

## РОЗДІЛ 19. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ

Імунна відповідь може не лише здійснювати захисні функції, а й бути причиною виникнення патологічних процесів. Одним із проявів патологічних змін, зумовлених імунною системою, є гіперчутливість.

*Гіперчутливість* - надмірна або неадекватна імунна відповідь сенсibilізованого організму на антиген або алерген, унаслідок чого індукується масове продукування різних медіаторів та надмірна активація ефекторних клітин, що спричинює запальні процеси, ушкодження різних тканин і органів або порушення їх функцій. Підвищену чутливість до вторинного введення вакцинних препаратів вперше описав Р.Суттон. У 1890 р. Р.Кох описав феномен гіперчутливості сповільненого типу при введенні мікобактерій. У 1902 р. Ш.Ріше, та Р.Портъє встановили, що вторинне введення собакам екстрактів з щупальців морських актиній викликає їх загибель від шоку, який був названий анафілактичним. Сміт у 1905 році спостерігав анафілаксію в експерименті на морських свинках при вторинному введенні кінської сироватки. Термін "алергія" був введений К. Ф. Пірке у 1906 році, він визначив так змінену чутливість організму до речовини, яка виникає в результаті попереднього контакту з нею. У 1923 р. А.Кока і Р. Кук при вивченні алергічних захворювань ввели поняття "атопія" для визначення спадкової властивості гіперчутливості. На початку минулого сторіччя були описані різноманітні захворювання, патогенетичною основою яких була алергічна реактивність. Останнім часом термін «алергічна реакція» використовують переважно для позначення реакцій гіперчутливості типу I.

У механізмах формуванні реакцій гіперчутливості головну роль можуть відігравати гуморальні фактори - антитіла, або клітинні фактори - сенсibilізовані Т-лімфоцити. Класифікація з урахуванням патогенетичних принципів реакцій була запропонована Джеллом та Кумбсом ще у 1969 році. Вони виділили 4 основні типи гіперчутливості (табл. 60).

Серед опосередкованих гуморальними факторами реакцій гіперчутливості видокремлюють три типи: 1) *гіперчутливість першого типу (I)*, або *гіперчутливість негайного типу (ГНТ)*, провідним фактором якої є імуноглобуліни класу E; 2) *гіперчутливість другого типу (II)*, індукована антитілами до природних або модифікованих антигенів власних клітин, зумовлює цитотоксичний і цитолітичний ефект; 3) *гіперчутливість третього типу (III)*, індукована розчинними імунними комплексами антиген-антитіло. Клітинними факторами опосередковується *гіперчутливість типу IV*, або *гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ)*, активація Т-лімфоцитів призводить до продукування цитокінів і розвитку процесів запалення із залученням різних клітин організму.

У більшості випадків захворювань з виникненням підвищеної чутливості у формуванні патологічних процесів беруть участь кілька типів гіперчутливості. Окремі ознаки захворювань можуть бути зумовлені реакціями різних типів підвищеної чутливості. Так, екзема виникає при ГНТ (алергічний дерматит) і при ГСТ (дерматит, зумовлений контактною гіперчутливістю). Прояви будь-якої реакції підвищеної чутливості можуть ускладнюватися багатьма неспецифічними факторами, що супроводжують формування цих реакцій: запаленням, що підвищує проникність судин, низкою факторів патогенів, які можуть підсилювати або гальмувати прояви реакції гіперчутливості, а також залучення в цей процес багатьох систем- ендокринної, нервової та ін.

Слід зазначити, що реакції гіперчутливості впродовж еволюційного розвитку формувалися як захисні, і тільки особливі властивості індукторів процесу, стан організму, надзвичайна реакція деяких компонентів імунної системи та генетична схильність індивідуумів сприяють індукуванню певних патологічних проявів. На сьогодні захворювання, пов'язані з виникненням гіперчутливості, посідають провідне місце. Так, за даними ВООЗ, на ці хвороби страждають від 10 до 30 % жителів планети, а в регіонах з несприятливими екологічними умовами до 50 %.

### **19.1. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ I (ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ НЕГАЙНОГО ТИПУ)**

Прояви реакцій гіперчутливості типу I відомі давно, і для їх характеристики вживали різні терміни: алергія, алергічні реакції, реакінові реакції, анафілактичні реакції, реакції негайного типу. Назва цього типу гіперчутливості виникла в результаті спостереження за терміном розвитку реакції, вона розвивається негайно впродовж 10-30 хвилин.

При вивченні реакцій ГНТ було встановлено провідну роль у механізмах їх індукування певних субстанцій сироватки крові - реакінів. Ці реакції було названо *реакіновими*. При вивченні реакінів було встановлено, що це імуноглобуліни нового класу E. Антитіла- реакіни цитотропні, фіксуються на поверхні клітин і слугують специфічними рецепторами ефекторних клітин.

Терміном «атопічні», тобто спотворені (*a topos*), називали реакції негайного типу з високим рівнем Ig E, які генетично зумовлені родиною схильністю до цих реакцій. Атопічні хвороби характеризуються спазмом гладких м'язів, гіперемією і набряком, зміною секреторної активності деяких залоз. До атопічних захворювань належать бронхіальна астма, кропив'янка, набряк Квінке, алергічний дерматит і риніт та ін.

Гострі прояви ГНТ, зумовлені парентеральним введенням алергенів (чужорідних білків), називають *анафілаксією* (з грец. -зворотній захист). Анафілактичні реакції можуть бути місцевими - при підшкір-

ному введенні алергену в сенсibilізований організм, а також системними - після внутрішньовенного введення алергену в сенсibilізований організм. Прикладом є розвиток анафілактичного шоку.

Прояви реакцій негайного типу зумовлені сенсibilізацією організму алергеном, що індукує продукцію антитіл класу E. Антитіла цього класу знаходяться в циркуляції в дуже низьких концентраціях або зовсім не виявляються у здорових осіб. Переважна більшість Ig E приєднуються до рецепторів ефекторних клітин. Після повторного надходження алергену, специфічні антитіла взаємодіють з ним, що є пусковим механізмом активації клітини і розвитком її дегрануляції - тобто викиду біологічно активних медіаторів алергічної реакції. Вплив медіаторів на вторинні клітини-мішені організму призводить до розвитку патологічних змін в тканинах і органах і прояву клінічних симптомів.(рис. 103) Основною умовою виникнення ГНТ є сенсibilізація алергеном.

### **19.1.1. Алергени**

Характерною особливістю алергенів є здатність індукувати продукування специфічних гомоцитотропних антитіл - реагінів - переважно імуноглоблінів класу E, які фіксуються на поверхневих рецепторах мастоцитів, базофілів, еозинофілів і запускають алергічні реакції. В основному алергени - тимусзалежні антигени. До алергенів належить широке коло різноманітних речовин, в основному низькомолекулярних. Одні з них мають антигенні властивості й можуть індукувати синтез як реагінів, так і інших класів імуноглобулінів, інші (лікарські препарати, низькомолекулярні білки, складні сполуки небілкової природи, прості хімічні речовини) є гаптенами. В організмі вони зв'язуються з білками тканин й індукують синтез імуноглобулінів переважно класу E.

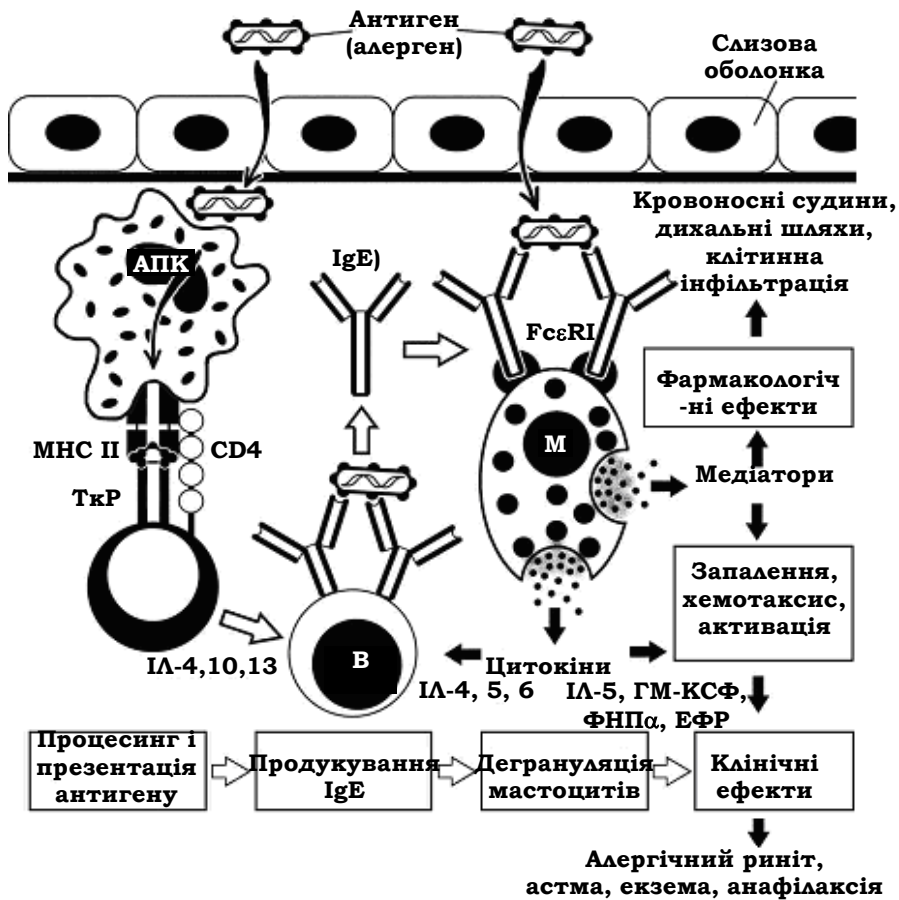
Алергени можуть мати ендогенне або екзогенне походження. Ендогенні алергени - це здебільшого модифіковані внаслідок дії хімічних, фізичних та біологічних чинників білки власного організму. Найпоширенішими є екзогенні алергени рослинного, тваринного, побутового, лікарського, харчового, промислового, мікробного та іншого походження. З речовин рослинного походження висока алергенність властива білковим компонентам пилків, спорам грибів, ягодам; тваринного походження — компонентам молока, м'яса, риби, яєць, лупи, пір'я, шерсті, екскрементів тварин. До побутових алергенів відносять алергени хатнього, бібліотечного пилу та іншого походження. Основним алергеном домашнього пилу є мікрокліщі та їхні компоненти, секрети багатьох комах. Висока алергізуюча властивість належить отрутам комах - бджіл, ос, шершнів та інш. Нерідко індукторами алергічних реакцій стають лікарські препарати, наприклад антибіотики, сульфаніламідні препарати, анальгетики, наркотичні речовини. До алергенів

мікробного походження належать різні непатогенні мікроорганізми, зокрема гриби, а також збудники інфекційних та інвазійних хвороб і продукти їхньої життєдіяльності. У зв'язку з інтенсивним розвитком мікробіологічних технологій збільшується ризик появи алергенів мікробного походження. Особливу увагу привертає хімічне забруднення навколишнього середовища як джерело промислових алергенів - важких металів, їх солей, синтетичних полімерів, пестицидів та інших хімічних сполук.

Алергени потрапляють в організм різними шляхами — через дихальну систему, травний канал, шкіру, при введенні лікарських речовин, укусах комах, внаслідок інфекційних процесів. Алергени можуть виявляти свою активність, тобто індукувати алергічні реакції, залежно від властивостей самого алергену та стану організму. Алергічна реакція індукується речовинами переважно білкової природи в низьких дозах з малою молекулярною масою (до 15 кДа) речовини. Низька доза сприяє активації Т-хелпери 2, які індукують синтез IgE. Важливу роль в індукуванні підвищеної чутливості першого типу відіграє місце проникнення алергену - більш виражена реакція негайного типу виникає в разі проникнення крізь слизові оболонки. У слизових оболонках міститься значна кількість мастоцитів і базофілів, які фіксують на своїй поверхні IgE. Взаємодія таких антитіл з відповідним антигеном призводить до дегрануляції клітин і розвитку алергічної реакції (рис. 91).

Певну роль відіграє генетично зумовлена родинна спадкова схильність індивідів синтезувати переважно IgE. Генетичні фактори можуть контролювати специфічність реакції на певний алерген, загальний рівень IgE та генералізовану гіперчутливість. Встановлено, що продукти генів у плечах хромосоми 5 у регіоні 5q31.1 (у ділянці кластера генів IL-4, IL-13, IL-5) регулюють загальний рівень IgE (але не специфічних) та гіперчутливість бронхів; гени хромосоми 11q13 контролюють астму та atopічну чутливість. Водночас продукування специфічних IgE та шкірні реакції гіперчутливості негайного типу регулюють зчеплені з HLA гени імунної відповіді, особливо на антигени з малою молекулярною масою і при низьких дозах алергену.

Крім генетичних факторів в індукуванні алергії певну роль відіграють такі чинники, як рівень забруднення довкілля, стан харчування, наявність різних патологічних процесів, зокрема інфекційних.



**Рис. 91. Механізм розвитку гіперчутливості I типу: АПК - антигенпрезентувальна клітина; ТхР - Т-клітинний рецептор; Тх2 - Тхелпери II типу; В - В-лімфоцит; М - мастоцит**

### 19.1.2. Індукування синтезу IgE та сенсibiлізація мастоцитів та базофілів

Для індукування синтезу IgE В-лімфоцити мають отримати два сигнали: від алергену (через BCR) та від цитокінів, а також частково від коstimуляторних молекул. Регулюють розвиток алергічної реакції Т-хелпери 2 типу.

Індукування синтезу IgE складається з наступних етапів: контакт алергену з АПК, кооперування між АПК, В-лімфоцитами та Т-х2, активація АПК і Тх2 та продукування ними регуляторних цитокінів, які активують В-лімфоцити, внаслідок чого інтенсивно продукується IgE.

Як правило, у внутрішнє середовище організму алергени потрапляють крізь слизові оболонки або через шкіру. У разі первинного проникнення в слизові оболонки та шкіру алергени захоплюються АПК

(переважно дендритними клітинами та клітинами Лангерганса в шкірі). АПК здійснюють процесинг алергену та його презентацію Т- і В-лімфоцитам. Т-лімфоцит розпізнає алергенний пептид, представлений АПК і В-лімфоцитом, відбувається диференціювання в напрямку формування Т-хелперів 2 типу. Активація В-лімфоцитів потребує участі цитокінів, що продукуються Т-х2. Важливу роль в індукованні продукування IgE відіграють цитокіни: ІЛ-4, -5, -9, -10, -13, ТФР $\beta$ , які підтримують антитілоутворення. ІЛ-4 та ІЛ-13 приймають участь у переключенні синтезу IgM на IgE, ІЛ-4 та ІЛ-5 сприяють активації В-лімфоцитів, утворенню IgE-позитивних плазматичних клітин, міграції їх у лімфоїдну тканину слизових оболонок та синтезу IgE, а також активують мастоцити й базофіли.

Цей процес відбувається у регіонарних лімфовузлах або в лімфоїдній тканині слизових оболонок. Лімфоїдна тканина слизових, у свою чергу, багата на дендритні клітини, Т-х0, мастоцити та фактори мікрооточення, які сприяють диференціюванню Т-х0 в Т-х2. Диференціюванню Т-х0 в Т-х2 сприяє також низка факторів: проміжна доза алергену, презентування алергену дендритними клітинами та макрофагами, наявність мастоцитів, позаклітинна інфекція, синтез ІЛ-4 мастоцитами та ТФР $\beta$ , що продукується клітинами слизових оболонок. Алергени можуть безпосередньо взаємодіяти з мастоцитами та базофілами й індукувати синтез цими клітинами інтерлейкінів -4, -10, -13, які сприяють диференціюванню Т-х0 в Т-х2. Так, деякі алергени рослинного походження містять у своєму складі протеази, здатні індукувати продукування ІЛ-4 мастоцитами.

Цитокіни відіграють важливу роль в регуляції активності клітин, що приймають участь в розвитку алергічної реакції. ІЛ-5 індукує диференціювання попередників еозинофілів у зрілі клітини та посилює експресію адгезивних молекул на мембрані еозинофілів, збільшує експресію високоафінних рецепторів до IgE на мастоцитах і базофілах; ІЛ-4 підсилює проліферацію базофілів, збільшує експресію на базофілах молекул адгезії до епітелію, підвищує їхню міграційну активність, індукує експресію низькоафінного рецептора до IgE на моноцитах, Т- і В-лімфоцитах. Певну роль в індукованні утворення Т-х2 відіграє ІЛ-10, який інгібує властивість АПК синтезувати ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  і презентувати антигени Т-х1 і, в такий спосіб, сприяє розвитку гуморальної імунної відповіді. Під впливом медіаторів, що продукуються активованими клітинами, активуються й адгезивні молекули венул лімфоїдних тканин слизових оболонок, що сприяє збільшенню міграції Т-х2 в місце проникнення алергену.

Плазматичні клітини теж мігрують у лімфоїдну тканину слизових оболонок, де інтенсивно продукують IgE. IgE активно синтезується у слизових оболонках і регіонарних лімфовузлах, у шкірі та селезінці. IgE продукувальні плазматичні клітини виявлено в слизових дихаль-

них шляхів і травного каналу і не виявлено в легенях, кістковому мозку, периферичній крові здорових людей. Кількість імуноглобулінів Е при алергічних захворюваннях збільшується в сотні й тисячі разів. Ці імуноглобуліни спочатку сенсibilізують місцево розміщені мастоцити і базофіли, а потім потрапляють у кров і сенсibilізують базофіли та мастоцити інших тканин і органів. IgE у крові та тканинній рідині швидко руйнуються різними протеазами, термін півжиття сироваткового IgE становить 2,5 доби; разом з тим фіксовані на мастоцитах IgE зберігаються досить тривало - до 12 міс. Лімфоцити, що продукують IgE, існують у слизових оболонках та регіонарних лімфатичних вузлах тривалий час. Певну роль у регуляції синтезу IgE відіграють низькоафінні рецептори до IgE - Fc<sub>ε</sub>RII (CD23), лектин С-типу, які можуть існувати у фіксованій (переважно на моноцитах, макрофагах, В- і Т-лімфоцитах) та розчинній формі. Слід зазначити, що високий рівень продукування імуноглобулінів класу Е спостерігається не лише при алергічних, а й при інвазійних та паразитарних захворюваннях. Вважають, що в еволюційному плані цей клас імуноглобулінів виник саме для захисту організму від паразитів та гельмінтів.

### **19.1.3. Активация мастоцитів і базофілів**

Основними клітинами, що індують алергічні реакції, є сенсibilізовані IgE мастоцити й базофіли. В організмі існують дві популяції мастоцитів, що відрізняються локалізацією і вмістом ферментів - сполучнотканинні мастоцити (містять фермент триптазу) і мастоцити слизових оболонок (містять ферменти хімазу й триптазу). Сенсibilізація цих клітин відбувається за рахунок наявності специфічних рецепторів до Fc-фрагментів IgE.

На мастоцитах і базофілах експресується високоафінний рецептор Fc<sub>ε</sub>RI, що фіксує IgE через домен C<sub>ε</sub>3 або з'єднання C<sub>ε</sub>2-C<sub>ε</sub>3. Високоафінний Fc<sub>ε</sub>RI експресується також на клітинах Лангерганса, стовбурових клітинах ((2-3) • 10<sup>5</sup> рецепторів на клітину). Другий низькоафінний рецептор до IgE - Fc<sub>ε</sub>RII (CD23) експресується на В- і Т-лімфоцитах, еозинофілах, моноцитах, тромбоцитах. Таким чином, після сенсibilізації організму антитіла вкривають клітини і слугують специфічними рецепторними структурами на поверхні клітин алергічного запалення.

При повторному потрапленні алергену в організм він зв'язується з фіксованими на клітинах молекулами IgE. При цьому відбувається перехресне зшивання Fc<sub>ε</sub>RI та їх агрегація, тому алерген повинен містити не менше 2 антигенних епітопів. Високоафінний Fc<sub>ε</sub>RI складається з трьох ланцюгів - α, β, γ. α - ланцюг розміщений на поверхні клітин і відповідає за зв'язування з IgE, а β- і γ- ланцюги - всередині клітини. У мастоцитах і базофілах з β- і γ- ланцюгами Fc<sub>ε</sub>RI зв'язана

тирозинкіназа, яка при агрегації цих рецепторів активується й активує фосфоліпазу С, що зумовлює утворення діацилгліцерину та інозитолтрифосфату з фосфоінозитидів. Діацилгліцерин активує протеїнкіназу С, внаслідок чого вона переміщується до мембрани клітини. Фосфоінозитид сприяє виходу кальцію з внутрішньоклітинного депо та надходженню його з міжклітинного простору. Підвищена концентрація кальцію за участю кальційзв'язувального білка кальмодуліну активує специфічну кіназу, яка разом з активованою протеїнкіназою С руйнує комплекс актин міозин, індукує рух внутрішньоклітинних гранул до плазматичної мембрани, злиття їх між собою та з плазматичною мембраною і викид вмісту гранул у міжклітинний простір (процес дегрануляції). Процес дегрануляції триває кілька секунд. При цьому мастоцити залишаються життєздатними і запускають синтез біологічно активних субстанцій. Медіатори мастоцитів та базофілів можуть бути преформованими та заново синтезованими. У результаті активації та дегрануляції мастоцитів у навколишнє середовище потрапляє значна кількість біологічно активних речовин, дія яких спрямована на ізоляцію і знешкодження чинника процесу; при цьому можливі й ушкодження власних клітин. У перші 60 секунд із гранул звільняються преформовані медіатори - гістамін, серотонін, гепарин, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), ферменти - триптаза, хімаза, пероксидаза, глюкуронідаза, арильсульфатаза та ін.

Зміна структури клітинної мембрани активує фосфоліпазу А<sub>2</sub>, яка запускає метаболізм арахідонової кислоти по ліпооксигеназному або циклооксигеназному шляху з утворенням заново синтезованих простагландинів (ПГ), лейкотрієнів (ЛТ) і тромбоксанів. Через 10-45 хв як наслідок активації арахідонової кислоти у позаклітинному просторі з'являються ейкозаноїди - лейкотрієни С<sub>4</sub>, В<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, простагландин D<sub>2</sub>, тромбоксан А<sub>2</sub>; через 2-12 год активовані мастоцити продукують інтерлейкіни -3, -4, -5, -8, -9, -10, -13, ГМ-КСФ, деякі хемокіни, ФАТ, тощо. Ейкозаноїди можуть також зумовлювати хемотаксичний ефект для клітин крові, індукувати запальний процес (розширювати просвіт судин, активувати комплемент) та спричинювати спазмогенний ефект на гладких м'язах бронхів, індукувати секрецію слизу, сліз та інших секретів. Слід зазначити, що цей процес досить складний, у ньому бере участь велика кількість різних ферментних та регуляторних білків. При цьому утворюються транскрипційні фактори, що запускають синтез багатьох біологічно активних речовин, зокрема цитокінів.

Відомі факти активації мастоцитів і базофілів без участі IgE. Такі реакції називають псевдоалергічними. Деякі фактори, такі як лектини - ФГА, Кон А (яких багато в ягодах та інших продуктах рослинного походження) - здатні перехресно зв'язувати Fc-фрагменти через вуглеводні залишки і зумовлювати реакції алергічного характеру. Ком-



поненти комплексу С3а та С5а, деякі лікарські речовини також можуть безпосередньо активувати мастоцити.

#### **19.1.4. Патологічні прояви реакцій при ГНТ**

Більшість реакцій ГНТ проявляється місцево, однак трапляється і системний прояв. У розвитку реакцій ГНТ виділяють дві фази: ранню та пізню.

Рання фаза (негайна реакція) виникає у перші 10-20 хв після повторного контакту з алергеном. Продукти дегрануляції ефektorних клітин взаємодіють з клітинами ендотелію та гладких м'язів судин, з клітинами крові, тромбоцитами і зумовлюють різноманітні ефекти. Найхарактерніші з них - розширення судин (гістамін, пізніше ейкозаноїди, кініни); підвищення проникності судин (гістамін); ретракція ендотеліальних клітин (лейкотрієни та ФАТ). Це сприяє виходу із кров'яного русла в навколишнє середовище лейкоцитів та рідини і формуванню набряків, пухирів, еритеми, шкірних висипів, петехій (дрібних крововиливів). При ГНТ виникають переважно поверхневі серозні запалення, які зумовлені інфільтрацією лейкоцитами. Напади бронхіальної астми зумовлюються спазмами гладких м'язів бронхів у результаті дії лейкотрієнів С4 і D4, ПГD2, тромбоксану A2, гістаміну. АТ індукують гіперпродукцію слизу, діарею. Важливу роль у розвитку пізньої фази бронхіальної астми відіграють еозинофіли, для яких ІЛ-5 є хемоатрактантом і активатором. У процесі активації еозинофіли виділяють медіатори-основні білки еозинофілів, які активують і руйнують ендотелій дихальних шляхів; при цьому створюються умови для глибокого проникнення алергену і взаємодії медіаторів з нервовими закінченнями, що спричинює бронхоспазм. У результаті активації ендотеліальних клітин вони продукують оксид нітрогену (азоту), який здатний руйнувати не тільки патогени, а й прилеглі клітини. Нерідко гостра фаза ГНТ може перейти у хронічну форму здебільшого завдяки накопиченню в зоні процесу ІЛ-4, -5, -10, -13, які продукуються переважно Т-х2 і мастоцитами та підтримують ріст і розвиток мастоцитів, еозинофілів, Т-х2 та індукують продукування ІgE. Такий перебіг реакції характерний для бронхіальної астми та інших хронічних алергічних захворювань.

Рання фаза реакції ГНТ, як правило, може швидко припинитися у межах однієї години. Однак іноді може розвиватися пізня фаза - через 26 год після контакту з алергеном. У реалізації реакцій пізньої фази беруть участь клітини, що надходять в осередок алергічного запалення під впливом хемотаксичних факторів - еозинофіли, базофіли, макрофаги, тромбоцити, нейтрофіли. Активовані клітини виділяють речовини, які сприяють активації системи комплексу, та багато інших біологічно активних речовин, функція яких спрямована на ізоляцію та знешкодження чинника патологічного процесу та віднов-

лення цілісності й функціональної активності ушкоджених тканин і органів.

Системні алергічні реакції виникають у разі надходження в сенсibilізований організм великої дози алергену, переважно парентерально (при введенні лікарських препаратів), разом з харчовими продуктами, при укусах деяких комах і характеризуються залученням у процес мастоцитів сполучної тканини. Найвідоміші реакції цього виду - кропив'янка (в шкірі) та анафілактичний шок.

Анафілактичний шок виникає в перші хвилини після повторного введення алергену і виявляється як гострою формою алергії - висипкою, свербіжем, бронхоспазмом, розладом функції травного тракту - так і ураженням серцево-судинної й дихальної систем - блідістю, слабкістю, тахікардією, зниженням кров'яного тиску, втратою свідомості і навіть загибеллю. Провідну роль у розвитку анафілактичного шоку відіграє гістамін.

Встановлено, що в організмі існують фактори, здатні гальмувати розвиток алергічних реакцій. Найвідоміші - це блокуючі специфічні антитіла класу G, які зв'язуються з алергенами і таким чином перешкоджають взаємодії IgE з алергеном. Індукування продукції таких антитіл лежить в основі методу специфічної імунотерапії - гіпосенсибілізації алергеном. Алерген поступово вводиться в організм у наростаючих дозах. При цьому відбувається процес продукування блокуючих антитіл, особливо підкласу Ig G<sub>4</sub>.

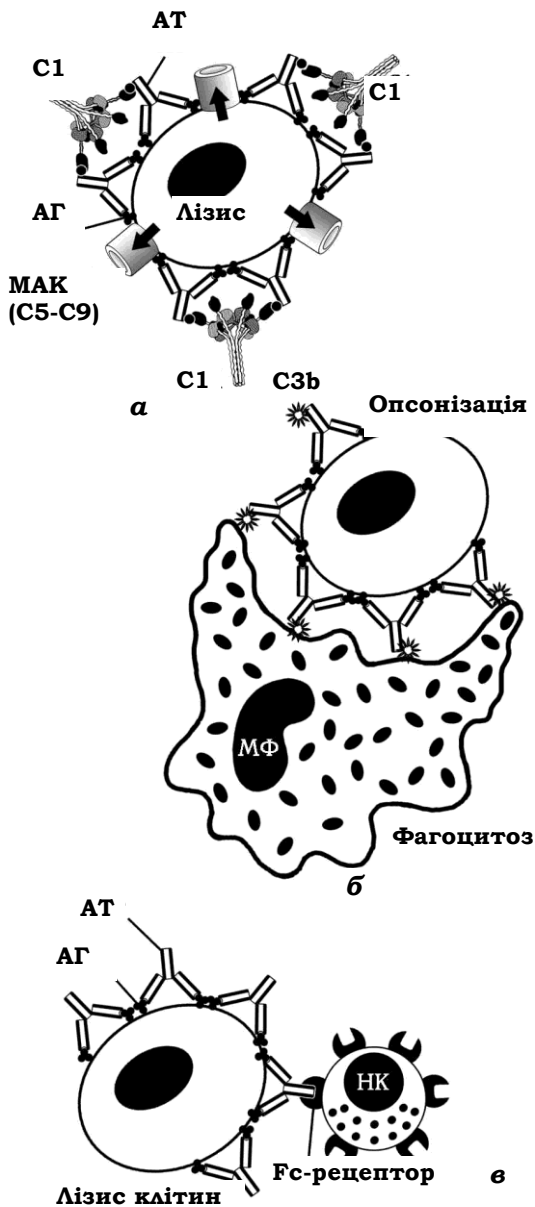
Для діагностики алергічних захворювань використовують кілька методів. Найпростішими і досить достовірними є шкірні проби та провокаційні тести. Внутрішньошкірне або нашкірне введення алергену: у разі позитивної реакції викликає розвиток негайної гіперемії, свербіжу, набряку, утворюються пухирі. Виявлення алергенспецифічних IgE антитіл проводять з використанням різних методів: радіоалергосорбентний тест (РАСТ), імуоферментний аналіз.

## **19.2. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ II**

Однією з основних умов розвитку гіперчутливості типу II є утворення антитіл до нерозчинних поверхневих структурних антигенів власних клітин або до субстрату позаклітинного матриксу (ПКМ), або до речовин, які приєднані до власних антигенів. Поверхневі антигени власних клітин або речовини ПКМ можуть індукувати утворення антитіл унаслідок дії різноманітних факторів, які можуть тією чи іншою мірою змінювати структуру та конформацію цих макромолекул. Це і дія фізичних чинників (різні випромінювання, температура), інфекції (особливо вірусні), переливання крові й трансплантація органів, дія лікарських препаратів та хімічних гаптенів, порушення толерантності до власних антигенів. При утворенні на поверхні клітин комплексу антиген-антитіло подальший розвиток реакції може відбуватися клі-

тин, що мають Fc-рецептори (моноцити, макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, тромбоцити), або фіксацією на комплексі антиген - антитіло C1q-компонента комплементу і запуск активації комплементу класичним шляхом (рис. 92). Ефекторні клітини можуть приєднуватися до комплексу не тільки через Fc-рецептор, а й шляхом взаємодії CR з компонентами комплементу C3b, C3bi, C3e, C3d, які відкладаються на мембрані клітин у процесі активації комплементу. Приєднання до клітин організму імуноглобулінів або компонентів комплементу опсонізує їх і робить доступними для ефекторних клітин. При активації комплементу утворюється значна кількість різноманітних за дією біологічно активних субстанцій. Так, компоненти C3a та C5a мають хемотаксичну активність відносно макрофагів та поліморфноядерних лейкоцитів, активують мастоцити і базофіли, викликають дегрануляцію. При активації комплементу утворюється кілька фрагментів C3 - C3b, C3bi, C3e, C3d, які відкладаються на мембрані клітин поряд з комплексом антиген - антитіло й опсонізують ці клітини. Кінцевим продуктом активації комплементу є утворення мембраноатакувального комплексу [C5b, 6, 7, 8, (9)n], який порушує цілісність клітинної мембрани, що призводить до загибелі клітини.

Унаслідок взаємодії з опсонізованими клітинами активуються ефекторні клітини (див. розд. 2) і виділяють численні біологічно активні речовини - цитокіни, хемокіни, лейкотрієни, простагландини, лізосомальні ферменти, високоактивні метаболіти кисню й азоту, тобто весь арсенал хемотаксичних, активувальних, регулювальних і цитотоксичних речовин, які продукуються для знешкодження чинника патологічного процесу. Якщо фагоцитарні клітини не здатні поглинути опсонізовані клітини, вони здійснюють так званий позаклітинний фагоцитоз - виділяють у навколишнє середовище вміст лізосом, в тому числі такі високотоксичні речовини, як метаболіти кисню й азоту, катіонні білки, різні ферменти, що призводить до руйнування як клітин-мішеней, так і прилеглих клітин, тобто виявляється цитопатичний ефект гіперчутливості типу II.



**Рис. 92** Механізми формування гіперчутливості II (цитотоксичного) типу: **А**- комплементзалежний цитоліз; **б** - фагоцитоз; **в**- антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦ); C1 і C3b - компоненти комплементу; АТ - антитіло; АГ- антиген; МАК - мембраноатакуючий комплекс; МФ- макрофаг; НК - натуральний кілер

Антитіла можуть сприяти приєднанню природних кілерів до клітин-мішеней зшиванням Fc-рецепторів, у такий спосіб активувати їх і спричинювати лізіс клітин-мішеней за допомогою цитокінів, екзоцитозу гранул з ензимами або індукування апоптозу (АЗКЦ-реакція).

Відомо багато захворювань, основою яких є цитопатичні реакції гіперчутливості типу II - посттрансфузійні реакції, гемолітична хвороба новонароджених при резус-конфліктах, аутоімунні ураження клітин крові та інших клітин організму, дія цитотоксичних сироваток. Серед них найвідоміші захворювання крові, що зумовлені антиеритроцитарними реакціями (лізисом еритроцитів, що призводить до анемії). Еритроцити є клітинами, що дуже чутливі до дії комплементу, саме тому при аутоімунній патології ушкоджуються найчастіше. Гемолітичні анемії можуть спричинюватися антигенами системи АВО в разі переливання несумісної крові сенсibiliзованим реципієнтам, антигенами системи резус, тепловими протиеритроцитарними аутоантитілами, що утворюються до антигенів системи «резус» і взаємодіють з еритроцитами за температури 37 °С, які в нормі руйнуються переважно макрофагами селезінки. Певну роль в індукуванні анемії відіграють і холододі протиеритроцитарні аутоантитіла до антигенів системи крові Іі. Вони взаємодіють з еритроцитами за температури, нижчої ніж 37 °С. Холодові аутоантитіла належать до IgM і міцно зв'язують комплемент, взаємодіючи з еритроцитами в капілярах шкіри, де температура взимку знижується до 33°С. Це може зумовити агрегацію еритроцитів, що призводить до закупорювання дрібних судин. Слід зазначити, що холододі гемолітичні анемії найчастіше трапляються у літніх людей. Розповсюдженими також є гемолітичні анемії, які виникають в результаті застосування певних лікарських речовин. Хімічні гаптени лікарської речовини зв'язуються з білками мембрани еритроцитів, індукуючи розвиток аутоімунної реакції. Антитіла сорбуються на мембранах еритроцитів і запускають комплементопосередкований лізис клітин.

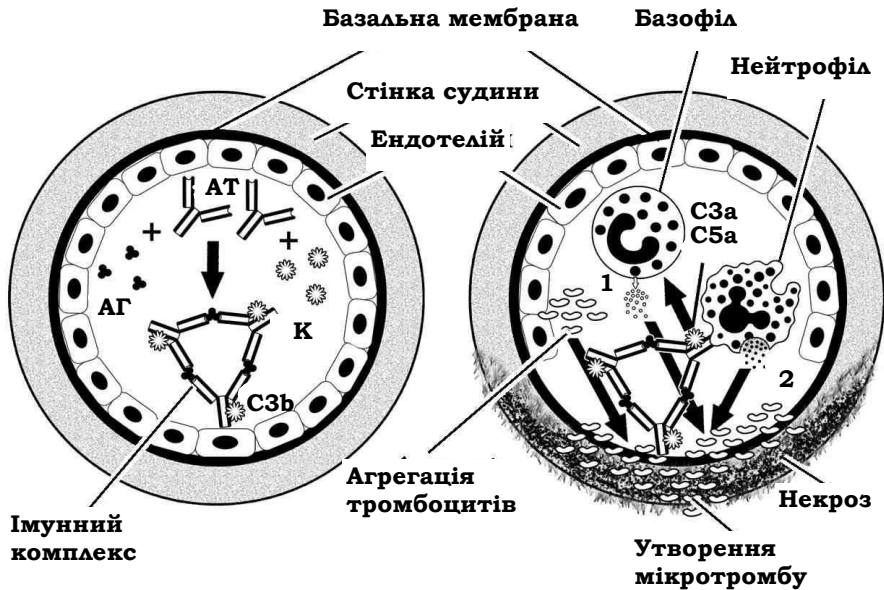
Реакції гіперчутливості типу II виявлено і при утворенні аутоантитіл до структурних елементів тканинних антигенів. Так, нерідко при нефритах виявляються IgG до глікопротеїнів базальної мембрани клубочкових капілярів. Вони можуть зв'язувати комплемент, активувати його, що може призвести до розвитку патологічних процесів - некрозу клубочків і відкладання фібрину (хвороба Гудпасчера).

Відоме захворювання шкіри та слизових - пухирчатка - зумовлене антитілами класу G до молекул міжклітинної адгезії - десмоглеїну-3, що формує контакти між клітинами епідермісу. Аутоантитіла до десмоглеїну-3 індукують порушення цілісності епідермального шару, що спричинює утворення пухирів на шкірі та слизових оболонках з тяжким перебігом захворювання.

### **19.3. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ III (ІМУНОКОМПЛЕКСНА РЕАКЦІЯ)**

Основою виникнення гіперчутливості типу III є утворення розчинними антигенами і специфічними антитілами (за оптимальної їх кон-

центрації) розчинних комплексів у крові або тканинах. До новоутворених комплексів приєднується C1q-компонент і запускається класичний шлях активації комплементу з утворенням всіх активованих компонентів. Мононуклеарні фагоцити за допомогою Fc-R та CR- рецепторів поглинають імунні комплекси й утилізують їх. Еритроцити за допомогою CR1 рецептора до C3b-компонента зв'язують імунні комплекси, транспортують їх до селезінки та печінки. У печінці й селезінці місцеві тканинні макрофаги вилучають імунні комплекси, здебільшого разом із CR1, що призводить до зменшення концентрації CR1 на еритроцитах і, отже, до зниження ефективності розпізнавання й транспортування імунних комплексів та видалення їх. Це спостерігається при системному червоному вовчаку. Ефективність видалення комплексів залежить від класу імуноглобулінів: комплекси з IgG видаляються з крові поступово, а імунні комплекси з IgA видаляються швидко. Слід зазначити, що наявність комплексів у крові є фізіологічним і безпечним для організму, тільки відкладання їх у тканинах або судинах індукує патологічні реакції (рис. 93). Відкладанню імунних комплексів можуть сприяти високий артеріальний тиск, турбулентний потік крові (в місцях перегинання артерій), афінність антигенів тканини до антигенів комплексу, заряд антигену, ступінь глікозилювання глікопротеїнових антигенів, розміри імунних комплексів, підвищена проникність судин в місцях запалення. Певну роль у виведенні імунних комплексів з організму відіграють нирки та печінка. За певних умов надлишку антигену, малого вмісту в крові комплементу або моноядерних фагоцитів, їхніх дефектів, у разі пошкодження судинної стінки, зниження функціональної активності селезінки, утворення імунних комплексів, які не можуть взаємодіяти з Fc-R макрофагів (IgA), можуть утворюватися великі мало- або зовсім нерозчинні комплекси, здатні осаджуватися на ендотелії судин або в певних тканинах (рис. 93). Утворені внаслідок активації хемотаксичні компоненти C3a і C5a та комплекс антитіло-антиген залучають у місця фіксації нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли, базофіли, мастоцити, тромбоцити і активують їх. При цьому виділяється широкий набір цитокінів та інших регуляторних і цитотоксичних речовин. Мастоцити й базофіли виділяють низку вазоактивних



**Рис. 93. Механізм розвитку гіперчутливості III (імунокомплексного) типу: а - відкладання імуного комплексу на стінці кровоносної судини; б - розвиток запалення і гіперчутливості, пошкодження судини; 1 - виділення базофілом вазоактивних амінів (гістаміну та ін.); 2 - виділення нейтрофілом ферментів лізосом; АГ - антигени; АТ - антитіла; К - комплемент**

амінів, у тому числі гістамін, 5-гідрокситриптамін, які зменшують розміри ендотеліальних клітин і в такий спосіб підвищують проникність ендотелію та сприяють відкладанню імуних комплексів на ендотелії й міграції клітин крові, що сприяє запуску запального процесу.

Імунні комплекси та продукти активації комплементу індукують агрегацію тромбоцитів, які фіксуються на оголеній базальній мембрані ендотелію і формують мікротромби. Моноядерні фагоцити виділяють ряд цитокінів, у тому числі ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1, які відіграють важливу роль в індукуванні запалення. Фагоцити не здатні поглинути фіксовані на судинній стінці імуні комплекси і тому виділяють у навколишнє середовище біологічно активні речовини, в тому числі й цитотоксичні фактори, що спричиняє ще більше ушкодження прилеглих клітин. Слід зазначити, що лізосомні ферменти фагоцитів у крові або тканинній рідині швидко інактивуються різними місцевими інгібіторами та ферментами, а в місцях фіксації імуних комплексів зумовлюють ушкодження. У місцях агрегації тромбоцитів триває виділення амінів, стимулюється утворення С3а і С5а, продукується ряд факто-

рів росту, які сприяють проліферації деяких клітин, що має місце при ревматоїдному артриті та гломерулонефриті.

Причиною відкладання імунних комплексів на ендотелії судин може бути ряд патологій, найвідоміші з них хронічні персистентні інфекції, аутоімунні захворювання та захворювання, зумовлені ушкодженням легень неінфекційного характеру. При більшості персистентних (хронічних, «дрімаючих») інфекцій відбувається виділення в кров бактеріальних або вірусних антигенів і формування слабкої гуморальної відповіді, що зумовлює постійне утворення імунних комплексів, відкладання їх на стінках ендотелію в певних тканинах і запуск імуннокомплексних реакцій. Це спостерігається при хронічних інфекціях, особливо вірусних (вірусному гепатиті, геморагічній пропасниці Денге та ін.), бактеріальних (стафілококовому ендокардиті, проказі), при захворюваннях, спричинених найпростішими (малярії).

Для аутоімунних захворювань характерне постійне утворення антитіл до аутоантигенів і формування імунних комплексів. За певних вад систем, які утилізують імунні комплекси (моноядерні фагоцити, еритроцити, комплемент, селезінка, печінка, нирки) кількість імунних комплексів зростає і створюються умови для їх відкладання на ендотелії судин та запуску імуннокомплексного захворювання. Найвідоміші захворювання цієї етіології - системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, поліміозит, деякі форми нефриту. Серед патологічних процесів, індукованих імунними комплексами, відомі захворювання легень, зумовлені вдихуваними антигенами (переважно грибного, рослинного та тваринного походження). Із антигенів грибного походження в легені найчастіше потрапляють антигени актиноміцетів (із запліснявілого сіна «легені фермерів»), з антигенів тваринного походження (білки екскрементів птахів «легені голубівників») та ін. При цих патологіях за повторних вдихань в альвеолах утворюються імунні комплекси, до складу яких входять переважно IgG, і розвивається алергічний альвеоліт із розвитком фіброзу.

В експериментальних умовах індукується низка моделей хвороб імунних комплексів - феномен Артюса, сироваткова хвороба у мишей деяких ліній. Так, при постійному введенні кролям чужорідного білка (найчастіше альбуміну сироватки телят) у них формується імуннокомплексна хвороба з ураженням нирок. Внутрішньошкірне введення сенсибілізованим тваринам розчинного антигену індукує розвиток реакції Артюса, що характеризується появою через 4-10 год набряку з крововиливом, розвитком васкуліту; через 48 год реакція згасає.

Для діагностики захворювань гіперчутливості типу III визначають наявність імунних комплексів та їх склад в уражених тканинах за допомогою імунофлуоресценції зрізів певних тканин, а в крові - осадженням імунних комплексів поліетиленгліколом, а також за спорідненістю до компонентів комплементу C1q та C3.



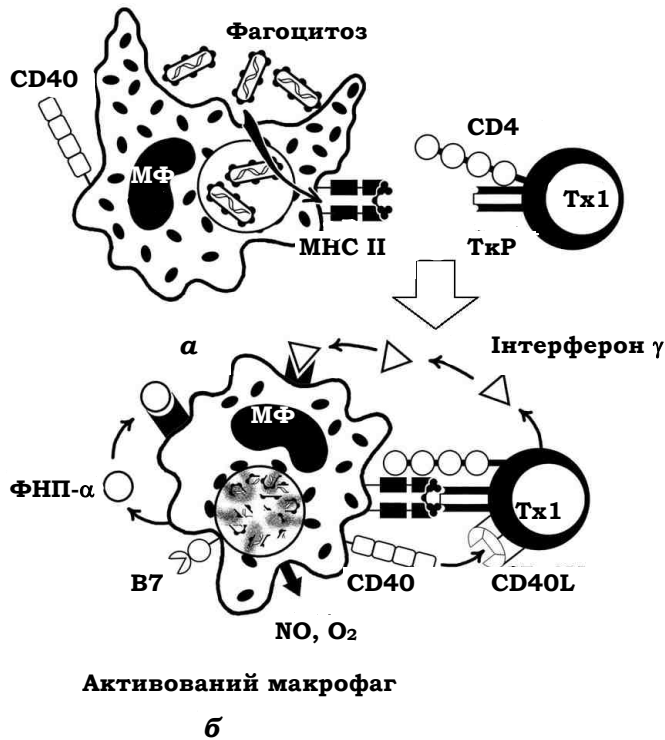
Лікування імунокомплексних захворювань спрямоване на зниження рівня надходження антигену та на створення умов, які гальмували б утворення нерозчинних комплексів і відкладання. Цьому сприяє гемосорбція та наявність повноцінної системи комплементу. В експериментальних умовах швидкій солюбілізації комплексів та швидкому їх видаленню сприяє введення плазми здорових осіб.

#### **19.4. ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ IV (ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ СПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ)**

Уперше реакцію гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) виявив Р. Кох при підшкірному введенні інфікованим туберкульозними бактеріями людям бульйонної культури туберкульозної палички. Це спричинило появу через 24-48 год на місці введення антигену почервоління, ущільнення шкіри та інфільтрату, підвищення температури тіла. Причиною виникнення такої реакції Р. Кох вважав токсичну дію введеної культури бактерій. Пізніше було встановлено, що ця реакція є результатом прояву реакції гіперчутливості сповільненого типу. Це відкриття почали широко використовувати для діагностики туберкульозу людини і тварин, а також інших захворювань, що супроводжуються формуванням реакцій ГСТ.

Реакції ГСТ відрізняються від перших трьох типів реакцій гіперчутливості тим, що їх формування не залежить від наявності або циркуляції в крові імуноглобулінів, а зумовлене клітинними факторами - сенсibilізованими Т-лімфоцитами і макрофагами. Підвищена чутливість може бути перенесена Т-лімфоцитами сенсibilізованих осіб. Унаслідок сенсibilізації утворюються специфічні Т-клітини пам'яті до цього антигену.

Виникнення ГСТ зумовлене формуванням захисних реакцій спрямованих на ізоляцію і нейтралізацію чужорідного агента, особливо при інфекційних, інвазійних захворюваннях та онкопроцесах. Однак при цьому можуть розвиватися і патологічні процеси - запалення, деструкція клітин, гранульоми, екземи, аутоімунні захворювання тощо. ГСТ трапляється в усіх видів тварин, але характер перебігу реакцій у багатьох випадках залежить від виду живих істот, їх віку, статі, генетичних особливостей, виду антигену, його дози, місця введення тощо. Патологічні процеси при ГСТ можуть виникати в будь-якому органі або тканині, що зумовлено локалізацією антигену або місцем утворення антигенів. Однією з умов виникнення ГСТ є нездатність макрофагів швидко руйнувати антиген.



**Рис. 94. Механізм формування гіперчутливості IV (сповільненого) типу: а - фагоцитоз антигену, процесинг і презентація антигенного пептиду в комплексі з МНС II; б - взаємодія макрофага з активованим антигенспецифічним Т-хелпером I типу, внаслідок чого відбувається активація макрофага; Тх1- Т-хелпер 1 типу; МФ - макрофаг; ТкР - Т-клітинний рецептор**

ГСТ індукується сенсibilізованими Т-лімфоцитами при повторному введенні специфічного антигену (рис. 94). Залежно від характеру проявів реакції ГСТ у сенсibilізованих осіб при повторному нашкірному або внутрішньошкірному введенні антигену виділяють три типи реакцій ГСТ - туберкулінову, гранулематозну та контактну. Усі ці реакції можуть індукуватися одним і тим самим антигеном і виявлятися за певних умов одночасно, перекриваючи одна одну при повторному внутрішньошкірному або нашкірному введенні специфічного антигену.

Класичними індукторами ГСТ є різні мікроорганізми, гриби, гельмінти, найпростіші, особливо внутрішньоклітинні, та сторонні часточки, що потрапляють у внутрішнє середовище організму. Живі, а також патогенні організми індукують ГСТ ефективніше порівняно з мертвими та непатогенними. Найчастіше реакції ГСТ виникають при таких захворюваннях, що індукуються внутрішньоклітинними пато-

генами в разі бактеріальних (туберкульоз, проказа, бруцельоз, індуковані мікобактеріями захворювання) та вірусних (епідемічний паротит) інфекцій, при мікозах (кандидоз, бластомікоз, кокцидіомікоз, гістоплазмоз тощо), при гельмінтозах. Певну роль в індукуванні ГСТ відіграє утворення L-форм мікроорганізмів і тривала персистенція патогенів. ГСТ можуть спричинюватися й білками, особливо агрегованими. Низка факторів сприяють формуванню ГСТ до деяких антигенів. Так, введення певних антигенів разом з ад'ювантом Фрейнда або масляними емульсіями зумовлює формування ГСТ до цих антигенів. Численні хімічні речовини, лікарські препарати, речовини рослинного походження з властивостями гаптенів здатні при контакті зі шкірою спричинювати реакції, подібні до ГСТ.

Слід зазначити, що в експериментальних умовах формування ГСТ значною мірою залежить від виду антигену, дози та місця його введення. Найефективнішим для індукування ГСТ є внутрішньошкірне введення антигену в невеликих дозах.

У разі потрапляння в слизові оболонки або шкіру антигени захоплюються АПК: у шкірі - дендритними клітинами Лангерганса, у слизових оболонках - подібними до клітин Лангерганса дендритними клітинами та макрофагами, у тканинах і органах чужорідні антигени поглинаються макрофагами. Після часткового перетравлювання АПК фіксують на своїй поверхні пептидні фрагменти антигену разом з молекулами МНС класу II і лімфатичними судинами мігрують у регіонарні лімфатичні вузли. В процесі поглинання, перетравлення і презентації антигенних пептидів АПК активуються і виділяють ряд медіаторів, які сприяють диференціюванню CD4T-лімфоцитів у T<sub>H</sub>1. У лімфовузлах АПК представляють асоційовані з молекулами МНС класу II антигенні пептиди T-лімфоцитам, які формують популяцію довгоіснуючих клітин імунної пам'яті.

Активовані АПК секретують цитокіни (ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ІЛ-12), що активують T<sub>H</sub>1 і гальмують виділення цитокінів T<sub>H</sub>2, сприяючи таким чином формуванню T<sub>H</sub>1-залежних клітинних реакцій. Як правило, антигенспецифічні клітини імунної пам'яті взаємодіють не з самим антигеном, а з комплексом фрагмент пептиду - молекула МНС класу II на АПК. Ця взаємодія індукує бласттрансформацію та поділ T-клітин пам'яті й утворення ефекторних клітин ГСТ. Активовані T-лімфоцити виділяють цитокіни ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-3, ГМ-КСФ, які сприяють формуванню зрілих макрофагів із незрілих, їх активації та знешкодженню внутрішньоклітинних патогенів. Подальший хід подій залежить від виду реакцій ГСТ.

#### **19.4.1. Сповільнена гіперчутливість туберкулінового типу**

При більшості внутрішньоклітинних інфекцій в організмі відбувається сенсibilізація T-лімфоцитів і утворення специфічних клітин

імунної пам'яті. Після контакту з асоційованим з АПК специфічним антигеном Т-клітини імунної пам'яті активуються і виділяють значну кількість цитокінів. Секретують цитокіни також активовані АПК та резидентні макрофаги. Певну роль в індукуванні ГСТ відіграють мастоцити. Вони регулюють формування ГСТ через виділення ФНП- $\alpha$  і CXCL(1-3), які є ефективними хемоатрактантами для нейтрофілів, базофілів, макрофагів. Крім того, мастоцити можуть здійснювати процесинг і презентацію антигену Т-лімфоцитам. Ці цитокіни сприяють формуванню реакцій ГСТ туберкулінового типу. В перші 12 год виділені активованими клітинами ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\beta$  індукують на ендотелії судин шкіри експресію Е-селектину, що сприяє короточасній (перші 4 год) міграції нейтрофілів у зону наявності антигену. Пізніше (через 12 год) на ендотелії судин індукується експресія адгезивних молекул ICAM-1 та VCAM-1, які здатні зв'язуватися з інтегринами LFA-1 та VLA-4 на моноцитах і лімфоцитах, сприяючи таким чином їх міграції в дерму та формуванню інфільтрату. Перші ознаки реакції — почервоніння, інфільтрація, ущільнення шкіри з'являються через 46 год і посилюються впродовж 24-48 год. Інфільтрати досягають максимального розміру через 48 год і складаються переважно з макрофагів (80-90 %) та Т-лімфоцитів (5-10%). Серед Т-лімфоцитів CD4Т-лімфоцитів вдвічі більше, ніж CD8Т-лімфоцитів. Реакція згасає через 5-7 діб. Під час реакцій туберкулінового типу нерідко мають місце васкулярно-некротичні ураження, зумовлені ушкодженням стінок судин. Це спричинено, очевидно, контактом сенсibilізованих Т-лімфоцитів зі специфічним антигеном у просвіті судин.

#### **19.4.2. Сповільнена гіперчутливість гранулематозного типу**

У разі неспроможності захисних сил організму знешкодити внутрішньоклітинні патогени або тверді часточки, наявні у клітинах, виникає персистенція фактора в певних тканинах та постійне виділення різних медіаторів, що сприяє формуванню гранулематозних утворів. У виникненні гранульом важливу роль відіграє ФНП; антитіла до ФНП інгібують формування гранульом. Утворенню гранульом сприяють медіатори, що виділяються активованими клітинами. Серед них найважливішими є: а) фактори, що сприяють міграції клітин із захисними функціями в зону наявності антигену; б) фактори, що активують клітини в місці дії чинника процесу; в) фактори, що гальмують міграцію макрофагів із зони запалення; г) фактори, що індукують агрегацію макрофагів; д) рістактивувальні фактори, що сприяють росту фібробластів і кровоносних судин. Фактори, що індукують агрегацію й гальмування міграції макрофагів, створюють навколо запального процесу ізоляційні зони. У разі тривалої дії антигенних стимулів із макрофагів утворюються епітеліоїдні клітини, які внаслідок постійної антигенної стимуляції можуть зливатися й утворювати багатоядерні

гігантські клітини. У міру диференціювання макрофагів у гігантські клітини збільшується продукування ними ФНП. Як правило, в центрі гранульом містяться макрофаги, епітеліоїдні клітини та прилеглі до них лімфоцити. Інколи в центрі гранульом виникають зони некрозу. Активовані лімфоцити, макрофаги та інші клітини можуть виділяти різні ростові фактори, що сприяють проліферації навколо гранульом фібробластів та синтезу ними колагену, який відкладається на поверхні гранульом. За тривалого існування гранулематозних утворів ростові фактори сприяють утворенню кровоносних судин.

Реакції гранулематозного типу розвиваються при внутрішньоклітинній, переважно при внутрішньомacroфагальній, персистенції патогенів (при туберкульозі, проказі, бруцельозі, шистосоматозах тощо) та непатогенних факторів (при саркоїдозі, хворобі Крона). Під час гранулематозних реакцій можуть виникати ушкодження певних тканин і органів унаслідок утворення та вивільнення в навколишнє середовище значної кількості цитотоксичних факторів (високоактивних метаболітів кисню й азоту, катіонних білків та різних ферментів), що можуть ушкоджувати сусідні клітини й тканини. Крім того, утворення гранульом сприяє зменшенню кількості специфічних клітин певних органів і тканин, що зумовлює зниження їх функціональної активності. Так, при локалізації бруцел у кістковій тканині, суглобах, хрящах навколо них можуть формуватися гранульоми.

### **19.4.3. Сповільнена гіперчутливість контактного типу**

Особливе місце серед реакцій ГСТ посідає контактна гіперчутливість, за якої на місці взаємодії з антигеном виникає екзематозна реакція. Контактна гіперчутливість індукується переважно гаптенами, низькомолекулярними сполуками з молекулярною масою до 1 кД, які не мають антигенних властивостей. Гаптени проникають через епідерміс та міжклітинний простір у дерму, де вони взаємодіють з білками організму і набувають антигенних властивостей. Гаптени зв'язуються з білками організму різними способами - через NH-групу залишків лізину, окиснення ненасичених вуглеводних зв'язків гаптенів тощо. Індукувати контактну гіперчутливість здатні певні речовини, такі як динітрохлорбензол, хром і нікель та їхні похідні, пікрилхлорид, оксазолон, епоксидна смола та ін. Хром входить до складу різних мастил, барвників, антикорозійних та дубильних речовин.

Новоутворені сполуки гаптен - білок шкіри розпізнаються, поглинаються і частково перетравлюються дендритними клітинами шкіри - клітинами Лангерганса, які експресують поверхневий маркер CD1, антигени MHC класу II, рецептори FcR і CR, а в цитоплазмі містять специфічні гранули Бірбека, які беруть участь у поглинанні чужорідних агентів.

Одночасно чужорідні агенти активують кератиноцити, що індукує синтез і виділення ними імунорегуляторних факторів- ФНП- $\alpha$ , ГМ-КСФ, ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-8, ТФР- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ . Цитокіни, ІЛ-3, ФНП- $\alpha$ , ГМ-КСФ та інші активують клітини Лангерганса, ІЛ-3 залучає мастоцити та стимулює секрецію ними ІЛ-10 і ТФР- $\beta$ , які пригнічують функцію Тх1. Клітини Лангерганса з частково переробленими і асоційованими з молекулами МНС класу II кон'югатами гаптен - білок мігрують аферентними лімфатичними судинами в паракортикальну ділянку регіонарних лімфовузлів і презентують його CD4T-клітинам. З цих лімфоцитів формується пул клітин імунної пам'яті. Процес сенсibilізації у людини триває 10-14 діб. Сенсibilізовані Т-лімфоцити мігрують по всьому організму; в шкірі вони накопичуються в капілярах.

Після повторного проникнення того самого гаптenu клітини Лангерганса презентують комплекс гаптен - носій у дермі Т-клітинам імунної пам'яті, які активуються і виділяють ІФН- $\gamma$ . Активуються також й інші клітини макрофаги, мастоцити, кератиноцити, які виділяють ряд прозапальних цитокінів - ІФН, ФНП- $\alpha$ , ГМ-КСФ, ТФР- $\beta$ , ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-8. Під впливом цих цитокінів на ендотелії капілярів шкіри та кератиноцитах експресуються ICAM-1 й молекули МНС класу II, залучаються в процес інші клітини антигеннеспецифічні CD4T-лімфоцити, макрофаги, мастоцити.

Під впливом різних цитокінів та інших медіаторів у місця знаходження комплексу антиген-антитіло мігрує велика кількість клітин крові і мастоцитів, які активуються. Прояви реакції спостерігаються через 15-20 год у вигляді інфільтрації епідермісу з набряками, утворенням пухирців. ПМЯЛ, мастоцити, тканинні базофіли, еозинофіли внаслідок активації дегранулюють, і у навколишнє середовище потрапляє великий набір цитолітичних і бактерицидних речовин, ферментів тощо. Вони здатні не тільки ізолювати й знешкоджувати чинники процесу, а й руйнувати власні клітини. Тому нерідко при контактній ГСТ спостерігається деструкція клітинних елементів шкіри сполучнотканинних та епітеліальних клітин і формування екземи.

За сприятливих умов кон'югати гаптен-білок руйнуються біологічно активними речовинами та клітинними факторами і через 48-72 год реакції починають згасати.

В процесі активації різні клітини індукують і гальмівні фактори. Так, продукований активованими кератиноцитами ІЛ-1 інгібує окисний метаболізм у макрофагах і гальмує виділення ними прозапальних цитокінів - ІФН, ІЛ-6, ГМ-КСФ. ПГЕ, а також ТФР- $\beta$ , що продукуються активованими мастоцитами, лімфоцитами й кератиноцитами, інгібують запалення та продукування проліферативних факторів - ІЛ-1, ІЛ-2. ІЛ-10 пригнічує продукування цитокінів Тх1 та експресію молекул МНС класу II, що гальмує розвиток реакцій контактної гіперчутливос-

ті. Гальмуванню контактної гіперчутливості сприяють також руйнування ферментами комплексу гаптен - білок і зв'язування Т-клітин з кератиноцитами.

Серед захворювань, в основі яких лежить контактна ГСТ, найвідомішим є контактний дерматит. Реакції гіперчутливості, опосередковані клітинними факторами, можуть зумовлювати як патологічні, так і захисні ефекти. Одним із важливих елементів позитивного значення реакцій ГСТ є підтримання сталості внутрішнього середовища організму. Вони відіграють певну роль у захисних протипухлинних реакціях, при формуванні аутоімунних захворювань та стійкості до деяких патогенів. Клітинні реакції ГСТ є провідним фактором у відторгненні трансплантата.

Для діагностики захворювань, що супроводжуються реакціями ГСТ, використовують в основному такі тести: *in vivo*- шкірні проби, *in vitro*- реакція бластної трансформації лімфоцитів у культурі клітин за наявності специфічного антигену і визначення наявності фактора, що гальмує міграцію макрофагів.

## **ВИСНОВКИ**

Імунна відповідь здійснює не тільки захисні функції, а й за певних умов може бути причиною виникнення деяких патологічних процесів. Одним із найпоширеніших проявів патологічних змін, зумовлених імунною системою, є гіперчутливість. Виділено чотири типи (I, II, III, IV) гіперчутливості. Провідну роль в індукуванні та формуванні реакцій гіперчутливості I, II і III типів відіграють розчинні фактори - імуноглобуліни, а реакцій підвищеної чутливості IV типу - сенсibilізовані Т-лімфоцити та інші клітини.

Патогенез ушкоджень гіперчутливості типу I (*алергічні, atopічні, анафілактичні, реагінові*) залежить від продукування антитіл-реагінів IgE, які фіксуються на рецепторах мастоцитів. Активація специфічним алергеном мастоцитів, сенсibilізованих IgE, призводить до дегрануляції мастоцитів і виділення біологічно активних медіаторів. Найчастіше результатом розвитку подій є локальні алергічні реакції, однак іноді розвиваються системні алергічні реакції, що призводять до тяжких наслідків- анафілактичного шоку, набряку Квінке, астматичного статусу. Т-хелпери 2 типу відіграють ключову роль у регуляції продукції IgE та формуванні алергічних реакцій. У виникненні реакцій гіперчутливості типу I важливу роль відіграють генетичні фактори.

Реакції гіперчутливості типу II (*цитотоксичні*) зумовлені імуноглобулінами класів G і M. Антитіла продукуються до антигенних детермінант, зосереджених на клітинах організму. Ушкодження відбувається внаслідок активації комплементу, активації фагоцитозу клітин, вкритих антитілами, механізмів антитілозалежної клітинної цитотоксично-

сті. Прикладами порушень такого типу є реакції на переливання несумісної крові, резус-конфлікт матері й дитини, різні типи аутоімунної патології, деякі форми алергії на лікарські засоби, які призводять до ураження клітин крові - гемолітичної анемії, агранулоцитозу, тромбоцитопенічної пурпури.

Гіперчутливість типу III (*імунокомплексна*) пов'язана з реакціями ушкодження тканин організму, що спричинюються розчинними імунними комплексами антиген - антитіло. Властивості комплексу визначаються його складом, класом і підкласом антитіл, співвідношенням молекул антигену і антитіл. Класичним проявом імунокомплексної патології є феномен Артюса і сироваткова хвороба. Цей тип є провідним у розвитку екзогенних алергічних альвеолітів, низки аутоалергічних хвороб (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, колагенози та ін.).

Гіперчутливість типу IV (*сповільнена*) опосередкована CD4T-лімфоцитами. Активовані антигенспецифічні Т-хелпери типу 1 мобілізують різні клітини організму за допомогою низки медіаторів. Відомо три типи ГСТ: туберкулінова, гранулематозна та контактна. Реакції сповільненого типу є основою деяких варіантів інфекційнозалежних форм бронхіальної астми, риніту, аутоалергічних захворювань, деяких інфекційних (туберкульоз, лепра, бруцельоз, сифіліс та ін.).

### **Контрольні запитання**

1. Що об'єднує імунні та алергічні реакції і що їх відрізняє?
2. Чим відрізняється антиген від алергену?
3. Які медіатори викликають розвиток алергічного запалення?
4. У чому полягає еволюційна роль виникнення імуноглобулінів класу E?
5. Які медіатори беруть участь у розвитку реакцій гіперчутливості II, III і IV типів?
6. Які фактори зумовлюють персистенцію імунних комплексів в організмі?
7. Які захворювання мають в основі патогенезу реакції ГСТ?