостатність гуморальної ланки імунітету, варто віднести: Х-зчеплену агамаглобулінемію, загальний імунодефіцит, що варіює, і селективний IgA дефіцит.

#### Недостатність клітинного імунітету

Проявляється порушенням розмноження й диференціювання Т-лімфоцитів. Порушується робота Т-лімфоцитів, а отже й синтез антитіл.

#### Синдром DiGeorge

Даний синдром зустрічається у хлопчиків та дівчинок з однаковою частотою. У хворих дітей відзначають уроджені порушення з боку серця й великих судин, гіпокальціємію тетанію (судоми), що виникає через недорозвинення паращитовидних залоз, відсутність нормального тимусу, може бути порушення слуху.

#### Синдром оголених лімфоцитів.

Даний синдром зустрічається у хлопчиків та дівчинок з однаковою частотою. При цій патології порушується диференціювання CD4 Т-клітин, які віддають "наказ" В-клітинам синтезувати антитіла. Т-хелперів у сироватці крові багато, але вони функціонально не активні. Тому організм стає сприйнятливий до багатьох інфекцій.

#### Комбінована недостатність гуморального і клітинного імунітету

До цієї групи належать захворювання, при яких порушується проліферація (розмноження) і диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Для цих станів характерне зниження концентрації в крові Т-клітин і імуноглобулінів (антитіл). Крім того, дану патологію часто супроводжують інші пороки розвитку.

#### Недостатність фагоцитозу

Причиною даної патології є порушення проліферації (розмноження), диференціювання, а також як позитивного хемотаксису фагоцитів (нейтрофілів і макрофагів) у напрямку до бактерій, так і самого процесу фагоцитозу.

#### Недостатність комплементу

Недостатність комплементу приводить до того, що організму стає суужніше боротися з мікроорганізмами, що призводить до розвитку важких інфекційних недуг (аж до сепсису). Недостатність комплементу може розвиватися вдруге, наприклад, при системній червоній вовчанці.

### **Набуті (вторинні) імунодефіцити**

Набутий (вторинний) імунодефіцит виникає протягом життя пацієнтів і є результатом дії на організм цілого ряду хімічних, радіоактивних, медикаментозних та інших речовин, а також впливу вірусних інфекцій, хронічних запальних процесів, складних операцій, травм, стресу.

Набуті імунодефіцити - це група захворювань, в основі яких лежать порушення або окремих ланок імунітету, або комплексне ушкодження цієї системи під впливом факторів зовнішнього середовища або патологічних процесів, за своєю етіологією не пов'язаних з імунною системою, але, які справляють на неї пригнічуючий вплив. Вторинні імунодефіцитні стани можуть бути викликані недостатнім харчуванням людини, опроміненням, глюкокортикоїдною і антибіотичною терапією, а також застосуванням інших фармакологічних препаратів.

Лімфопроліферативні захворювання (хронічний лімфолейкоз, мієлома та макроглобулінемія Вальденштрема) індукують загальне пригнічення клітинного імунітету. Багато впливів, такі, як рентгенівське опромінення, введення цитотоксичних агентів і кортикостероїдів можуть також пригнічувати імунореактивність. Вторинні імунодефіцити спостерігаються при злоякісних новоутвореннях, ВІЛ-інфекціях або інфекціях, викликаних вірусом Епштейна-Барр, імуносупресивній терапії, старінні, виснаженні і ін.

Імунодефіцит, названий СНІДом, - єдиний відомий на сьогоднішній день набутий імунодефіцит, пов'язаний з конкретним вірусом-збудником.

#### Принципи імуномодулюючої терапії

Препарати, які застосовуються для цілеспрямованого впливу на імунну систему, варто віднести до імуномодуляторів, імунокоректорів, імуностимуляторів та імунодепресантів.

Імуномодулятори - лікарські засоби, що мають імуотропну активність, які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи (ефективний імунний захист).

Імунокоректори - засоби та впливи (у тому числі й лікарські), що мають імуотропність, які нормалізують конкретні порушення імунної системи (компоненти або субкомпоненти Т-клітинного імунітету, В-клітинного імунітету, фагоцитозу, комплементу). Таким чином, імунокоректори - це імуномодулятори "крапкової" дії.

Імуностимулятори - засоби, що підсилюють імунну відповідь (лікарські препарати, харчові добавки, ад'юванти й інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що стимулюють імунні процеси).

Імунодепресанти - засоби, що пригнічують імунну відповідь (лікарські препарати, що мають імуотропну або неспецифічну дію й інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що пригнічують імунні процеси).

Для того щоб той чи інший лікарський препарат міг бути віднесений до групи імуномодуляторів повинна бути доведена його здатність змінювати імунологічну реактивність залежно від її вихідного стану, тобто здатність підвищувати або знижувати відповідно знижені або підвищені (тобто патологічно змінені) показники імунітету.

Як відомо, існує 3 найбільш значимі групи недуг імунної системи: імунодефіцити, алергійні й аутоімунні процеси.

За механізмом дії імуномодулюючі препарати розподіляються: з переважним ефектом на моноцити/макрофаги, В-, Т- і NK-клітини.

Як правило, мішенями для препаратів мікробного походження (продигіозан, пірогенал, рибомуніл, лікопід і ін.) є фагоцити: нейтрофіли й макрофаги. На фагоцитарну ланку імунітету діє й полімерний імуномодулятор поліоксидоній. Основними мішенями для дії препаратів тимічного походження є Т-лімфоцити. Але будь-який препарат, що вибірково діє на відповідний компонент імунітету, крім ефекту на цей компонент, буде здійснювати й загальний неспецифічний вплив на всю імунну систему в цілому.

Це положення про дію імуномодуляторів на імунітет відповідає загальному принципу роботи імунної системи: будь-який антиген, селективно взаємодіючи зі “своїм” клоном клітин і викликаючи розвиток специфічної імунної відповіді, завжди здійснює і сильний неспецифічний вплив на імунітет.

Особливо показане застосування імуномодуляторів при хірургічних інфекціях, особливо тих препаратів, які впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи.

Основним критерієм для призначення імуномодулятору з переважним ефектом на фагоцитарну систему є наявність хронічного інфекційно-запального процесу. Їхнє призначення не рекомендується при гострих процесах, тому що це може ускладнити їхній перебіг. Наприклад, при вірусній інфекції активація Т-кілерів може викликати фатальний кінець за рахунок масивного руйнування тканин, інфікованих вірусом.

Базові положення застосування імуномодуляторів у хворих з недостатністю антиінфекційного захисту:

1. Імуномодулятори призначають у комплексній терапії одночасно з антибіотиками, протигрибковими, протипротозойними або противірусними засобами.
2. Доцільним є раннє призначення імуномодуляторів, з першого дня застосування хіміотерапевтичного етіотропного засобу.
3. Імуномодулятори, що діють на фагоцитарну ланку імунітету, слід призначати за показниками клінічної картини.
4. Імунологічний моніторинг варто проводити поза залежністю від виявлених або ні вихідних змін в імунній системі.
5. Імуномодулятори можна застосовувати у вигляді монотерапії при проведенні імунореабілітаційних гострого інфекційного захворювання.
6. Наявність зниження будь-якого параметра імунітету, виявленого при імунодіагностичному дослідженні в практично здорової людини, не обов'язково є підставою для призначення йому імуномодулюючої терапії.