

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ -3

КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

ДЛЯ СТУДЕНТІВ ТА ВИКЛАДАЧІВ

СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ



Запоріжжя - 2019

УДК 616.31(097)

ГЗЗ

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № ____ від « ____ » _____ 2019 р)
і рекомендовано для використання в освітньому процесі*

Укладачі:

Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Шеховцева Т.Г., Токаренко І.І., Токаренко О.О., Кулинич О.В., Свистун С.І., Медведчук Г.Я., Самура Б.Б., Кравченко В.І., Склярова Н.П., Шевченко М.В., Афанасьєв В.В., Чорна І.В., Сичов Р.О., Тягла В.М., Данюк І.О., Яценко О.В., Тягла О.С.

Рецензенти:

Крайдашенко О. В. - професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії та косметології ЗДМУ

Свинтозельський О. О. - доцент, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії та косметології ЗДМУ

ГЗЗ

Навчально-методичний посібник "Клінічна імунологія": з дисципліни "Клінічна імунологія і алергологія" для студентів 5-го курсу медичного факультету, спеціальність «Стоматологія», / Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Шеховцева Т.Г. [та ін.]. – Запоріжжя, 2019. - 163 с.

У навчально-методичному посібнику "Клінічна імунологія" викладено основи сучасних знань з клінічної імунології. Дана характеристика факторів резистентності специфічного імунітету, структури і властивостей антигенів, антитіл, розглянуті питання імуногенезу, діагностики та лікування інфекційних захворювань, іму-нодефіцитних станів, аутоімунних захворювань і пухлин, імунозавісімого безпліддя і патології внутрішніх органів.

УДК 616.31(097)

ЗМІСТ

Вступ	5
Тема №1: Структура і функції імунної системи. вікова імунологія. Антигени головного комплексу гістосумісності: структура та функції. Принципи функціонування імунної системи, клініко-лабораторна оцінка її порушень	6
Тема №2: Імунологія слизових оболонок, місцевий імунітет, імунологи і процеси регенерації	53
Тема №3: Первинний імунодефіцит, набутий імунодефіцит. Первинний імунодефіцит ...	79
Тема №4: Алергічні захворювання та невідкладні стани	100
Тема №5: Імунологічні аспекти гострих і хронічних одонтогенних і неодонтогенних запальних процесів щелепно лицевої ділянки та профілактика їх ускладнень, спід і сифіліс, туберкульоз	118
Тема №6: Перспектива імунотерапії в стоматології	148
Перелік навчально-методичної літератури.....	163

ВСТУП

Імунологія в наш час - це наука, яка бурхливо розвивається. За останні роки накопичено величезну кількість фактів, які дозволяють поглянути по-новому на багато проблем в біології та медицині. Накопичення нових знань часом йде так швидко, що навіть вченим важко встежити за ними.

Клінічна імунологія собою прикладну дисципліну, яка, іспользуюя досягнення фундаментальної імунології, дозволяє домогтися кращого розуміння механізмів хворобливих станів людини, поліпшити їх діагностику і лікування. зараз встановлено, що в патогенезі величезного числа хвороб беруть участь імунні мезанізма, тому значення клінічної імунології в медичній освіті поступово зростає і грає важливу роль в підготовці фахівця будь-якого профілю. Сьогодні ні в кого немає сумнівів, що імунологія вносить і буде вносити істотний внесок в рішення багатьох проблем охорони здоров'я.

Тема №1: Структура і функції імунної системи. вікова імунологія. Антигени головного комплексу гістосумісності: структура та функції. Принципи функціонування імунної системи, клініко-лабораторна оцінка її порушень.

Згідно із загальноприйнятою на сьогодні визначення, лізоцим, який міститься в секретах організму і має здатність руйнувати грампозитивні бактерії; низька кислотність деяких фізіологічних секретів, перешкоджають колонізації організму різними мікроорганізмами. наприклад, кисла рН сечі, вагінального секрету, шлункового соку підтримує здатність протистояти патогенних мікроорганізмів.

Наступним компонентом (ланкою) вродженого імунітету є клітинний, який включає мононуклеарні фагоцити (гранулоцити - еозинофіли, базофіли (периферичної крові і тканини), або огрядні клітини), атакож кілерні клітини - природні (ЄК-клітини), просто кілерні (До-) і лімфокінактивірованих кілерні клітини (ЛАК-клітини).

Клітини системи мононуклеарних фагоцитів (моноцитарно-макрофагальної системи) виконують в організмі подвійну функцію. З одного боку, вони беруть участь в безпосередній захист організму від чужорідних речовин, головним чином за рахунок фагоцитозу і антигенний матеріал для розпізнавання Т-лімфоцитів і продукувати Дендритні клітини лімфатичних вузлів і селезінки.

Клітини Лангерганса шкіри і слизових оболонок.

Всі клітини імунної системи розвиваються із загального ствольного попередника в кістковому мозку, а потім - в місцях вторинної диференціювання.

Підраховано, що добова порція моноцитів, покидають кров'яне русло, в тканинах розподіляється наступним чином: 56,4% - печінку; 14,9- легкі; 7,6- черевна порожнина; 21,1%- інші тканини. Тривалість життя тканинних макрофагів від 40 до 60 діб.

Однією з основних особливостей тканинних макрофагів є наявність гранул - лізосом діаметром 0,25-0,5 мкм, в яких містяться такі ферменти: кислі гідролази, кисла фосфатаза, альфа-нафтілестераза, кисла і інші естерази, ліпаза, катепсину, еластаза, лізоцим, мієлопероксидаза, коллагеназа, а також катіонні білки і лактоферин. На своїй поверхні тканинні макрофаги експресують різні рецептори, які беруть участь в процесах адгезії, ендоцитозу, сприйняття регуляторних впливів, а також в міжклітинному взаємодії. В даний час доведено наявність на макрофагах рецепторів до Fc-фрагменту імуноглобулінів класів А, М, Е і різним субкласов імуноглобуліну G, різним лімфокінами, гормонів і регуляторним пептидів, а також до багатьох компонентів комплементу - C3, C1q, C4b, C5b, C5a. На мембрані зрілих макрофагів виявлені різні диференціовальні хемотаксис макрофагів є цілеспрямованим, а орієнтиром, визначальним напрямком руху, служить хемотаксичні речовина - хемоаттрактанти. До хемоаттрактанти відносять фрагменти системи комплементу, глобуліни сироватки крові, інтерферон, гіалуронова кислота, активатор плазміногену, інгібітори трипсіноподобних протеїназ та ін. Саморегуляторні механізм запалення полягає в тому, що одночасно з хемотаксичною залученням макрофагів у вогнище запалення і їх іммобілізацією починається накопичення інгібіторів хемотаксису і міграції макрофагів.

Дуже важливою в регуляції гомеостазу є секреторна функція макрофагів. До секреторне продуктам макрофагів відносяться ферменти (нейтральні протеази і кислі гідролази), компоненти комплементу інгібітори ферментів, реактогенність метаболіти кисню, біоактивні ліпіди(лейкотрієни, фактори хемотаксису для лейкоцитів).

Однією з основних функцій тканинних макрофагів і, одночасно, надзвичайно важливим механізмом вродженого імунітету є фагоцитоз - процес поглинання чужорідного матеріалу, його руйнування і виведення з організму. клітинами, відповідальними за цю функцію, є моноцити і нейтрофіли. точніше, вони є головними клітинами, здійснюють процес фагоцитозу.

Процес завершеного фагоцитозу включає кілька етапів: 1) активацію фагоцитуючих клітки; 2)хемотаксис, т.е. її просування у напрямку до об'єкту, який викликав її активацію; 3)прикріплення до даного об'єкта (адгезія); 4)власне заковтування цього об'єкта; 5)переварювання, або процесинг, поглиненого об'єкта. При відсутності останнього етапу фагоцитоз порушується і носить назву незавершеного. При цьому фагоцитовані мікроорганізми виживають і можуть тривалий час залишатися у вторинних лізосомах. Після досить тісного прикріплення фагоцитуючої клітини до клітини-мішені (адгезії) вона поглинає об'єкт фагоцитозу. При цьому утворюється так звана фagosома, або фагоцитарная вакуоль, яка формується за рахунок мембрани фагоцитуючої клітини навколо поглинається частки. Така фagosома просувається всередині цитоплазми клітини у напрямку до лізосоми, і мембрани цих двох вакуолей зливаються в одну вакуоль - фаголізосому. Після утворення фаголізосоми починається процес перетравлення поглиненого чужорідного матеріалу. Вміст лізосомальних гранул вельми важливо для руйнування поглиненого матеріалу і знищення мікроорганізмів. Лізосомальні гранули бувають двох типів: а) первинні, які містять багато гідролітичних ферментів, миелопероксидазу, лізоцим і катіонні білки; б) вторинні (специфічні), яких більше, ніж первинних і які містять лужну фосфатазу, лактоферрин і лізоцим. Вміст первинних і вторинних гранул при руйнуванні клітин-фагоцитів може потрапляти в інтерстиціальное характеризується пошкодженням тканин і запаленням.

Речовини, містяться в лізосомальних гранулах, можуть руйнувати чужорідні речовини двома механізмами.

Перший з них - кислороднезавісний механізм - включає гідролітичні ферменти - протеїнази, катіонні білки, лізоцим, який є мукопептидазой, здатної руйнувати пептидоглікани бактеріальної клітини, і лактоферин - білок, який активно зв'язує залізо, необхідне для розмноження бактерій.

Другий - киснево механізм руйнування мікроорганізмів - здійснюється за участю міелопероксидази, яка каталізує розвиток токсичного впливу на різні мікроорганізми перекису водню; а також перекису водню, супероксидного аніону, синглетного кисню і гідроксильних радикалів, атомарного хлору.

Крім внутрішньоклітинного руйнування поглинених мікроорганізмів, фагоцитирующие клітини, перш за все тканинні макрофаги, здатні секретувати велику кількість цитокінів -

біологічно активних речовин, що володіють регуляторними та захисними властивостями. Насамперед, до них потрібно віднести чинники, впливають на клітинну диференціювання і проліферацію, наприклад, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор. Далі йдуть різні цитотоксичні фактори, насамперед, опухольнекротизуючий, або фактор некрозу пухлин (ФНО). Наступний найважливіший фактор - інтерлейкін-1 (ІЛ-1; стара назва - ендогенний пірога) синтезується макрофагами і відноситься до факторів, які мають принципово важливе значення в розвитку як специфічних, так і неспецифічних імунних реакцій. Далі до числа біологічно активних речовин, що володіють захисною дією, відносяться компоненти комплементу. І, нарешті, такий фактор, як альфа-інтерферон, який також важливий як для підтримки неспецифічних факторів захисту, так і розвитку специфічної імунної відповіді. Характеристика різних цитокінів (про- і анти запальних) присвячений спеціальний розділ книги. Тут же слід зазначити, що рецептор до сЗв. Таким чином, якщо бактерії або які-то чужорідні частинки мають на своїй поверхні комплемент, зокрема активоване сЗв, то це буде сприяти більш тісній взаємодії фагоцитів з такими мікроорганізмами або таким матеріалом. Сильними опсонінами є також імуноглобуліни. Відомо, що фагоцитуючі клітини мають на своїй поверхні рецептор до Fc-фрагменту IgG. Таким чином, взаємодія мікробів з імуноглобулінами сприятиме розвитку так званого опсонізуючого ефекту, після чого фагоцитуючі клітини легше буде зв'язуватися через Fc-рецептор з такими підготовленими для поглинання чужорідними частинками. Найбільш селективними в цьому процесі є IgG1 і IgG3. Певний внесок в опсонізації мікробів вносить IgA.

Ще одним речовиною, яке підсилює фагоцитоз за рахунок опсонізації, є фібронектин - глікопротеїн, який зв'язується з мікроорганізмами, і до якого на поверхні нейтрофілів і макрофагів є рецептор, за рахунок чого відбувається зв'язування мікроорганізмів, оброблених фібронектином.

Здатністю здійснювати опсоніноподібний ефект мають також лейкотрієни і тафтин, що є продуктом розщеплення молекули IgG, володіє здатністю стимулювати хемотаксис і фагоцитарну активність.

В останні роки багато уваги приділяється маннозозв'язуючому білку і його ролі в активації комплементу, опсонізації мікроорганізмів і в посиленні процесів фагоцитозу (про систему комплементу і феномен опсонізації докладніше йтиметься нижче).

Ефекторні функції макрофагів не обмежуються фагоцитозу і секрецією біологічно активних речовин, а включають ще і здатність чинити шкідливу дію на різні клітини-мішені в клеточно-опосередкованих реакціях імунітету (спонтанної і антителозависимої цитотоксичності).

Результати вивчення імунорегуляторної функції макрофагів показують, що можливості цієї клітини не вичерпуються роллю "клітини-сміттяра" і "клітини тривоги", а включають ряд важливих функцій, завдяки яким антиген, макрофагрозщеплює і переробляє (процесує) його, а потім презентує (представляє) імуногенний фрагмент антиген розпізнається Т-лімфоцитами. Процес переробки Тканинні базофіли (огрядні клітини). Вони мають ба-

гатованого, на думку деяких авторів, відносяться до однієї клітинної системи і відбуваються зі стовбурної клітини кісткового мозку базофіли циркулюють в крові, де вони складають 0,1-1% лейкоцитів. Тканинні базофіли розташовані переважно в слизових оболонках і сполучної тканини, особливо поблизу судин. Найбільша їх кількість знаходиться в шкірі і тканини легенів.

Між тканинними базофілами (огрядними клітинами) і базофілами периферичної крові існує тісний функціональний зв'язок. помічено, що при зниженні кількості клітин одного типу число клітин іншого типу збільшується базофіли обох типів є основним депо гістаміну, який міститься в них в спеціальних гранулах в комплексі з гепарином. Крім гістаміну та гепарину, в базофільних гранулоцитах і тканинних базофілів містяться серотонін, повільно реагує речовина анафілаксії і фактори хемотаксису нейтрофілів. Обидва типи клітин мають здатність до хемотаксису і фагоцитозу. Основною характерною особливістю цих клітин є наявність на їх поверхні високоафінних рецепторів для Fc-фрагмента IgE. Виробляються в організмі IgE зв'язуються з цими рецепторами і, при подальшому попаданні в організм специфічного антигену, вступають з ним у взаємодію. Ця реакція ІЛ-2).

На думку більшості дослідників, роль ЄК-клітин в організмі полягає в захисті від розвитку пухлин, інфекційних захворювань, що, по суті, є функцією імунного нагляду. До недавнього часу багато уваги приділялося центральній ролі Т-лімфоцитів в імунній нагляд, особливо при розвитку пухлинного процесу. Однак з часом було встановлено, що участю лише Т-клітин в реалізації імунної відповіді не можна пояснити стійкість деяких індивідів до розвитку пухлин, а також інфекційних захворювань, викликаються багатьма мікробними агентами.

При аналізі процесів, необхідних для розвитку Т-клітинної захисту як єдино можливої, стає очевидним, що одних тільки Т-клітин явно недостатньо. Тому багато вчених цілком справедливо припускали існування широко реагує системи, яка в змозі практично негайно відповідати на сторонні подразники і частково контролювати їх до тих пір, поки їм у відповідь не включиться більш адекватно і специфічно відповідає імунна система. Природний клітинний апарат, що складається з ЄК-клітин, макрофагоцитів і полінуклеарів, найбільш відповідає системі, яка може відігравати важливу роль в первинній імунній захисту. Активність кожного типу цих клітин залежить від різноманітності пухлинних клітин-мішеней, мікробних і вірусних агентів, а також від конкретних умов тієї чи іншої ситуації.

Крім клілінгового ефекту, ЄК-клітини можуть здійснювати і регуляторну функцію, виділяючи при цьому різні біологічні активні речовини, такі, як альфа- і гамма-інтерферони, лімфотоксин. Позитивна регуляція ЄК-клітинної активності здійснюється інтерфероном і ІЛ-2, а негативна - простагландином E₂, сироватковими інгібіторами протеїназ.

На мембрані ЄК-клітин відсутній Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор, але є рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів; це говорить про те, що ЄК-клітина може

здійснювати антителозависимою клітинно-опосередкований киллинг. Крім того, на поверхні ЄК-клітин є спеціальний кілінгактивуючий рецептор (КАР), за допомогою якого ЄК-клітина розпізнає клітину-мішень. Останнім часом отримані докази того, що на поверхні ЄК-клітин є також кілінгінгібіруючі рецептори (КИР), які, зв'язуючись з відповідним лігандом на поверхні клітини-мішені, не дозволяють зруйнувати останню. Таким лігандом для всіх ядерні клітин організму людини є антигени.

Крім К-клітин, в реакціях АЗКОЦ як клітин-ефекторів можуть виступати моноцити і макрофаги, нейтрофіли, ЄК-клітини, а також еозинофіли. участь До-клітин в реакціях АЗКОЦ зводиться до руйнування клітин-мішеней, адсорбувати на своїй поверхні IgG. Взаємодія між пов'язаними з клітинами-мішенями імуноглобулінами і Fc-рецептором До-клітин служить пусковим механізмом цитолитического процесу. До-клітинний механізм має дуже високу чутливість. В оптимальних умовах досить кілька сотень молекул антитіл на клітку-мішень, щоб викликати лізис. одна До-клітина здатна послідовно зруйнувати кілька клітин-мішеней.

Останнім часом отримані дані, згідно з якими До-клітини беруть участь в розвитку ряду аутоімунних захворювань - системного червоного вовчак, гломерулонефриту, хронічного гепатиту. До-клітини хворих на хронічний гепатит мають здатність знищувати ізольовані гепатоцити. Встановлено важливу роль До-клітин при сальмонельозі, дизентерії, онкологічних захворюваннях і в реакції відторгнення трансплантата. Ці дані лягли в основу виділення особливого типу імунологічних реакцій, опосередкованих антитілами і К-клітинами.

І, нарешті, в механізмах вродженого (природного) імунітету беруть участь лімфоактивірованих кілерні - ЛАК-клітини. До них відносяться звичайні лімфоцити, які були активовані під впливом ІЛ-2 і придбали здатність здійснювати кілінговий ефект.

Наступним важливим компонентом (ланкою) вродженого (природного) імунітету є гуморальний. давно відомо, що нормальна интактная сироватка крові здатна вбивати і лизировать багато грамнегативнібактерії. Це пояснюють в першу чергу присутністю в сироватці так званих природних антитіл. ці антигеном.

Більш детально механізм противірусної дії інтерферонів описаний у відповідній главі.

Інтерферони підсилюють активність Т-клітин, макрофагів, цитотоксичну активність природних кілерних клітин.

Ще одним фактором, який визначає антимікробну гуморальную активність, є лактоферин. це білок, володіє здатністю зв'язувати залізо, необхідне для метаболізму бактеріальної клітини. Подібним чином "працює" і трансферірін - сироватковий бета-глобулін, який міститься в фагоцитах.

У слині і материнському (грудному) молоці є також лактопероксидаза, механізм дії якої подібний до мієлопероксидази, є мікробіцидність агентом. І, нарешті, лізоцим (мурамідаза), який є не тільки в клітинах, але і в рідких середовищах організму - слюзах, слині, назальному секреті і ін., і, як відомо, має велику активність по відношенню до різних бак-

терій. До недоліків вродженого (природного) імунітету можна віднести наступні обставини: 1) при попаданні в організм чужорідного агента йому протистоять відразу всі фактори вродженого імунітету, що часом неадекватно і дає багато побічних ефектів; 2) фактори вродженого імунітету не володіють здатністю пристосовуватися до особливостей збудника, розпізнавати його і тому немає тонкої специфіки при реагуванні; 3) не залишається імунологічної пам'яті.

СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Система комплементу - одна з найважливіших захисних систем організму, що відносяться до неспецифічних чинників резистентності. Основною функцією системи комплементу є опсонізуюча, яка характеризується виділенням відразу слідом за активацією системи комплементу опсонізуючих компонентів, які покривають патогенні організми або імунні комплекси, посилюючи при цьому процес фагоцитозу.

Другою важливою функцією системи комплементу є участь в запальних реакціях. Доведено, наприклад, що деякі активовані компоненти комплементу призводять до виділення з тканинних базofilів (огрядних клітин) і базofilів крові біологічно активних речовин, в тому числі гістаміну, який стимулює запальну реакцію.

Третя важлива функція системи комплементу - цитотоксическая, або литическая. Відомо, що в кінцевій стадії активації системи комплементу утворюється так званий антигенів у присутності специфічних антитіл, були отримані ще в кінці XIX століття. Надалі були виявлені і інші біологічні функції цього фактора, який пізніше назвали комплементом, зокрема активація фагоцитозу за рахунок опсонізації, звільнення з гранул тканинних базofilів (огрядних клітин) таких біологічно активних амінів як антигенів і активаторами його можуть виступати бактеріальні полісахариди, ліпополісахариди, віруси, вірусні частинки на поверхні клітинних мембран, пухлинні клітини, паразити, а також агреговані імуноглобуліни.

Таким чином, альтернативний шлях активації системи комплементу є свого роду "швидкою допомогою", яка включається в роботу відразу ж після потрапляння чужорідних агентів в організм, вимагає негайного захисту до того, як утворюються специфічні імуноглобуліни і специфічні імунні комплекси. Пропердиновий система, бере участь в активації перших етапів альтернативного шляху, представлена в організмі групою білків, мають буквене позначення, - факторами D і V. Фактор D знаходиться в сироватці крові у вигляді активного ферменту, субстратом для якого є фактор V. Розщеплення останнього під впливом фактора D супроводжується утворенням активного фрагмента - фактора Vb. Однак фактор D не робить протеолитического впливу на неактивний фактор V, а здатний здійснювати його протеоліз тільки після зв'язування фактора V з активованим фрагментом комплементу C3b. Останній утворюється в організмі в результаті перманентного повільного, але обов'язкового розщеплення C3. Тільки після зв'язування активованого C3b комплементу, наявного в організмі в невеликій кількості, з фактором V, фактор D може надати протеолітичну вплив на утворився комплекс. При цьому фактор V розщеплюється на Va, переходить у розчинений стан, і Vb, який в комплексі з C3b набуває властивостей

ферменту, що отримав назву конвертази 3го компонента комплементу альтернативного шляху активації. Таким чином, в організмі існують дві С3-конвертази: одна для класичного шляху активації - C4b2a, інша для альтернативного шляху - C3bBb. Оскільки цей білок нестійкий, то білок пропердин (P), з'єднуючись з C3bBb, стабілізує цей комплекс і забезпечує його тривале функціонування по відношенню до С3 альтернативного шляху активації. PC3bBb активує С3 з подальшим утворенням C5конвертази і далі йде збірка мембраноатакуючого комплексу (МАК). Активація термінальних компонентів комплементу при складанні МАК відбувається так само, як і класичним шляхом активації комплементу.

Слід ще раз згадати про регуляторних механізмах, наявних в системі комплементу і контролюючих механізми активації. Насамперед, це зінгібітор. Він відноситься до плазматичних альфа-2-глобулінам і має здатність пригнічувати ферментативну активність активованого C3 комплементу шляхом дисоціації його на початкові субкомпоненти C1q, C1r і C1s. Крім того, C3інгібітор має здатність пригнічувати функцію плазміну, калликреїна, активованого фактора Хагемана. відомо, що недостатність C3інгібітору призводить до розвитку вродженого ангіоневротичного набряку. До регуляторних компонентів комплементу відноситься також фактор І (або C3b-інактиватор), який представляє собою інактиватор активованого C3b комплементу. Це сироватковий фрагмент, який розщеплює C3b на неактивні продукти-С3с і C3d. Наступний інактиватор названий фактором Н. Він являє собою бета-1-глобулін, який функціонує разом з фактором І. Дія його направлено на відщеплення альфа-ланцюга від C3b, що призводить до втрати ферментативної активності С3 і переводить його в неактивний стан C3bi. Існують ще й так звані інактиватори анафілотоксинів, які представляють собою альфа-глобуліни. Їх механізм дії зводиться до ферментативного руйнування біологічної активності C3a, C4a і C5a.

БІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ АКТИВАЦІЇ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

З наведених вище даних видно, що активація системи комплементу призводить до утворення великої кількості біологічно активних компонентів. Які ж вони? На схемі представлені етапи активації комплементу за класичним і альтернативним шляхом і приведені її основні біологічні наслідки.

Насамперед, слід згадати про біологічно активних компонентах, які утворюються при розщепленні С3 і С5. Вони є анафілотоксинів і призводять до вивільнення вазоактивних амінів, перш за все гістаміну, з тканинних базофілів (огрядних клітин) і базофілів крові. У свою чергу це супроводжується скороченням гладкої мускулатури і посиленням судинної проникності. цікаво, що C3a і C5a мають здатність викликати скорочення гладкої мускулатури і підвищувати проникність капілярів безпосередньо, без попереднього руйнування базофілів обох типів, т. е. в даній ситуації виявляється двоякий ефект дії C3a і C5a - прямий і опосередкований через тканинні базофіли і базофільні гранулоцити. C3a здатний функціонувати як імунорегуляторний молекула, демонструючи імунодепресивні активність як в антигенспецифічному, так і в мітогеніндуцірованому иммуноглобулінового синтезі. C5a здатний: 1) виступати в ролі хемотаксического фактора, викликаючи міграцію нейтрофілів у напрямку до місця його вивільнення; 2)індукувати прикріплення нейтрофілів до ендотелію судин і один до одного і, таким чином, приводити до нейтро-

пенії; 3) активувати нейтрофіли, викликаючи в них розвиток дихального вибуху і дегрануляцію; 4) стимулювати продукцію нейтрофілами лейкотрієнів. Незважаючи на втрату своєї анафілактичної активності під впливом інактиватора анафілотоксинів, C3a все ж продовжує зберігати хемотаксичну активність і здатність активувати нейтрофіли.

Наступний біологічно активний компонент - C3b. Його утворення і покриття їм клітин-мішеней є одним з найбільш важливих етапів активації системи комплементу. Крім того, C3b відіграє найважливішу роль в активації альтернативного шляху системи комплементу, а також в явищах опсонізації. Наявність на поверхні фагоцитуючих клітин (нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, В-клітин, базофілів, макрофагів і еритроцитів) рецептора до C3b підсилює їх прикріплення до опсонізованих бактеріям і активує процес поглинання. Таке тісніше прикріплення C3b-пов'язаних клітин, або імунних комплексів, до фагоцитуючої клітини, отримало назву феномена імунного прикріплення.

фактор C3e, утворюється при розщепленні фактора C3b, має здатність викликати міграцію нейтрофілів з кісткового мозку, і в такому випадку бути причиною лейкоцитозу.

Необхідно згадати про існування так званого C3нефритичного фактора, який представляє собою антитіла проти активованого C3bBb, т. е. C3естерази альтернативного шляху активації комплементу. ці антитіла, зв'язуючись з C3естераз, призводять до розвитку гіпокомplementемії, особливо у хворих з ангіокапілярним гломерулонефритом.

Серед біологічно активних компонентів комплементу слід зазначити комплекс C5b67, володіє хемотаксичною активністю. Однак в організмі він швидко руйнується, тому не можна стверджувати, що цей хемотаксичний ефект відіграє важливу роль.

Наступний компонент комплементу - C4, продукти його розщеплення виконують важливу біологічну функцію. так, його субкомпоненти C4b залишається на мембрані клітин-мішеней, на якій відбувається активація системи комплементу, і відкладається поблизу від активованого C3. Ці два компоненти комплементу - C1 і C4 - мають здатність зв'язувати антигену. Накопичення ж дрібнодисперсних імунних комплексів на базальних мембранах мікроциркуляторного русла створює умови для тривалої активації системи комплементу, призводить до відкладення імунних комплексів на мембранах і розвитку запалення.

У висновку розділу про систему комплементу слід більш детально охарактеризувати механізми опсонізації, з огляду на винятково важливе значення цього процесу в захисних реакціях організму.

Термін "опсонизация" означає процес приєднання до мікроорганізму різних молекул, виступаючих згодом у ролі лігандів (контррецепторів), до яких прикріплюються мононуклеарні клітини, мають на своїй поверхні рецептори до цих лігандів. Вперше процес опсонізації був описаний Райтом і Дугласом в 1903 г., проте, довгі роки його молекулярні основи залишалися невідомими. В даний час цей процес представляється досить складним, в ньому беруть участь, щонайменше, дві великі групи опсонінів; 1) молекули деяких імуноглобулінів; 2) 3й компонент комплементу (C3).

На сьогоднішній день описані кілька рецепторів на фагоцитуючих клітинах, які здатні зв'язуватися з Fc-фрагментами імуноглобулінів. Так, наприклад, Fc-гамма-R1 -рецептор на моноклеарних клітинах пов'язується з Ig G1, G3 і G4. Інший рецептор - Fc-гамма-R2; з низькою афінністю є на багатьох типах клітин, включаючи нейтрофіли; він розпізнає Ig G3, і G4 і пов'язується з ними. Є також рецептор Fc-гамма-R3. Він також відрізняється низькою афінністю, виявляється на нейтрофілах і макрофагах, взаємодіє з Fc-фрагментом Ig G1, і G3 . Нещодавно був описаний Fc-альфа-рецептор для IgA. За наявними даними цей рецептор може зв'язуватися з Fc-фрагментом Ig A1 і A2.

Таким чином, перша велика група опсонінов - це молекули імуноглобулінів, насамперед Ig G і його ізотипів, а також Ig A.

Інша велика група молекул опсонінов представлена C3 компонентом комплементу. В даний час описано, принаймні, три рецептора до C3. наявні на мембрані різних клітин, - CR1, CR2, і CR3. доведено, що CR1, зв'язується з активованим C3 (C3b); CR2, з C3d, а CR3 - з інактивованим C3 (C3bi). Але у всіх випадках таке зв'язування призводить до посилення фагоцитозу опсонізованих мікроорганізмів. Складні взаємодії між усіма цими опсонінами і відповідними їм рецепторами на клітинах є головний захисний механізм, який грає найважливішу роль в антимікробному імунітеті. Антитіла і комплемент проявляють як індивідуальний захист, так і діють синергічно, доповнюючи один одного і в деяких випадках компенсуючи недостатність один одного.

Рецептори до C3 на мембрані різних клітин людини

Тип клітин	рецептор		
	CR1	CR2	CR3
еритроцити	+	-	-
моноцити	+	-	+
еозинофіли	+	-	-
нейтрофіли	+	-	+
епітеліальні	+	-	-
В-лімфоцити	+	+	+

Крім описаних вище механізмів опсонізації в останні роки відкрито ще один, сприяє цьому процесу. Він має відношення до маннозосвязивающому білку. встановлено, що маннозосвязиваючий білок є кальційзалежних лектинів, який секретується печінкою деяких видів тварин, в тому числі і людини. при полімеризації, за структурою він починає нагадувати перший субкомпоненти системи комплементу - C1q. подібно C1q, маннозосвязиваючий білок здатний взаємодіяти з C1r і C1s комплементу і активувати класичний шлях активації комплементу незалежно від присутності антитіл. Відбувається це в такий спосіб: на мембрані досить великої кількості різних інфекційних агентів, в тому числі грамнегативних бактерій, мікобактерій, грибів, є манноза і N-ацетілглюкозаміноглікани, до яких цей маннозосвязиваючий білок за рахунок своєї вуглеводневої групи може приєднуватися. Крім того, він може приєднуватися і до сальмонел, на поверхні, яких також є манноза. Приєднавшись до вказаних інфекційних агентів, маннозосвязиваючий білок, Котрий, як зазначено вище, структурно нагадує C1q. приєднує C1r і C1s і таким чином запускає класичний шлях активації комплементу, що врешті-решт призводить до опсонізації тих бактерій, до яких він приєднався.

В даний час вважається, що активація класичного шляху комплементу за рахунок маннозосвязивающого білка є яскравим прикладом неспецифічних факторів захисту імунної системи, за відсутності яких можуть розвиватися різного роду порушення в захисних реакціях організму. наприклад, в ранньому післяпологовому періоді, після того, як кількість материнських імуноглобулінів в організмі дитини починає знижуватися, він стає схильним до різного роду інфекцій. У нього в організмі є недостатній репертуар (набір) антитіл і порівняно низький рівень IgG, є, як відомо, опсоніном і тим імуноглобуліном, який здатний активувати систему комплементу і посилити опсонічний ефект. Якщо в цей період у дитини буде ще і знижений рівень маннозосвязивающого білка, що з'явиться додатковим фактором ризику, то у більшості таких дітей можливий розвиток різного роду інфекційних ускладнень (середній отит, запалення верхніх дихальних шляхів і ін.), особливо у віці від 6 місяців до 2 років. Цілком можливо, що після цього транзиторного періоду підвищеної чутливості до інфекційних агентів в організмі дитини з'явиться достатній репертуар зрілих антитіл, які будуть здатні здійснити опсонічний ефект. Тоді ефективність цих опсонічних механізмів настільки підвищиться, що частота інфекційних ускладнень у даної конкретної дитини буде знижуватися. Існує ще один первинний дефект в імунній системі (конкретно в системі комплементу), Котрий, навіть, незважаючи на наявність в достатній кількості опсонізує молекул імуноглобулінів і маннозосвязивающого білка, буде проявлятися у дітей більшою частотою інфекційних ускладнень. Такий дефект виявлений приблизно у 8% людей білої раси у вигляді недостатності двох з чотирьох можливих функціонуючих генів C4 комплементу, а отже недостатності класичного шляху активації комплементу. встановлено, що продукти генного локусу C4b функціонально працюють в чотири рази активніше, ніж білки, асоціюються з генним локусом C4a. Виходячи з цього, гомозиготний дефіцит по білкових продуктів C4b локусів буде реалізовуват'ся у дітей у вигляді різних інфекційних ускладнень, перш за все бактеріального менінгіту.

Існують дві гіпотези, пояснюють причини низької сироваткової концентрації маннозосвязивающого білка. Згідно з однією з них, нормальний білок синтезується, проте в низьких

кількостях, що пов'язано з ненормальним контролем експресії гена маннозосвязивающего білка. Відповідно до другої гіпотезою, цитокіни, як ІЛ-1 і ІЛ-6.

До антигенів слід віднести речовини, володіють двома основними властивостями: 1) імуногенність - здатністю індукувати специфічний антигени, не володіють иммуногенностью, зветься гаптенов. Гаптени самі по собі не здатні індукувати розвиток імунної відповіді, продукцію імунних лімфоцитів або антитіл, але вони здатні з ними реагувати. Крім того, гаптени, що представляють собою молекули з малою молекулярною масою, за рахунок невеликих розмірів не здатні викликати імунну відповідь, однак при з'єднанні з великою білковою молекулою (яка в даному випадку називається носієм) вони набувають імуногенні властивості. Носіями таких молекул можуть бути альбуміни, глобуліни або синтетичні підлогу і пептиди.

наступне поняття, яке необхідно розшифрувати - це антигенная*детермінанта*) - це місце на антигене або всередині нього, яке специфічно реагує з антитілом. Таким чином, епітоп визначає специфічність молекули

і індукує антитільний відповідь. Зазвичай епітопи надзвичайно малі за розмірами складають 4-5 амінокислотних або моносахаридних залишку. антигену є одним з основних умов, що визначають його імуногенність. За ступенем чужорідності розрізняють аутологічні, сінгенние, алогенних і ксеногенні

антигени; Крім того, існують так звані секвеструвати антигени, які знаходяться за бар'єрами організму (гематоенцефалічний, гематоофтальмічний і т. д.). Якщо такі антигени через пошкоджені бар'єри потрапляють в периферичну кров, то вони виявляються чужорідними для імунної системи і розвивається імунна відповідь. У разі порушення гематоенцефалічного бар'єру такий імунну відповідь розвивається проти антигенів центральної нервової системи, а при порушенні гематоофтальміческого бар'єру - проти антигенів органу зору, що призводить до розвитку симпатичного запалення. Якщо порушується гематотестикулярний бар'єр, можливий імунну відповідь у вигляді аутоімунного ураження тканин яєчка і т. д.

Дуже важливою характеристикою для імуногена (антигену) є його хімічний склад. Більшість иммуногенов - це білки, побудовані з блоків, в які входять амінокислоти, є сильними антигенами. Ці білки можуть мати різні епітопами, які вносять різну специфічність в молекулу білка. Компоненти бактеріальних клітин і клітин ссавців також є сильними імуногенний. Досить сильною иммуногенностью відрізняються ліпопротеїни, є частиною мембрани багатьох клітин.

Більшість полісахаридів є гаптени або неповні імуногени внаслідок того, що не володіють достатнім хімічним відмінністю, а також, як правило, дуже швидко руйнуються після потрапляння в організм. Однак полісахариди все ж можуть бути імуногенний, наприклад очищені полісахаридні субстанції з пневмококових капсул можуть індукувати розвиток протективного імунної відповіді.

Імуногенність глікопротеїнів відома і може бути продемонстрована наявністю антитіл до антигенів груп крові.

Поліпептиди Також вони володіють слабкими імуногенними властивостями. До таких поліпептидів можна віднести, наприклад, гормони росту, інсулін.

нуклеїнові кислоти, як правило, не є імуногенними, однак при деяких умовах, зокрема при перетворенні в ланцюзі, вони можуть виступати як імуногени.

Нуклеопротеїнами - сильніші імуногени, тому що в них нуклеїнові кислоти з'єднані з білком. відомо, наприклад, що у хворих на системний червоний вовчак часто продукуються антитіла до нуклеопротеїнам.

ліпіди, так само, як і нуклеїнові кислоти, не є імуногенними, хоча деякі з них можуть функціонувати як гаптени, наприклад кардіоліпін.

Вплив молекулярної маси, розміру молекули на імуногенність можна охарактеризувати наступним чином: чим більше розмір молекули, тим вище її імуногенні властивості, хоча можливі виключення.

Як правило, молекули з масою менше $5 \cdot 10^3$ D не є імуногенними.

Чому так важливий розмір молекули для її імуногенності? під-перших, паралельно зі збільшенням розмірів молекул білка збільшується кількість епітопів. під-друге, більші за розмірами молекули піддаються більш активному фагоцитированню, а значить, в подальшому процесує макрофагами і на них більш активно виробляються антитіла. В свою чергу, розчинні антигени і антигени з малою молекулярною масою мають низьку імуногенність, вони не можуть бути процесированні фагоцитами і не може бути представлена інформація про ці молекулах для подальшого розвитку імунної відповіді.

Говорячи про імуногенність того чи іншого речовини, необхідно згадати про Ад'ювант.

Ад'юванти - це субстанції, які індукують неспецифічну стимуляцію імунної відповіді за рахунок посилення імуногенних молекул без зміни їх хімічних властивостей. механізми, за допомогою яких ад'юванти опосередковують їх біологічний ефект, поки точно не відомі. можливо, їх вплив сприймається імунною системою як сигнал про небезпеку з мобілізацією білків гострої фази. Одним з класичних прикладів ад'ювантовьявляється повний ад'ювант Фрейнда, який складається з убитих мікобактерій, зважених в маслі.

Характеризуючи антигенність, т. е. здатність антигенів зв'язуватися з імуноглобулінами (антитілами) з утворенням імунних комплексів, слід розглянути поняття аффінітета і авідності. *Аффінітет* - це ступінь відповідності, визначальна міцність зв'язку між епітопом і антигензв'язуючих сайтом, або місцями молекули антитіла, яке виробилося по відношенню до цього епітопамі (антигенної детермінанті). Чим ближче це відповідність, тим інтенсивніше Нековалентні сили між ними (гідрофобні, електростатичність і ін.), і тим вище аффінітет.

Авідність - сумарна сила, з якою зв'язуються між собою складні антигенні молекули з усією тією популяцією антитіл, які виробилися на все епітопи (антигенні детермінанти), наявні на цій антигенній молекулі. Авідність залежить як від афінності, так і від числа активних центрів на молекулу антигену.

Важливою властивістю антигенності є специфічність антигенів - ті особливості, завдяки яким вони відрізняються один від одного. Розрізняють такі види антигенної специфічності. Видова специфічність забезпечує відміну представників одного виду організмів від особин іншого виду. Прикладом групової специфічності можуть служити антигени груп крові людини. Стадіо-специфічність обумовлена антигенними відмінностями між клітинами, що знаходяться на різних стадіях диференціювання. Прикладом органної специфічності може бути тіроглобуліна, а тканинної - основний білок мієліну, а також інші антигени. Крім того, існує ще так звана Органоїдність специфічність антигенів - відображає антигенні відмінності між окремими клітинними органоїдами - ядрами, мітохондріями, мікросомами.

Розрізняють також гетерогенні, або перехресно реагують, антигени, які по своїй специфічності є загальними для різних видів організмів. Прикладом служить антиген може викликати імунологічну реакцію проти клітин, уражених вірусом, що призводить до розвитку иммунопатологического процесу. введені спільно, багато антигени, незалежно один від одного, викликають продукуються ними імуноглобулінами.

Клітинний специфічний імунітет представлений популяцією Т-лімфоцитів, серед яких виділяють хелпери, кілери і супресори.

Особливості специфічного імунітету полягають у тому, що Т- і В-лімфоцити забезпечені спеціальними інструментами - антиген-розпізнають рецепторами, за допомогою яких здійснюється процес розпізнавання антигену, диференціювання (відмінності) свого (Self) від чужого (Non-self). потім, за потреби, включаються механізми продукції антитіл - імуноглобулінів або Т-лімфоцитів-кілерів, що володіють тонкою специфікою по відношенню до антигенів, викликав їх освіту. І, нарешті, у міру стихання імунної реакції залишається специфічна імунологічна пам'ять, існування якої дозволяє імунній системі набагато швидше реагувати при повторному попаданні в організм вже "знайомого" антигену.

Обидва види імунітету - вроджений і набутий - дуже тісно взаємодіють і багато в чому доповнюють і підтримують роботу один одного. На схемі представлені фактори вродженого і набутого імунітету і показані механізми їх взаємодії.

ОСНОВНІ ВІДОМОСТІ ПРО СТРУКТУРУ І ФУНКЦІЇ СПЕЦИФІЧНОГО (АДАПТИВНОГО) ІМУНІТЕТУ

Органи імунної системи, забезпечують набутий імунітет, ділять на два типи: центральні (первинні) і периферичні (вторинні).

До центральних органів імунітету відносяться виличкова залоза (антиген (точніше, одну детермінанту (епітоп)).

Таким чином, спеціальними органами, де відбувається диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин, служать: для Т-лімфоцитів - тимус, для В-лімфоцитів - в ембріональному періоді - печінку, в дорослому організмі - кістковий мозок.

Розрізняють такі основні етапи розвитку та диференціювання Т- і В-лімфоцитів.

Перший етап - продукування великої кількості Т- і В-лімфоцитів, що володіють специфічністю до різних антигенів (в тому числі і до антигенів власного організму). Цей етап має дві важливі стадії:

1. Стадію раннього попередника, коли на поверхні майбутнього В лимфоцита з'являється сурогатна L-ланцюг імуноглобуліну. а на поверхні майбутнього Т-лімфоцита- ДП-33 (один з елементів ТАГРР);
2. Стадію незрілого попередника, коли на В-лімфоцитах з'являється молекула імуноглобуліну або ВГРАР, а на поверхні Т-лимфоцита - ТАГРР з альфа-, бета- або гамма-, дельта-ланцюгами.

Другий етап - елімінація з величезної кількості зрілих попередників тих клітин, які є реактивними по відношенню до власних антигенів. В результаті такого "навчання" імунної системи розвивається стан толерантності.

Третій етап - дозрівання залишилися лімфоїдних клітин і перетворення їх в зрілі покаять-ся Т- і В-лімфоцити, здатні реагувати на чужорідні антигени.

Далі більш детально розглядаються морфологічні та функціональні властивості двох основних популяцій лімфоцитів, реалізують придбаний (специфічний) імунітет.

Т-ЛІМФОЦИТИ

Як згадувалося вище, частина імунологічно незрілих стовбурових клітин мігрує з кісткового мозку в вилочкової залози (тимус), де під впливом тимического мікроокруження, перш за все епітеліальних клітин і гормонів тимуса, дозрівають до імунокомпетентних Т-лімфоцитів. дозрівання тимоцитів (незрілих лімфоцитів, потрапили в тимус з кісткового мозку) відбувається послідовно, у міру їх переміщення з коркового шару залози в мозкову речовину, т. е. з зовнішнього шару тимуса у внутрішній. У ембріона людини тимус закладається на 6му тижні гестації і являє собою епітеліальні клітини, оточені мезенхімальною тканиною. Лімфоїдні клітини починають визначатися в тимусі людини на 13-14-й гестаційної тижня. тимус - джерело Т-лімфоцитів; підраховано, що у щурів масою 100 г він продукує за 1 ч ~ 20 млн. лімфоцитів.

Дозріває тимус до 12-15 років, після чого починається так звана фізіологічна інволюція: зменшується зона коркового речовини, знижується тимоцитопоез, продукція гормонів тимуса. Крім вікової, фізіологічної, незворотною інволюції розрізняють ще акцидентальную, оборотну, інволюцію

тимуса, яка може розвинути в будь-якому віці (особливо це важливо в молодшому дитячому віці) під впливом різних стресових впливів (психоемоційних, екологічних,

лікарських та ін.). вікова, також як і акцидентальна інволюція тимуса можуть бути причиною розвитку вторинної імунологічної недостатності.

Тимус продукує гормони, з них найбільш вивчені наступні:

1. тимозин (фракція 5) містить близько 30 термостабільних поліпептидів з різною молекулярною масою. За міграційними властивостями розділений на 3 класу: 1) альфа-тимозин - альфа-1, альфа-5 і альфа-7 (ізоелектр. крапка - <5,5); 2) бета-тимозин - бета-3 і бета-4 (5.5-7,0); 3) гамма-тимозин (> 7,0).

Таким чином, тимозин 5 включає: а) продукти руйнування тимоцитів; б) лімфокіни, віднайдені тимоцитами; в) істинні гормони, віднайдені епітеліальними клітинами тимуса - альфа-1, 5, 7 і бета-3, 4 поліпептиди.

тимозин 5 відновлює імунну відповідь, підсилює лімфоцитопоезу, викликає лимфоцитоз, стимулює антитілоутворення, протипухлинний імунітет, функцію Т-хелперів, супресорів і кілерів. тимозин, на відміну від інших активних речовин тимуса, підвищує рівень цГМФ і не впливає на цАМФ.

2. тимопоетин - I і II - розрізняються за двома амінокислотними залишками. Активний центр тимопоетина - пептид, відповідний 20-41-й позиціях амінокислот. Синтезований мінімальний фрагмент (32-36-я позиції амінокислот), зберігає активність тимопоетина, - TP5. Під впливом тимопоетина в претімічеських лімфоцитах підвищується рівень цАМФ, а в периферичних - цГМФ. на В-клітині гормон не діє. Тимопоетин - імуномодулятор, оскільки здатний стимулювати і пригнічувати імунні реакції. мабуть, для прояву біоактивності тимопоетина необхідні ще якісь-то речовини тимическої природи, оскільки він не відновлює Імунокомпетентності неонатально тимектомірованих тварин.

3. Тимический гуморальний фактор (ТГФ) - термолабільний поліпептид, масою $3,2 \cdot 10^3$ D, має 31 амінокислотний залишок. Стимулює Т-систему: реакцію трансплантату проти господаря (РТПХ), реакцію бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) на фітогемагглютинин (ФГА) і конканавалін (Кона), міграцію Т-клітин, скасовує вастинг-синдром у тимектомірованих тварин, підсилює Т-кілери і Т-хелпери. клітка-мішень для нього - Т-лімфоцит. Механізм дії типовий для пептидних гормонів - через аденилатциклазну систему.

4. тимулін, або сироватковий тимический фактор (СТФ), - виділено з сироватки крові; молекулярна маса - $8,57 \cdot 10^2$ D. Отримано синтетичний аналог. У людини постійний рівень STF тримається до 20 років, потім починає знижуватися і до 50 років зникає. Потрібен цинк для його синтезу. У сироватці крові є спеціальний білок-носіє для STF (схожий на альбумін або преальбумін). Бере участь в диференціюванні як претімічеських, так і постімічеських лімфоцитів; *in vitro* стимулює утворення Т-супресорів і Т-хелперів.

Отже, загальним для всіх перерахованих гормонів тимуса є їх участь в процесах диференціювання Т-лімфоцитів, можливо, на різних його етапах.

Групою українських вчених на чолі з І. А. Безвершенко з тимуса виділено так зване лімфоцитозстимулююче речовина (ЛСВ) - низькомолекулярний неполіпептидний фактор. Складається з 2 груп речовин з молекулярною масою 6-7-102 D і 1,5-2 102 D. ЛСВ виявлений в 5й фракції, оскільки він не осідає амонію сульфатом. Основна функція ЛСВ - індукція проліферації Т-лімфоцитів, як в тимусі, так і на периферії; активація репаративної регенерації Т-лімфоцитів (збільшення кількості Т-клітин в тимусі) і підвищення їх міграції в селезінку і лімфатичні вузли. Під впливом ЛСВ утворюються всі класи Т-лімфоцитів - кілери, супресори і хелпери. ефект-дозозалежний. Малі дози стимулюють, великі - пригнічують. Інгибіція йде за рахунок збільшення числа Т-лімфоцитів-супресорів. Це властивість ЛСВ - посилювати функцію Т-лімфоцитів-супресорів - лягло в основу механізму дії препарату "вілозен", отриманого в Україні з ЛСВ і використуваного при лікуванні алергічних захворювань для придушення продукції реакінових (IgE) антитіл.

Після закінчення етапу антигеннезавісної диференціювання в тимусі покояться зрілі Т-лімфоцити, готові до зустрічі з антигеном, через кровотік розселяються в певних областях периферичної лімфатичної системи. Ці місця отримали назву тимусзавісимих зон (Т-зон) вторинних лімфоїдних органів. До них відносяться паракортикальна зона лімфатичних вузлів, багата посткапиллярну венулами, забезпечують рециркуляцію лімфоцитів, а також периартеріальні муфти лімфатичних фолікулів селезінки (біла пульпа).

Як уже згадувалося, на поверхні всіх Т-лімфоцитів є спеціальний інструмент, за допомогою якого відбувається розпізнавання чужорідного матеріалу - Т-клітинний антигенраспознаючих рецептор (ТАГРР).

Цей рецептор являє собою гетеродімер, що складається з двох поліпептидних ланцюгів. Велика частина кожної з двох ланцюгів рецептора знаходиться поза клітиною і згорнута у вигляді двох доменів - варіабельного (V) і константного (З). більшість Т-лімфоцитів несе рецептори, що складаються з альфа- і бета-ланцюгів). Іноді такі Т-лімфоцити називають "альфа-бета-Т-лімфоцити". Саме варіабельний домен забезпечує існування величезного числа рецепторів різної специфічності, що дозволяє розпізнати будь-який чужорідний матеріал

потрапив в організм. Обов'язковою умовою є наявність на одному Т-лімфоцит рецептора (точніше, рецепторів), здатного розпізнати тільки один антиген. Уже після розпізнавання для реалізації повноцінної імунної відповіді такий Т-лімфоцит піддається проліферації (поділу), в результаті чого з одного Т-лімфоцита утворюється цілий антиген альфа-, бета-ланцюгів всередину клітини, запускаючи процес її активації з наступною проліферацією. Таким чином, ТАГРР являє собою комплекс, що складається з альфа-, бета-ланцюгів і молекули CD3, що включає п'ять мембранних білків, і весь цей комплекс слід розглядати як єдину функціональну структуру. (Відповідно до міжнародної класифікації всі основні антигенні маркери лімфоцитів та інших клітин імунної системи зведені в групу і позначені як кластери диференціювання, або CD (cluster of differentiation). набір різних CD на поверхні окремої клітини становить її фенотип (поверхневу характеристику).

Підсумовуючи вище викладене, можна відзначити наступне:

1. На мембрані зрілих покояться Т-лімфоцитів є ТАГРР з певною антигенної специфічністю, що не залежить від того, зустрівся раніше організм з даним антигеном чи ні;

2.зустріч Т-лимфоцита зі специфічним антигеном включає новий етап в житті Т-лимфоцита - етап антигензавісного диференціювання (на відміну від антигеннезавісної, яка пройшла в тимусі);

3.Розпізнавання специфічного антигену призводить до активації Т-лимфоцита і подальшої його проліферації, закінчується появою в організмі великої кількості (клону) Т-лімфоцитів певної специфічності, здатної реалізовувати імунну відповідь.

Процес розпізнавання чужорідного матеріалу Т-лимфоцитом своєрідний, і відрізняється від процесу розпізнавання В-лимфоцитом. Для розпізнавання великої чужорідної (бактеріальна, вірусна і інші клітини) або аутологічної структури Т-лімфоцитів необхідний проміжний етап, на якому макрофаг або інша антигенпредставляючі клітина спеціальним чином "готує"

чужорідний матеріал для розпізнавання. Цей процес підготовки носить назву процесингу (перетравлення) і полягає в ферментативному розщепленні поглиненого макрофагом чужорідного матеріалу. Утворені в результаті процесингу окремі блоки, або пептиди, являють собою певної довжини амінокислотні залишки - епітопи чужорідного антигену. Саме ці пептиди і здатні розпізнавати Т-лімфоцити в той момент, коли вони потрапляють на мембрану макрофага в поєднанні з молекулами головного комплексу гістовместимості (ГКГ), або трансплантаційний антигенами.

Більш детально механізми розпізнавання будуть описані в спеціальному розділі.

Т-лімфоцити відносяться, здебільшого, до долгоживущей і повільно рециркулюючим популяції лімфоїдних клітин. Є дані про те, що тривалість життя для деяких Т-лімфоцитів становить 15- 20 років. Оскільки в дорослому стані замещаємость серед популяції Т-лімфоцитів невелика, то ушкодження в цій частині імунної системи важко відновлюються і мають серйозні наслідки. наприклад, видалення тимуса в період онтогенезу призводить до порушення в імунній системі, що проявляється порушенням клітинних реакцій організму і зниженням продукції імуноглобулінів (антитіл) на тимусзавісими антигени. На частку Т-лімфоцитів в периферичної крові припадає 55-75% від загального числа лімфоцитів, в селезінці - 60, а в лімфатичному вузлі - 70%.

Крім ТАГРР, на поверхні всіх Т-лімфоцитів також є:

рецептор до еритроцити барана (в даний час його ототожнюють з СО₂структурою);

рецептор до Т-мітогеном: фітогемагглютиніном (білок рослинного походження, отриманий з квасолі) і конканавалін А;

рецептори до інтерлейкіну 1, 2 (ІЛ-1, ІЛ-2);

-трансплантаційні антигени класу І.

Це далеко не повний перелік антигенів і рецепторів, наявних на поверхні Т-лімфоцитів.

різноманіття функцій, які виконують Т-лімфоцити в рамках імунного

відповіді організму, пов'язане з існуванням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, "запрограмованих" на реалізацію конкретного завдання з метою підтримки іммуногемеостазу.

Т-клітини по їх поверхневим глікопротеїну CD4 і CD8 підрозділяють на дві великі категорії. відомо, що зрілі Т-клітини мають тільки один з цих білків - або CD4, або CD8, але не обидва. На відміну від цього, незрілі Т-лімфоцити, що знаходяться в тимусі, можуть бути одночасно CD4- і CD8-позитивними (двупозитивними CD4 + CD8 +).

CD4 + Лімфоцити отримали назву Т-лімфоцити-хелпери/індуктори, їх кількість в периферичній крові досягає 55-60% від загального числа Т-лімфоцитів. CD8 + Лімфоцити названі Т-лімфоцитами-кілерами/супрессорами, їх зміст в периферичній крові становить 20-30%. Обидві субпопуляції Т-лімфоцитів відносяться до так званих Імунорегуляторних клітин, і від їх співвідношення в організмі багато в чому залежить сила імунної відповіді. За деякими даними, співвідношення імунорегуляторних клітин генетично детерміноване і у кожної людини суто індивідуально. Все ж, прийнято вважати, що в середньому співвідношення клітин в нормі становить 1,5-3,5.

молекули CD4 + і CD8 + є трансмембранними глікопротеїнами, вони відносяться до так званих адгезивних молекул і беруть участь в розпізнаванні аутологічних молекул головного комплексу гістосумісності, а також в механізмах передачі сигналу всередину лімфоцита в момент кооперації Т-лімфоцитів і антигенпредставляючих клітин при антигенному розпізнаванні. CD4 + Лімфоцити виконують головним чином хелперну функцію, проте слід зазначити, що при деяких обставинах CD4 + клітини можуть виконувати і килерну функцію. Виконуючи свою основну хелперну функцію, вони допомагають, у перших, В-клітинам перетворюватися в антитілопродукуючу плазматическую клітку; у друге, CD8 + лімфоцитів - в зрілу цитотоксическую Т-клітку; в-третьє, макрофагів здійснювати ефекти гіперчутливості уповільненої типу. Зазначені функції Т-лімфоцитів-хелперів реалізуються за рахунок того, що вони в свою чергу поділяються на дві субпопуляції- 1го і 2го типу, виконують різні хелперні функції за рахунок продукції різних цитокінів - інтерлейкінів.

Т-лімфоцити-хелпери 1го типу (Тх1) продукують гама-інтерферон (ИНФ), ІЛ-2 і альфа-опухольнекротізіруючий фактор (ОНФ). зазначені ІЛ-10 володіє інгібуючим ефектом по відношенню до Тх1.

Тх1 і Тх2 розрізняються не тільки по здатності продукувати різні цитокіни, які продукуються Тх1 і Тх2, використовуються як аутокринні чинники, і як чинники, здатні викликати реципрокную супрессию (взаємне пригнічення функції).

На ранніх етапах імунної відповіді під впливом ІЛ-12, який продукується антигенпредставляючі кліткою (АПК), диференціювання Тх0 йде переважно в бік дозрівання Тх1, які починають продукувати ІЛ-2, гамма-ИНФ і альфа-ОНФ. У разі впливу на Тх0 ІЛ-4, який продукується тканинними базофілами (огрядними клітинами) і базофільними гра-

нулоцитами крові, Тх0 починають диференціюватися в Тх2 і продукувати свій цитокиновий профіль: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13. гамма-ИНФ і ІЛ-10 здатні рецїкпрокно пригнїчувати функціонування Тх1 і Тх2. ІЛ-12 має здатність не тільки впливати на дозрівання Тх1, але і стимулювати їх проліферацію як паракрінний фактор. Точно так само діє і ІЛ-4 на Тх2: він спочатку індукує диференціювання Т х2, а потім вже як аутокрінний фактор сприяє їх проліферації.

виявлено, що Тх1 і Тх2 відповідальні за розвиток різних імунопатологічних реакцій у людини. так, наприклад, функція Тх1 переважає при розвитку множинного (розсіяного) склерозу, інсулінозалежного цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту, хвороби Крона, гострого відторгнення алотрансплантату. звичногоневиношування плода та ін. В свою чергу, функція Тх2 переважає при нормально протїкає вагітності, трансплантаційної толерантності, идиопатическом легеневої фіброзі, прогресуючому системному склерозі, у ВІЛ-інфікованих хворих з швидким прогресуванням захворювання, а також при алергічної патології.

Таким чином, Т-лімфоцити-хелпери 1го і 2го типу є найважливіші субпопуляції Т-лімфоцитів, від функціонального балансу яких залежить спрямованість імунної відповіді в нормі і особливості клінічних проявів при розвитку імунопатології. На цій підставі Т-хелпери отримали назву "диригенти імунної відповіді". У таблиці наведено порівняльну характеристику Т-лімфоцитів-хелперів обох типів.

Порівняльна характеристика Т-лімфоцитів-хелперів 1го і 2го типу

Властивості	Тх1	Тх2
Продукція ІЛ-2, гамма-ИНФ, альфа-ОНФ	+	-
Продукція ІЛ-4, йл-5, ІЛ-6. ІЛ-10 і ІЛ-13	-	+
Посилення клітинного імунітету і гіперчутливості уповільненого типу	+	-
Посилення продукції антитіл	IgG2a	IgE
Стимуляція під впливом ІЛ-12	+	-
Стимуляція під впливом ІЛ-4	-	+
посилення фагоцитозу	+	-

Посилення природної клітинної цитотоксичності	+	-
розвиток аутоіммунопатології	+	-
експресія CCR-рецептора	+	-
Активація тучних клітин і еозинофілів	-	+
Розвиток атонических захворювань: астма, риніт, дерматит	-	+

Інша субпопуляція Т-лімфоцитів, менша за кількістю, несе на своїй поверхні відмітна ознака у вигляді молекули CD8 і відноситься, як уже згадувалося, до Т-лімфоцитів-кілерам/супресорам. Таке подвійне назва означає, що ця субпопуляція Т-лімфоцитів може диференціюватися або в Т-кілер (цитотоксический Т-лімфоцит), або в Т-супресор і виконувати різні функції залежно від потреб організму.

До недавнього часу беззастережно визнавалося існування CD8 + супресорних клітин, які разом з CD4 + клітинами ставилися до Імунорегуляторній субпопуляції. Однак, дані останніх років, особливо відкриття Т-хелперів 1го і 2го типу, внесли деякі сумніви в існування постульованих раніше супресорних CD8 + клітин, хоча функціональних доказів предостатньо. У зв'язку з цим передбачається, що здатність Т-лімфоцитів-хелперів 2го типу продукувати супресорний ІЛ-10 і є тим моментом, який дозволяє Т-лімфоцитів-хелперам 1го і 2го типу без участі інших клітин реалізовувати регуляторний потенціал імунної відповіді.

Майбутні дослідження покажуть, чи існує морфологічно окреслений тип Т-лімфоцитів-супресорів, або імунорегуляторного роль буде повністю закріплена за співвідношенням субпопуляцій Т-лімфоцитів-хелперів 1го і 2го типу. Проте, сьогодні продовжують вважати, що CD8 + -клітини кілери/супресори існують, а співвідношення Тх:Тс є важливим імунорегуляторного індексу, грають істотну роль в підтримці нормального імунної відповіді. Більш того, недавно отримані докази про існування морфологічної структури на поверхні CD8 + клітин, за допомогою якої цю субпопуляцію можна розділити на дві, функціонально відрізняються між собою групи клітин: кілери і супресори. За наявними даними, для Т-кілерів характерний поверхневий фенотип CD8 + CD28 +, а для Т-супресорів - CD8 + CD28- (М. Е. North і співавтори, 1998).

Отже, насамперед, охарактеризуємо CD8 + лімфоцити, виконують цитотоксичні функції. Ці лімфоцити реалізують специфічні клітинні реакції імунітету: беруть участь в механізмах відторгнення аллотрансплантатів, реакціях аутоімунітета, руйнують вірусінфіційованні і пухлинні клітини.

Таким чином, Т-лімфоцит-кілер - основна ефекторна клітина клітинно-опосередкованого імунітету, яка здійснює лізис мішеней, забезпечує генетичне сталість внутрішнього середовища організму.

Нагадаємо, що в периферичній крові і у вторинних лімфоїдних органах Т-кілер знаходиться в стані спокою, - так звана зріла спочиваюча CD8 + клітина. Для того, щоб відбулася її диференціювання в зрілий Т-кілер, здатний здійснювати кілінговий ефект, потрібно кілька умов. під-перших, потрібно розпізнати чужорідний антиген; у-друге, потрібен час для створення клону специфічних Т-кілерів, здатних надати відчутний ефект. Для розпізнавання чужорідного антигену у CD8 + клітини, так само, як і у CD4 +, є Т-клітинний антигенраспознаючих рецептор в комплексі з 3D3-структурою. Так само, як і у випадку з CD4 + кліткою (хелперів), CD8 + клітина (кілер) розпізнає не весь чужорідний антиген, а його блоки, так звані домінантні пептиди, які знаходяться на поверхні антиген-представляючіє клітини в поєднанні з молекулами ГКГ. Однак, існує принципова відмінність в "роботі" CD4 + клітин (хелперів) і CD8 + клітин (кілерів) при розпізнаванні антигенів. так, CD4 + клітини (Т-лімфоцити-хелпери) можуть розпізнати чужорідний пептид тільки в тому випадку, якщо він знаходиться в поєднанні (презентують) з молекулами гістосумісності класу II на поверхні антигенпрезен-тірующей клітини.

У нормі в організмі таких клітин небагато - це моноцити-макрофаги, В-лімфоцити і Дендритні клітини, володіють здатністю поглинати потрапив в організм чужорідний матеріал, переробляти (процесувати) його за допомогою цілого ряду ферментів, розрізаючи ліганд, CD86-CD154 та ін.), взаємодії яких вкрай важливо в регуляції імунної відповіді на рівні клітини.

АПОПТОЗ

термін "цитокіни, володіють супресорной активністю. Однак інгібіторні лімфокіни, які продукуються субпопуляціями Т-лімфоцитів-хелперів 1го і 2го типу також можуть грати роль в придушенні імунної відповіді. Якщо продукується ІЛ-10 хелперами 2го типу, то буде придушуватися клітинну імунну відповідь, а якщо гамма-інтерферон хелперами 1го типу - гуморальний відповідь. В будь-якому випадку, при розвитку дисбалансу в кількості або активності CD4- і CD8 + клітин, механізми імунної відповіді будуть порушені. так, при лепроматозной лепрі є необмежена реплікація мікобактерій лепри, що відображає брак сповільненої гіперчутливості по відношенню до мікробних антигенів, і стало бути недостатність клітинного імунітету по відношенню до цього організму. При цьому ж спостерігається надлишок CD8 + клітин. доведено, що видалення певної кількості цих клітин може відновити клітинний імунітет у таких хворих і лімітувати розвиток лепроматозних бактерій. при ВІЛ-індуцированном синдром набутого імунодефіциту співвідношення CD4 + і CD8 + клітин знижено внаслідок руйнування у хворих CD4 + клітин під впливом вірусу, що викликав захворювання. При цьому зростає кількість CD8 + клітин. Такий дисбаланс в імунорегуляторних субпопуляція - зниження хелперной активності і підвищення супресорной - є причиною підвищеної чутливості хворих на СНІД до опортуністичної інфекції і розвитку пухлин.

Говорячи про дискусію, триваючої в науковій літературі, з приводу існування Т-лімфоцитів супресорів, варто сказати, що дані, отримані в останні роки, дозволили JF. Bach (2002) укласти, що серед Т-клітин існує кілька субпопуляцій, несучих як CD4 + так і CD8 + маркер, здатних реалізувати супресорну або регуляторну функції. До них автор відніс: Т-хелпери 3 типу (Тх3), продукують трансформуючий фактор β володіє супресорних потенціалом; Т-регуляторні клітини 1 типу (Tr1), продукують інтерлейкін 10. але не інтерлейкін 4; і, нарешті, активовані Т-клітини CD4 + CD25 + які реалізують свій регуляторний потенціал при безпосередньому контакті з клітинами-мішенями, якими для них можуть бути антиген-презентують клітини і клітини ефектори (в цьому випадку вплив здійснюється, по-мабуть, за рахунок впливу через ко-стимуляційні молекули). серед субпопуляції CD8 + Т-лімфоцитів супресорної активністю володіють ті з них, які продукують γ інтерферон і інтерлейкін 6 (G.Filaci et al., 2002).

В-ЛІМФОЦИТИ

В-лімфоцити здатні виконувати дві важливі функції: 1) диференціюватися в плазматичні клітини і продукувати антитіла; 2) виступати в ролі антигенпредставляючих клітин.

як згадувалося, в процесі ембріогенезу стовбурова клітина, з якої утворюються В-лімфоцити, мігрує в кістковий мозок, де і продовжує залишатися протягом усього життя конкретної людини. Таким чином, після народження у людини В-лімфоцити утворюються зі стовбурної клітини в кістковому мозку під впливом кістковомозкового мікрооточення і на відміну від Т-лімфоцитів не вимагають для свого дозрівання проходження через тимус.

дозрівання В-лімфоцитів відбувається в дві фази.

Перша фаза - антигеннезавісімая; проходить в кістковому мозку і закінчується утворенням зрілого покоїться В-лимфоцита, відмінною рисою якого є наявність на поверхні антигенраспознаючих рецептора.

Він являє собою одновимірний IgM, на відміну від циркулюючого в крові IgM, який є пентамером. будова В-клітинного антигенраспознаючих рецептора традиційно для молекули Ig і характеризується наявністю важких і легких ланцюгів, з'єднаних між собою дисульфідними містками. Легкі і частина важких ланцюгів формують антигензв'язуючих фрагменти (Fab), за допомогою яких відбувається розпізнавання і зв'язування антигену. На відміну від Т-клітинного антигенраспознаючих рецептора, В-клітинний рецептор не вимагає перетворення антигену в пептиди, а може розпізнати цілісний антиген. Для передачі сигналу (трандукції) в ядро після зв'язування антигену з боків від Fc-фрагмента В-клітинного антигенраспознаючих рецептора є білкові молекули, що отримали назву Ig-альфа і Ig-бета. Вони виконують таку ж функцію, як і SO3структура у Т-клітинного антигенраспознаючих рецептора.

Свідченням зрілості В-лимфоцита є наявність на його поверхні IgD, який в деяких випадках може виконувати функції рецептора для антигену.

В-лімфоцити мають здатність трансформуватися в лімфобластів (т. е. пролиферувати) під впливом поліклональних стимуляторів. Виборчим мітогеном для В-клітинної популяції лімфоцитів є цитокіни, віднайдені макрофагами).

встановлено, що протягом 5-6 днів, які йдуть на розвиток первинної імунної відповіді, в організмі утворюється клон специфічних У-лімфоцитів в кількості 10⁶ клітин. утворилися 10⁶ В-лімфоцитів протягом одного дня зможуть продукувати 10¹³-10¹⁴ антигенспецифічних молекул IgM.

Таким чином, незалежна від Т-клітин-хелперів (CD4 + клітин) стимуляція В-лімфоцитів має такі особливості: 1) індукується за рахунок одночасного зв'язування великої кількості В-клітинних антигенраспознаючих рецепторів повторюваними однаковими антигенними детермінантами збудника; 2) не вимагає для активації В-клітин поглинання такого антигену і його процесингу.

До недоліків такого імунної відповіді відноситься: 1) продукція антитіл, належать тільки до одного класу імуноглобулінів - IgM; 2) відсутність імунологічної пам'яті. після однієї - двох тижнів пролиферативна здатність В-лімфоцитів знижується і секретируючі клітини гинуть.

Т-Залежність ПРОДУКЦІЯ АНТИТІЛ

У цьому випадку В-лімфоцити спочатку функціонують як антигенпредставляючих клітини, а потім, диференціюючи в плазматичні клітини, як антителопродуцируючих. при Т-залежному імунній відповіді В-

лімфоцити своїми антигенраспознаючими рецепторами пов'язуються з антигеном, поглинаючи (інтерналізуючи) його. У фагосоме В-лімфоцитів Стволова гемопоетичних клітини, мігруючи в тимус, перетворюється (диференціюється) під впливом тимического мікрооточення в Т-лімфоцит. мета диференціювання: 1) навчити розпізнаванню чужорідного матеріалу, потрапив в організм, і його розрушенню (т. е. здійсненню киллинг-ефекту); 2) створити антиген за допомогою ТАГРР-альфа, бета; 2) після розпізнавання передати сигнал всередину клітини для її активації за допомогою CD3 структури: 3) перетворитися як в CD4 + (хелпер), так і в CD8 + (кілер) клітини при розвитку ефекторних ланки імунної відповіді.

На наступному етапі диференціювання незрілий попередник Т-лімфоцита переходить в мозкову речовину тимуса, де завершується тимический етап дозрівання. При цьому відбуваються дві найважливіші події: 1) індукується толерантність до аутоантигенам; таким чином, мінімізується можливість розвитку аутоімунного захворювання; 2) відбувається поділ Т-лімфоцитів на дві субпопуляції: CD4 + CD8- (хелпери) і CD4-CD8 + (кілери) (не потрібно забувати, що на їх мембрані зберігаються молекули ТАГРР-альфа, бета і CD3). Цей етап також реалізується при важливому участю ІЛ-7.

залишаючи тимус, зрілі покоються Т-лімфоцити, які знаходяться в G (O) стадії клітинного циклу, розселяються в Т-зони периферичних лімфоїдних органів. такі Т-лімфоцити характеризуються наступними властивостями: 1) здатністю розпізнавати чужорідні антигени, які

презентуються йому у вигляді пептиду за допомогою молекул ГКГ класу I і класу II, і розвивати еферентної частину імунної відповіді; 2) нездатністю розпізнавати більшість аутологічних антигенів, як в розчинній формі, так і у вигляді молекул на мембрані клітин. Це головна перешкода на шляху до розвитку аутоімунного відповіді.

частина Т-лімфоцитів, покидають тимус, все ж здатна розпізнавати аутоантигени, однак такі Т-лімфоцити (і В-лімфоцити) або піддаються розподілі (руйнування) в периферичних органах, або знаходяться в стані анергии (нездатності до активації і реалізації еферентної частини імунної відповіді).

Т-лімфоцити-хелпери (CD4 + клітини) представлені трьома субпопуляціями: т. н. нульовими Т-хелперами (T_{H0}), які диференціюються в Т-хелпери 1го типу (T_{H1}) і 2го типу (T_{H2}). У цій диференціювання основну роль грають ІЛ-12, ІЛ-2, гамма-інтерферон, ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-5.

Т-лімфоцит-хелпер (CD4 + клітина) бере участь в розпізнаванні антигенного пептиду, який презентує за допомогою молекул ГКГ класу II. В цьому випадку для активації Т-лімфоцита необхідний додатковий, костимуляційний, сигнал. Він сприймається спеціальною молекулою - CD28-, наявної на поверхні Т-хелпера. Для передачі костимуляційного сигналу також є спеціальна молекула - CD80, розташована на мембрані АПК. якщо CD4 + Т-лімфоцит не отримує костимуляційного сигналу, то настає або енергія Т-клітини, або її апоптоз (програмована смерть). Потрібно враховувати, що деякі цитотоксичні Т-лімфоцити також мають на мембрані молекулу CD4.

Т-лімфоцити-кілери (CD8 + клітини) беруть участь в розпізнаванні антигенного стимулу і хелперного сигналу.

Імуноглобуліни представляють собою білки плазми, які при електрофорезі мігрують як гамма-глобуліни і утворюють дифузну смугу в гамма-області електрофореграми, що підтверджує їх гетерогенність. Імуноглобуліни відносяться до поліфункціональним білків і реалізують такі основні функції: 1) специфічно розпізнають найрізноманітніші антигени і гаптени (неповні антигени); 2) взаємодіють з іншими імунокомпетентними клітинами, мають до них відповідні рецептори; 3) активують систему комплементу. структури, відповідальні за різні функції імуноглобулінів, знаходяться на різних ділянках молекул цих білків. В даний час відомо п'ять основних класів імуноглобулінів людини: IgA, IgM, IgG, IgE і IgD.

Мономерні одиниці кожного з п'яти класів імуноглобулінів складаються з двох ідентичних важких (H) (від англ. heavy - важкий) і двох ідентичних легких (L) (від англ. light - легкий) ланцюгів, які утримуються разом дисульфідними (ковалентними) і нековалентними зв'язками. легкі ланцюги (L-ланцюги) представлені двома типами: лямбда (λ) і каппа (κ), а важкі (H-ланцюги) - п'ятьма: альфа (α), мію (μ), гамма (γ), дельта (δ) і епсилон (ϵ). Важкі ланцюги визначають клас імуноглобулінів - A, M, G, D, і E.

Fab - специфічний ділянку, антигензв'язуючих фрагмент; Fc - неспецифічний ділянку, функціонально активна частина молекули Ig: фіксація на мембранах клітин, зв'язування комплементу, проникнення через мембрани.

Легкі ланцюги мають молекулярну масу приблизно $2,3 \cdot 10^4$ D і складаються приблизно з 200 амінокислотних залишків. Окремо взята молекула імуноглобуліну будь-якого класу може містити ідентичні або каппа-, або лямбда- ланцюги, але ніколи - обидві.

Важкі ланцюги мають молекулярну масу приблизно вдвічі більшу ($0,005 - 7 \cdot 10^4$ D) і складаються приблизно з 400 амінокислотних залишків.

Як видно, молекули імуноглобулінів складаються з двох видів фрагментів:

Fab (fragment antigen binding, англ.) - антигензв'язуючих і *Fc (fragment crystalline, англ.)* - кристалізується. Якщо на молекулу IgG впливати папаїном, вона розпадеться на три фрагменти: два Fab-фрагмента і один Fc-фрагмент. область, в якій поєднуються Fab- і Fc-фрагменти молекул імуноглобулінів, називається шарнірної. За рахунок шарнірної області субодиноці молекул імуноглобулінів (ланцюги) мають здатність до обертання по відношенню один до одного, що обумовлює гнучкість молекул імуноглобулінів.

За первинну структуру важких ланцюгів Ig діляться на підкласи. У людини виявлено чотири підкласу IgG і два підкласу IgM і IgA. У кожної людини одночасно можуть бути присутніми всі класи і підкласи Ig, що саме по собі вже обумовлює гетерогенність всієї популяції Ig, що не стосується, проте, їх специфічності до антигену. належність Ig до того чи іншого класу не впливає на їх специфічність до антигену і утворення імунного комплексу (ІК) молекула Ig зберігає досить виражену активність за рахунок другого, неспецифічного, ділянки молекули - Fc. Fc-константна область молекули Ig складається тільки з важких ланцюгів, не має відношення до специфічності, але обумовлює ряд важливих біологічних властивостей Ig, які отримали назву ефекторних.

Складна і багатогранна роль Ig, їх функціональна неоднозначність ще раз змушують звернути увагу на особливості їх синтезу. Як вказувалося вище, синтез імуноглобулінів, здійснюваний В-лімфоцитами, безпосередньо з дією якогось-або антигену існують клони В-лімфоцитів, які здатні продукувати різноманітні по специфічності Ig. синтез Ig відбувається постійно і в певній мірі не залежить від дії конкретного антигену.

Специфічність антитіл обумовлена первинною послідовністю розташування амінокислот в варіабельній області Fab-фрагмента, яка, власне, і забезпечує зв'язок з антигенами характеризується наступними їхніми властивостями: авідності і афінністю (або аффінітетом).

Міцність зв'язку антитіла з відповідним антиген, на відміну від моновалентних антитіл (неповних або блокуючих), які не здатні самостійно викликати аглютинацію або преципітацію антигенної детермінанти позначається терміном "афінітет", або "аффіність антитіла". Її визначають як суму міжмолекулярних сил тяжіння і відштовхування, що виникають при взаємодії антигензв'язуючих центру антитіл і антигеном.

Таким чином, міцність зв'язку антитіл залежить як від афінності, так і від валентності, що припадає в середньому на одну молекулу імуноглобулінів. При рівній афінності авідність IgM буде більше, ніж IgG, оскільки молекула IgM десятивалентна, а IgG - двоавалентних.

Різноманітність імуноглобулінів впливає з особливості їх структури. Імуноглобуліни мають ізотіпіческіє, аллотіпіческіє і ідіотіпіческіє характеристики.

Ізотипи відображають классоспеціфіческіє особливості імуноглобуліну даного біологічного виду. Ізотіпіческіє відмінності імуноглобулінів обумовлені структурою важких ланцюгів, що як вже говорилося, дозволяє виділити п'ять класів імуноглобулінів різних ізотипів: M, G, A, E і D.

ІМУНОГЛОБУЛІН М

Імуноглобулін М має молекулярну масу $9,6 \cdot 10^5$ D, становить 5 - 10% всіх сироваткових імуноглобулінів. Імуноглобуліни М за своєю структурою є найбільш великомолекулярних - їх молекула складається з п'яти мономерів, з'єднаних спеціальним зв'язком в єдину структурну форму, т. е. має десять активних центрів.

Ми вже писали, що в організмі людини IgM визначаються ще до зустрічі з антигену або в осередок інфекції і активація фагоцитозу. Опсонізуя антигенну навантаження, а з іншого боку, опсонізуя збудник - антигену. Це веде до утворення великих імунних комплексів і сприяє більш швидкому виведенню антигену з дотриманням певного інтервалу, іноді до 30-35 днів. характер процесів, що відбуваються на кожному етапі формування імунітету, впливає на кінцевий результат імунізації, т. е. на завершеність імунної відповіді, його повноцінність і поява клітин імунологічної пам'яті. Ці обставини з'явилися обґрунтуванням схем імунізації - доз антигенів і особливості викликаються ними процесів. Зміни розроблених і обґрунтованих схем імунізації, якщо це не виправдано імунологічно, можуть призвести до порушення синтезу Ig і формування клітин імунологічної пам'яті, а, отже, і всього ефекту імунізації, аж до його "збочення" - сенсibilізації.

рівень IgG в організмі регулюється двояко: антигенів виявлено у 15% цілком здорових осіб.

Імуноглобулін E не пов'язує комплемент, не проходить через плаценту; швидко і міцно зв'язується з тканинними базофілами і з Fc-рецепторами на інших "клітинах запалення". В результаті взаємодії фіксованого на поверхні цих клітин IgE зі специфічним антигенів на слизовій оболонці.

Імуноглобулін E продукується плазматичними клітинами селезінки, мигдалин, аденоїдів, слизових оболонок дихальних шляхів, шлунка і кишок. Продукція IgE починається у плода дуже рано. На відміну від інших імуноглобулінів, IgE термолабільен (руйнується при 56°C). Один із захисних функцій IgE- участь в імунітеті проти гельмінтів.

Уявлення про те, що IgE в основному є причиною багатьох алергічних захворювань, в повному обсязі відбиває їх значення в фізіології і патології імунологічних процесів.

Насправді IgE, які дійсно беруть участь в розвитку ряду алергічних реакцій, разом з тим представляють одну з головних ліній захисту саме слизових оболонок, контактують з навколишнім середовищем, - верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів, кишок.

Інфекційні агенти або чужорідні речовини, прорвали "першу лінію оборони", яку здійснюють, як правило, IgA, зв'язуються специфічним IgE на поверхні тканинних базофілів. Результатом цієї взаємодії є наступний етап захисту - вивільнення з тканинних базофілів, еозинофілів і базофілів крові вазоактивних амінів і речовин, які мають хемотаксической активністю. Це підсилює приплив в осередок запалення інших захисних факторів, клітинних і гуморальних: IgG, комплементу, міграцію нейтрофілів, еозинофілів і т. д.

ІМУНОГЛОБУЛІН D

імуноглобулін D був виявлений в 1965 г. у вигляді мієломний білка. Він має молекулярну масу $1,8 \cdot 10^5$ D, концентрація в сироватці крові в середньому становить від 3 до 170 мг/л, період полужізні- 3 дня (см. табл. 3). IgD не пов'язує комплемент, не проходить через плаценту, не володіє тропністю до тканин. За сучасними даними, IgD може виконувати роль антигенораспознающего рецептора В-лімфоцитів і відігравати важливу роль в процесі їх диференціювання під впливом антигенної специфічності якого-або одного Ig, синтезованого одним клоном лімфоїдних клітин певного індивіда. Ідіотіпіческіє відмінності обумовлені індивідуальною послідовністю розташування амінокислот в варіабельних ділянках легких і важких ланцюгів, і, як вважається, відображають антигену і освіту імунного комплексу (ІК), що представляє собою фізіологічний процес, перманентно протікає в організмі людини і спрямований на підтримання сталості його внутрішнього середовища. Освіта ІК - один з компонентів нормальної імунної відповіді. Воно повинно закінчуватися нейтралізацією або елімінацією антигена, що входять до складу ІК, а також від їх співвідношення. Особливості ІК залежать від властивостей антитіл (клас, аффіність, валентність, здатність зв'язувати комплемент, швидкість синтезу) і антигенних детермінант).

Важливою характеристикою ІК є їх величина. встановлено, що ІК, утворені при надлишку антитіл, хоча і здатні зв'язувати комплемент, проте мають великі розміри, нерозчинні, швидко фагоцитуються, мають обмежену патогенностью. Найбільшим патологічним потенціалом володіють розчинні ІК середніх розмірів, сформовані при деякому надлишку антигенемії і тривалість персистенції антиген тривалий час циркулює в організмі (хронічна інфекція, ауто антиген), то підтримуються умови для тривалого формування ІК і ураження тканин-мішеней.

Здатність активувати систему комплементу і взаємодіяти з рецепторами до Fc-фрагменту, розташованими на мембрані різних клітин, є найважливішою здатністю ІК, визначальною їх роль в розвитку запалення і регуляції функціональної активності імунної системи.

Роль комплементу в розвитку імунокомплексного процесу двояка. З одного боку, активація імунними комплексами системи комплементу супроводжується описаними вище біологічними змінами і є провідним фактором розвитку імунного запалення. З іншого бо-

ку, комплемент здатний розчиняти ІК, приводити навіть до зникнення комплексів, відклалися в тканинах. можливо, це пояснюється тим, що при включенні СЗб в решітку ІК не тільки змінюються первинні зв'язку антигеном виділяється вміст гранул базофілів: гістамін, гепарин, повільно реагує субстанція анафілаксії, АНАФІЛАКСИЧЕСКОГО фактор хемотаксису еозинофілів і фактор, активує тромбоцити. Ці зміни сприяють підвищенню судинної проникності, внаслідок чого створюються сприятливі умови для відкладення ІК в тканинах.

В результаті взаємодії ІК з моноцитами і макрофаготи відзначаються активація цих клітин і елімінація ІК. При контакті ІК з рецептором до Fc-фрагменту або СЗб, експресувати на мембрані цих клітин, виникають різні реакції: в першому випадку секретуються гідролітичні ферменти і настає фагоцитоз ІК; у другому - ІК прикріплюються до макрофаготи, але поглинання їх при цьому не відбувається.

Взаємодіючи з рецепторами лімфоцитів, ІК беруть участь в регуляції імунної відповіді. У малих концентраціях вони здатні викликати проліферацію В-лімфоцитів, а в великих - пригнічувати. Придушення імунної системи можливо

Нижче підсумовані можливі механізми, за допомогою яких ІК модулюють гуморальний і клітинний відповідь, супресірує (пригнічуючи) або стимулюючи (посилуючи) його.

ВПЛИВ ІК НА ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ

супресія

1. Маскування або захист антигеном і Fc-рецептором на В-лімфоцитах (антигенспецифіческую супресия).
2. Взаємодія ІК з Fc-рецептором на В-лімфоцитах (антигеннеспецифическая супресия).
3. Вивільнення супресорних факторів з В-лімфоцитів.
4. блокада клітин-ефекторів.
5. Активація Т-супресорів.
6. Блокада антигену в лімфатичних фолікулах.
7. Посилення зв'язування антигену.
8. Посилення обробки антигену. Ці методи базуються на фізичних властивостях або біологічної активності ІК.

Два антигенспецифических методи дозволяють вибірково руйнувати ІК, містять цитокіни"об'єднуються так звані ростові фактори, які регулюють проліферацію, диференціювання і функцію клітин крові, в тому числі і клітин імунної системи.

цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами, наявними в нормі або з'являються при активації клітин на їх мембрані. клітка-мішень, в свою чергу, "самостійно"регулюючи

експресію того чи іншого рецептора на своїй мембрані, має здатність контролювати дію цитокінів.

Одна частина цитокінів має плюрипотентні дією, т. е. діє на різні клітини-мішені, інша - робить специфічний вплив на певні клітинні лінії. Вплив цитокінів на проліферацію і диференціювання клітин-мішеней підпорядковується певній послідовності; важливим також є концентрація і комбінація діючих цитокінів.

Говорячи про особливості цитокінів, потрібно враховувати наступне:

1. Один цитокін може продукуватися більш ніж одним типом клітин;
2. Одна клітина може продукувати більш ніж один цитокін;
3. Один цитокін може діяти на більш ніж один тип клітин;
4. Більш ніж один цитокін може індукувати однакову функцію у конкретно взятого типу клітин.

інтерлейкін

ІЛ-1 (ендогенний пирого. лімфоцітактівуючий фактор). Молекулярна маса - 17,5 kD. Продукується головним чином активованими макрофагами, хоча може продукуватися і іншими клітинами: епітеліальними, ендотеліальними, гліальними, фібробластами, кератиноцитами. Існує дві форми ІЛ-1: ІЛ-1альфа та ІЛ-1бета, які кодуються різними генами. Незважаючи на те, що гомологія амінокислотних залишків у ІЛ-1альфа та ІЛ-1бета складає всього 26%, обидва вони зв'язуються з одним і тим же рецептором.

роль ІЛ-1 в імунній відповіді надзвичайно важлива. Під його впливом в момент презентації пептиду макрофагами Т-лімфоцитів-хелперам 1го типу останні починають продукувати ІЛ-2. Крім того, одночасно під впливом ІЛ-1 на Т-лімфоцитах починає експресуватися рецептор до ІЛ-2. Таким чином, створюються умови для проліферації лімфоцитів і дозрівання клону специфічно активованих клітин.

Бактеріальна інфекція запускає запальну реакцію шляхом продукції прозапальних цитокінів

Багато в чому схожий з дією ІЛ-1. Підсилює продукцію білків гострої фази, кортикотропину, індукує лихоманку. Підсилює термінальну диференціювання В-клітин і продукцію антитіл. В кооперації з іншими цитокінами підсилює проліферацію і диференціювання стовбурових клітин, активацію CD8 + Т-лімфоцитів. Відноситься до прозапальних цитокінів.

ІЛ-7. продукується фібробластами, ендотеліальними клітинами, Т-лімфоцитами, клітинами кісткового мозку і стромальними клітинами тимуса. Збільшує кількість В-лімфоцитів; відіграє важливу роль в проліферації і диференціювання незрілих і зрілих Т-лімфоцитів.

ІЛ-9. продукується Т-лімфоцитами. активує Т-лімфоцити і тканинні базофіли. Підсилює ефект ІЛ-4 по продукції ІgE і ІgG4.

ІЛ-10 (супресорний фактор). продукується, головним чином, Т-лімфоцитами-хелперами 2го типу. Пригнічує функцію Т-хелперів 1го типу, ЄК-клітин і моноцитів, знижуючи продукцію іммуноцитокінов (гамма- інтерферон, ОНФ, ІЛ-1, ІЛ-8); Підсилює проліферацію В-лімфоцитів і тканинних базофілів.

Таким чином, ІЛ-10 є одним з найважливіших регуляторних цитокінів, багато в чому визначають спрямованість імунної відповіді: під впливом ІЛ-10 пригнічується клітинний відповідь (регульований Т-хелперами 1го типу) і стимулюється гуморальний відповідь (Т-хелпери 2го типу). Відноситься до антизапальною цитокинам.

ІЛ-11 (тромбоцитарний фактор). Продукується фібробластами і стромальних клітинами кісткового мозку. Основна функція - стимуляція тромбоцитопоеза (особливо в поєднанні з ІЛ-3).

ІЛ-12. продукується В-лімфоцитами, моноцитами-макрофагами. Це найважливіший цитокін, сприяє диференціювання "наївних"Т-хелперів (Тх0) в Т-хелпери 1го типу. Підсилює генерацію ЄК-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Підвищує продукцію гамма-інтерферону Т-лімфоцитами і ЄК-клітинами. Підсилює активність ЄК- і К-клітин. Відноситься до прозапальних цитокінів. ІЛ-13. Продукується активованими Т-хелперами 2го типу. Підвищує синтез ІЛ-4 і таким чином посилює всі ефекти, пов'язані з ІЛ-4: збільшує кількість В-лімфоцитів, підсилює синтез ІgE і ІgG4, підвищує експресію CD23 і молекул ГКГ класу II на мембрані В-лімфоцитів. Знижує функцію моноцитів-макрофагів, в тому числі, пригнічує продукцію ними прозапальних цитокінів. Відноситься до антизапальною цитокинам.

ІЛ-14. Продукується фолікулярними дендритними клітинами і Т-лімфоцитами. Підвищує проліферацію В-лімфоцитів, збільшує генерацію В-лімфоцитів пам'яті (клітин пам'яті). Пригнічує синтез імуноглобулінів.

ІЛ-15. продукується моноцитами, епітеліальними і м'язовими клітинами. Підсилює генерацію і диференціювання Т-лімфоцитів.

ІЛ-16. продукується Т-лімфоцитами, клітинами мікроглії мозку (гліальними макрофагами), тимуса, селезінки і підшлункової залози. Є хемоаттрактанти для CD4 + Т-лімфоцитами. Підсилює секрецію ІЛ-6, ІЛ-8 і гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора епітеліальними, ендотеліальними і фібробластний клітинами.

ІЛ-18. продукується моноцитами-макрофагами. Підвищує продукцію гамма-інтерферону Т-лімфоцитами. Підсилює активність ЄК-клітин.

В даний час триває пошук нових інтерлейкинов: сьогодні їх кількість зросла до 25. уточнюється структура, селективність і механізм дії нових інтерлейкинов. добре вивчені

"старі" інтерлейкіни за допомогою нових гібридомних технологій отримують в чистому вигляді і використовують в якості фармпрепаратів.

РОСТОВІ ФАКТОРИ

G-CSF (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор). Продукується стромальних клітинами кісткового мозку, моноцитами-макрофагами. Підсилює зростання, диференціювання і активацію незрілих і зрілих гранулоцитів.

M-CSF (моноцитарний колонієстимулюючий фактор). продукується Т-лімфоцитами і моноцитами-макрофагами. Підсилює зростання, диференціювання і активацію незрілих і зрілих макрофагів.

GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор). продукується Т-лімфоцитами і моноцитами-макрофагами. Підсилює зростання, диференціювання і активацію незрілих і зрілих гранулоцитів і моноцитів.

TGF-бета (трансформуючий фактор росту бета). Продукується різними типами клітин, включаючи В- і Т-лімфоцити і моноцити-макрофаги. Основною функцією цього фактора є пригнічення росту і активності Т-клітин. Крім того, може пригнічувати багато функцій макрофагів, В-клітин, нейтрофілів і природних кілерів. Незважаючи на те, що цей фактор отримав назву негативного регулятора імунної відповіді, його підвищене утворення в організмі призводить до прискорення репаративних процесів при загоєнні ран внаслідок посилення синтезу колагену під впливом цього чинника. Підсилює продукцію IgA.

Таким чином, основна роль TGF-бета полягає в придушенні імунної відповіді тоді, коли більш немає необхідності в його розвитку (наприклад після ліквідації інфекції); сприяє також процесам репарації.

Крім перерахованих факторів росту, виділені в окремі сімейства епідермальні, гепарінсвязиваючі і інсуліноподібний фактор росту, а також фактори росту нервів і ін.

ОПУХОЛЬНЕКРОТІЗІРУЮЩІЕ ФАКТОРИ

Розрізняють два опухольнекротизуючих фактора (ОНФ) - альфа і бета.

Опухольнекротизуючий фактор-альфа (какексін). Продукується різними типами клітин, включаючи моноцити-макрофаги, В- і Т-лімфоцити. Відноситься до запальних цитокінів. Володіє великою різноманітністю ефектів, які залежать, насамперед, від його концентрації. У низьких концентраціях ОНФ-альфа збільшує синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дозволяє нейтрофилам прикріплюватися до стінки судин в місцях запалення. Активує респіраторний вибух в нейтрофілах, призводить до посилення кілінгової потенції фагоцитуючих клітин. Крім того, ОНФ-альфа підсилює синтез лімфокінів хелперно Т-лімфоцитами і стимулює зростання В-клітин. У великих концентраціях він є важливим медіатором, що призводить до розвитку ендотоксин-індукованого септичного шоку. Липополисахарид (ЛПС), що входить до складу клітинної стінки всіх грамнегативних бактерій, зв'язується зі спеціальним плазмовим білком (ЛПС-зв'язуючий білок). Утво-

рився комплекс ЛПС+ЛПС- зв'язуючий білок, приєднується до CD 14, Експресується на моноцитах-макрофагах, що призводить до продукції ОНФ-альфа і розвитку септичного шоку. У великих концентраціях ОНФ-альфа відомий як кахексії 3-за його здатності пригнічувати ліпопротеїнову ліпазу жирової тканини, а, отже, зменшувати утилізацію жирних кислот. Це призводить до розвитку кахексії. ОНФ-альфа, як це відображено в назві, є причиною некрозу клітин певних пухлин внаслідок розвитку під його впливом внутрішньосудинних тромбозів в межах пухлинної тканини, що призводить до інфарктів пухлинної тканини.

ОНФ-альфа сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активації ЄК-клітин і макрофагів. Підсилює продукцію простагландинів (ПГЕ₂, і ПГІ₂), які реалізують багато токсичні ефекти ОНФ-альфа.

ОНФ-альфа підсилює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 і експресію молекул ГКГ класу I. Спільно з гамма-інтерфероном підсилює експресію молекул ГКГ класу II на макрофагах.

пухлина-некротизуючий фактор-бета (лімфотоксин). Продукується активованими Т-лімфоцитами. Основна функція - індукція апоптозу у клітин-мішеней. Крім того, лімфотоксин володіє ефектами, подібними з тими, які опосередковуються ОНФ-альфа, з тим же рецептором, що і ОНФ-альфа.

хемокіни

Хемокіни - це спеціальний різновид цитокінів, контролюючих процеси міграції та активації клітин імунної системи.

За останні кілька років ідентифіковано близько 40 хемокинів (термін "хемокін" - похідне двох понять "хемотаксис" і "цитокін"), які об'єднані в окремий підклас цитокінів і розділені на чотири сімейства; 1)СХС (альфа-хемокіни); 2)СС (бета-хемокіни); 3)З (гамма-хемокіни); 4)СХЗС (дельта-хемокіни). Поділ хемокинів на сімейства засновано на порівняльній позиції цистеїнових залишків в їх молекулі. Молекулярна маса хемокинів становить від 8 до 12 kD, а відсоток гомології по амінокислотним залишкам коливається від 20 до 70%. Всі ці структурно споріднені молекули беруть участь в активації лейкоцитів і контролюють переміщення цих клітин при розвитку запалення.

В останні роки отримані докази важливої ролі хемокинів в різних патофізіологічних процесах - хронічному і гострому запаленні, інфекційних захворюваннях, модуляції ангиогенезу, зростанні пухлин, проліферації гемопоетичних стовбурових клітин та ін. Одне з найбільш цікавих відкриттів полягає в демонстрації того, що деякі Хемокінові рецептори функціонують в якості ко-рецепторів для вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1). відомо, що молекула CD4 недостатньо. Необхідно додаткове зв'язування ВІЛ-1 з так званими до-рецепторами, які, як виявилось, є рецепторами до Хемокіни. так, на макрофагах таким додатковим до-рецептором служить рецептор до Хемокіни MIP-1alpha, MIP-1 beta і RANTES. на Т-лімфоцитах додатковим до-рецептором служить рецептор (його назвали Фузіне) до хемокіни SDF-1. виявлено, що в тих випадках, коли на поверхні макрофагів або Т-лімфоцитів у людини не експресується

зазначені вище до-рецептори, такі особи були резистентні до ВІЛ-інфекції, а також до прогресувати захворювання. Це відкриття має дуже важливу практичну перспективу: штучна блокада хемокинових рецепторів тим чи іншим способом може бути використана для профілактики зараження ВІЛ-інфекцією або лікування хворих на СНІД.

СУЧАСНИЙ СТАН НАЙБІЛЬШ ВАЖЛИВИХ Хемокини

IL-8, або NAP-1 (neutrofil activating protein-1, нейтрофіли активує білок-1), відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов. має молекулярну масу 6-8 kD, продукується клітинами різних типів, включаючи моноцити, лімфоцити і гранулоцити. Основна функція - активація нейтрофілів: посилення хемотаксису, підвищення експресії адгезивних молекул, прилипання до ендотеліальних клітин. Крім того, підсилює екзоцитоз лізосомальних ферментів ангіогенезу і підвищує експресію рецепторів до комплекменту.

NAP-2 (neutrofil activating protein-2, нейтрофілиактивуєбілок-2). Відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов, продукується тромбоцитами. Основна функція - посилення хемотаксису і активація нейтрофілів.

PF-4 (platelet factor 4, тромбоцитарний фактор 4). Відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов, продукується тромбоцитами. індукує звільнення (либерацию) гістаміну з базофілів, підсилює експресію рецептора до IgE на еозинофілів, підвищує хемотаксис гранулоцитів і моноцитів.

GRO-alfa (growth regulated oncogene, зрістрегулюючий онкоген). Відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов. має молекулярну масу 7-11 kD, продукується моноцитами, епітеліоцитами і ендотеліоцитами, а також пухлинними клітинами (зокрема, клітинами меланоми). Підсилює ангіогенез і зростання деяких типів пухлин.

IP-10 (інтерферон-альфа, індукібельний протеїн-10). Відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов; молекулярна маса 10-11 kD. продукується ендотеліоцитами, моноцитами і фібробластами, стромальних клітинами тимуса і селезінки. Підсилює хемотаксис активованих Т-лімфоцитів. Пригнічує проліферацію клітин ендотелію.

SDF-1 (stromal cell-derived factor-1; фактор-1, продукується стромальних клітинами). Відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов, має молекулярну масу 10 kD, продукується стромальних клітинами, клітинами печінки і м'язів. Стимулює зростання пре-В-клітин. Підсилює хемотаксис моноцитів і Т-клітин.

MIG (monokin induced by IFN-gamma; монокін, індукований гамма-інтерфероном). Відноситься до сімейства СХС (альфа-) хемокинов; молекулярна маса 14-15 kD. Продукується моноцитами і макрофагами, обробленими гамма-інтерфероном. Основна функція - посилення хемотаксису лімфоцитів, інфільтруючих пухлина.

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1; моноцитарний хемоаттрактанти білок-1). Відноситься до сімейства СС (бета-) хемокинов з молекулярною масою 11-17 kD. Продукується різними типами клітин, включаючи моноцити-макрофаги, фібробласти і клітини

деяких пухлин. Підсилює хемотаксис Т-лімфоцитів, індукує хемотаксис і активацію моноцитів.

MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-2, моноцитарний хемоаттрактанти білок-2). Відрізняється від MCP-1 тільки молекулярною масою - 7,5-11 kD.

MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3, моноцитарний хемоаттрактанти білок-3). Молекулярна маса 11 kD. Продукується тими ж клітинами, що MCP-1 і MCP-2, підсилює хемотаксис еозинофілів і Т-клітин. Індукує хемотаксис і активацію моноцитів.

MIP-1alpha (macrophage inflammatory protein-1alpha; макрофагальний запальний білок-1альфа). Відноситься до сімейства CC (бета-) хемокинов; молекулярна маса 10 kD. Продукується різними типами клітин, включаючи моноцити, лімфоцити, тканинні базофіли і клітини стромы. Підсилює хемотаксис моноцитів і Т-клітин, пригнічує проліферацію гемопоетичних стовбурових клітин.

MIP-1beta (macrophage inflammatory protein-1 beta; макрофагальний запальний білок-1бета). Продукування і функція такі ж як у попереднього Хемокині.

RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted; регуляція активації, експресії і секреції нормальних Т-клітин). Відноситься до сімейства CC (бета-) хемокинов; молекулярна маса 10 kD. Продукується різними типами клітин, включаючи Т-лімфоцити, моноцити, фібробласти і клітини деяких пухлин. Підсилює хемотаксис Т-клітин (зокрема, Т-хелперів), моноцитів, В-лімфоцитів, еозинофілів. сприяє звільненню (ліберация) гістаміну з базофілів обох типів.

Eotaxin (еотаксін). Відноситься до сімейства CC (бета-) хемокинов; молекулярна маса 8-9 kD. Продукується ендотеліальними клітинами, альвеолярними макрофагами, клітинами серця, легких, кишечника, тимуса, селезінки, печінки, нирок. Підсилює хемотаксис еозинофілів.

Lymphotactin (лімфотактін). Відноситься до сімейства C (альфа) хемокинов; молекулярна маса 10 kD. Продукується тимоцитами і активованими Т-клітинами. Підсилює хемотаксис Т-лімфоцитів.

Neurotactin (fractalkine, нейротактін). Відноситься до сімейства CX3C (дельта-) хемокинов і являє собою поки єдиний хемокін, пов'язаний з мембраною клітин. Експресується на мембрані, здебільшого, клітин мозку, легенів і серця. Високий рівень експресії нейротактина на ендотеліальних клітинах вказує на його дуже важливу роль в залученні лейкоцитів, Т-лімфоцитів і моноцитів з кров'яного русла.

інтерферон

Інтерферони є сімейство глікопептидів, які діляться на два типи.

Види і функції інтерферонів

Тип I в свою чергу підрозділяється на альфа- і бета-інтерферони. сімейство альфа-інтерферону складається з - ~ 20 білків, які продукуються в основному лейкоцитами і макрофагами, тому альфа-інтерферон ще називають лейкоцитарним.

бета-інтерферон продукується в основному фібробластами, тому отримав назву фібробластний. Відомо два бета-інтерферону: бета1 і бета2. В даний час бета2інтерферон ідентифікують з інтерлеїкіном-6. Здатністю продукувати альфа, бета-інтерферони володіють також Т- і В-лімфоцити, ендотеліальні і епітеліальні клітини, ЄК-клітини.

Тип II інтерферонів отримав назву гамма-інтерферону. Він продукується активованими Т-лімфоцитами хелперами Iго типу і ЄК-клітинами.

Розрізняють такі біологічні ефекти інтерферонів: а) противірусний; б) антипроліферативний (протипухлинний); в) иммуномодулюючий; г) антибактеріальний.

Зв'язування інтерферону з рецептором індукує в клітці три одночасно протікають процесу, які закінчуються:

- 1). Активацією латентної ендорібонуклеаза, приводить до руйнування вірусної РНК;
- 2). Придушенням синтезу вірусної матричної РНК;
- 3). Придушенням синтезу білків вірусної оболонки.

Ці механізми інтегрально реалізують противірусний ефект, приводячи до пригнічення реплікації вірусу.

антипроліферативний (протипухлинний) ефект інтерферонів пояснюється наступними механізмами:

- 1.Активацією цитотоксичних клітин;
- 2.Посиленням експресії опухольасоціірованих антигенів гістосумісності класів I і II;
3. Регуляцією чутливості до цитокінів;
4. Активацією цитотоксичних ефекторних клітин.

В останні роки показано, що інтерферони володіють також антибактеріальним ефектом, в основі якого лежить здатність інтерферонів індукувати активність деяких ферментів в ураженій клітині:

- 1.індукція індоламін-2,3-дезоксігенази призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту L-триптофану, що, в свою чергу, є причиною загибелі бактеріальної клітини в зв'язку з порушенням метаболізму;
- 2.індукція NO-синтетази призводить до продукції NO - потужного бактерицидного фактора, що сприяє руйнуванню бактеріальної клітини.

МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ (адгезивних молекул)

Одним з найважливіших відмітних властивостей клітин імунної системи є їх здатність до міграції, що дозволяє їм здійснювати основну функцію імунного нагляду. Ця здатність до міграції реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії, або адгезивних молекул.

Адгезивні молекули отримали свою назву в зв'язку з тим, що вони сприяють прикріпленню (адгезії) однієї клітини до іншої при виконанні ними своїх функцій. Молекули клітинної адгезії або постійно присутні на мембрані клітини, або формуються на ній у відповідь на специфічний стимул.

В даний час адгезивні молекули ділять на три великі групи.

I. суперсімейство імуноглобулінів

1.ICAM-1 - intercellular adhesion molecule- молекула міжклітинної адгезії.

2.LFA-3 - lymphocyte function-associated antigen- антиген, асоційований з функцією лімфоцитів.

2.VLA-1 - very late activation antigen- антигену, асоційованого з функцією лімфоцитів

В ефektorній ділянці продукується секреторний IgA (sIgA) і накопичуються ефektorні Т-лімфоцити, забезпечують клітинно-опосередковані форми захисту поверхні слизових оболонок.

Більшість антигена з просвіту кишок і транспорт всередину лимфоїдного фолікула . В-клітинна зона сгруппированного лимфоїдного фолікула розташовується під куполом і містить велику кількість В-клітин, попередників продуцентів IgA. Т-клітинна зона містить всі основні субпопуляції Т-лімфоцитів.

доставлений М-клітинами в лимфоїдний фолікул (зона купола) антигену. В-лімфоцити, несучі поверхневий IgM, переключаються на синтез IgA.

Всі типи імунокомпетентних клітин, включаючи CD4 + Т-клітини (хелпери), CD8 + цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ), SIgA + В-клітини і антигенпредставляючі клітини (В-клітини, Дендритні клітини і макрофаги), присутні в індуктивному ділянці імунної системи слизових оболонок і забезпечують, тим самим, розвиток імунної відповіді на початкових його етапах. Мігруючи в ефektorні зони, перш за все у власну пластинку (Lamina propria) слизових оболонок, антигенів, поглинутих в просвіті кишок.

Лімфоїдні клітини слизової оболонки, їх функція. У межах власної пластинки слизової оболонки розташовані, головним чином, плазматичні клітини. Більшість цих клітин, виявляються при народженні, містять IgM з невеликою кількістю IgG або IgA. Після того, як індивід стає здатним відповідати на антиген 1 лімфоцитів слизових оболонок людини (HML human mucosal lymphocyte antigen 1), якого немає на Т-лімфоцитах периферичної крові. Серед інтраепітеліальних Т-лімфоцитів більшість клітин має CD8 маркер (75%) і тільки 6% - CD4 маркер. Частина інтраепітеліальних Т-лімфоцитів відноситься до гамма-,

дельта- Т-лімфоцитів (СО4СО8-Т-лімфоцити). (Детальніше про гамма-, дельта- Т-лімфоцитах сказано в кінці глави).

У власній пластинці слизової оболонки крім плазматичних клітин і Т-лімфоцитів виявлено також В-лімфоцити, ЄК-клітини, тканинні базофіли і макрофаги. кількість Т-клітин в 4 рази більше, чим в-клітин. серед Т-клітин lamina propria, на противагу інтраепітеліальна, 80% мають фенотип Т-хелперів (CD4) і тільки 20% фенотип Т-кілерів (CD8). Слід зазначити, що ролі інтраепітеліальних Т-лімфоцитів, несучих гамма-, дельта- Т-клітинний розпізнає рецептор, як "сторожових" клітин, розташованих на території слизових оболонок, сьогодні приділяється велика увага. Крім інтраепітеліальних гамма-, дельта-Т-лімфоцитів CD8 + в слизових оболонках є також інтраепітеліальні В-лімфоцити, але вони розташовуються, здебільшого, в межах тих ділянок, де найбільше присутні М-клітини.

лімфоцити, розташовані у власній пластинці слизових оболонок, пофункціональних особливостей схожі з лімфоцитами периферической крові. 1. І ті, та інші виконують як стимулюючу, так і супресивну функцію при синтезі імуноглобулінів. 2. Лімфоцити і тієї, і іншої локалізації, можуть реалізовувати цитотоксичну активність. 3. На поверхні лімфоцитів, розташованих в lamina propria і в периферичної крові, є однакові структури і майже в тих же пропорціях. так, співвідношення CD4 + і CD8 + Т-лімфоцитів для клітин обох типів становить 2: 1. Однак, не можна сказати, що це одні і ті ж клітини, оскільки лімфоцити периферичної крові мають кілька фенотипічних поверхневих ознак, відрізняють їх від лімфоцитів lamina propria. наприклад, функціональна відмінність Т-лімфоцитів-хелперів lamina propria і Т-лімфоцитів-хелперів периферичної крові полягає в тому, що тільки перші можуть надавати допомогу В-лімфоцитів слизових оболонок в їх продукції секреторного IgA; Т-лімфоцити-хелпери периферичної крові такою здатністю не володіють.

Слизова оболонка кишок в нормі містить активовані макрофаги, які відрізняються від моноцитів сироватки крові, перш за все тим, що знаходяться в стані високого ступеня активації фагоцитозу і кілінгової здатності. До сих пір не встановлено, чому це відбувається: від великої кількості інфекційних агентів в кишках або від лимфокинов, вироблюваних лімфоїдної популяцією в межах lamina propria. дійсно, присутність мікроорганізмів і їх продуктів може посилювати вивільнення лімфокінів лімфоїдними клітинами слизової оболонки. Найважливішими функціями макрофагів lamina propria є презентація антигеном. Таким чином, вивільнення гранул з тканинних базофілів асоціюється з алергічними захворюваннями або з наявністю в організмі паразитів.

До числа найважливіших клітинних елементів слизових оболонок відносяться природні кілери (ЄК-клітини), які забезпечують противірусний захист.

Процесинг антигену в GALT. У стимуляції імунної відповіді слизових оболонок беруть участь мікробні антигени, що знаходяться в просвіті шлунка і кишок, поглинаються спеціалізованими поверхневими епітеліальними клітинами (М-клітинами), покривають поодинокі (солітарні) і згруповані лімфоїдні фолікули. Як уже згадувалося, М-клітини формують тонкий мембранний бар'єр, відокремлює слизову оболонку від просвіту кишок. При вивченні безмікробних тварин виявилось, що у них кількість М-клітин на поверхні

лімфоїдної тканини кишечника було порівняно невеликим. Разом з тим, після відновлення кишкової флори у таких тварин спостерігалось збільшення як лімфоїдних фолікулів, так і спеціалізованих М-клітин.

Після захоплення антигену з подальшою стимуляцією імунної відповіді слизових оболонок, здатність М-клітин поглинати антигену і його процесування М-клітини стимулюють розвиток секреторного імунної відповіді, а з іншого, деякі мікробні агенти можуть довго переживати і пролиферувати в М-клітинах, які їх поглинули. Так, наприклад, ротавірус може пролиферувати після поглинання його М-клітинами. Доведено також здатність шигел пролиферувати в цих клітинах і призводити до розвитку фокальних виразок переважно в межах лімфоїдних фолікулів.

МИГРАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАЗВИТКУ ИМУННОЙ ОТВЕТЧИ У ОБЛАСТИ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК

IL-4 відіграє більш загальну роль ініціації розвитку В-клітин і в посиленні експресії антигенів, які знаходяться в навколишньому середовищі. Наприклад, поглинання через травний канал такого антигену per os може викликати супресію імунної відповіді проти введеного антигену до імунізації, то анафілактичні реакції у неї не розвивалися. Це було пов'язано з тим, що імунна відповідь на даний антиген ами. Однак, якщо тварина була сенсибілізована задовго до перорального введення антигену per os активуються специфічні супресорні Т-лімфоцити в межах GALT, і саме ці Т-лімфоцити-супресори відповідальні за зниження імунної відповіді на цей же самий антигену формуються антигенспецифічної супресорні Т-клітини в межах GALT, які пригнічують здатність продукувати IgG, IgM і IgE або розвивати клітинну імунну відповідь після подальшого введення відповідного антигену, в селезінці та інших систем-них лімфоїдних органах - через 3 дня.

Проведені в останні роки клінічні дослідження показують, що цей феномен може бути використаний в клініці для досягнення толерантності при аутоімунних захворюваннях.

Так, наприклад, експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, індукований парентеральною імунізацією щурів основним білком мієліну в поєднанні з повним ад'ювантом Фрейнда, опосередковується тим, що під впливом такої імунізації в організмі з'являються аутореактивні Т-лімфоцити. цікаво, що пероральне введення основного білка мієліну до або після індукції захворювання призводило до того, що клінічні і неврологічні ознаки захворювання придушувалися. В даний час проводяться дослідження, спрямовані на вивчення можливості запобігання таких захворювань, як цукровий діабет I типу за допомогою перорального введення антигену.

секреції IgA

синтез антигенспецифічну IgA плазматичними клітинами в lamina propria відбувається в поєднанні з невеликим поліпептидом, названим joined-ланцюгом (j-цеп'), або сполучної ланцюгом, Крім того, IgA такими плазматичними клітинами секретується в димерній формі, т.е. у вигляді двох молекул IgA, з'єднаних j-ланцюгом. Утворився комплекс - димерная IgA в поєднанні з j-ланцюгом - з'єднується з глікопротеїном, мають молекулярну

масу 60 доD - секреторне компонентом (СК). цей антигену, і транспортувати цей комплекс. У хворих з обструкцією жовчних шляхів рівень секреторного IgA у верхній частині тонкої кишки знижується приблизно в 10 раз.

полімерний секреторний IgA (sIgA) здатний більш ефективно нейтралізувати віруси, бактеріальні токсини, ферменти і аглютининувати бактерії в порівнянні з мономерної сироваткової формою IgA. SIgA проявляє активність в біологічних середовищах з високим вмістом протеолітичних ферментів. резистентність sIgA до дії протеолітичних ферментів обумовлена секреторне компонентом.

виняткова важливість sIgA-антитіл в противірусної захисту обумовлена тим, що вони спочатку присутні в місцях первинного контакту вірусу з епітеліальними клітинами слизових оболонок організму господаря. антитіла ізотипа IgA здатні розпізнавати ті ж епітопи глікопротеїнов, що і IgG-антитіла.

sIgA-Антитіла здатні частково блокувати процеси адгезії вірусних частинок до епітеліальних клітин слизових оболонок, а в високих концентраціях блокують прикріплення вірусу до клітинної стінки. У той же час низькі концентрації полімерних IgA-антитіл здатні пригнічувати внутрішньоклітинну реплікацію вірусу, не надаючи при цьому помітного впливу на його адгезивні властивості.

В даний час доведено, що sIgA-антитіла блокують адгезію до епітеліальних клітин слизових оболонок не тільки вірусних, але і бактеріальних мікроорганізмів. Цей механізм не є строго специфічним. так, термінальний маннозасодержащій ділянку важкого ланцюга молекули IgA здатний розпізнавати маннозаспецифічні лектини, представлені на фімбрії I типу. Ці взаємодії забезпечують противоадгезивний ефект IgA щодо широкого спектра бактерій і незалежний від специфічності молекули IgA. ефект sIgA in vivo може залежати від ряду інших факторів, в тому числі від антибактеріальних субстанцій зовнішньої секреції, таких, як лактоферин, лактопероксидаза, лізоцим, а також від стану нормальної мікрофлори, колонізує поверхню слизових оболонок.

sIgA-Антитіла здатні взаємодіяти з клітинами, експресуючими рецептори до Fc-фрагменту IgA, посилюючи антибактеріальну активність фагоцитів, лімфоцитів в імунній системі слизових оболонок і в периферичних лімфоїдних органах в реакції антителозависимої клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКОЦ). В результаті цієї взаємодії індукується виражений цитотоксичний ефект щодо ряду патогенних бактерій, зокрема шигел, сальмонел.

Таким чином, основна роль секреторного IgA полягає в його здатності зв'язувати антигени або алергенів, попадання яких в організм може призводити до його сенсibiliзації і подальшому розвитку алергічних реакцій, а також про інфекційні агентах, які, пройшовши через епітеліальний бар'єр, можуть викликати інфекційне захворювання. Основна роль секреторного IgA полягає в тому, що він пов'язує ці антигену здійснюється ними в поєднанні з власними молекулами гістосумісності класу I і класу II. Тим часом існує ще одна популяція Т-лімфоцитів, антигенраспознаючих рецептор яких має гамма- і дельта-ланцюги; це так звані гамма- і дельта-Т-лімфоцити, однією з особливостей яких є те, що

вони виявляються, здебільшого, в епітеліальній тканині, в зв'язку з чим отримали назву інтраепітеліальних гамма-, дельта-Т-лімфоцитів. У периферичній крові людини їх кількість не перевищує 10%. У стані, що покоїться інтраепітеліальні гамма-, дельта-Т-лімфоцити не мають маркерів CD4 або CD8, однак після стимуляції вони можуть диференціюватися або в Т-хелпери (CD4 + клітини), або в Т-кілери (CD8 + клітини). Після антигенної активації інтраепітеліальні гамма-, дельта-Т-лімфоцити продукують відповідні антигену гамма-, дельта-Т-лімфоцитів не потрібні молекули гістосумісності; цитокіни, регулюють ріст епітеліальних клітин (своєрідне "латаннядірок" після руйнування деградованих епітеліальних клітин).

постулюється, що гамма-, дельта-Т-лімфоцити в хронологічному порядку першими реагують на впровадження різного роду збудників в епітеліальні клітини різної локалізації. Потім сюди мігрують альфа-, бета-Т-лімфоцити з периферичної крові.

в) проліферативна активність в РБТ з ФГА, кон А.

3. оцінка гуморального (В-ланки) імунітету:

а) кількість В-лімфоцитів (CD19, CD20, CD23);

б) рівень сироваткових Ig M, Ig G, Ig A, Ig E, секреторного Ig A.

4. Оцінка системи фагоцитів:

а) кількість фагоцитуючих нейтрофілів і моноцитів;

б) активність фагоцитозу;

в) киснево метаболізм по НСТ-тесту.

5. Оцінка системи комплементу:

а) визначення кількості C3;

б) визначення кількості C4;

в) визначення загального комплементу по CH50.

При необхідності більш глибокого вивчення імунного статусу визначають:

1. Кількість і функцію ЄК-клітин (CD16 / CD56);

2. ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13);

5. Наявність специфічних аутоантитіл;

6. Наявність специфічної клітинної сенсibiliзації;

7. наявність Т- і В-клітин з ознаками активації (DR, CD25, CD71).

Таким чином, клінічний імунолог, аналізуючи цілий ряд показників імунного статусу, має можливість виявити окремі види иммунопатології. Цей розділ роботи лікаря є, по суті, одним з найважливіших, так як від правильності і точності діагностики багато в чому залежить подальша ефективність лікування при тих захворюваннях, в основі яких лежать порушення функції імунної системи.

Однак зазначені параметри імунного статусу повинні бути розглянуті досить критично і можуть служити орієнтиром, але не абсолютом для постановки діагнозу, базується насамперед на клінічних проявах.

Оскільки імунна система функціонує комплексно, на основі поєднаних функцій багатьох підсистем, аналіз імунограми повинен проводитися з урахуванням всіх отриманих показників та, в першу чергу, клініки захворювання.

рекомендації, якими необхідно керуватися при інтерпретації імунограмм (До. А. Лебедев):

1. Повноцінну інформацію можна отримати, проводячи аналіз імунограми в комплексі з оцінкою клінічної картини у даного пацієнта;
2. Комплексний аналіз імунограмм більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо;
3. Реальну інформацію в иммунограмме несуть тільки стійкі виражені зрушення показників.
4. Аналіз імунограми в динаміці більш інформативний як в діагностичному, так і в прогностичному відношенні, ніж однократно отримана иммунограмма;
5. У переважній більшості випадків аналіз тільки одного імунограми дає можливість зробити лише орієнтовні, а не безумовні висновки діагностичного та прогностичного характеру;
6. В ув'язненні, складається на підставі клінічної картини і аналізу імунограми, провідним повинен бути клінічний діагноз;
7. Відсутність зрушень імунограми при наявності клінічної картини запального процесу має трактуватися як атипова реакція імунної системи і є обтяжливим ознакою перебігу процесу;
8. Оцінка імунного статусу - не єдиний, але один з найважливіших етапів виявлення хвороб, в основі яких лежать порушення в імунній системі людини.

Для постановки остаточного діагнозу иммунопатології або висновку про ролі імунних порушень в патогенезі різних захворювань рекомендується проведення наступних етапів досліджень (Р. Я. Мешкова і співавт.):

I. аналіз анамнезу:

- 1.З'ясування спадкової схильності до іммунопатології (хронічні, генералізовані інфекції; підвищена частота злоякісних новоутворень, соматичні пороки розвитку);
- 2.перенесені інфекції, гнійно-запальні процеси (частота, переважна локалізація);
- 3.Несприятливі фактори зовнішнього середовища, роботи і проживання (постійний контакт з хімічними речовинами, ліками, біологічними препаратами; вплив іонізуючого випромінювання, магнітного поля, високих або низьких температур, постійних стресових ситуацій);
- 4.перенесені інтоксикації, хірургічні втручання, травми, порушення харчування;
- 5.Хронизація соматичного захворювання, лихоманка неясної етіології, безпричинна втрата маси тіла, тривала діарея;
- 6.тривала терапія: цитостатиками, променева і гормональна, антибіотиками;
- 7.Належність до груп ризику (наркоманія, хронічний алкоголізм, куріння);
- 8.Епізоди алергічних реакцій (сезонність, вік, алергизируючий фактор);
- 9.Реакції на переливання крові та її продуктів;
- 10.патологія вагітності (безпліддя, викидні);

II. клінічне обстеження:

- 1.Фізичне обстеження органів і тканин імунної системи: лімфатичних вузлів, селезінки, мигдалин (лимфоаденопатія, спленомегалія, тимомегалія, локальна або генералізована гіпер- або аплазія лімфатичних вузлів, мигдалин);
- 2.Шкірні покриви (тургор, пустулярної висипання, екзема, дерматит, новоутворення, геморагічна пурпура, петехіальний висип);
- 3.Слизові оболонки і пазухи (кандидоз, виразки, сухість, запалення, гінгівіт, гайморит, цианотические макули або папули);
- 4.бронхолегеневої системи (запальні, обструктивні процеси, бронхоектази, фіброз);
5. Травна і видільна системи (запальні процеси, дискінезія, гепатомегалія, патологія жовчних, сечостатевої шляхів);
- 6.Нейроендокринна система (запальні процеси центральної та периферичної нервової системи, ендокринопатії, пороки розвитку);
- 7.Апарат руху і опори (запальні ураження суглобів і кісток, деструкції, порушення рухової функції);
- 8.сердечно-судинна система (кровоточивість, запальні процеси, атеросклероз, тромбоз);
- 9.злоякісні новоутворення;

10. Типові клінічні прояви відомих іммунопатологічних синдромів;

III. іммуно-лабораторне обстеження.

1. Протозойні інвазії і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінельоз, аскаридоз і т. д.).

2. бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококової, менінгококова, туберкульоз та ін.

3. вірусні інфекції:

а) гострі - кір, краснуха, грип, вірусна паротитна хвороба (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатити, герпес та ін.;

б) персистируючі - хронічний гепатит В, підгострий склерозуючий паненцефаліт, СНІД і ін.;

в) вроджені - цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).

4. порушення харчування: білково-енергетична недостатність, дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів - ретинолу (А), аскорбінової кислоти (З), альфа-токоферолу (Е), фолієвої кислоти, виснаження, кахексія, втрата білка через кишечник, нирки, вроджені порушення метаболізму, ожиріння і ін.

5. злякисні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.

6. аутоімунні захворювання.

7. стану, призводять до втрати іммунокомпетентних клітин і іммуноглобулінів (кровотечі, лімфорезю, опіки, нефрит).

8. Екзогенні та ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).

9. Іммунодефіцит після різних впливів:

а) фізичних (іонізуюче випромінювання, СВЧ і ін.);

б) хімічних (іммуносупресори, хіміотерапія, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди та ін.).

10. Порушення нейрогормональної регуляції: стресові впливи (важка травма, операції, фізичні, в тому числі спортивні, перевантаження, психічні травми і ін.).

11. "природні" іммунодефіцити - ранній дитячий вік, геронтологічний вік, вагітність.

Слід ще раз підкреслити, що за клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні іммунодефіцити дуже подібні, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника, про що вже говорилося в розділі про первинних імму-

нодефіцитах. Принциповою відмінністю залишається причина, лежить в основі імунних порушень: при первинних це вроджений дефект, при вторинних - придбаний.

С метою обстеження на виявлення маркерів інфекцій, аутоантитіл використовуються також більш прості скринінгові методи - серед них: аглютинації, преципітація

Так само, як і первинні, вторинні імунодефіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Нижче наведені приклади ситуацій, які можуть супроводжуватися розвитком вторинних порушень фагоцитарної ланки імунітету (нейтропеній, порушень фагоцитозу і дефекту хемотаксису фагоцитів).

Придбані нейтропенії і можливі причини їх розвитку

1. поствірусної гранулоцитопенії:

а) інфекційний мононуклеоз;

б) гепатит В;

в) кір.

2. нейтропенія, обумовлена наявністю антилейкоцитарних антитіл:

а) синдром Фелти (ревматоїдний артрит, нейтропенія, спленомегалія);

б) системна червона вовчанка.

3. лікарсько-індукований агранулоцитоз: хлорамфенікол, препарати сірки, напівсинтетичні пеніциліни, фенілбутазон, протипухлинні препарати, опромінення, хлорпромазин, пропратиоурацил, феніндіон, мепробамат, антиконвульсанти.

4. нейтропенія, обумовлена мієлопроліферативними захворюваннями.

5. лейкопенія, індукована інфекційними захворюваннями (туберкульоз, тифоїдна лихоманка, бруцельоз, туляремія, малярія, рикетсіози), дефіцитом заліза і вітамінів.

6. циклічна нейтропенія.

7. нейтропенія, обумовлена гіперспленізмом.

Придбані порушення фагоцитозу і можливі причини їх розвитку

1. Зниження опсонізующої активності:

а) зниження рівня тафтин (спленектомія);

б) зниження рівня комплементу (системна червона вовчанка, цироз печінки, прийом глікокортикостероїдів);

- в) зниження концентрації IgG / IgM (множинна мієлома, недостатність харчування);
- г) зниження рівня фібронектину;
- д) хвороба (синдром) Шегрена (зменшення IgG2, пневмококової інфекція);
- е) селективний дефіцит субкласов IgG;
- ж) дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

2.Порушення фіксації C1 і IgG до бактерій під впливом IgM-ревматоїдного фактора.

3.синдром гіперіммуноглобулінемія.

4.Порушення прикріплення до збудника (гіперглікемія).

5.Синдром дисфункції актину, гіпофасфатемія.

6.Невідомі механізми порушення фагоцитозу (опіки, лейкемія).

Придбані дефекти хемотаксису фагоцитів і можливі причини їх розвитку

1. Порушення продукції хемоаттрактантов.

1.1. Зниження рівня C5a-компонента комплементу:

а) вплив інактивируючих факторів (хвороба Ходжкіна, цироз печінки, уремія);

б) гіперкатаболізм (системна червона вовчанка, гострий гломерулонефрит, хвороби імунних комплексів);

в) вплив лікарських засобів (кортикостероїди);

г) локальне руйнування комплементу бактеріальними продуктами (наприклад еластаза *Pseudomonas aeruginosa*).

1.2. Порушення метаболізму арахідонової кислоти під впливом лікарських засобів (індометацин, саліцилати та інші нестероїдні протизапальні препарати, блокують продукцію простагландинів і лейкотрієнів).

2.Порушення стабільності мікроканальців цитоскелета під впливом лікарських засобів (колхицин, тетрациклін, етанол, амфотерицин В, анестетики).

3.Захворювання і стани, супроводжуються порушенням хемотаксису з невстановленим механізмом:

а) іхтіоз;

б) акродерматит з ентеропатією;

в) порушення харчування;

- г) синдром Дауна;
- д) гостра вірусна інфекція - герпес, грип;
- е) похилий вік.

4. Вплив інгібіторів хемотаксису:

- а) *Candida albicans*;

Тести:

1. Вкажіть центральні органи імуногенезу у людини:
 - 1) тимус
 - 2) кістковий мозок
 - 3) Пейєрови бляшки
 - 4) селезінка
 - 5) лімфоглоткове кільце
2. Які клітини продукують антитіла?
 - 1) мастоцити
 - 2) В-лімфоцити
 - 3) Т-лімфоцити
 - 4) плазматичні клітини
 - 5) еозинофіли
3. Освіта антитіл в організмі пригнічується при:
 - 1) дефіциті натуральних кілерів
 - 2) дефіцит CD8 + лімфоцитів
 - 3) дефіциті Т-хелперів 1 типу
 - 4) дефіциті Т-хелперів 2 типу
 - 5) В-імунодефіцитах
4. Аутоантитіла в високих титрах частіше виявляються при таких захворюваннях:
 - 1) системні захворювання сполучної тканини
 - 2) бронхіальна астма
 - 3) неспецифічний виразковий коліт
 - 4) тиреоїдит Хашимото
 - 5) хвороба Брутона
5. У діагностиці яких захворювань найбільш важливо визначити кількість Т і В лімфоцитів в крові?
 - 1) гострі інфекційні захворювання
 - 2) імунодефіцитні стани
 - 3) лімфопроліферативні захворювання
 - 4) алергічні захворювання
 - 5) СНІД
6. Що з перерахованого нижче є фізіологічною особливістю новонародженої?
 - 1) низька переварювальна здатність фагоцитуючих клітин
 - 2) низька активність системи комплементу
 - 3) низька здатність до вироблення інтерферону
 - 4) низький рівень синтезу імуноглобулінів

5) низька концентрація Ig G в крові

7. Вкажіть час появи перших ознак ВІЛ-інфекції при внутрішньоутробному зараженні:

- 1) вже внутрішньоутробно
- 2) відразу після народження
- 3) через 1 місяць після народження
- 4) через 6 місяців після народження
- 5) через 1 рік після народження

8. Вкажіть ВІЛ-індикаторні хвороби у дітей:

- 1) цитомегаловірусна інфекція
- 2) иерсиниоз
- 3) риккетсиоз
- 4) кандидоз слизових
- 5) саркома Капоші

9. Що характерно для ВІЛ-інфекції у дітей?

- 1) хронічна діарея
- 2) дистрофія
- 3) хронічна лімфаденопатія
- 4) хронічний пієлонефрит

10. Антинуклеарні антитіла і ревматоїдний фактор найбільш часто асоціюються з наступними захворюваннями:

- 1) ревматоїдний артрит
- 2) синдром Шегрена
- 3) системний червоний вовчак
- 4) ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- 5) аутоімунний тиреоїдит

Відповіді:

1 - 1, 2

2 - 4

3 - 4, 5

4 - 1, 3, 4

5 - 2, 3, 5

6 - 1, 2, 3, 4

7 - 4

8 - 1, 4

9 - 1, 2, 3

10 - 1, 2, 3

Тема №2: Імунологія слизових оболонок, місцевий імунітет, імунологи і процеси регенерації.

Імунні реакції слизових оболонок засновані на описаних вище міжмолекулярних і міжклітинних взаємодіях. Однак саме слизові оболонки в силу свого топографічного положення першими піддаються атаці патогенів та взаємодіють з АГ. Слизові оболонки володіють комплексом факторів неспецифічної і специфічної імунної захисту, забезпечують в більшості випадків надійний бар'єр на шляху проникнення патогенів. Зверху шар епітеліоцитів покритий товстим шаром слизу, до складу якої, крім муцинов, входять антибактеріальні неспецифічні захисні фактори (лізоцим, лактоферрин, дефенсин, мієлопероксидаза, низькомолекулярні катіонні пептиди, компоненти комплементу та ін.), а також імуноглобуліни класів IgA, IgM і IgG, що відносяться до факторів імунітету. Слиз і її компоненти утворюються за рахунок секрету дрібних залоз, розташованих в підслизовій оболонці, а також роботи одноклітинних залоз епітелію - келихоподібних клітин. Важливим фактором неспецифічної резистентності слизової оболонки є мукоциліарний кліренс, пов'язаний з роботою вій епітеліоцитів. Порушення мукоциліарного кліренсу, обумовлені генетичними дефектами, впливом вірусів або бактеріальних токсинів, самі по собі можуть стати важливим патогенетичним фактором (синдром Картагенера). Неспецифічні реакції пов'язані не тільки з гуморальними, але і з клітинними факторами. Нейтрофіли і макрофаги, мігруючи з кровоносної русла, здатні проходити між епітеліоцитами, виходити на поверхню слизової оболонки і знищувати мікроорганізми шляхом фагоцитозу, за рахунок секреторної дегрануляції, продукції активних форм кисню і оксиду азоту (NO).

Імунний захист слизових оболонок забезпечується багатьма гуморальними і клітинними факторами. В межах епітеліального пласта і безпосередньо під ним є як мінімум дві популяції клітин, здатних до презентації АГ. До їх числа відносяться АПК, що лежать у базальній мембрани (їх аналогом в шкірі є клітини Лангерганса), і клітини, здійснюють транспорт незміненого або процесированого АГ з поверхні епітеліального пласта (їх аналогом в кишечнику є так звані М-клітини). ймовірно, здатністю презентувати АГ мають і звичайні війчасті епітеліоцити, які не є професійними АПК, але під дією імуномедiatorів (головним чином IFN-γ) можуть набувати таку здатність.

Важливим елементом імунного захисту є лімфоїдні фолікули, що лежать в межах епітеліального пласта. Лімфоцити цих фолікулів формуються ще в ході ембріонального розвитку, і в подальшому їх виживання і підтримку не залежить від центральних органів

імунної системи. У цьому сенсі вони являють собою популяцію, споріднену лімфоцитам лімфатичного глоткового кільця, де також мають місце лімфоепітеліальний симбіоз і лише невелика залежність від центральних органів імунітету. Втрата цих унікальних лімфо-епітеліальних структур є непоправною втратою для організму, бо після народження ці особливі популяції лімфоїдних клітин не формуються, що підкреслює необхідність дуже зваженого підходу в клініці хронічного тонзиліту і аденоїдита. У разі хірургічного видалення ділянок такого лімфоепітеліального симбіозу істотно звужуються захисні ресурси відповідної ділянки слизової оболонки і можливості імуномодуючої терапії.

У підслизовій основі в тісному зв'язку з внутрішньоепітеліальними лімфоїдними фолікулами лежать типові дендритні клітини, цитотоксическіе СВ8+Т-лімфоцити і СВ4+Т-лімфоцити-хелпери. У противірусних реакціях також беруть участь природні кілери (Natural killer cells, НК-клітини), проте, незважаючи на певну спорідненість з Т-лімфоцитами, вони відносяться до клітинних компонентів неспецифічних захисних реакцій. Після презентації АГ, яку можуть виробляти не тільки дендритні клітини, але і В-лімфоцити, Тх забезпечують запуск гуморального імунної відповіді, в ході якого відбувається перетворення антиген-специфічних У-лімфоцитів в плазматичні клітини, секретуючі антитіла. Важливо відмітити, що в лімфоїдній тканині, асоційованій зі слизовими оболонками, як і в будь-яких периферичних лімфоїдних органах, відбувається активна міграція ВКК. нестимульований Т- і В-клітини, так само як і ефекторні клітини і клітини пам'яті, постійно переміщуються з одного скупчення лімфоїдній тканині в інше, тому стан імунітету поширюється не на один лімфоїдній орган, а на всю систему в цілому. Однак в ході презентації АГ при запуску імунної відповіді антигенспецифіческіе клітини накопичуються саме в ділянці проникнення і найбільшій концентрації АГ, що забезпечує максимальну ефективність як клітинної, так і гуморальної реакцій .

В межах неінкапсулювання лімфоїдних органів головними класами синтезованих антитіл є IgA, IgM і IgE. При цьому, якщо IgA- і IgM-антитіла, проходячи через епітеліоцити епітеліального пласта або клітини залоз слизової оболонки, набувають секреторний компонент і переходять в секреторні форми (SIgA, sIgM), які більш стійкі до агресивних умов середовища на поверхні епітеліального пласта і в слизу, то IgE практично повністю залишається в пухкої сполучній тканині підслизової основи, де зв'язується зі спеціальними рецепторами огрядних клітин. Це веде до сенсibiliзації організму щодо конкретного АГ і прискореного розвитку запальної та імунної реакцій при повторному контакті з ним. Слід зазначити, що sIgA-антитіла в складі секретів виступають перш за все як нейтралізуючі антитіла, вони пригнічують здатність вірусів і бактерій до адгезії на поверхні епітеліального пласта. У набагато меншому ступені sIgA підсилює фагоцитоз патогенів та ще слабше активує каскад білків комплементу, які і забезпечують деструкцію і знищення патогена. sIgMтакож володіє нейтралізуючу активністю і зовсім не посилює фагоцитоз, але на відміну від sIgA потужно активує каскад комплементу. Що стосується IgG, то його потрапляння до складу слизу не є наслідком спеціального транспорту, подібного транспорту IgA і IgM. Цей імуноглобулін проходить до складу секрету головним чином по

міжклітинних просторах, і його поява в складі секрету є скоріше наслідком підвищення проникності епітеліального пласта в умовах запалення. Однак саме IgG надає найбільшу специфічність імунних реакцій, високоефективно підсилює фагоцитоз і комплементза-вісімих лизис, а також бере участь в нейтралізації адгезійних молекул патогена .

Незважаючи на складну організацію і досконалість захисних механізмів слизових обо-лонок, бактеріальні та вірусні патогени нерідко успішно долають усі бар'єри, проникають у внутрішнє середовище організму і викликають захворювання. Цьому можуть сприяти різні зовнішні і внутрішні чинники, що погано впливають на слизову оболонку, зокрема верхніх дихальних шляхів, її захисні механізми. До зовнішніх факторів належать численні шкідливі речовини, містяться в повітрі, його висока вологість і холод. Останнє є причи-ною вираженої зимової сезонності гострих респіраторних захворювань. До внутрішніх факторів належать хронічні ураження слизової оболонки в результаті рецидивуючих за-пальних процесів. В області зарубцювалися епітелію слизової оболонки виникає застій слизу, підвищується в'язкість секрету, що ускладнює його відтік, послаблює його функцію і сприяє розвитку місцевої інфекції. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є також незрілість імунної системи в цілому. Важливий фактор ослаблення захисних реак-цій - різні супутні захворювання.

Подолання імунної відповіді пов'язано також з постійною адаптацією патогена до дії захисних систем господаря і з можливістю комбінованої атаки слизової оболонки різними патогенами. З цієї точки зору особливий інтерес представляє порушення захисних ме-ханізмів при одночасній дії вірусних і бактеріальних патогенів.

Початково атака на слизову оболонку частіше починається вірусами. віруси грипу, пара-грипу, аденовіруси, коронавіруси володіють значною мінливістю, тому концентрація спе-цифічних до них антитіл в слизу виявляється дуже низькою. Це дає можливість вірусним частинкам пройти через шар слизу і інфікувати епітеліоцити, де починається розмноження вірусних частинок. Вихід вірусних часток з епітеліоцитів призводить до загибелі цих клітин, порушення цілісності епітеліального пласта, проникненню АГ вірусу у внутрішнє середовище і запуску противірусної імунної відповіді, пов'язаного з активацією цитоток-сичних CD8 + Т-лімфоцитів і секрецією протизапальних цитокінів (насамперед, IFN-у і TNF-а). В результаті по ходу пошкодженої ділянки слизової оболонки створюється висока концентрація зазначених цитокінів і формується набряк слизової оболонки, що супровод-жується залученням нових клітин запалення .

Пошкоджена поверхня епітеліального пласта легко колонізує бактеріями, які в умовах ослаблення захисних факторів отримують можливість для розмноження. Ця мікрофлора швидко проникає у внутрішнє середовище, де захоплюється АПК і презентує Т-клітинам. Однак в разі бактеріальної інфекції максимально ефективний захист забезпечується гумо-ральним імунною відповіддю, пов'язаним з активацією CD4 + T_H2 і стимуляцією В-клітин до продукції антитіл. Закладає гуморальну імунну відповідь вимагає секреції протиза-пальних медіаторів, головним з яких є IL-4 (табл. 2). Але в умовах бактеріальної суперін-

фекції складається парадоксальна і максимально незручна для імунної системи ситуація, коли потрібно одночасне розвиток двох опозитних форм імунної відповіді: противірусного відповіді, пов'язаного з CD8 +T-лімфоцитами і секрецією протизапальних медіаторів, і гуморального, що вимагає активації CD4 + T_H2 і присутності протизапальних цитокінів. Це призводить до гальмування обох форм імунної відповіді і пригнічення системи імунітету в цілому. Для подолання цього положення необхідно створити переваги для розвитку будь-небудь однієї форми імунної відповіді - або противірусного, або антибактеріального, що може бути досягнуто кількома шляхами. антибактеріальна терапія, особливо пов'язана з використанням антибіотиків і індукторів інтерферону, веде до пригнічення бактеріальної мікрофлори і дозволяє імунній системі швидко завершити противірусний відповідь і переключитися на відповідь гуморальний. Однак часте і безконтрольне використання антибіотиків істотно знижує цінність цього підходу внаслідок появи великої кількості антибіотикорезистентних штамів.

Принципово інша можливість пов'язана із застосуванням різних бактеріальних лізатів, які посилюють презентацію бактеріальних АГ, секрецію протизапальних цитокінів, сприяють продуктивному завершення антибактеріальної гуморального імунної відповіді і формуванню стійкої імунологічної пам'яті, що має істотне профілактичне значення. Ця стратегія вигідна ще й з того боку, що при її використанні також секретуються противірусні антитіла, а ліквідація вірус-інфікованих клітин ефективно здійснюється НК-клітинами. Ці безперечні переваги другий із зазначених стратегій дозволяють з нових позицій висвітлити деякі аспекти імуномодуючої терапії стосовно до слизових оболонок. Особливий інтерес до місцевих бактеріальним лізата викликаний їх здатністю діяти в вхідних воротах інфекції, широким спектром дії, впливом на специфічний і неспецифічний відповідь слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Місцевий імунітет слизових оболонок є специфічні захисні механізми слизових оболонок, які формують бар'єр, оберігає організм людини від хвороботворного впливу різної патогенної і умовно-патогенної мікрофлори, і які включають в себе імунокомпетентні і допоміжні клітини, імуноглобуліни різних класів, в тому числі секреторні, цитокіни.

Місцевий імунітет слизових оболонок утворюється двома лініями захисту ... Першою лінією захисту (гуморальна захист) місцевого імунітету є так зване імунне виняток, яке обмежує колонізацію (заселення) епітелію слизових оболонок мікроорганізмами, т.е. зберігає кількісний сталість нормальної мікрофлори біоплівки, контролюючи її розмноження. Наприклад, якщо не контролювати розмноження тієї ж коринебактерии, що входить до складу нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів, то вона може самостійно викликати риніт, фарингіт і ін. (по суті, виникне дисбактеріоз слизових без вторгнення золотистого стафілокока, бета-стрептокока і т.д

Перша лінія захисту (гуморальна захист), т.е. "Імунне виняток"обумовлюється специфічними антитілами спільно з різноманітними неспецифічними антимікробними захисними факторами: муцин, лактоферрин, лізоцим, лактопероксидаза.

Специфічні антитіла або імуноглобуліни (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) - це імунні білки, які синтезуються організмом у відповідь на вторгнення сторонніх антигенів (мікроорганізмів)... .. Кожна проникаюча в тіло бактеріальна, вірусна, грибова інфекція підстимує виробництво специфічних антитіл для боротьби з даними антигенами. Антитіла розпізнають і зв'язують антигени. Після придушення інфекції антитіла залишаються в крові і в разі вторинного інфікування вступають в боротьбу. Цей процес становить основну ланку імунної системи людини.

Специфічність антитіл полягає в тому, що для нейтралізації кожного виду бактерій, вірусів, грибів в організмі прицільно виробляється спеціальний імуноглобулін ... Скільки є різних патогенних мікробів, вірусів і грибів, стільки існує і різних імуноглобулінів. Завдяки цьому, кожен окремий вид імуноглобулінів діє строго вибірково, наприклад, тільки проти вірусів кліщового енцефаліту, тільки проти вірусів грипу, тільки проти стафілококової інфекції

Це властивість імуноглобулінів має надважливе значення, оскільки в цьому випадку з високою точністю нейтралізуються тільки самі інфекційні збудники, на відміну, наприклад, від дії антибіотиків, коли разом з патогенними бактеріями уражається і нормальна мікрофлора.

Активність специфічних антитіл слизових оболонок визначається головним чином місцево-виробленими секреторними антитілами IgA і IgM, а також значною кількістю антитіл IgG, які, по суті, не є секреторними, але, незважаючи на це потрапляють в секрет внаслідок "просочування" їх через поверхню епітелію.

секреторні антитіла IgA, IgM, IgG здійснюють свої біологічні функції в одному з шарів слизового секрету під назвою муцин, т.е. безпосередньо в виділеннях з носа, понашому, в соплях ... Одним з основних компонентів соплів є саме муцин - речовина, в складі якого, крім антитіл та інших складових, міститься цукор. Цей факт дає можливість муцину поглинати велику кількість вологи і збільшувати свій обсяг в сотні разів ... Це властивість особливо проявляється, коли людина захворіє: кількість сопель збільшується, тому що збільшується кількість муцину для боротьби з вірусами.

Але крім муцину в соплях також містяться і деякі інші неспецифічні антимікробні захисні фактори, грають не менш важливу роль в підтримці місцевого імунітету слизових оболонок, зокрема це лактоферин, лізоцим, лактопероксидаза.

лактоферин - железосодержащий білок, володіє антимікробну активність (активний по відношенню до бактерій, вірусам, грибам).

Лактоферин володіє як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію. Бактеріостатичну дію проявляється в тому, що лактоферин зв'язує іони заліза. Тим самим, він позбавляє бактерій заліза - без якого зростання і життєдіяльність бактерії неможлива. Бактерицидну дію лактоферину засноване на тому, що він зв'язується з ліпополісахаридами - основними компонентами оболонки бактерій, які забезпечують міцність їх стінок, при цьому запус-

кається руйнівний для стінок бактерій процес. Бактерії без оболонки, не витримуючи зовнішнього тиску, "Лопаються". Ця дія багато в чому схоже на механізм роботи антибіотиків, але знову ж антибіотики впливають як на патогенні бактерії, так і на корисну мікрофлору.

Лактоферин б'є прицільно тільки по шкідливим мікробам. Лактоферин впливає на віруси і гриби. Зв'язуючись з вірусними або грибовими частинками, лактоферин перешкоджає їх проникненню до клітин і таким чином попереджає або ж послаблює розвиток вірусних і грибових захворювань.

лізоцим - білкової фермент, володіє антимікробну активність (надає прямий вплив на бактерії, віруси, гриби). Лізоцим розчиняє полісахарид, Котрий, як і липополисахарид у випадку з лактоферрином, є компонентом оболонки патогенних мікроорганізмів, який забезпечує міцність їх стінок, в результаті шкідливий мікроб "лопається", а значить, гине. Лізоцим також впливає тільки на патогенні мікроорганізми, не впливаючи на життєдіяльність корисної мікрофлори.

лактопероксидаза - білковий фермент, володіє антимікробну активність і здатність до стимулювання нормальної мікрофлори. За допомогою лактопероксидаза в організмі формуються два антимікробних бар'єру, т.е. цей фермент не тільки знищує патогенні мікроорганізми, але і стимулює зростання або підтримує кількість нормальної мікрофлори. Коли я вивчив цю інформацію, дізнавшись, що в секреті, т.е. в соплях людини міститься така велика кількість антимікробних факторів (IgA, IgM, IgG, лактоферин, лізоцим, лактопероксидаза)

Тут важливо відзначити, що секретом, захищає наші дихальні шляхи є не тільки соплі, але і то що омиває наш рот, горло, гортань і ін. -це слина людини. Слина також є секреторним речовиною і в ній також містяться специфічні антитіла IgA, IgM, IgG і неспецифічні речовини лактоферин, лізоцим, лактопероксидаза, які підтримують нормальну мікрофлору і знищують чужорідні антигени.

У нормі живий чи мертвий антигенний матеріал, який уникнув імунного виключення і проник через епітеліальний бар'єр, відразу ж зустрічається з другої лінією захисту (гуморальні і клітинно-опосередковані механізми захисту) місцевого імунітету, зустрічається з так званим імунним очищенням, за коштами якого відбувається розпізнавання, інактивація, деструкція, знешкодження та видалення чужорідного антигенного матеріалу з організму.

Друга лінія захисту, т.е. імунне очищення обумовлюється наявністю неспецифічних механізмів, до яких відносяться цитокіни, природні кілери, фагоцити, макрофаги, моноцити, мікрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, комплемент, огрядні клітини і продукують ними фізіологічно активні речовини.

цитокіни - інформаційні клітини, які регулюють міжклітинні взаємодії, визначають виживаність клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, функціональну активність, а

також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на вторгнення чужорідних антигенів. Для нас важливо останнім ...

... Проникнення чужорідних мікроорганізмів в організм служить сигналом для активізації імунних клітин. Місце проникнення інфекції називається вогнищем запалення. За допомогою цитокінів імунні клітини, перебуваючи в крові або в тканинах, віддалених від вогнища запалення, отримують і сприймають сигнал про небезпеку мікробної агресії, імунна система дізнається, які саме захисні механізми слід використовувати при даній інфекції ... Цитокіни можна охарактеризувати як своєрідних "зв'язкових", які є передавачами сигналів від клітини до клітини. Будучи міжклітинною мовою, цитокіни дозволяють клітинам взаємодіяти, об'єднуючи свої сили проти інфекції.

типи цитокінів: інтерлейкіни, інтерферони, хемокіни, лімфокіни, монокіни. Найбільш важливими є інтерлейкіни і інтерферони ...

Інтерлейкіни регулюють всі стадії запалення: від перших сигналів про вторгнення чужорідних мікробів до блокування захисної реакції організму ...

запалення - це ні що інше, як захисна реакція організму на патогенні мікроорганізми. Тому важливо швидко розпізнати місцезнаходження вогнища запалення. У відповідь потрібно дати сигнал імунним клітинам, щоб вони почали свою роботу. Інтерлейкіни якраз цим і займаються, вони розпізнають вогнище інфекції та віддають сигнал для збільшення кількості лімфоцитів, які збільшують продукування захисних антитіл IgA, IgM, IgG та ін. Також інтерлейкіни чинять сильніший противірусну дію, мобілізуючи природні кілери. Крім того, інтерлейкіни у відповідь на важкий інфекційний процес дають печінки сигнал продукувати так звані "білки гострої фази". Значення даних білків велике: вони зв'язуються з мікроорганізмами в вогнищі запалення для того, щоб імунні клітини розпізнали їх і знищили. Інтерлейк самі активують вироблення "білків гострої фази" і самі ж в потрібний час гальмують їх виробництво. Крім того, що інтерлейкіни розпізнають патогенні і дають сигнал імунній системі, вони мають самостійним протизапальною дією.

Інтерферони мають виражену противірусну дію. Віруси набагато швидше бактерій здатні проникати всередину клітини і безкарно там господарювати: клітина перестає працювати на себе, а створює умови для розмноження вірусів. При тому таким захисним фактором, як антитіла IgA, IgM, IgG завжди важко боротися з вірусами усередині клітин. Результатом є загибель клітини і вихід з неї нового покоління вірусів, які починають заражати сусідні клітини. Тому імунній системі нічого не залишається, як тільки знищити заражену вірусом клітку. Центральну роль в цьому процесі відіграють інтерферони ...

Інтерферони чинять противірусну дію двома способами ... Віруси, проникнувши в клітку, змушують її синтезувати свої вірусні білки. Інтерферони разом з інтерлейкіну виробляються в клітці, щоб придушити освіту вірусних білків. Додатково до цього інтерферони також як і інтерлейкіни допомагають активувати природних кілерів. Фрагменти вірусних білків "виставляються" на оболонках клітин, що дозволяє клітинам-кілерам

розпізнати і знищити інфіковані клітини. Як я вже згадував, до цитокінів також відносяться хемокіни, лімфокіни, монокіни. Про них коротко ...

Хемокіни стимулює міграцію імунних клітин (тих же IgA, IgM, IgG, природних кілерів та ін.) до місця інфікування.

Лімфокіни стимулюють розмноження Т-клітин (Т-лімфоцити), стимулюють вироблення антитіл В-клітинами (В-лімфоцити), а також ініціюють процес запалення, що в свою чергу стимулює міграцію імунних клітин до місця запалення ще до виникнення справжнього запалення

Монокіни підвищують функціональну активність інших макрофагів, нейтрофілів та інших клітин.

Як ви бачите, цитокіни безпосередньо пов'язані з уже вивченими нами антитілами IgA, IgM, IgG, зокрема цитокіни збільшують продукування цих імуноглобулінів ... Також цитокіни підвищують функціональну активність інших макрофагів, нейтрофілів, природних кілерів; стимулюють вироблення і розмноження Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та інших імунних клітин ...

Природні кілери або НК-кілери - це лімфоцити, знищують будь-які чужорідні клітини. здатність НК-кілерів розпізнавати де "свої", а де і "чужі" клітини визначається рецепторами на їх поверхні. НК-кілери знищують клітину-мішень після встановлення з нею прямого контакту за допомогою спеціальних білків - перфорінов.

Перфоріни вбудовуються в оболонку чужорідної клітини, утворюючи в ній "дірку", приводить до необоротного і згубному вирівнюванню внутрішнього складу клітини-антигену і зовнішнім середовищем. Або в цю ж дірку клітини-кілери всприсківають спеціальні отруйні токсини. Крім природних кілерів існують так звані Т-кілери. На відміну від НК-кілерів, Т-кілери специфічно розпізнають тільки певний антиген і вбивають тільки клітини з цим антигеном по команді імунної відповіді. Образно кажучи, НК-кілери - це міліція, яка знищує будь-які ненормальні клітини, а Т-кілери - це спецагенти, вибірково знищують тільки замовлені імунною відповіддю жертви.

фагоцити - захисні білі клітини в крові людини і тварин, здатні до фагоцитозу. Фагоцити захищають організм, поглинаючи шкідливі сторонні предмети, мікроорганізми і мертві (або вмираючі) клітини. Вони необхідні для боротьби з інфекціями і для подальшого імунітету. фагоцитоз - процес, при якому спеціальні клітини крові і тканин організму (фагоцити) захоплюють і перетравлюють збудників інфекційних захворювань і відмерлі клітини. Одним з типів клітин, здійснюють фагоцитоз, є моноцити.

моноцити - це найбільші клітини периферичної крові, вони є макрофагами, тобто можуть поглинати відносно великі частки і клітини або велика кількість дрібних частинок і зазвичай не гинуть після фагоцитірованія. Цим вони відрізняються від микрофагов - нейтрофілів і еозинофілів, здатних поглинати лише відносно невеликі частинки і, як правило, тих, хто гине після фагоцитірованія.

Нейтрофіли здатні до фагоцитозу, причому є мікрофагами, тобто здатні поглинати лише відносно невеликі чужорідні частинки або клітини. Після фагоцитування чужорідних частинок нейтрофіли зазвичай гинуть, вивільняючи велику кількість біологічно активних речовин, ушкоджують бактерії, віруси і грибки.

Еозинофіли, як і нейтрофіли, здатні до фагоцитозу, також є мікрофагами, тобто здатні, на відміну від макрофагів, поглинати лише відносно дрібні чужорідні частинки або клітини. Еозинофіли мають здатність поглинати і зв'язувати гістамін і ряд інших збудників алергії та запалення, особливо активні щодо паразитів, зокрема гельмінтів.

Комплемент - складний комплекс білків, діючий спільно для видалення позаклітинних форм патогена. Комплементні білки або безпосередньо руйнують патоген (кілерні дію), або забезпечують краще їх поглинання фагоцитами, або виконують функцію цитокінів, залучаючи в зону проникнення патогена клітини запалення. Також збільшують активність гладких клітин.

Гладкі клітини - високоспеціалізовані імунні клітини. Беруть участь в адаптивному імунітеті. Гладкі клітини в основному сконцентровані в з'єднувальних тканинах: під шкірою, навколо лімфатичних вузлів, кровоносних судин, також містяться в селезінці і кістковому мозку. Гладкі клітини відіграють важливу роль в запальних реакціях, особливо, алергічних реакціях.

Лімфоїдна тканина слизових оболонок
На додаток до маси периферичної лімфоїдної тканини, інкапсульованою в селезінці і лімфатичних вузлах, організм містить значну кількість "вільної", неукладення в соединительнотканную капсулу лімфоїдної тканини, яка локалізується в стінках шлунково-кишкового, респіраторного і уrogenітального трактів і служить захистом від інфекції.

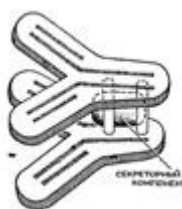
Її позначають як лімфоїдну тканину, асоційовану з слизовими покривами. Тканина представлена або у вигляді дифузної інфільтрації, або у формі вузликових скупчень, позбавлених замкнутого соединительнотканного футляра. В людини - це мовні, піднебінні і глоткові мигдалини і Пейєрових пляшки тонкого кишечника, апендикс

Основний ефекторний механізм імунної відповіді - це секреція і транспорт секреторних антитіл класу IgA (sIgA) безпосередньо на поверхні її епітелію. Не дивно, що велика частина лімфоїдної тканини представлена в слизових оболонках і особливо рясно в кишечнику, оскільки через слизові оболонки і проникають, здебільшого, антигени ззовні. З тієї ж причини антитіла IgA представлені в організмі в найбільшій кількості відносно інших ізотипів антитіл. лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками, захисне дія якої базується на продукції IgA, часто позначається скороченням MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). існує припущення, що лімфоїдна тканина, асоційована зі

слизовими оболонками (MALT), утворює особливу секреторну систему , в якій циркулюють клітини, синтезують IgA і IgE .

Потрапляючи в кишечник, антиген проникає в Пейєрових бляшки через спеціалізовані епітеліальні клітини і стимулює антигенреактивні лімфоцити. Після активації вони з лімфою проходять через мезентеріальні лімфатичні вузли , потрапляють в грудну протоку, потім в кров і в lamina propria , де перетворюються в клітини, продукують IgA, і в результаті такої широкої поширеності захищають велика ділянка кишечника, синтезуючи про-тективного антитіла. Подібні клітини зосереджуються також в лімфоїдній тканини легкого і в інших слизових оболонках, по- мабуть, за допомогою хомінг-рецепторів , аналогічних MEL-14-позитивним рецепторам високого ендотелію лімфатичних вузлів. Таким чином, міграція лімфоцитів з лімфоїдній тканини в кров і назад регулюється хомінг-рецепторами, розташованими на поверхні клітин високого ендотелію в посткапілярних венулах.

місцевий імунітет



Видатний імунолог А. М. Безредка ввів в науку поняття «місцевий імунітет». Він визначив місцевий імунітет як формування несприйнятливості до інфекцій окремого органу, скажімо, шкіри або кишечника, без освіти захисних білків-антитіл. А. М. Безредка вважав, що місцеву стійкість забезпечують чутливі клітини органу, звикають до ослабленим або вбитим мікроорганізмам. Вони роблять орган нечутливим і до «диким», циркулює в природі збудників інфекції.

Теоретичні уявлення А. М. Безредки набули широкого поширення, проте випробування часом вони не витримали. Розвиток вчення про цілісність організму і нейропуморальної регуляції різних проявів його життєдіяльності, прогрес у вивченні клітинних і біохімічних основ стійкості до інфекційних захворювань відвели цим уявленням лише історичне місце. У той же час рекомендації А. М. Безредки про доцільність запровадження профілактичних вакцинних препаратів безпосередньо в органи, є вхідними воротами збудників інфекційних захворювань, залишилися в золотому фонді науки. Найбільш рельєфне доказ цього - профілактика поліомієліту за допомогою вакцини з живих, спеціально ослаблених вірусів у вигляді драже або таблеток. За розробку методу і впровадження його в медичну практику відомі радянські вчені академіки АМН СРСР А. А. Смородинцев і М. П. Чумаков удостоєні Ленінської премії.

Однак, хоча погляди Безредки і були залишені, сам термін «місцевий імунітет» міцно увійшов в спеціальну літературу і поступово наповнився новим змістом. грип, кір, трахома, холера, дизентерія та багато інших все ще поширені на Землі захворювання принципово різняться між собою природою збудників і характером перебігу інфекцій. У той же час всі вони мають загальну важливу особливість - вплив мікробів і вірусів, викликають хвороби, на людський організм у всіх випадках починається на поверхні слизових оболонок дихального і травного тракту, очей та інших органів. Тут же формується і перший осере-

док розмноження різних збудників. Тому особливого значення в розвитку стійкості до подібних захворювань набувають захисні пристосування, здатні знезаражувати мікроорганізми безпосередньо в місці їх проникнення. Вони складають «першу лінію оборони» організму.

Отже, місцевий імунітет, або, правильніше, місцева несприйнятливість, - це комплекс пристосувань, захищає поверхні, стикаються з зовнішнім середовищем, від чужорідних біологічних агентів. Тим самим місцевий імунітет бере участь в підтримці сталості внутрішнього середовища організму, його цілісності і є нерозривною і соподчиненою частиною загального імунітету.

У той же час механізми місцевого імунітету відрізняються значним своєрідністю. Тому він є досить добре окреслену, в певних межах автономну систему організму людини і тварин. Знезараження хвороботворних мікробів і вірусів - далеко не єдина і, можливо, не головна функція місцевого імунітету. Ця система бере участь і в попередженні поширення збудників заразних хвороб від хворих до здорових. У зв'язку з цим місцевому імунітету належить виключно важливе значення в популяційній стійкості.

У порожнині носа, рота, в кишечнику постійно мешкають численні мікроорганізми. Одні з них нешкідливі або навіть корисні, інші стають хвороботворними під впливом впливів, послаблюють захисні пристосування організму. Загальновідомий приклад такої бактеріальної агресивності - розвиток ускладнень, наступних за захворюванням на грип. Контроль за розмноженням мікрофлори органів, сполучених із зовнішнім середовищем, також одна з обов'язків місцевого імунітету. Через травні і повітроносні шляхи в організм безперервно надходить велика кількість різноманітних антигенів - речовин, здатних викликати відповідну реакцію з боку клітин, відповідальних за сталість складу внутрішнього середовища. Якщо специфічна активність цих антигенів НЕ буде нейтралізована захисними пристосуваннями місцевої несприйнятливості, це може привести до розвитку важких хвороб. Є дані про участь місцевого імунітету в стійкості до ракових захворювань порожнини рота, кишечника і деяких інших органів.

Ще кілька років тому вважали, що основною (якщо не єдиний) фактор місцевого імунітету - антитіла, містяться у всіх зовнішніх секрети: сльозах, слині, рідині середнього вуха, жіночому молозиві і молоці і т. д.

Більшість цих антитіл відноситься до особливої форми імуноглобуліну А, майже зовсім відсутньої в сироватці крові. дослідження вчених, проте, переконливо доводять, що місцева стійкість не може бути зведена тільки до дії антитіл і має складну, комплексну природу. Її основу складають захисні пристосування, істотно відрізняються між собою. Одні з них - вроджені і існують постійно, незалежно від того, зустрічався організм зі збудником даного захворювання чи ні. До них можна віднести, наприклад, деякі білки, містяться у виділеннях залоз внутрішньої оболонки дихального і травного тракту. Білки ці здатні пригнічувати (пригнічувати) хвороботворну активність вірусів і бактерій. Такими пристосуваннями можна вважати і клітини, поглинають і перетравлюють різні мікроорганізми (макрофаги). Їх вдається виявити навіть у тварин, вирощених в лабораторії, в стерильних умовах. треба,

проте, помітити, що від зустрічі організму з збудником інфекції істотно залежить активність цих вроджених захисних пристосувань - в виділеннях залоз підвищується концентрація білків-інгібіторів, макрофаги енергійніше захоплюють і руйнують мікроби.

Що стосується пристосувань іншого типу, то вони до зустрічі з мікробом відсутні. Організм тварин і людини успадковує лише здатність більш-менш активно їх формувати у відповідь на впровадження чужорідних біологічних агентів або на появу власних речовин і клітин зі зміненою структурою. До пристосувань такого роду належать специфічно реагують клітини - Т-лімфоцити і особливий тип білків - антитіла, володіють властивістю специфічно нейтралізувати мікробні отрути, віруси і деякі бактерії. якщо з-за дефектів розвитку організм втрачає цю здатність, розвиваються важкі захворювання, що вимагають досить складного, тривалого лікування. Без такого лікування вони призводять до трагедії вже в перші місяці і роки життя. Причиною смерті часто бувають вірусні та бактеріальні захворювання дихальної системи. Це з очевидністю доводить життєву необхідність всього комплексу механізмів імунітету. Залежно від стану організму, властивостей збудника, умов, при яких протікає їх взаємодія між собою, провідне значення може придбати одне яке-або або група цих пристосувань.

Все сказане зручніше розглянути на прикладі місцевої стійкості дихальної системи до гострих інфекційних захворювань. Вона складається з трьох основних комплексів: структурно-фізіологічних пристосувань стійкості, неспецифічних факторів імунітету і специфічних чинників імунітету.

Перший тип захисних пристосувань - структура і функції верхніх дихальних шляхів. Ніс і носоглотка є досконалий кондиціонер, очищає повітря, зігріваючий і зволожуючий його. Інше пристосування того ж порядку - внутрішні поверхні повітроносних шляхів, вистелені війчастим епітелієм. Безперервно коливаються вії і покриває їх рідина - це ескалатор, працює вдень і вночі. Верхній його ділянку - ніс і носоглотка, нижній - трахея і бронхи. Обидві ділянки транспортують рідина разом з мікроорганізмами та іншими частинками в одному і тому ж напрямку - до глотки. Тютюновий дим і інші дрібні частинки забруднення повітря, хвороботворні мікроорганізми пригнічують руху війок, послаблюючи тим самим стійкість дихальної системи.

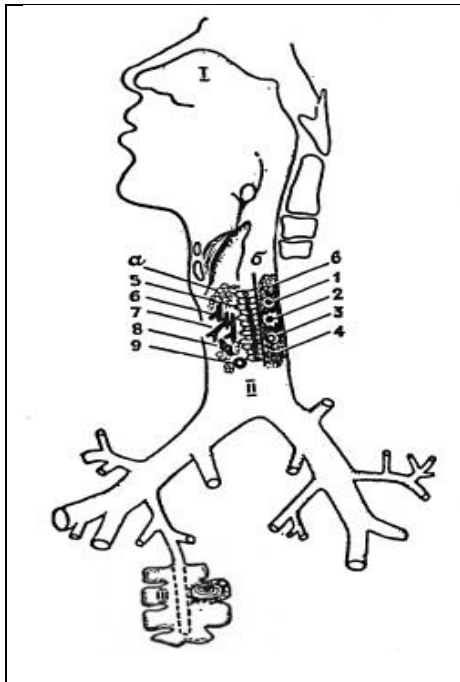
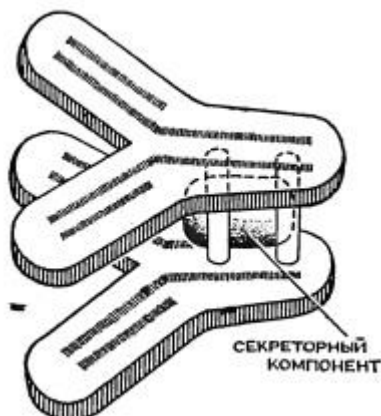


Схема місцевих захисних пристосувань дихальної системи: I - носові раковини і носові ходи, II - трахея і бронхи, III - альвеоли і альвеолярні макрофаги: а - слиз, б - базальна мембрана, в - власна тканина слизової оболонки; 1) Т-лімфоцити, 2) макрофаги, 3) В-лімфоцити, 4) клітини секреторного епітелію, 5) клітини миготливого епітелію, 6) молекули імуноглобуліну Е, 7) молекули імуноглобуліну А, 8) молекули інгібітора, 9) молекули інтерферону.

Захисна дія подібних пристосувань позбавлене суворої спрямованості. Вони в рівній мірі захищають дихальну систему від холодного повітря і пилу, видаляють порошинки і мікроорганізми.

Інша група захисних пристосувань - речовини і клітини, володіють антибактеріальною і вірусною активністю. Але вона також не має строго прицільної дії. При захворюваннях, викликається вірусами, перше місце серед них належить низькомолекулярні білки - інтерферону. Синтезується інтерферон у відповідь на вірусну інфекцію або введення в організм спеціальних речовин-індукторів лімфоцитами і макрофагами. Інтерферон не володіє безпосередньою вірус - нейтралізує активністю. Він не перешкоджає також прикріплення вірусів до чутливих клітин. Чудова властивість цієї речовини полягає в його здатності попереджати розмноження в клітинах вірусів.



Структура молекули імуноглобуліну А.

Інша речовина з цієї групи - білки, пригнічують активність різних вірусів (інгібітори). Синтезуються інгібітори клітинами численних залоз, протоки яких відкриваються на внутрішню поверхню повітроносних шляхів. До тієї ж групи захисних пристосувань

належать і різні клітини, розташовані в дихальній системі. Серед них слід в першу чергу назвати клітини альвеол, володіють поглинательною і перетравлюючою активністю - так звані альвеолярні макрофаги. Вони забезпечують стійкість легких до захворювань, викликається бактеріями. Якщо у тварини «вимкнути» макрофаги, то чутливість легких до хвороботворних мікробів підвищиться в більшій мірі, ніж якщо «вимкнути» рух війок. Вірус грипу та інших вірусів пригнічують активність макрофагів. Це одна з основних причин розвитку уражень легень, ускладнюють грип.

Третя група захисних пристосувань - фактори специфічного імунітету. До них відносяться антитіла і один з типів клітин крові і лімфоїдної тканини - Т-клітини. Як уже згадувалося, велика частина антитіл у виділеннях дихальних шляхів відноситься до імуноглобуліну А.

В електронному мікроскопі під збільшенням в десятки і сотні разів молекула цього імуноглобуліну має вигляд своєрідного бутерброда. Вона складається з двох симетричних структур, форма яких нагадує латинську букву Т, і упакованого між ними додаткового білка, так званого секреторного компонента. На кінцях зубців вилки розташовані структури, за допомогою яких антитіла взаємодіють з різними речовинами, що входять до складу вірусів і бактерій. Всього молекула антитіл цього типу володіє чотирма такими структурами. Наявність молекули секреторного компонента в імуноглобуліні А має глибокий біологічний сенс. Вона забезпечує особливу стійкість до різних ферментів, утворює міцні комплекси між антитілами і іншими білками, а також між антитілами і клітинами. Після впливу антитіл такого типу бактерії втрачають здатність прикріплюватися до поверхні слизової оболонки і видаляються.

при захворюваннях, викликаються збудниками, розмножуються всередині клітин (вірусами, бацилами туберкульозу та іншими), важлива роль у специфічному імунітеті належить Т-клітинам. Вони містяться в стінках повітроносних шляхів, протягом всього шляху і розташовуються безпосередньо під вистилають їх епітелієм. Т-клітини активізують вироблення антитіл, привертають в осередки розмноження мікроорганізмів макрофаги, підвищують стійкість макрофагів до отруйних продуктів мікроорганізмів, посилюють здатність макрофагів поглинати і руйнувати ці мікроорганізми. Крім цього, Т-клітини самі руйнують клітини організму, заражені вірусами.

родоначальники Т-клітин, як і інших клітин крові, розташовані в кістковому мозку. але Т-клітини проходять своєрідну тренування в вилочкової залозі і набувають особливі функції, мають життєво важливе значення. Саме вони руйнують власні клітини організму з генетичними порушеннями). Ці ж клітини відіграють провідну роль у відторгненні чужорідних тканин при пересадках і т. п.

Унікальні факти для розуміння значення Т-клітин в місцевому імунітеті дихальної системи були отримані під час спостережень за людьми з різними вродженими дефектами імунної системи. хлопчики, нездатні до вироблення антитіл, благополучно видужують від

кору і стають стійкими до повторного зараження. навпаки, при захворюванні на кір дітей, у яких Т-клітини відсутні, розвивається запалення легенів.

лікарів, природно, перш за все цікавить питома значення різних захисних пристосувань в стійкості до того чи іншого захворювання. виявилось, що отримати однозначну відповідь на це питання дуже складно. При грипі та інших гострих вірусних інфекціях дихальної системи, наприклад, стійкість організму залежить від концентрації антитіл в сироватці крові і виділеннях дихальних шляхів, від активності синтезу інтерферону, від кількості інгібіторів, містяться в сироватці і на поверхні слизових оболонок, і багато чого іншого.

механізми, забезпечують несприйнятливості, знаходяться в тісній взаємодії. Можна розрізнити три рівні такої взаємодії. Перший забезпечується особливостями будови і функцій органів дихальної системи; другий - синтезом білків і формуванням клітин, складових матеріальний субстрат неспецифічної і специфічної стійкості цієї системи; третій - взаємодією різних механізмів у захисті організму від бактерій і вірусів.

Про приклад взаємодії першого типу ми вже згадували вище, коли розповідали про особливості будови і функції носа і про взаємодію миготливого епітелію з покриває його рідиною.

Приклад другого типу взаємодії - вироблення антитіл, що відносяться до імуноглобуліну А. У цьому процесі послідовно і узгоджено беруть участь чотири системи клітин, відрізняються один від одного за походженням, будовою і функціями. макрофаги, що знаходяться між епітеліальними клітинами слизової оболонки і під ними, захоплюють мікроорганізми і видають інформацію, необхідну для запуску вироблення антитіл в інших системах. Т-клітини сприймають цю інформацію і звільняють речовини, активізують макрофаги і третю систему клітин - В-клітини. Останні вже через короткий термін перетворюються в так звані плазмоцити, що представляють собою одноклітинні «фабрики» антитіл. Однак справа цим не обмежується. Четвертий тип клітин - секреторний епітелій - синтезує особливий білок. Він також вбудовується в молекулу антитіла. На території епітеліальної клітини відбувається остаточна зборка складної за будовою великої молекули секреторного імуноглобуліну.

Інші форми того ж типу взаємодії полягають у тому, що одні й ті ж клітини беруть участь в різних проявах специфічного імунітету і неспецифічної стійкості. наприклад, як уже зазначалося, макрофаги і лімфоцити беруть участь у виробленні антитіл, але вони ж і синтезують інтерферон. Епітеліальні клітини поряд з білком, входять в структуру антитіл, виробляють інгібітори та інші білки, забезпечують неспецифічну стійкість до вірусів і бактерій.

найменше, на жаль, вивчена третя форма взаємодії - кооперація різних за своєю природою захисних пристосувань для забезпечення стійкості організму до вірусів і бактеріальних інфекцій дихальної системи. Все ж деякі факти з цього ряду вченим вдалося отримати. виявилось, що вирішальне значення в стійкості дихальної системи до туберкульозу має взаємодія Т-клітин і макрофагів. При грипі антитіла, містяться у виділеннях слизової оболонки дихальних шляхів, попереджають розвиток їх поразок, а антитіла сироватки крові -

загальні прояви хвороби. Найбільш повно захищає від грипу спільна дія обох типів антитіл.

Вчені встановили ще одну форму взаємодії. з'ясувалося, що молекули імуноглобуліну А володіють спорідненістю до клітин миготливого епітелію дихальних шляхів і міцно фіксуються на їх поверхні. Це підвищує стійкість епітеліальних клітин до вірусів.

Імунологія та процеси регенерації

регенерація (від лат. regenerate- відродження) - відновлення (відшкодування) структурних елементів тканини замість загиблих. У біологічному сенсі регенерація являє собою пристосувальний процес, вироблений в ході еволюції і властивий усьому живому. У життєдіяльності організму кожне функціональне відправлення вимагає витрат матеріального субстрату і його відновлення. отже, при регенерації відбувається самовідтворення живої матерії, причому це самовідтворення живого відображає принцип аут про регулювання і автоматизації життєвих відправлень.

Регенераторна відновлення структури може відбуватися на різних рівнях - молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному і органному, проте завжди мова йде про відшкодування структури, яка здатна виконувати спеціалізовану функцію. Регенерація - це відновлення як структури, так і функції. Значення регенераторного процесу - в матеріальному забезпеченні гомеостазу.

Відновлення структури і функції може здійснюватися за допомогою клітинних або внутрішньоклітинних гіперпластичних процесів. На цій підставі розрізняють клітинну і внутрішньоклітинну форми регенерації. Для клітинної форми регенерації характерно розмноження клітин мітотичним і амитотическое шляхом, для внутрішньоклітинної форми, яка може бути Органоїдність і. внутріорганойдній - збільшення числа (гіперплазія) і розмірів (гіпертрофія) ультраструктур {ядра, ядерець, мітохондрій, рибосом, пластинчастого комплексу та т. д.) і їх компонентів. Внутрішньоклітинна форма регенерації є універсальною, так як вона властива всім органам і тканинам. Однак структурно-функціональна спеціалізація органів і тканин в філо- і онтогенезі «відібрала» для одних переважно клітинну форму, для інших - переважно або виключно внутрішньоклітинну, для третіх - в рівній мірі обидві форми регенерації. Переважання тієї чи іншої форми регенерації в певних органах і тканинах визначається їх функціональним призначенням, структурно-функціональною спеціалізацією. Необхідність збереження цілісності покривів тіла пояснює, наприклад, переважання клітинної форми регенерації епітелію, як шкіри, так і слизових оболонок. Спеціалізована функція пірамідної клітини головного мозку, як і м'язової клітини серця, виключає можливість поділу цих клітин і дозволяє зрозуміти необхідність відбору в філо- і онтогенезі внутрішньоклітинної регенерації як єдиної форми відновлення даного субстрату.

Ці дані спростовують існуючі до недавнього часу подання про втрату деякими органами і тканинами ссавців здатності до регенерації, про «погано» і «добре» регенеруючих тканинах людини, про те, що існує «закон зворотної залежності» між ступенем диференціювання тканин і здатністю їх до регенерації. В даний час встановлено, що в ході еволюції здатність до регенерації в деяких тканинах і органах не зникла, а прийняла форми

(клітинну або внутрішньоклітинну), відповідні їх структурному і функціональному своєрідності. Таким чином, всі тканини і органи мають здатність до регенерації, різні лише її форми в залежності від структурно-функціональної спеціалізації тканини або органу.

Морфогенез регенераторного процесу складається з двох фаз - проліферації і диференціювання. Особливо добре ці фази виражені при клітинній формі регенерації. У фазу проліферації розмножуються молоді, недиференційовані клітини. Ці клітини називають камбіальними (від лат. *cambium*- обмін, зміна), стовбуровими клітинами і клітинами-попередниками.

Для кожної тканини характерні свої камбіальні клітини, які відрізняються ступенем проліферативної активності та спеціалізації, проте одна стовбурова клітина може бути родоначальником кількох видів клітин (наприклад, стовбурова клітина кровотворної системи, лімфоїдної тканини, деякі клітинні представники сполучної тканини).

У фазу диференціювання молоді клітини дозрівають, відбувається їх структурно-функціональна спеціалізація. Та ж зміна гіперплазії ультраструктур їх диференціюванням (дозріванням) лежить в основі механізму внутрішньоклітинної регенерації.

Регуляція регенераторного процесу. Серед регуляторних механізмів регенерації розрізняють гуморальні, імунологічні, нервові, функціональні.

Гуморальні механізми реалізуються як в клітинах пошкоджених органів і тканин (внутрішньотканинний і внутрішньоклітинні регулятори), так і за їх межами (гормони, поетіного, медіатори, фактори росту та ін.). До гуморальних регуляторів відносять кейлони (від грец. *chalaipo*- послаблювати) - речовини, здатні пригнічувати поділ клітин і синтез ДНК; вони мають тканинної специфічності. Імунологічні механізми регуляції пов'язані з «регенераційної інформацією», яку переносять лімфоцитами. У зв'язку з цим слід зауважити, що механізми імунологічного гомеостазу визначають і структурний гомеостаз. Нервові механізми регенераторних процесів пов'язані, насамперед, з трофічної функцією нервової системи, а функціональні механізми - з функціональним «запитом» органу, тканини, який розглядається як стимул до регенерації.

Розвиток регенераторного процесу багато в чому залежить від ряду загальних і місцевих умов, або факторів. До загальних слід віднести вік, конституцію, характер харчування, стан обміну і кровотворення, до місцевих - стан іннервації, крово- і лімфообігу тканини, проліферативну активність її клітин, характер патологічного процесу.

Класифікація. Розрізняють три види регенерації: фізіологічну, репаративну і патологічну.

Фізіологічна регенерація відбувається протягом усього життя і характеризується постійним оновленням клітин, волокнистих структур, основної речовини сполучної тканини. Немає таких структур, що не піддавалася б фізіологічній регенерації. Там, де домінує клітинна форма регенерації, має місце оновлення клітин. Так відбувається постійна зміна по

кровного епітелію шкіри і слизових оболонок, секреторного епітелію екзокринних залоз, клітин, вистилають серозні і синовіальні оболонки, клітинних елементів сполучної тканини, еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів крові і т. д. У тканинах і органах, де клітинна

форма регенерації втрачена, наприклад, в серце, головному мозку, відбувається оновлення внутрішньоклітинних структур. Поряд з оновленням клітин і субклітинних структур постійно відбувається біохімічна регенерація, т. е. оновлення молекулярного складу всіх компонентів тіла.

Репаративна або відновна регенерація спостерігається при різних патологічних процесах, що ведуть до пошкодження клітин і тканин. Механізми репаративної і фізіологічної регенерації єдині, репаративна регенерація - це посилена фізіологічна регенерація. Однак у зв'язку з тим, що репаративна регенерація збуджується патологічними процесами, вона має якісні морфологічні відмінності від фізіологічної. Репаративна регенерація може бути повною і неповною.

повна регенерація, або реституція, характеризується відшкодуванням дефекту тканиною, яка ідентична мертвій. Вона розвивається переважно в тканинах, де переважає клітинна регенерація. так, в сполучній тканині, кістках, шкірі і слизових оболонках навіть відносно великі дефекти органу можуть шляхом ділення клітин замінитися тканиною, ідентичною загиблої. При неповній регенерації, або субституції, дефект замінюється сполучною тканиною, рубцем. Субституція характерна для органів і тканин, в яких переважає внутрішньоклітинна форма регенерації, або вона поєднується з клітинною регенерацією. Оскільки при регенерації відбувається відновлення структури, здатної до виконання спеціалізованої функції, сенс неповної регенерації не в заміщенні дефекту рубцем, а в компенсаторною гіперплазії елементів залишилася спеціалізованої тканини, маса якої збільшується, т. е. відбувається гіпертрофія тканини.

При неповній регенерації, т. е. загосні тканини рубцем, виникає гіпертрофія як вираз регенераторного процесу, тому її називають регенераційною, в ній - біологічний сенс репаративної регенерації. Регенераторна гіпертрофія може здійснюватися двома шляхами - за допомогою гіперплазії клітин або гіперплазії і гіпертрофії клітинних ультраструктур, т. е. гіпертрофії клітин.

Відновлення початкової маси органу та його функції за рахунок переважно гіперплазії клітин відбувається при регенераційної гіпертрофії печінки, нирок, підшлункової залози, наднирників, легких, селезінки та ін. Регенераційна гіпертрофія за рахунок гіперплазії клітинних ультраструктур характерна для міокарда, головного мозку, т. е. тих органів, де переважає внутрішньоклітинна форма регенерації. У міокарді, наприклад, по периферії рубця, замести інфаркт, розміри м'язових волокон значно збільшуються, т. е. вони гіпертрофуються в зв'язку з гіперплазією їх субклітинних елементів. Обидва шляхи регенераційної гіпертрофії не виключають один одного, а, навпаки, нерідко поєднуються. так, при регенераційної гіпертрофії печінки відбувається не тільки збільшення числа клітин в збереженої після пошкодження частини органу, але і гіпертрофія їх, обумовлена гіперплазією ультраструктур. Не можна виключити того, що в м'язі серця регенераційні гіпертрофія може протікати не тільки у вигляді гіпертрофії волокон, але і шляхом збільшення числа складових їх м'язових клітин;

Відновлювальний період зазвичай не обмежується тільки тим, що в пошкодженому органі розгортається репаративна регенерація. Якщо вплив патогенного чинника припиняється до загибелі клітини, відбувається поступове відновлення пошкоджених органел. отже,

прояви репаративної реакції повинні бути розширені за рахунок включення відновлювальних внутрішньоклітинних процесів в дистрофічно змінених органах. Загальноприйнята думка про регенерації тільки як про завершальний етап патологічного процесу мало виправдано. Репаративна регенерація не місцева, а загальна реакція організму, охоплює різні органи, але реалізується в повній мірі лише в тому чи іншому з них.

Про патологічної регенерації говорять в тих випадках, коли в результаті тих чи інших причин є збочення регенераторного процесу, порушення зміни фаз проліферації і диференціювання. Патологічна регенерація проявляється в надмірному або недостатньому утворенні регенерує тканини (гіпер- або гіпорегенерація), а також в перетворенні в ході регенерації одного виду тканини в інший. Прикладами можуть служити гіперпродукція сполучної тканини з утворенням келоїду, надлишкова регенерація периферичних нервів і надмірне утворення кісткової мозолі при зростанні перелому, в'яле загоєння ран і метаплазія епітелію в осередку хронічного запалення. Патологічна регенерація зазвичай розвивається при порушеннях загальних і місцевих умов регенерації (порушення іннервації, білкове і вітамінне голодування, хронічне запалення і т. д.).

Актуальність дослідження. Проблема регенерації тканин є одним з ключових питань біології. Цей процес забезпечує тканинної гомеостаз в фізіологічних умовах і відновлення втрачених структур, порушених функцій при пошкодженні. Надзвичайно важлива ця проблема і для медицини, оскільки більшість захворювань в тій чи іншій мірі пов'язані з пошкодженням органів, а ефективність проведеної терапії визначається перебігом репаративних процесів. Разом з тим багато механізмів регенераторного процесу і особливо його регуляція залишаються недостатньо вивченими.

Дослідники вже давно звернули увагу на здатність імунної системи впливати на репаративні процеси. Однак спочатку цей ефект пов'язували з шкідливою дією гуморальних антитіл на старіючі і змінені клітини. Це послужило основою використання цитотоксичних сироваток в експерименті і клініці для цілеспрямованого впливу на регенерацію органів і тканин [128].

Якісно новий розвиток теорія імунологічної регуляції відновлювальних процесів отримує в 60е роки, коли було доведено, що поряд з цензорною функцією імунна система володіє і морфогенетичної [10,11,165]. В останні роки цей напрямок набуває все більшого визнання і поширення [13,45,51,140,141,153,188]. Найбільш детально вивчена морфогенетична функція лімфоцитів. відомо, що вже інтактні клітини мають морфогенетичної активністю. так, у тварин з пригніченою опроміненням фізіологічної регенерацією введені ззовні лімфоцити інтактних тварин надають нормалізує цей процес дію.

Однак ефект виражений більше у лімфоцитів тварин з пошкодженням якого-або органу. Малі лімфоцити оперованих тварин в умовах адаптивного перенесення спонукають нелімфоїдних клітини неоперованих реципієнта до поділу, причому переважно в тому органі, який пошкоджений у оперованого донора. Дослідження цього явища, названого феноменом передачі «регенераційної інформації», було розпочато роботами А.Г. Бабасвої [10,11].

В активує регенерацію ефект імунної системи істотна роль відводиться Т-супрессорам. На думку А.Г. Бабасвої (1985) при видаленні тканини органу (будь-який варіант оперативно-

го втручання) має місце зниження функції або числа Т-супресорів, на тлі якого відбувається стимуляція інших популяцій лімфоцитів, розмноження лімфоїдних клітин в селезінці і лімфатичних вузлах, яке забезпечує посилення проліферативних процесів не тільки клітин лімфоїдного ряду, але і інших тканинних систем. Наявні дані вказують на те, що реалізація морфогенетичної функції лімфоцитами відбувається аналогічно реалізації їх імунологічної активності за рахунок клітинних контактів [7,24,25] і продукції лімфокінів [104].

Є окремі вказівки, що в регуляції регенераторного процесу беруть участь не тільки лімфоцити, але і інші елементи імунної системи. На моделі часткової гепатектомії вдалося показати, що вже в пререплікативному періоді регенерації печінки відбувається різке підвищення активності лізосомних гідролаз у фракції купферовських макрофагів. При стимуляції клітин Купфера хід регенерації гепатоцитів прискорюється, а при гальмуванні їх поглинальної здатності до часткової резекції печінки або в перші години після неї сповільнюється. передбачається, що незабаром після часткової гепатектомії купферовские клітини починають виділяти в мікросередовище чинники, стимулюючи проліферацію гепатоцитів [88].

На участь нейтрофілів в регуляції регенераторного процесу вказують І.І. Долгушин і Про.В. Бухарін [51], які на моделі адоптивного перенесення показали, що перитонеальні нейтрофіли інтактних мишей F₁ (СВА * С57BL) при трансплантації сингенним тваринам зі стандартною опіковою травмою (25-30% поверхні тіла) помітно прискорює епітелізацію рани. Цей стимулюючий ефект автори пов'язують з секретується нейтрофилами низькомолекулярними пептидами.

Таким чином, в даний час показано, що різні елементи імунної системи беруть участь в регуляції регенераторного процесу. Незважаючи на всі вище наведені дані, доведеним є лише існування даного феномена, а багато проблем морфогенетичної функції імунної системи, ще далекі від свого вирішення. Це стосується, насамперед, ролі функціонального стану імунної системи в регуляції регенерації. Вимагають своєї розшифровки механізми, регулюють морфогенетичну функцію імунокомпетентних клітин. Зовсім не вивчена проблема участі антигенпрезентуючих клітин в морфогенетичної функції.

У різних органах і тканинах є свої особливості протікання регенераторного процесу. Виділяють повільно і інтенсивно оновлюються; тканини, в яких виражені клітинні і внутрішньоклітинні механізми, або переважає один з них. На сьогоднішній день залишається дослідженим питання про зв'язок типу регенерації тканини з морфогенетичної функцією імунної системи.

Залишається зовсім невирішеним питання про взаємовідносини морфогенетичної і захисної функціями імунної системи, що особливо важливо для клінічної медицини. Невідомо чому і як лімфоцити набувають властивостей стимулювати регенерацію саме в пошкодженому органі, коли практично відсутні зміни антигенних властивостей, але реакція лімфоїдних клітин не тільки не запобігає, а навпаки, стає більш вираженою [11].

Розшифровка механізмів морфогенетичної функції імунної системи створює теоретичну основу для розробки цілеспрямованого на неї впливу. У цьому напрямку є лише поодинокі дослідження. Зокрема, Черешнева М.В. і співавтори показали, що включення в стан-

дартну схему терапії синтетичного імуномодулятора поліоксидонію призводить до більш впорядкованого компактного безсудинного будовою рубцевої тканини ока при незначній вираженості реактивних змін, т.е. оптимізує регенераторні процеси [141]. Ефективні імунокоректори і для стимуляції регенерації кістки [96]. Однак всі відомі на сьогоднішній день імунокоректори вивчені з точки зору їх впливу на показники імунного статусу. даних, що стосуються впливу їх на морфогенетичну функцію, нами не знайдено. В той же час, використання цих препаратів може допомогти вирішити ряд з поставлених вище питань, дозволить відібрати найбільш ефективні в терапевтичному плані препарати і запропонувати принципово нові шляхи для стимуляції відновних процесів.

Все вищевикладене свідчить про те, що визначення механізмів імунної регуляції регенерації тканин є актуальною науковою проблемою і вимагає цілеспрямованих спеціальних досліджень.

Мета дослідження: вивчити роль функціонального стану імунної системи та її окремих ланок в регуляції регенерації тканин з різною відновлювальною здатністю.

Теоретична значимість роботи. Результати дослідження пояснюють механізми впливу клітин імунної системи: лімфоцитів і макрофагів на процеси відновлення пошкоджених органів і тканин і розширюють сучасні уявлення про їх участь в регуляції регенерації. Отримані дані доводять, що для прояву морфогенетичної функції імунної системи важливим є її функціональний стан в цілому, Т-клітинного і макрофагального ланок. Виявлено відмінності в імунологічній регуляції внутрішньоклітинної та клітинної регенерації. Проведене дослідження створює теоретичну основу для розробки нових методів впливу на регенерацію шляхом впливу на імунну систему.

Практична значимість роботи. Розроблено модель для вивчення імунологічної регуляції регенерації за допомогою імунокоректорів. Експериментально обґрунтована можливість застосування поліоксидонію, тималина, тамеріта в клінічній практиці для прискорення відновлювальних процесів в пошкоджених органах і тканинах.

положення, виносяться на захист.

1. Стан імунної системи в цілому і її Т-клітинного і макрофагального ланок має суттєвий вплив на репаративні регенерацію тканин незалежно від їх типу і темпу фізіологічної регенерації.
2. Між механізмами імунного захисту і морфогенетичної функцією лімфоїдних клітин існують реципрокні взаємини.
3. Активація лімфоцитами клітинних механізмів регенерації залежить від макрофагів, а внутрішньоклітинна є макрофагnezавісімою.
4. Імунна система бере участь не тільки в індукції проліферації пошкодженої тканини, як це вважалося раніше, але бере участь і в регуляції наступних етапів регенерації.
5. Імунокоректори є ефективним засобом модуляції відновних процесів пошкоджених тканин.

ВИСНОВОК

В організмі за здатністю до самовідновлення в фізіологічних умовах можна виділити два типи тканин: повільно оновлюються (печінку, нирки), у яких регенераторний потенціал невисокий, і інтенсивно оновлюються (кровотворна тканину, шкіра, слизові). Відмінності в Регенераторна потенціал тканин ще більш виражені при репаративної регенерації. Зокрема, при відновленні печінки після її пошкодження виділяється 2 фази: деструктивно-реактивна і проліферативна, які запускаються відразу після екстремального впливу. Для кровотворної тканини, як постійно оновлюється, чітко виділити наявність певних фаз не представляється можливим. Для неї характерна інтенсифікація процесів, йдуть і в звичайних фізіологічних умовах.

Ще однією особливістю є відмінності в переважній типі відновних процесів. В регенерації повільно-оновлюються в фізіологічних умовах тканин при пошкодженні досить чітко виражені клітинні і внутрішньоклітинні механізми, в той час як у інтенсивно-оновлюються переважають процеси утворення нових клітин. правда, і в кістковому мозку мають місце обидва типи регенерації, проте внутрішньоклітинний характерний переважно для мегакариоцитарного паростка, що становить менше 1%.

В даний час вже доведено, що в регуляції репаративної регенерації важливу роль відіграє імунна система. Широке поширення отримала гіпотеза, що при пошкодженні органів і тканин лімфоцити набувають морфогенетичного функцію і стимулюють репаративні процеси в ушкодженному органі. Зокрема, описана міграція лімфоцитів, попередня активації регенерації, в печінку [23], в кістковий мозок [102] та інші органи [22,31]. Дане явище пов'язують в основному з активністю Т-лімфоцитів [11]. Наявні дані вказують на те, що реалізація морфогенетичної функції лімфоцитами відбувається аналогічно реалізації їх імунологічної активності за рахунок клітинних контактів [7,24,25] і продукції лімфокінів [104]. Однак механізм дії морфогенетически активних лімфоцитів до кінця не розшифрований.

Залишається недослідженим питання про вплив функціонального стану імунної системи та особливостей регенераторних процесів різних тканин на прояв морфогенетических властивостей лімфоцитів. З метою з'ясування даного питання були проведені експерименти з використанням іммунокоректора - поліоксидонію на 2х типах тканин: печінку і кров.

Отримані дані свідчать, що незалежно від виду пошкодженої тканини стимуляція імунної системи потенціює відновлювальні процеси в ній. Цей ефект найбільш виражений по відношенню до того типу регенерації, який переважає в даній тканини. так, після резекції печінки посилюється переважно внутрішньоклітинний тип, про що свідчить різке збільшення кількості двоядерних клітин, в той час як в кістковому мозку активується головним чином клітинний тип регенерації - наголошується більш виражені гіперплазія еритроїдного і гранулоцитарного паростків і більш ранній ретикулоцитоз.

Спостережувану активацію регенераторних процесів можна пояснити як впливом лімфоїдних клітин на пошкоджену тканину, так і безпосереднім впливом препарату. Для виключення останнього була використана модель адоптивного перенесення.

Було виявлено, що лімфоцити тварин донорів, лікувалися поліоксидонієм, набувають здатність більшою мірою активувати процеси внутрішньоклітинної регенерації печінки у реципієнтів, про що свідчить збільшення розмірів ядер (спленоцитах) і числа двоядерних

клітин (спленоцитах і тімоцитах). У разі ж крововтрати лімфоїдні клітини вже на ранній термін (4 години) здатні активувати еритропоез у реципієнтів, про що свідчить розвиток ретикулоцитоза і гіперплазія еритроїдного паростка, на відміну від контрольних лімфоїдних клітин.

Таким чином, функціональний стан імунної системи в значній мірі впливає на придбання її клітинами (спленоцитах і тімоцитах) морфогенетических властивостей.

Встановивши зв'язок між підвищенням активності імунної системи і її морфогенетичної функцією, була зроблена спроба оцінити значення функціонального стану окремих ланок імунної системи: Т-лімфоцитів і макрофагів в цьому процесі.

Для дослідження ролі окремих ланок нами були використані 2 іммунокоректора: тималін, як активатор переважно Т-ланки, і Тамер - моноцитарно-макрофагального. Активація Т-ланки імунної системи при пошкодженні печінки призводить до стимуляції у донорів внутрішньоклітинних механізмів репарації органу, що проявляється спочатку в збільшенні, а потім різке зниження кількості двоядерних клітин, в підвищенні ядерно-цитоплазматического індексу, в той час як в кістковому мозку при крововтраті має місце ослаблення реакції еритроїдного паростка на даний вплив.

лімфоцити, отримані від тварин з активованим Т-ланкою, набувають здатність стимулювати внутрішньоклітинні процеси регенерації в печінці реципієнтів, збільшуючи спочатку кількість двоядерних клітин, а потім викликаючи їх розподіл шляхом бімітозов. Спленоцитах і тімоцитах анемізованих тварин на обидва терміни під впливом тималіну не викликають змін в еритропоезі реципієнтів. можливо, що активація тималін функції імунного захисту Т-лімфоцитів призводить до зменшення їх здатності стимулювати клітинну регенерацію при збереженні ефекту на внутрішньоклітинної, що дає підставу припустити, що між функцією імунного захисту і морфогенетичної є реципрокні взаємини.

За допомогою тамеріта була зроблена спроба оцінити участь в регуляції регенераторного процесу не тільки лімфоцитів, але і макрофагів. так, виявилось, що активація макрофагів змінює перебіг відновного процесу в печінці після часткової гепатектомії, прискорюючи процеси клітинної регенерації, про що свідчить збільшення кількості мітозів. В даному випадку не можна виключити і прямий вплив купферовских клітин на гепатоцити.

При крововтраті активація макрофагів не змінює реакцію крові на даний вплив.

Лімфоїдні клітини резектованих тварин з активованим макрофагальним ланкою стимулюють переважно клітинні механізми регенерації печінки, що виражається в підвищенні митотического індексу (спленоцитах) або в тенденції до неї (тімоцитах). Причому дані зміни викликають тільки клітини, отримані в проліферативну фазу, т.е. через 17 годин. При адоптивна перенесення лімфоїдних клітин від анемізованих тварин з активованим макрофагальним ланкою відзначається значне збільшення еритропоезу у реципієнтів, особливо при трансплантації клітин, отриманих через 17 годин. причому, останні здатні активувати і гранулоцитопоез. Всі ці факти вказують на те, що макрофаги без сумніву є необхідним компонентом в регуляції регенерації, але їм потрібен певний час для передачі регенераторного сигналу Т-лімфоцитів.

При всіх зазначених змінах на ранні терміни після впливу має місце лимфоцитарна інфільтрація пошкоджених тканин, що свідчить про важливість імунної системи для індукції регенерації. Більш того, викладені вище факти свідчать, що лімфоцити виступають не тільки в якості індуктора, запускає регенерацію, але і регулюють цей процес, т.до. після їх трансплантації у реципієнтів відзначаються зміни, збігаються зі стадіями регенераторного процесу, в які лімфоїдні клітини були отримані. Крім цього, можна стверджувати, що це універсальна властивість лімфоцитів, т.до. проявляється воно в незалежності від типу регенерації тканини.

Таким чином, імунна система бере участь в регуляції відновлення тканин в незалежності від їх типу і швидкості регенерації, при цьому важливу роль в прояві морфогенетичної функції поряд з лімфоцитами грають і макрофаги, а також їх взаємодії один з одним.

КЛІТИННА РЕГЕНЕРАЦІЯ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННА РЕГЕНЕРАЦІЯ

На підставі отриманих даних можна запропонувати гіпотезу про існування 2х механізмів, за допомогою яких лімфоцити беруть участь в передачі регенераторного сигналу: макрофагзавісимої, відповідальної за клітинну регенерацію, і макрофагnezавісимої, відповідальної за внутрішньоклітинну. Печінка відноситься до тканин з 2мя типами регенерації: при активації Т-ланки імунної системи має місце стимуляція переважно внутрішньоклітинних механізмів, а при активації макрофагів - клітинних. Кровотворна тканина відноситься до групи тканин з клітинним типом регенерації, тому активація Т-лімфоцитів не змінює стимулюючий ефект лімфоїдних клітин, а активація макрофагів, навпаки, істотно змінює не тільки еритропоезстимулюючий, але і гемопоезстимулюючий ефект.

Таким чином, на двох різних типах тканин вдалося продемонструвати, що активація Т-лімфоцитів стимулює переважно внутрішньоклітинний тип регенерації, а макрофагів - клітинний. Крім цього, в регуляції відновлення тканин з клітинним типом регенерації має місце тільки один макрофагзавісимої механізм передачі морфогенетичного сигналу лімфоцитами, в той час як для тканин з 2мя типами (клітинної та внутрішньоклітинної) регенерації важливі 2 механізми: макрофагзавісимої і макрофагnezавісимої.

11. Які патологічні процеси можуть приводити до розвитку вторинних імунодефіцитних станів?

- 1) дистрофії
- 2) авітамінози
- 3) нефротичний синдром
- 4) ексудативна ентеропатія
- 5) atopічний дерматит

12. До яких інфекцій більш чутливі хворі імунодефіцитом з переважною недостатністю антитіл:

- 1) знижена стійкість до токсоплазмової інфекції
- 2) знижена стійкість до стафілококів і пневмококів
- 3) знижена стійкість до стрептококів і інфлюенца
- 4) знижена стійкість до синьогнійної палички
- 5) знижена стійкість до рікетсій

13. Які з перерахованих захворювань характерні для імунодефіциту з переважною недостатністю антитіл:

- 1) можливі аутоімунні синдроми
- 2) рецидивні захворювання ЛОР органів
- 3) схильність до вірусних захворювань
- 4) рецидивні захворювання органів дихання

14. Які клінічні прояви характерні для імунодефіциту з пре-майнової недостатністю антитіл:

- 1) частіше хворіють дівчатка
- 2) гіпоплазія тимуса
- 3) гнійничкові ураження шкіри
- 4) схильність до гіпертермічних реакцій
- 5) панцитопенія

15. Які з перерахованих клінічних проявів більш характерні для хвороби Брутона:

- 1) хворіють хлопчики
- 2) хворіють дівчинки
- 3) гіпоплазія лімфатичних вузлів і мигдалин
- 4) гіпоплазія тимуса
- 5) Вітіліго

16. Які з перерахованих захворювань характерні для хвороби Брутона:

- 1) схильність до вірусного гепатиту
- 2) схильність до грибкових захворювань
- 3) часто розвивається вовчаковий синдром
- 4) часті лімфоми і лейкози
- 5) високий ризик захворювання на туберкульоз

17. Які з перерахованих лабораторних проявів більш характерні для хвороби Брутона:

- 1) підвищений рівень плазматичних клітин
- 2) підвищений рівень Ig E і Ig M
- 3) знижений вміст Ig всіх класів
- 4) знижений рівень Т-хелперів 1-го типу
- 5) практично відсутні В-лімфоцити

18. Які з перерахованих лабораторних проявів більш характерні для синдрому «виборчого дефіциту Ig A»:

- 1) підвищений рівень Ig E і Ig M
- 2) знижений рівень В-лімфоцитів
- 3) знижений рівень плазматичних клітин
- 4) знижений рівень Т-хелперів 2-го типу
- 5) істотно знижений рівень Ig A

19. Що з перерахованого характерно для синдрому «виборчого дефіциту Ig A»:

- 1) схильність до інфекційних уражень оболонок мозку
- 2) схильність до рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних пу-тей
- 3) схильність до бронхіальної обструкції
- 4) схильність до інфекційних проносів
- 5) схильність до інфекційних захворювань сечостатевої системи

20. Які з перерахованих проявів більш характерні для важких комбінованих імунодефіцитів:

- 1) схильність до гострого важкого перебігу умовно-патогенних інфекцій
- 2) схильність до хронічного прогресуючого перебігу умовно-патогенних інфекцій
- 3) схильність до гіпертермічних реакцій
- 4) схильність до онкопатології
- 5) схильність до ожиріння

Відповіді:

11 - 1, 2, 3, 4

12 - 2, 3, 4

13 - 1, 2, 4

14 - 3, 4

15 - 1, 3

16 - 1, 3, 4

17 - 3, 5

18 - 1, 2, 5

19 - 2, 3, 4, 5

20 - 1, 2, 4

Тема №3: Первинний імунодефіцит, набутий імунодефіцит.

Первинний імунодефіцит.

Первинний імунодефіцит - вроджені порушення системи імунітету, пов'язані з генетичними дефектами одного або декількох компонентів системи імунітету, а саме клітинного і гуморального імунітету, фагоцитозу, системи комплементу. До первинних імунодефіцитних станів (ІДС) відносять лише випадки стійкого порушення кінцевої зффекторной функції пошкодженого ланки, характеризуються стабільністю і відтвореними лабораторними характеристиками.

Клінічна картина первинних імунодефіцитних станів характеризується повторними і хронічними інфекційними захворюваннями, при деяких формах підвищена частота алергії, аутоімунних захворювань і розвитку деяких злоякісних пухлин. Іноді первинний імунодефіцит довгий час може протікати безсимптомно.

Первинний імунодефіцит найбільш часто виявляється у дітей, як правило вже в ранньому дитячому віці Деякі форми первинного імунодефіциту (наприклад, селективна недостатність IgA) у значної частини пацієнтів добре компенсовані, тому вони можуть вперше виявлятися у дорослих як на тлі клінічних проявів, так і у вигляді випадкової знахідки. На жаль, первинний імунодефіцит надзвичайно небезпечний, погано піддається терапії, в зв'язку з чим значна, а за деякими нозологіями переважна частина таких пацієнтів не доживають до дорослого стану і залишається відомою переважно педіатрам (важка комбінована імунна недостатність, атаксія-телеангіектазія, синдром Віскотта Олдріча, гіпер-IgE синдром і т.д.). Проте, успіхи, досягнуті в лікуванні, і в ряді випадків інші

індивідуальні фактори, призводять до того, що все більша кількість пацієнтів навіть з важкими формами первинного імунодефіциту доживають до дорослого стані.

В даний час розшифровані більш 140 точних молекулярно-генетичних дефектів, призводять до стійких імунним дисфункціям. Картіровані дефектні гени, встановлені пов'язані з ними аномальні продукти і уражені клітини різних форм первинного імунодефіциту.

У зв'язку з обмеженою доступністю молекулярно-генетичної діагностики первинного імунодефіциту, в повсякденній клінічній практиці переважає фенотипический підхід, заснований на зовнішніх імунологічних та клінічних параметрах різних форм ІДС.

Фенотипическая класифікація первинного імунодефіциту:

- синдроми недостатності антитіл (гуморальний первинний імунодефіцит):
- переважно клітинні (лімфоїдні) дефекти імунітету;
- синдроми важкої комбінованої імунної недостатності (ТКИН),
- дефекти фагоцитозу;
- дефіцит комплементу;
- первинний імунодефіцит (ПІДС), асоційований з іншими головними дефектами (інші чітко окреслені ПІДС).

Генетичні дефекти імунної системи зустрічаються нечасто, по найбільш поширеним оцінками приблизно 1 на 10 000 народжень. При цьому поширеність різних форм ПІДС неоднакова. Уявлення про частоту різних форм ПІДС можна отримати, знайомлячись з численними реєстрами первинних імунодефіцитів, ведуться в різних країнах і навіть регіонах. Найбільш часто зустрічаються гуморальний первинний імунодефіцит, що пов'язано як з простотою діагностики, так і з кращою виживанням таких пацієнтів. навпаки, в групі тяжкою комбінованою імунної недостатності більшість пацієнтів гинуть в перші місяці життя, часто не отримуючи прижиттєвої діагностики. Первинний імунодефіцит з іншими головними дефектами нерідко має яскраві внеімунні клініко-лабораторні маркери, полегшують діагностику, комбінована імунна недостатність з атаксією-телеангіектазією, синдром Віскотта-Олдріча, хронічний шкірно-слизовий кандидоз.

Незважаючи на виражену неоднорідність як клінічних, так і імунологічних проявів, можна виділити загальні риси, характерні для всіх форм первинного імунодефіциту.

Первинний імунодефіцит має основну рису - неадекватна сприйнятливості до інфекцій, в той час як інші прояви імунної недостатності; підвищена частот алергії і аутоімунних проявів, а також схильність до неоплазією відносно невеликі і вкрай нерівномірні.

Алергічні ураження обов'язкові для синдрому Віскотта-Олдріча і гіпер-IgE-синдрому і прискорені при селективної недостатності (атопічний дерматит, бронхіальна астма) - зустрічаються у 40%, маючи звичайний характер перебігу. В середньому алергічні прояви зустрічаються у 17% хворих. Вельми значимо для розуміння природи алергічних реакцій

спостереження, що алергічні ураження при більшості найбільш важких форм первинної імунної недостатності (ІН) відсутні разом з втратою здатності продукувати ІgЕ і розвивати реакції гіперчутливості уповільненої типу псевдоалергические (параллергіческие) реакції (токсикодермія, екзантеми при лікарській і харчовій непереносимості) можливі при будь-яких формах ІН, в тому числі найглибших.

Аутоімунні ураження виявляють у 6% пацієнтів, що набагато частіше, ніж в нормальній дитячій популяції, однак частота їх досить нерівномірна. Ревматоїдний артрит, склеро-дермоподібна синдром, гемолітична анемія, аутоімунні ендокринопатії зустрічаються з підвищеною частотою при деяких первинних імунодефіцитах, таких як хронічний шкірно-слизовий кандидоз, загальна варіабельна імунна недостатність, селективна недостатність ІgА. Псевдоаутоімунні поразки (реактивні артрити, інфекційні цитопенії, вірусні гепатити) можуть спостерігатися при будь-якій формі первинного імунодефіциту.

Те ж саме стосується злоякісних захворювань, які зустрічаються з підвищеною частотою лише при деяких формах первинного імунодефіциту. Майже всі випадки злоякісних неоплазій припадають на атаксію-телеангіектазію, синдром Віскотта-Олдріча і загальну варіабельну імунну недостатність.

Інфекції, який супроводжують первинний імунодефіцит мають ряд відмінних рис. Для них характерно:

- хронічне або рецидивуючий перебіг, схильність до прогресування;
- політопна (множинні ураження різних органів і тканин);
- поліетіологічність (сприйнятливості до багатьох збудників одночасно);
- неповнота очищення організму від збудників або неповний ефект лікування (відсутність нормальної циклічності здоров'я-хвороба здоров'я).

Як розпізнати первинний імунодефіцит?

Первинний імунодефіцит має характерний набір клініко-анамнестичних ознак, дозволяють запідозрити ту чи іншу форму первинної імунної недостатності.

переважний Т-клітинний первинний імунодефіцит

- ранній початок, відставання у фізичному розвитку.
- Кандидоз порожнини рота.
- шкірні висипання, рідке волосся.
- зтяжна діарея.
- опортуністичні інфекції: *Pneumocystis carinii*, ЦМВ, інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барр (лімфопроліферативних синдром), Поствакцинальна системна БЦЖ-інфекція, виражений кандидоз.
- Реакції «трансплантат проти господаря» (GVHD).
- кісткові аномалії: дефіцит аденозин дезамінази, карликовість за рахунок коротких кінцівок.

- гепатоспленомегалія (синдром Омен)
 - злаякісні новоутворення
- переважний В-клітинний первинний імунодефіцит

- Початок захворювання після зникнення з циркуляції материнських антитіл
- Повторні респіраторні інфекційні захворювання: спричинені грампозитивними або грамнегативними бактеріями, мікоплазмой; середній отит, мастоидит, хронічний синусит, бронхопневмонія і дотиснути пневмонія, бронхопневмонія, легеневі інфільтрати, гранульоми (загальна варіабельна імунна недостатність); пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii* (Х-зчеплений гіпер-IgM-синдром).
- Поразки органів травної системи: синдроми мальабсорбції, захворювання, викликані *Giardia Cryptosporidia* (Х-зчеплений гіпер-IgM синдром), *Campylobacter*; холангіт (Х-зчеплений гіпер-IgM-синдром, спленомегалія (СТОДОЛА, Х-зчеплений гіпер-IgM-синдром); нодулярна лимфоїдна гіперплазія, илеїт, коліт (СТОДОЛА).
- кістково-м'язові ураження: артрити (бактеріальні, мікоплазменні, неінфекційні), дерматомиозит або фасцит, викликані ентеровірусами (Х-зчеплення агаммаглобулінемії).
- ураження ЦНС: монінгоенцефаліти, викликані ентеровірусами.
- інші ознаки: лимфоаденопатія, зачіпає абдомінальний, грудні лімфатичні вузли (СТОДОЛА); нейтропенія.

дефекти фагоцитозу

- Ранній початок захворювання
- захворювання, спричинені грампозитивними і грамнегативними бактеріями, каталазапожітельними організмами (хронічна гранулематозна хвороба;
- *Staphylococcus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*.
- поразки шкіри (себорейний дерматит, імпетиго) запалення пухкої клітковини без гною (дефект адгезії лейкоцитів).
- Пізніше відпадання пуповини (дефект адгезії лейкоцитів).
- Лімфатичні вузли (гнійний лимфаденит) (гіпер-IgE-сіндром)
- Захворювання дихальної системи: пневмонії, абсцеси, пневматоцеле (гіпер-IgE-синдром).
- Поразка ротової порожнини (періодонтит, виразки, абсцеси)
- захворювання шлунково-кишкового тракту: хвороба Крона, обструкція антрального відділу шлунка, абсцеси печінки.
- поразка кісток: остеомієліт.
- Захворювання сечовивідних шляхів: обструкція сечового міхура.

дефекти комплементу

- Початок захворювання в будь-якому віці.
- Підвищена сприйнятливість до інфекцій, пов'язана з недоліком C1q, C1r / C1s, C4, C2, C3 (стрептококові, нейссеріальні інфекційні захворювання); C5, C9 (нейссеріальні

- інфекційні захворювання), фактор А D (повторні інфекційні захворювання); фактора В, фактор А I, пропердина (нейссеріальні інфекційні захворювання).
- ревматоїдні порушення (найбільш часто при дефіциті ранніх компонентів).
- Системна червона вовчанка, дискоїдний вовчак, дерматомиозит, склеродермія, васкуліти, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, пов'язані з неодолюваністю: С1q, С1r / С1s, 34, 32; 36 і С7 (рідко) (системна червона вовчанка); 33, фактор А F (гломерулонефрит).
- Дефіцит інгібітору С1естерази (ангіоедема, системна червона вовчанка).
-

Лабораторні дослідження

Лабораторна діагностика первинного імунодефіциту вимагає одночасного застосування як широкі поширених методик оцінки імунітету, так і складних дорогих досліджень, доступних, як правило, лише спеціалізованим медичним науковим центрам.

На початку 80х років минулого століття Л.В. Ковальчук та А.Н. Череев виділили скринінг-тести оцінки імунної системи і запропонували називати їх тестами 1 рівня. До них відносяться:

- клінічний аналіз крові:
- дослідження сироваткової концентрації імуноглобулінів М, G, A; тест на ВІЛ-інфекцію (доданий пізніше в зв'язку з розвитком пандемії ВІЛ-інфекції).

Важко переоцінити роль визначення сироваткової концентрації IgM, IgG, IgA (загального) в діагностиці такого стану, як первинний імунодефіцит. На частку цих досліджень доводиться до 70% випадків, коли вони опинилися провідними для встановлення діагнозу. У той же час відносно невелика інформативність визначення підкласів IgG. Повне випадання окремих підкласів практично не зустрічається, але відносне зниження їх частки знаходили при самих різних клінічних станах, в тому числі далеких від симптомокомплексу імунодефіцитних станів. Поглиблена оцінка В-клітинного імунітету може зажадати визначення антитільної відповіді на вакцинацію (дифтерійно-правцеву або пневмококової вакцину), визначенні синтезу IgG in vitro в культурі периферичних лімфоцитів при стимуляції митогенами і присутності aHTI-CD40 і лимфокинов, дослідження проліферативної відповіді В-клітин in vitro на анти-CD40 і інтерлейкін-4.

Використовувана нині розширена програма оцінки імунітету включає в себе цитофлюорометричне визначення CD-антигенів лімфоцитів периферичної крові у хворих на первинний імунодефіцит:

- Т-клітин (CD3)
- Т-хелперів (CD4)
- Т-кілерів (CD8)
- NK-кліті (CD16 / CD56)
- В-лімфоцитів (CD19,20);
- Т-клітин пам'яті (CD45RПро).

Первинний імунodefіцит лікується на тлі використання методів ізоляції (роз'єднання) пацієнтів з джерелами інфікування. Необхідна ступінь роз'єднання варіює від абактеріального (гнотобіологіческого) блоку до палати загального режиму в залежності від форми первинного імунodefіциту. У період компенсації імунного дефекту і поза загостренням інфекційних проявів при більшості форм первинного імунodefіциту строгих обмежувальних заходів не потрібно: діти повинні ходити в школу і брати участь в іграх з однолітками, в тому числі спортивних. В той же час, дуже важливо виховати їх некурящими і не піддавати їх пасивному курінню, тим паче, вживання наркотиків. Надзвичайно важливі туалет шкіри і слизових оболонок, широке застосування фізичних методів придушення інфекції.

Пацієнтів на первинний імунodefіцит з усіма формами важкої тотальної недостатності антитіл і глибоким клітинним імунodefіцитом не можна прищеплювати живими вакцинами проти поліомієліту, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, туберкульозу з-за ризику розвитку вакцинальних інфекцій. паралітичний поліомієліт, хронічний енцефаліт, тривале виділення поліовірусу багаторазово описані при випадковому призначення живих вакцин таким пацієнтам. У домашньому оточенні таких хворих також необхідно користуватися тільки інактивованої поліовакциною. Спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми показали, що при рівні CD4 клітин вище 200 в мкл застосування живих вакцин безпечно. Проте, діти, хворі на первинний імунodefіцит не здатні до антитільної відповіді, тому спроби вакцинувати їх неефективні. Застосування живих вакцин безпечно при селективному дефіциті IgA, шкірно-слизистом кандидоз у пацієнтів на первинний імунodefіцит з збереженим клітинним імунітетом на інші антигени, при дефектах фагоцитозу (крім вакцини БЦЖ) і комплементу. Пацієнтам з достатні антитільним відповіддю (наприклад, при недостатності підкласів IgG, атаксії-телеангіектазії) можна призначати інактивовані вакцини.

Загальні принципи протимікробної терапії хворих на первинний імунodefіцит такі: раннє призначень антибіотиків широкого спектру дії або комбінованих сульфаніламідів при загрози інфекції; рання зміна препарату при його неефективності, але тривалий (до 3-4х тижнів і більше) застосування при позитивному ефекті конкретного препарату; широке парентеральне, внутрішньовенне і внутріочагове введення ліків; одночасне призначення протигрибкових і, за показаннями, антимікобактеріальних, противірусних і антипротозойних середовищем Тривалість протимікробної терапії хворих на первинний імунodefіцит в залежності від клінічних проявів і переносимості лікування може бути багаторічною, довічної; періодичної протирецидивної або епізодичній. Противірусна терапія з успіхом використовується при багатьох імунodefіцитах. При грипі застосовують амантадин, ремантадин або інгібітори нейрамінідази, занамівір і озельтамівір. При серйозних епізодах захворювань Herpes simplex, вітряної віспи, оперізуючого лишая призначають ацикловір, при парагрипу та респіраторно-синцитіальної інфекції - рибавирин. Для лікування серйозного епізоду інфекції контагіозний моллюск може бути використано місцеве призначення цидофовира.

Профілактичне призначення антибіотиків рекомендується і перед стоматологічними та оперативними втручаннями. Тривале профілактичне призначення антибіотиків використовується при імунodefіцитних синдромах з бурхливим розвитком інфекційних ускладнень при дефіциті комплементу, у спленектомірованих пацієнтів з синдромом Віскотта-Олдріча, важких фагоцитарних дефектах, а також у хворих з недостатністю антитіл до розвиваючих інфекції, незважаючи на замісну терапію імуноглобуліном. Найбільш часто призначають амоксицилін або діклоксацілін по 0,5 1,0 г і добу: інша досить ефективна схема заснована на прийомі азитроміцину в добовій дозі 5 мг/кг, але не більше 250 мг, дається в один прийом, три перших послідовних дня кожні 2 тижнів. При серйозних первинних або вторинних Т-клітинних імунodefіцитах рекомендується профілактика пневмоцистної пневмонії (збудник *Pneumocystis carinii* або *jiravecі*), якщо рівень CD4 лімфоцитів падає нижче 200 кл/мкл у дітей старше 5 років, менш 500 кл/мкл від 2х до 5ти років, менш 750 кл/мкл від 1 року до 2х років і менше 1500 кл/мкл для дітей до 1 року. Профілактику проводять тріметопрімсультфометаксозолом з розрахунку 160 мг/м² площі тіла по тріметоприму або 750 мг/м² по сульфометаксозолу і добу. Добову дозу ділять на 2 прийому і дають перші три дні кожного тижня.

Корекція імунної недостатності (иммунокорекція) може бути досягнута тільки застосуванням спеціальних методів лікування. Методи іммунокорекції і можна умовно розбити на 3 групи:

1. иммунореконструкции - тобто відтворення імунітету, як правило, трансплантацією живих поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин
2. замісна терапія - заповнення відсутніх факторів імунітету.
3. Імуномодулююча терапія - вплив на порушений імунний статус організму через регуляторні механізми за допомогою імуномодуляторів препаратів, здатних стимулювати або пригнічувати імунітет і в цілому або його окремі ланки.

Методи иммунореконструкции засновані, головним чином, на трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин, отриманих з пуповинної крові.

Мета трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з первинними імунodefіцитами забезпечення реципієнта нормальними гемопоетичних клітинами, здатними виправити генетичний дефект імунної системи.

З моменту перших трансплантацій кісткового мозку хворим на первинний імунodefіцит в 1 968 г. в світі скоєно понад 800 таких пересадок лише хворим ТКІН, вижили приблизно 80% реципієнтів НLА-ідентичного нефракцінованного кісткового мозку і 55% реципієнтів гаплоідентичної кісткового мозку, виснаженого від Т-клітин. Крім ТКІН, трансплантацію кісткового мозку отримали 45 хворих з синдромом Омеїна, вижили 75% хворих, отримали НLА-ідентичний кістковий мозок донорів-сисбсов і 41% хворих, отримали НLА-ідентичний кістковий мозок. вижили також 40 з 56 отримали ТКМ хворих Х-зчепленим гіпер-IgM-синдромом (дефіцит CD40 лиганда).

Найпоширеніший варіант замісної терапії хворим на первинний імунodefіцит - застосування алогенних імуноглобуліном. Спочатку були створені імуноглобуліни для внутрішньом'язового введення, і в останні роки домінуючим стало застосування імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. Ці препарати не містять баластних білків, висококонцентрованих, що дозволяє легко і швидко досягти необхідного рівня IgG у хворого, щодо безболісні, безпечна при геморагічному синдромі, мають нормальним періодом напіврозпаду IgG, рідко викликають побічні ефекти. Істотний недолік - дорожняча і складна технологія приготування цих препаратів. За кордоном широке поширення набули методики повільних підшкірних вливань 10-16% імуноглобуліну, спочатку розробленого для внутрішньом'язового введення; подібні препарати не повинні містити мертїолята. Первинний імунodefіцит, при якому показана терапія імуноглобулінами, вказано нижче.

первинні імунodefіцити, при яких показана терапія імуноглобулінами

- Синдроми недостатності антитіл
- Х-сцепленна і аутосомно-рецесивна атаммаглобулінемія.
- СТОДОЛА, що включає дефіцит ICOS, V α ff - рецепторів, CD19, TACI.
- гіпер IgM-синдром (Х-сцепленна і аутосомно-рецесивна форми).
- Транзиторна дитяча гіпогаммаглобулінемія.
- дефіцит субкласов IgG з дефіцитом або без дефіциту IgA.
- Дефіцит антитіл при нормальних рівнях імуноглобулінів
- Комбінований первинний імунodefіцит
-

набутий імунodefіцит

визначення поняття

Імунodefіцитом називаємо стан, для якого характерне зниження функції імунної системи і опірності організму по відношенню до різних інфекцій. З точки зору етіології (причин розвитку захворювання) розрізняють первинні і вторинні імунodefіцити. слід підкреслити, що за клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні імунodefіцити дуже схожі, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника. Принциповою відмінністю залишається причина, яка лежить в основі імунних порушень: при первинних це вроджений дефект, при вторинних - придбаний.

придбані (вторинні) імунodefіцити зустрічаються набагато частіше первинних. Зазвичай вторинні імунodefіцити розвиваються на тлі впливу на організм несприятливих чинників навколишнього середовища або різних інфекцій. Як і в разі первинних імунodefіцитів при вторинних імунodefіцитах можуть порушуватися або окремі компоненти імунної системи, або вся система в цілому. Більшість вторинних імунodefіцитів (крім імунodefіциту, викликаного інфекцією вірусом ВІЛ) є оборотними і добре піддаються лікуванню. Нижче розглянемо докладніше значення різних несприятливих факторів у розвитку вторинних імунodefіцитів, а також принципи їх діагностики та лікування.

причини захворювання

I. інфекційні

1. вірусні інфекції:

а) гострі - кір, краснуха, грип, вірусний паротит (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатити, герпес та ін.;

б) персистируючі - хронічний гепатит В, підгострий склерозуючий паненцефаліт, СНІД і ін.;

в) вроджені - цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).

2. бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококової, менінгококова, туберкульоз та ін.

3. Протозойна інвазія і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, тріхінілез, аскаридоз і т. д.).

II. аліментарні (порушення харчування):

1. білково-енергетична недостатність;

2. дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів - ретинолу (А), аскорбінової кислоти (З), альфа-токоферолу (Е), фолієвої кислоти;

3. виснаження, кахексія, втрата білка через кишечник, нирки;

4. вроджені порушення метаболізму;

5. надлишкове харчування, ожиріння;

6. синдром порушення кишкового всмоктування.

III. метаболічні:

1. хронічна ниркова недостатність, уремія, нефротичний синдром;

2. хронічні захворювання печінки

3. цукровий діабет

4. гіперкатаболізм імуноглобулінів.

IV. стану, які призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімфорія, опіки, нефрит).

V. злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.

VI. аутоімунні захворювання.

VII. Екзогенні та ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).

VIII. Імунодефіцит після різних впливів:

1. фізичних (іонізуюче випромінювання, СВЧ і ін.);

2. хімічних (імуносупресори, цитостатики, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди та ін.);

3. несприятливі екологічні фактори;

4. імунодепресивні методи лікування: лікарські засоби (імунодепресанти, глюкокортикостероїди, цитостатики, антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).

5. професійні шкідливості, в тому числі рентгенологічне опромінення, радіоактивний вплив, біологічно активні і хімічно агресивні речовини.

6. Різні види стресу (емоційний стрес, психічні травми, фізичні, спортивні переважання і ін.).

ІХ. Будь-які важкі захворювання, хірургічні втручання, наркоз, опіки.

Х. Порушення нейрогормональної регуляції.

ХІ. вікові чинники: ранній дитячий вік, старечий вік, вагітність.

Як і первинні, так і вторинні імунодефіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Механізми виникнення і розвитку захворювання (патогенез)

придбане (вторинне) імунодефіцитний стан - це порушення імунної системи, що розвиваються в постнеонатальному періоді або у дорослих і не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном "вторинний (придбаний) імунодефіцит" слід розуміти порушення імунітету, які виникають в результаті соматичних та інших хвороб, а також інших факторів і мають клінічні прояви (Міжнародна класифікація хвороб, Х перегляд).

набутий (вторинний) імунодефіцит - це клініко-імунологічний синдром: а) розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи;

б) характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників специфічних та/або неспецифічних факторів імунорезистентності;

в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, аутоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття придбаного (вторинного) імунодефіциту, випливають такі його особливості.

1. під-перших, порушення в системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на тлі раніше нормального здоров'я, як в клінічному, так і в імунно-лабораторному щодо. Це можна з'ясувати в розмові з хворим.

2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухливі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати та "підстраховувати" один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі повинні носити не тільки кількісний характер. Слід оцінювати також функцію тих або інших клітин. відомі випадки, коли зниження кількості, наприклад НК-клітин, компенсувалося їх підвищеної функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції - це безумовно найважливіший лабораторний ознака імунодефіциту.

4. Порушення в системі імунітету можуть зачіпати показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто вродженого (природного) імунітету.

5. Порушення в системі імунітету характеризуються переважним ураженням однієї з ланцюгів імунітету (клітинного, гуморального, компліментарного або фагоцитарного),

інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило, компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.

6. Важливо розуміти наступне. Як правило, на прийом до лікаря потрапляє хворий, у якого вже є клінічні ознаки вторинного імунодефіциту, наприклад хронічна, резистентна до традиційної терапії, інфекційно запальна патологія. В цьому випадку потрібно активне втручання клінічного імунолога. Однак, важливо націлити лікаря на те, що у деяких, у так званих практично здорових осіб, можуть бути виявлені імунно-лабораторні ознаки вторинного імунодефіциту, які супроводжуються лише непрямими клінічними ознаками, наприклад підвищеної втомою, яка ще не набула хронічного характеру. В цьому випадку краще говорити про транзиторних зміни в иммунограмме, не підкріплених клінікою і, в багатьох випадках, які не потребують призначення імунотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі мають потребу в повторному спостереженні. В такому випадку слід пам'ятати, що дана людина знаходиться в зоні ризику розвитку тієї чи іншої патології, пов'язаної з вторинним імунодефіцитом: інфекційної, аутоімунної, алергічної, онкологічної і т.д. Разом з тим, приналежність до "зони ризику" - це ще, на щастя, оборотна ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом проведення імуноореабілітаційних заходів.

Клінічна картина захворювання (симптоми і синдроми)

Серед вторинних імунодефіцитів виділені три форми:

1. придбана;
2. индуцированная;
3. спонтанна

Придбаної формою вторинного імунодефіциту є синдром набутого імунодефіциту (СНІД), розвивається в результаті поразки імунної системи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Индукцированная форма вторинного імунодефіциту виникає в результаті конкретних причин, викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а також порушення імунітету, що розвиваються вдруге по відношенню до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

Спонтанна форма вторинного імунодефіциту характеризується відсутністю явної причини, викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона проявляється у вигляді хронічних, часто рецидивуючих інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, придаткових пазух носа, урогенітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовнопатогенними) мікроорганізмами. Тому хронічні, часто рецидивуючі, уповільнені, важко піддаються лікуванню традиційними засобами запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунодефіцитного стану. У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунодефіциту.

види імунодефіцитів (в залежності від етіологічного фактора):

- уточнений (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, із зазначенням конкретного діагнозу - захворювання його викликало);
- неуточнений (криптогенний або есенціальний, або ідіопатичний, або спонтанний - ви-
ставляється при відсутності будь-якого етіологічного фактора)

Види уточнених імунодефіцитів

- Інфекційний імунодефіцит формується в результаті дії інфекційного збудника, в т.ч. умовно патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибковий, гельмінтних).
- Токсичний імунодефіцит розвивається за умов тривалого впливу екзо- і ендотоксинів, ксенобіотиків і т.п. (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендогенний, опіковий і т.п.).
- Метаболічний імунодефіцит розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, в т.ч. порушення кислотно-лужної рівноваги (харчової, обмінний, дефіцит білків, порушення всмоктування і т.п.).
- Фізичний імунодефіцит розвивається в результаті тривалої дії на організм людини іонізуючого і ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо.
- Психогенний імунодефіцит розвивається за умов тривалої дії психоемоційної перевантаження, стресів, захворювань центральної нервової системи тощо.
- посттравматичний імунодефіцит (в т.ч. операційний) розвивається за умов важких великих травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрат, лімфорею і т.п.

Типи дефектів імунної системи:

- Лімфоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імунної системи.
- Гуморальний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імунної системи, в тому числі продукції імуноглобулінів.
- Фагоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами фагоцитуючих клітин (моноцити/макрофаги, гранулоцити) імунної системи.
- комплементарний імунодефіцит - характеризується стійкими змінами рівня і активності компонентів комплементу.
- Комбінований імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників декількох (двох або більше) ланок імунної системи. Доцільно виділяти провідний дефект імунної системи (наприклад, комбінований дефект з перевантаженням лімфоцитарного).

Класифікація вторинного імунодефіциту при клінічній формі:

- Аутоімунна форма характеризується відповідними клінічними і лабораторними даними (гіпергамаглобулінемія, підвищений рівень ЦВК і т.п.).

- алергічна форма (в т.ч. IgE-залежний, реагиновий) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри і слизових в першу чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) і лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень IGE і тому подібне).
- Імунопроліферативна форма характеризується формуванням пухлин в різних органах і системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдної-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдаликів, аденоїдів, тимуса, пейєрових бляшок тощо.
- Паранеопластична форма характеризується порушенням функціонування імунної системи у онкологічних хворих в результаті дії пухлини на організм і поразки імунної системи після використання протівобластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення тощо).
- нейрогенна форма (синдром хронічної втоми, нейроіммуноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах і т.п.).
- Змішана форма - характеризується наявністю у хворого двох або більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної).

Варіанти перебігу імунодефіцитів:

- Гострий - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються і зберігаються протягом 1 місяці.
- підгострий - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються і зберігаються протягом 3 місяців.
- хронічний - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються і зберігаються протягом 6 місяців.
- рецидивуючий - клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту повторно формуються раніше, ніж через 6 місяців після успішно проведеного лікування.

Ступеня імунної недостатності (в залежності від абсолютної кількості лімфоцитів, норма абсолютної кількості лімфоцитів - 1,4-3,2 г/л):

1 ступінь імунної недостатності - мінімальний (ІН-1) - абсолютна кількість лімфоцитів становить 1,4-1,2 г/л; лабораторні показники знижені на 15-30% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може не проявлятися (компенсована форма).

2 ступінь імунної недостатності - середній (ІН-2) - абсолютна кількість лімфоцитів становить 1,1-0,9 г/л; лабораторні показники знижені на 35-55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може проявлятися одним або комбінацією декількох клінічних синдромів, підгострим або хронічним варіантом розвитку.

3 ступінь імунної недостатності - високий (ІН-3) - абсолютна кількість лімфоцитів становить менш 0,9 г/л; лабораторні показники знижені більш ніж на 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами.

Класифікація вторинних імунодефіцитів по функціональній недостатності:

- ФН I - хворий зберігає працездатність, потребує амбулаторному лікуванні без видачі листка непрацездатності;
- ФН II - хворий тимчасово втрачає працездатність або його працездатність обмежена, потребує амбулаторному лікуванні з видачею листка непрацездатності;
- ФН III - хворий втрачає працездатність тимчасово або має стійку втрату працездатності, потребує стаціонарного лікування і/або експертизі працездатності.

Основною клінічною ознакою ВІД є наявність конкретних клінічних форм інфекційного синдрому - рецидивів і загострень інфекцій, викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами - вірусами, бактеріями, грибами, паразитами. Інфекційні синдроми можуть поєднуватися з синдромами гіперактивації системи імунітету - алергічними і аутоімунними. зв'язок інфекцій, «Викликаються» умовно-патогенними мікроорганізмами з імунодефіцитом очевидна, т.до. тільки при його наявності можлива їх експансія.

Головна умова виникнення інфекційного процесу - сприйнятливність макроорганізму, т.е. недостатність його імунітету (імунодефіцит), коли навіть умовно-патогенний мікроорганізм може викликати інфекцію. імунодефіцит - відносний або абсолютний - головна причина інфекцій, так як при підвищенні, стимуляції імунітету після вакцинації виникає резистентність до багатьох високовірулентних збудників. так, шляхом вакцинації населення була ліквідована віспа, забирала мільйони людей, індукується несприйнятливність до кору, поліомієліту, грипу, гепатиту В, кліщовим енцефаліту, жовтої лихоманки і інших інфекцій. Це доводить, що навіть високовірулентні збудники не можуть подолати попередньо мобілізовані імунітетні бар'єри організму. отже, вірулентність збудників інфекцій не абсолютна і організм з досить високим ступенем специфічної і неспецифічної активності імунітету - т.е. імунний - в змозі протистояти їй.

1. Т-лімфоцитопенічний синдром.

Паракортикальні зони лімфовузлів запустевають, лімфоїдна тканина атрофується. Знижена кількість Т-лімфоцитів на 15% и більше. Діагноз встановлюється при повторному підтвердженні на тлі ремісії основного захворювання.

варіанти: аутоімунний (з наявністю анти-Т-клітинних антитіл), стресовий, токсичний (лікарський), вірусний, дисметаболических, присаркоїдозі, лимфогранулематозе, Т-лейкозі та ін.

клінічна картина: рецидивні вірусні інфекції з тривалим перебігом в поєднанні з бактеріальними інфекціями.

2. синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу.

імунний статус: ставлення Th-CD4 / Ts-CD8 менш 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений ВІД). Діагноз встановлюється при виявленні та підтвердженні цих порушень в період ремісії основного захворювання.

клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

3. синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу з підвищеною цитотоксичною реактивністю.

іmunний статус: відносний лімфоцитоз. імуно-регуляторний індекс Th-CD4 / Ts-CD8 менш 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений ВИД). Різко підвищені рівні NK-клітин (CD16), IgM, IgG, збільшений НСТ-тест. Є ознаки розвитку цитотоксичної реакції на тлі внутрішньоклітинної інфекції, наприклад герпес-вірусна, цито-мегаловірусная інфекції.
клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

4. Синдром дефіциту лімфокінів і їх рецепторів.

Встановлюється при неодноразовому підтвердженні.
переважно В-клітинні дефіцити

1. Пангіпогаммаглобулінемія.

Гіпоплазія лімфоїдних фолікулів, атрофічні лімфовузли.

іmunний статус: зменшення концентрації гаммаглобулінов в сироватці крові, зниження рівня природних антитіл, зменшення в крові та інших біологічних рідинах (слина, секрет) IgA, M, G при нормальному або помірно зниженому рівні і функціональної активності Т-лімфоцитів.

клінічна картина: переважають рецидивуючі бактеріальні інфекції дихальних шляхів, легких, сепсис.

2. дісімуноглобулінемія.

іmunний статус: Зміна співвідношення між імуноглобулінами при обов'язковому зниженні концентрації одного з них на тлі нормального і підвищеного рівня інших.

3. Синдром дефіциту антитіл.

іmunний статус: Відсутність антитіл проти виявлених збудників інфекцій (наприклад, до стафілококу, стрептокока).

клінічна картина: рецидивуючі інфекції.

4. дефіцит секреторного IgA.

іmunний статус: У слині, трахеобронхіальному, кишковому і інші секрети відсутня (знижений) рівень секреторного IgA.

клінічна картина: хронічні бронхіти, запалення слизової оболонки ротової порожнини (парадонтоз), хронічні тонзиліти, отити та ін.

5. Вторинний імунодефіцит при В-клітинних пухлинах (плазмоцитома Вальденстрема, лімфоми, В-клітинні лейкози).

6. Вторинний імунодефіцит з явищами дісімуноглобулінемії і аутоімуним компонентом.

іmunний статус: Характерні лейкоцитоз, збільшення рівня плазмацитів, В-лімфоцитів, збільшення Th2 (CD4 +), CD8 +, рівня IgM, ЦВК, комплементу, ШОЕ, СРБ і підвищення (рідше зниження) активності фагоцитів.

Дефіцити макрофагів і гранулоцитів

1. Синдром гіперактивації макрофагів-моноцитів.
імунний статус: моноцитоз, збільшення ІЛ-1 в біологічних рідинах.
клінічна картина: гарячковий синдром, артрити і запалення різної локалізації.
2. Пангранулоцитопенія, дефіцит гранулоцитів.
імунний статус: Агранулоцитоз і нейтрофілопенія.
Варіанти - аутоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.
клінічна картина: гнійно-септичні захворювання, виразка слизових оболонок.
3. синдром гіпереозінофілії.
імунний статус: кількості еозинофілів в крові, секретах, тканинах.
клінічна картина: аутоімунні, алергічні, паразитарні захворювання.
4. Дефіцит рецепторів нейтрофілів і молекул адгезії.
імунний статус: відсутність або зниження кількості нейтрофілів з відповідними рецепторами і молекулами. Зниження їх адгезії до поверхні клітин.
клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.
5. Дефіцит хемотаксической активності нейтрофілів.
імунний статус: зниження спонтанної і індукованої рухливості нейтрофілів.
клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.
6. Дефіцит метаболічної активності нейтрофілів.
імунний статус: зниження показників стимульованого НСТ-тесту, активності мієлопероксидази, інших ферментів.
клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.
7. Дефіцит поглотительной функції нейтрофілів.
імунний статус: зниження фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу.
клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.
8. Дефіцит перетравлює активності нейтрофілів.
імунний статус: Відсутня або знижена перетравлювання мікроорганізмів.
клінічна картина: рецидивні запальні процеси, частіше - шкірних покривів.
9. Панлейкопеніческій синдром.
варіанти: токсичний, аутоімунний, інфекційний, радіаційний. Зменшення кількості всіх лейкоцитів, спустошення кісткового мозку, пригнічення колонієобразованія.
клінічна картина: важкі форми інфекцій, сепсис.

10. Загальний лімфоцитопенічний синдром.

варіанти: аутоімунний з антилімфоцитарними антитілами; лімфоцитолітичний, як наслідок руйнування лімфоцитів екзогенними факторами; вірусна лімфоцитопенія.

імунний статус: лімфоцитопенія (кількість лімфоцитів на 15% і більше нижче норми, синдром «недостатності лімфоцитів»).

клінічна картина: завзято рецидивуючі локалізовані або генералізовані бактеріальні та вірусні інфекції, іноді спленомегалія.

11. Синдром поликлональної активації лімфоцитів.

імунний статус: в крові присутні антитіла різної специфічності до аутоантигенів, наростає їх титр до інших антигенів, гіперплазія фолікулів лімфатичних вузлів, підвищення рівня імуноглобулінів IgG, збільшення Т-хелперів CD4 і зниження рівня Т-супресорів CD8, В-лімфоцитів, при близькому до норми рівні загальних Т-лімфоцитів.

клінічна картина: інфекційні, аутоімунні та алергічні процеси.

12. лімфоаденопатія (локалізована або генералізована).

варіанти: з нормальним рівнем лімфоцитів в крові; з Т-лим-фопенією.

клінічна картина: гіперплазія лімфатичних вузлів, тривалий субфебрилітет, вегетативна дисфункція (дистонія, кардиалгія і ін.).

13. синдром гіпертрофії, гіперплазії мигдалин і аденоїдів. Хронічний тонзиліт, аденоїди; кількісна і функціональна дисфункція лімфоцитів і цитокінів.

14. Посттонзилектомічний синдром.

клінічна картина: рецидивні захворювання верхніх дихальних шляхів після видалення мигдалин в зв'язку з хронічним тонзилітом. Рецидивуючі інфекції носоглотки і в області дужок мигдалин.

імунний статус: можливе помірне зниження Т-лімфоцитів, дисбаланс їх субпопуляцій, дісіммуноглобулінемія.

15. Постспленектомічний синдром. Пригнічення продукції антитіл на тимуснезависимих антигени (стрептококи, стафілококи і ін.), можлива Т-клітинна лімфопенія, підвищена чутливість до інфекцій.

16. тіміко-лімфатичний синдром характеризується поєднанням тимомегалії, недостатності надниркових залоз і функціональної активності лімфоцитів.

клінічна картина: адинамія, бліда мармурова шкіра, задишка в спокої, мікролімфоаденопатія, гіперсимпатикотонія.

17. Синдром патології імунних комплексів.

імунний статус: високі рівні імунних комплексів в крові, відкладення їх в тканинах, зниження активності фагоцитів, пригнічення активності Fc-рецепторів лімфоцитів;

клінічна картина: васкуліти при імунних, алергічних, інфекційних захворювання; гепато-спленомегаля, телеангіоектазії.

Метаболічні набуті імунодефіцити

1. дефіцити мікроелементів.

Дефіцит цинку - атрофія лімфоїдної тканини, пригнічення функції Т-хелперів і нейтрофілів, ентеропатічеській акродерматит.

Дефіцит міді - нейтропенія, порушення функції фагоцитів і Т-лімфоцитів.

2. Імунодефіцит при гіповітамінозах.

Дефіцит вітаміну С - порушення функції фагоцитів, пригнічення синтезу антитіл.

3. Імунодефіцити при недостатності білка (аліментарної і ін.) і дисліпопротеїнемій, порушеннях вуглеводного обміну.

Дефекти системи комплементу

1. синдром гіпокомплементемії.

імунний статус: Зниження гемолітичної активності комплементу, збільшення кількості імунних комплексів в крові.

клінічна картина: аутоімунні, алергічні та інфекційні захворювання.

дефіцит тромбоцитів.

Тромбоцитопенічна синдром з антитромбоцитарними антитілами (імунна тромбоцитопенія).

варіанти: аутоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.

імунний статус: порушення адгезії і функції тромбоцитів.

клінічна картина: тромбоцитопенічна пурпура.

діагностика захворювання

Першим етапом діагностики є збір анамнезу і з'ясування скарг хворого, які в залежності від виду іммунопатології можуть істотно відрізнятися.

При ВД в анамнезі зазвичай виявляються рецидивуючі інфекції, характер і локалізація яких може вказувати на вид імунодефіциту. Алергічний процес має свої особливості, і вже тільки на підставі анамнезу можна іноді встановити правильний діагноз.

Характерні риси має анамнез при аутоімунних захворюваннях, що дозволяє відрізнити їх від інших видів патології. Лімфопроліферативні і онкологічні процеси також мають властивими їм ознаками. Наступним етапом є проведення імунологічних і дослідів, дозволяють оцінити імунний статус хворого з передбачуваним імунодефіцитом.

«Імунний статус» - це стан системи імунітету здорового чи хворого в певний момент часу при конкретних умовах навколишнього середовища. Оцінка імунного статусу - це процес отримання комплексу неспецифічних і специфічних кількісних і функціональних показників, відображають стан системи імунітету.

імунологічний, або імунний статус (ІС) характеризується комплексом інформативних показників, відображають стан різних ланок системи імунітету в момент дослідження при конкретному процесі або захворюванні. Відображаючи форму і варіант захворювання, показники ІС служать основою для створення імунологічного «образу» хвороби, т.е. її імунологічної характеристики, для виявлення в ній дефектної ланки.

Лабораторна оцінка стану системи імунітету за багатьма показниками конкретизує уявлення про вигляді і ступеня її порушень і, в поєднанні з ідентифікацією патогена за допомогою імунологічних методів при його наявності, дозволяє вибрати імунотерапевтичне засіб.

Іммунодіагностика - це застосування сукупності імунологічних методів для виявлення захворювання або визначення збудника хвороби в досліджуваному матеріалі. Всі методи иммунодиагностики діляться на 2 групи:

Загальні неспецифічні методи, характеризують стан різних ланок системи імунітету: лімфоцитів, гранулоцитів, макрофагів, комплементу. Зазвичай їх застосовують для виявлення дефекту в системі імунітету, т.е. при імунодефіцитах.

специфічні методи, що дозволяють виявити антитіла, імунні Т-лімфоцити, антигени збудника в організмі людини або в зовнішньому середовищі. Ці методи використовують для діагностики інфекцій, алергії, аутоімунних захворювань.

Всі ці методи застосовують для оцінки імунного статусу людини, т.е. для характеристики стану імунної системи.

Стандарт діагностики при вторинних імунодефіцитних станах представлений наступними дослідженнями:

1. Обов'язкове лабораторне обстеження:

- Згідно зі стандартами діагностики та лікування основного захворювання;
- Дослідження імунного статусу (визначення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, рівня імуноглобулінів А, М, G, фагоцитозу);
- Контроль виявлених порушень після курсу проведеної терапії.

2. Додаткові методи дослідження:

- Визначаються основним захворюванням і супутньою патологією;
- Спеціальні імунологічні дослідження в залежності від клінічних проявів і виявляються дефектів при первинній оцінці імунного статусу основними найбільш поширеними методами (дослідження функціональної активності різних класів і субкласов лімфоцитів, гемолітичної активності системи комплементу, неспецифічні острофазних показники, інтерфероновий статус, імунний контроль умовно-патогенних інфекцій і ін.).

3. інструментальна діагностика:

- Згідно зі стандартами діагностики та лікування основного захворювання та супутньої патології.

4. консультації фахівців:

- Згідно зі стандартами діагностики та лікування основного захворювання та супутньої патології.

Основні ознаки вторинних імунодефіцитів:

- відсутність зв'язку зі спадковістю і генетичної обумовленістю;
- виникнення на тлі нормальної реактивності у зв'язку із захворюванням, впливом несприятливих фізичних і біологічних факторів, способів або засобів лікування;
- збереження дефіциту при лікуванні основного захворювання і усунення факторів, індукують його;
- відсутність або тривала уповільнена нормалізація імунного статусу.

21. Що характерно для хворих з важкими комбінованими імунодефіцитами:

Тести:

- 1) енергія при шкірних алерготести
- 2) гіперергіческого місцеві реакції при введенні антигену
- 3) підвищений ризик реакції «трансплантат проти господаря»
- 4) вакцинація БЦЖ може викликати захворювання
- 5) вакцинація поліомієліту може викликати ураження мозку

22. Які клінічні прояви більш характерні для важких комбінованих імунодефіцитів:

- 1) виснаження
- 2) деформації скелета
- 3) затримка фізичного розвитку
- 4) хронічна діарея
- 5) схильність до судомних реакцій

23. Які з перерахованих лабораторних проявів характерні для синдрому Віскотта Олдріча:

- 1) еритроцитоз
- 2) тромбоцитопенія
- 3) підвищений рівень Ig G
- 4) знижений рівень Ig M
- 5) підвищений рівень Ig E і Ig A

24. Які з перерахованих проявів більш характерні для синдрому Віскотта Олдріча:

- 1) схильність до грибкових захворювань
- 2) екзематозний дерматит
- 3) схильність до системної герпетичної інфекції
- 4) схильність до лімфопроліферативного неоплазії
- 5) схильність до гноеродної інфекції

25. Які з перерахованих проявів більш характерні для синдрому Ді Джорджі (гіпоплазія тимуса):

- 1) декстрапозіція серця
- 2) тетанія
- 3) зниження еозинофілів
- 4) зниження Т-лімфоцитів
- 5) зниження Ig M і підвищення Ig A

26. Які з перерахованих захворювань характерні для синдрому Ді Джорджі (гіпоплазія тимуса):

- 1) деструктивні стафілококові інфекції
- 2) системні герпетическіе інфекції
- 3) пневмоцистної пневмонії
- 4) системні цитомегаловірусні інфекції
- 5) гнійничкові ураження шкіри обличчя і тулуба

27. Які з перерахованих проявів більш характерні для синдрому Луї-Бар:

- 1) атаксія
- 2) тетанія
- 3) шкірно-очні форми телеангіоектазії
- 4) прискорене статеве дозрівання
- 5) схильність до онкопатології

28. Які з перерахованих проявів більш характерні для звичайних варіабельних імунодефіцитів (порушення дозрівання плазматичних клітин):

- 1) проявляється у дітей з перших днів життя
- 2) частіше проявляється у підлітків і дорослих
- 3) гіперплазія лімфоїдних вузлів і селезінки
- 4) підвищений рівень Ig M
- 5) еозинофілія

29. Які з перерахованих захворювань більш характерні для звичайних варіабельних імунодефіцитів (порушення дозрівання плазматичних клітин):

- 1) неказеозніе гранульоми у внутрішніх органах
- 2) анемія Аддісона-Бірмера
- 3) ревматоїдний артрит
- 4) целиакія
- 5) немає схильності до лімфопроліферативним захворювань

30. Які з перерахованих захворювань більш характерні для дефектів класичного шляху активації комплементу:

- 1) інфекції вірусної етіології
- 2) гноєродніе інфекції
- 3) грибкові інфекції
- 4) вовчаковий синдром
- 5) системний васкуліт з волдирная висипом

Відповіді:

21 - 1, 3, 4, 5

22 - 1, 3, 4

23 - 2, 4, 5

24 - 2, 3, 4

25 - 1, 2, 4

26 - 2, 3, 4

27 - 1, 3, 5

28 - 2, 3

29 - 1, 2, 3, 4

30 - 2, 4, 5

Тема №4: Алергічні захворювання та невідкладні стани

ЛІКАРСЬКА АЛЕРГІЯ

СИНОНІМИ

Підвищена чутливість організму, збочена реакція організму на речовини антигенної природи, гіперчутливість.

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарська алергія - патологічна реакція організму на медикамент, в основі якої лежать імунологічні механізми, викликають пошкодження тканин.

Нормальна реакція імунної системи на антигени носить захисний характер і елімінує чужорідні речовини з організму без його пошкодження. В основі алергічної реакції лежить пошкодження тканин.

КОД МКБ-10

T88.7 Патологічна реакція на лікарський засіб та медикаменти неуточнена.

ПРОФІЛАКТИКА

При обтяжений алергологічному анамнезі в родині профілактика починається з правиль-

ного харчування і режиму вагітної, а потім (після народження дитини) і годуючої жінки. дитині-аллергику необхідно максимально тривале грудне вигодовування, а потім переклад на кислі молочні суміші, в подальшому - гіпоалергенна дієта. Не рекомендується вдома тримати тварин, птахів. У таких дітей необхідний індивідуальний підхід до профілактичних щеплень.

На державному рівні для профілактики лікарської алергії необхідно заборонити продаж ліків без рецептів, удосконалити технології виробництва медикаментів. Небажано використовувати ліки в якості консервантів і харчових добавок для годівлі сільськогосподарських тварин. На відомчому рівні необхідно виключити поліпрагмазію, враховувати алергологічний анамнез. У лікуванні хворих з обтяженим алергологічним анамнезом не слід використовувати лікарські засоби, викликають алергію. Всі подібні хворі повинні мати «паспорт хворого алергічним захворюванням», в якому вказують алергени і заходи надання невідкладної допомоги при гострих алергічних станах. Для профілактики повторних алергічних реакцій важливо своєчасно звернутися до алерголога.

КЛАСИФІКАЦІЯ

• Системні реакції.

- Анафілактичний шок.

- васкуліти.

- сироваткова хвороба.

- Лікарська лихоманка.

- аутоімунні захворювання.

- Комплексні мультисистемні реакції.

• Органні реакції.

- Шкірні реакції і реакції слизових оболонок.

- гематологічні реакції.

- Поразки окремих органів та імунної системи.

Етіологія

У стоматології алергічні реакції, як системні (анафілактичний шок), так місцеві (стоматит, хейліт, набряк), виникають при використанні різних ліків, в тому числі і засобів, застосовуваних для лікування, пломбування та протезування зубів.

ПАТОГЕНЕЗ

Лікарські засоби, що складаються з білків, глікопротеїнів, ліпополісахаридів, полісахаридів, діють як повний антиген і індукують сенсibilізацію. Більшість же лікарських засобів - прості хімічні речовини (неповний антиген або гаптен). Для формування лікарської алергії неповний антиген повинен з'єднатися з білком організму. Після потрапляння в організм він проходить три ступені перетворення.

Перший ступінь - перетворення ліки в гаптен, який зможе реагувати з білками. Більшість ліків піддаються в організмі впливу окисних або відновних процесів або ж ферментативним перетворенням. Якщо в результаті біотрансформації лікарського засобу утворюється речовина, яке здатне з'єднатися з білком організму, то створюється передумова для сенсibilізації. вважають, що такого роду метаболічні зміни важливіші для розвитку лікарської алергії, ніж первинна структура препарату. На жаль, точних уявлень про перетворення різних лікарських засобів поки немає, що ускладнює діагностику та профілактику

алергії. Лише деякі ліки в незміненому вигляді з'єднуються з білком організму і формують сенсibilізацію: хлорамфенікол (левоміцетин ♠), еритроміцин, тетрациклін, ацетазоламід (диакарб ♠), гидрохлоротіазід і ін.

Другий ступінь - кон'югація гаптена з білком організму або з іншою молекулою-носієм, в результаті чого утворюється повний антиген. Кон'югація залежить від реактогенності гаптена. сенсibilізуючої дії, в першу чергу, надають ті препарати або метаболіти, які своїми бічними ланцюгами можуть вступати в міцну хімічний зв'язок з білками. Особливо часто вступають в реакції аміно-, нітро-, азот- і карбаміногрупи гаптенів.

Разом з реактогенністю гаптена певну роль відіграє і здатність білків організму до кон'югації. Різні білки володіють цією властивістю в різного ступеня. Воно притаманне більшою мірою білків ексудатів при запальних процесах. так, відомо, що багато видів присипок і мазей частіше викликають сенсibilізацію, коли їх наносять на запалену поверхню шкіри або слизової оболонки. Пояснюється це тим, що в запалених тканинах в реакцію вступають білки зруйнованих клітин.

білки, володіють органоспецифічність, можуть мати значення для локалізації алергічної реакції.

Складні метаболічні процеси ліків, різноманітні шляхи їх кон'югації з білками організму створюють різноманіття клінічних форм алергії на певний препарат. На протипагу фармакодинамічеським побічних ефектів строката картина лікарської алергії - важлива її закономірність і особливість.

Третій ступінь - імунна реакція організму на кон'югат, став чужорідним, або власне сенсibilізація. Імунна реакція організму на кон'югат може мати різну специфічність. Якщо специфічність пов'язана з якою-або хімічною структурою, то може сформуватися перехресна сенсibilізація. наприклад, сенсibilізація до сульфаніламідів пов'язана з бензойної кільцем і може давати перехресні алергічні реакції на бензойну кільце новокаїну і харчових барвників. Якщо специфічність відноситься до конфігурації молекули препарату або ж його метаболіти в цілому, то реакція строго специфічна. специфічність, пов'язана з білковою частиною кон'югату, може служити поясненням негативних тестів з гаптенем при безсумнівною лікарської алергії (наприклад, негативна шкірна проба з гаптенем).

У розвитку алергічних реакцій виділяють три стадії.

- I стадія - імунологічна, починається з повторного контакту антигену зі специфічним антитілом або сенсibilізованих лімфоцитів (вони утворюються в організмі за період сенсibilізації після першого контакту). алерген, взаємодіючи зі специфічним антитілом (реагинов-IgE або IgG), фіксованим на поверхні клітин-мішеней (огрядні клітини, базофіли і ін.), утворює комплекс, який активує їх. Взаємодія алергену з рецепторами сенсibilізованих лімфоцитів веде до їх активації.
- II стадія - патохимическая, результат активації клітин-мішеней і сенсibilізованих лімфоцитів. Відбувається дегрануляції тучних клітин і базофілів з виділенням медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну, брадикинина, повільно реагує субстанції анафілаксії і ін.). Сенсibilізованілімфоцити виділяють різні лімфокіни і монокіни.
- III стадія - патофізіологическая, результат шкідливої дії біологічно активних речовин

(медіаторів алергії) на тканини і органи. Патологіологіческая стадія - клінічний прояв алергії. Вона характеризується різноманітними симптомами в залежності від локалізації: розладом кровообігу, спазмом гладкої мускулатури бронхів, кишечника, зміною згортання крові і складу сироватки крові, цитолізмом клітин, ферментативним ушкодженням тканин, в тому числі і тканин порожнини рота.

Алергічні реакції в залежності від переважної ролі тих чи інших імунологічних механізмів ділять на чотири основні типи по Джеллу і Кумбсу (у хворих зустрічаються поєднані реакції).

реакції I типу - атопіческие, анафілактичні або реакінові. Перше проникнення в організм алергену викликає синтез, головним чином IgE (антитіл-реакінов) і менше-IgG, які дуже швидко фіксуються на мембранах опасистих клітин і базофілів, багатих біологічно активними речовинами (30% людей земної кулі мають генетичну схильність до атопії). Взаємодія алергену з антитілом відбувається без участі комплекменту. Клінічно цей тип реакції проявляється у вигляді анафілактичного шоку, набряку, нападу бронхіальної астми, риніту, кон'юнктивіту, кропив'янки.

реакції II типу - гуморальні цитотоксические. В їх основі лежить вироблення антитіл, головним чином IgG, спрямованих проти антигенів - компонентів мембранних клітин організму. В якості таких антигенів можуть виступати аутоантигени клітин і тканин організму і алергени, вдруге фіксовані на клітинних мембранах, наприклад лікарські алергени. Зв'язування антитіл з алергеном, розташованим на плазматичній мембрані, викликає пошкодження клітини активацією системи комплекменту класичним шляхом, а іноді активованими макрофагами. Певну роль відіграє також антитілозалежна клітинна цитотоксичність, коли спостерігається опосередкована антитілами атака гранулоцитів, моноцитів і натуральних кілерів. Біологічно активні речовини (лізосомальні ферменти, фрагменти комплекменту та ін.) в цій реакції грають другорядну роль.

Прикладами цитотоксической алергії можуть служити реакції при переливанні несумісної за групою крові, лікарська алергія. Лікарські засоби (гаптени), фіксуючи на поверхні клітин крові, надають їм властивості чужорідності і сприяють утворенню специфічних циркулюючих антитіл. Ці сироваткові антитіла з'єднуються з відповідним антигеном на поверхні клітин за участю системи комплекменту. Цитотоксичний тип реакції лежить в основі лікарської тромбоцитопенії, агранулоцитоза.

реакції III типу опосередковані циркулюючими імунними комплексами (ЦВК). До накопичення ЦВК може призводити як надлишок антигену, так і надлишок антитіл. Найбільш патогенні ЦВК, утворилися при надлишку антигену. Такі ЦВК можуть з'явитися в результаті тривалого перебування мікроба в організмі на тлі недостатності гуморального імунітету. Ці комплекси здатні відкладатися в тканинах на базальних мембранах, викликати агрегацію тромбоцитів з утворенням микротромбов. При надходженні в кров великої

кількості алергену імунними комплексами пошкоджуються капіляри міокарда, нирок, суглобів і т.д. У патохимической стадії цієї реакції відбувається активація комплементу, лізосомальних ферментів (результат фагоцитозу імунних комплексів). кініни, збільшуючи проникність капілярів, викликають хемотаксис лейкоцитів, спазм гладких м'язів бронхів. Гістамін і серотонін мають другорядне значення. Цей тип реакції лежить в основі розвитку сироваткової хвороби, лікарської і харчової алергії, аутоаллергических захворювань, системного червоного вовчака, геморагічних васкулітів, гломерулонефриту та ін. Можливий анафілактичний шок в разі вираженої активації комплементу.

реакція IV типу - реакція гіперчутливості уповільненого типу відрізняється від перших трьох не тільки пізнім проявом після повторного контакту з антигеном, але і іншими імунологічними механізмами. Вони обумовлені взаємодією антигену з сенсibiliзованими лімфоцитами і призводять до пошкодження тканин в результаті неадекватного функціонування механізмів клітинного імунітету. Типова реакція гіперчутливості уповільненого типу - реакція Манту, коли у відповідь на введення туберкуліну відбувається інтенсивний викид розчинних медіаторів (лимфокинов), що призводить до еритеми та утворення папули, досягають максимуму через 24-48 ч. В області контакту з алергеном скупчуються макрофаги і лімфоцити. Якщо організму не вдається впоратися з інфекцією, виникає парадоксальна ситуація: макрофаги, на мембрані яких експонований бактеріальний антиген, знищуються нормальними Т-кілерами, розвивається продуктивне заpalення, формується гранульома з подальшим її некрозом і склерозированием.

Алергічні реакції сповільненого типу становлять основу інфекційно-алергічних захворювань, відторгнення трансплантата, контактної дерматиту та контактної стоматиту. Шкірний висип при кору, віспі, папульозна висипка, викликана ВПГ, теж можуть бути гіперчутливістю уповільненого типу, причина яких - інтенсивне знищення заражених вірусами клітин цитотоксичними Т-кілерами. Постійна індукція гіперчутливості уповільненого типу персистируючим антигеном призводить до утворення хронічних гранульом. Всі розглянуті вище типи алергічних реакцій прийнято вважати істинними, так як в основі їх лежить імунологічний механізм.

А.Д. Адо запропонував виділяти неправдиві алергічні або псевдоалергіческие реакції. До них відносять реакції, які за зовнішніми клінічними проявами нагадують алергічні реакції, однак у них немає імунного механізму - феномен Шварцмана, борді, реакція на введення лібераторів гістаміну та ін.

Псевдоаллергическая реакція - процес, подібний істинної алергічної реакції, але не має імунологічної стадії.

механізми псевдоаллергии

- Збільшення концентрації гістаміну:
 - в результаті вивільнення з клітин під впливом різних лібераторів (медикаментів, харчових продуктів і ін.);
 - при порушенні механізмів його інактивації, зокрема при тривалому прийомі протитуберкульозних препаратів, анальгетиків, антибактеріальних засобів;
 - при надходженні гістаміну та інших амінів з їжею;
 - посилене його освіту з гистидина, фенілаланіну, тирозину кишкової мікрофлорою з декарбоксилюється активністю, наприклад при дисбактеріозі.
- Порушення активації системи комплементу.
- Порушення метаболізму арахідонової кислоти.

До лібераторів гістаміну відносять такі речовини:

- неимунної природи: іони Са; аміноцукри бактеріальної стінки; вільні радикали; нейрогенні; нейрокині А, В; халлідін; брадикинин; вазоактивний інтерстиціальний пептид; соматостатин; осмотичні стимули (вода, маннітол, декстроза); поліаміни; поліміксин А; полісахариди (декстран); кодеїн; форболовіе ефіри; препарати сироваткового альбуміну людини; індометацин; ацетилхолін; морфін; атропін, хінін, стрихнін, фенамін ♠, хлороформ; рентгеноконтрастні речовини; психічний стрес; фізичний стрес, а також деякі харчові продукти.
- імунної природи: ІgЕ, ІgG4, ІЛ-1; ІЛ-3; компоненти комплементу С5а >С3а >34а; бактеріальні ліпополісахариди; γ-інтерферон; α-інтерферон; катіонний білок еозинофілів.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Симптоми алергії на ліки різноманітні. Легкі - катаральний стоматит і шкірний висип. Важкі - анафілактичний шок, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєла), МЕЕ важкого ступеня (синдром Стівенса-Джонсона), які можуть стати причиною летальних випадків.

Ці ускладнення можуть виникнути як при лікуванні загальних захворювань, так і при лікуванні зубів, захворювань слизової оболонки порожнини рота, протезуванні та операціях в порожнині рота.

Стоматологи зустрічають різноманітні ураження слизової оболонки порожнини рота внаслідок місцевого або общерезорбтивного дії ліків і загальні реакції організму у вигляді анафілактичного шоку, поєднані ураження слизових оболонок і шкіри. При цьому чіткої специфічності типу імунологічного ушкодження в залежності від природи лікарського препарату немає. У деяких випадках спостерігають одночасно кілька клінічних симптомів, обумовлених різними імунологічними механізмами розвитку (наприклад, поєднання анафілактичного шоку і агранулоцитозу і ін.).

ПОРАЗКА шкіри і СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЇ АЛЛЕРГІЇ

В останні роки територіальні претензії гіпотеза «ізолюваною лікарської алергії слизової оболонки порожнини рота». Виняток становить контактний алергічний стоматит. Зазвичай алергія слизової оболонки рота супроводжується характерними висипаннями на шкірі або поразкою інших органів.

Етіологія

Алергічні ураження слизової оболонки рота (стоматит) і губ (хейліт) можуть виникати на ряд медикаментів при різних способах їх введення. Це можуть бути лікувальні мазі, гелі, місцеві анестетики, пломбувальні матеріали, зубні пасти і еліксири і ін. Ураження слизової оболонки і шкіри характеризуються великим поліморфізмом, клінічної неспецифічності, різноманітністю імунологічних патогенетичних механізмів. Нерідко вони можуть передувати розвитку інших клінічних проявів лікарської алергії або поєднуватися з ними. На шкірі і слизових оболонках можуть з'являтися везикулезної і плямисто-папульозні висипу, еритеми, міхуреві токсидермії.

ПАТОГЕНЕЗ

У патогенезі можуть поєднуватися одночасно два або три типи імуногенезу по Джеллу і Кумбсу.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Катаральні УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА

У процес втягується вся слизова оболонка порожнини рота і губ або її окремі ділянки. На початку захворювання хворі відчувають слабке печіння або свербіж в області ураженої ділянки. Потім з'являється сухість в порожнині рота, легка болючість слизової оболонки при прийомі подразнюючої їжі.

При огляді виявляють обмежені або розлиті осередки яскравою гіперемії, іноді з ціанотичним відтінком. Слизова оболонка рота, як правило, набрякла, з вираженими відбитками зубів на щоках і бічних поверхнях язика. Спинка мови гіперемована, іноді з атрофією ниткоподібних сосочків. Ясенні сосочки набрякли, збільшені, легко кровоточать при дотику. Катаральні зміни зазвичай виникають через 2-4 добу після повторного прийому ліків-алергену, рідше - в більш пізні терміни.

Перебіг катаральних поразок слизової оболонки рота зазвичай легке. Загальний стан хворого страждає мало. Іноді відзначають субфебрилітет, явища дерматиту. Після скасування ліки-алергену все явища швидко ліквідуються.

Диференціювати катаральні ураження слизової оболонки рота слід від подібних проявів при цукровому діабеті, атрофічному кандидозі, гиповітамінозах В12, В2.

ЛІКУВАННЯ

- Обов'язкова скасування ліки-алергену.
- Один з блокаторів H1 рецепторів в таблетках: клоропіраміну (супрастин) - 0,025 г 3 рази на добу, клемастин (тавегіл) - 0,001 г 2 рази на добу, мебгідролін (діазолін) - 0,1 г 3 рази на добу, дифенгідраміна (димедрол) - 0,05 г 3 рази на добу, лоратадин - 0,01 г 1 раз на добу, цетиризин (зиртек) - 0,01 г 1 раз ввечері і ін.
- Аскорбінова кислота (вітамін С).
- Місцево для знеболення та зняття запалення доцільні розчини блокаторів H1 рецепторів у вигляді аплікацій або ротових ванночок [1 ампулу димедролу (димедрол 1% - 1 мл),

хлоропіраміну (супрастин 2% - 1 мл) або прометазину (пипольфен 2,5% - 2 мл) розвести в 10 мл дистильованої води].

Ерозивно УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА

Захворювання починається з відчуття печіння та свербіж у окремих ділянках слизової оболонки рота і шкіри. Через кілька годин або діб на слизовій оболонці рота з'являються поодинокі або множинні плями гіперемії (або еритеми), іноді субепітеліальні бульбашки або везикули, які незабаром трансформуються в ерозії. З цього моменту хворих турбує різкий біль в роті, утруднені прийом їжі і відкривання рота.

Локалізація ерозій різна: слизова оболонка щік, губ, мови, м'якого і твердого піднебіння, дна порожнини рота. Різної величини ерозії (1-2 см) можуть розташовуватися окремо. Загальний фон слизової оболонки при цьому вітч, гіперемірован. Іноді ерозії зливаються, вражаючи практично всю слизову оболонку рота. ерозії болючі, покриті фібрином, при спробі зняття якого виникає кровоточивість. Мова вітч, обкладений, ясенні сосочки вражені.

Загальний стан хворих при ерозивних ураженнях слизової оболонки рота страждає завжди. При легкому ступені турбують нездужання, субфебрилітет. При важкій - погане самопочуття, головний біль, лихоманка.

Підщелепні лімфатичні вузли збільшені, рухливі, злегка болючі при пальпації. У крові - помірний лейкоцитоз, іноді еозінофілія, прискорення ШОЕ, іноді лейкопенія в поєднанні з лімфоцитозом.

Лікарська алергія рідко проявляється тільки в порожнині рота. Зазвичай висипання в порожнині рота супроводжуються поліморфними висипаннями на шкірі. У таких випадках діагностика не становить труднощів.

Диференціювати слід з подібними ураженнями слизової оболонки рота при ідіопатичною МЕЕ, КПЛ (ерозивно форма), пухирчатке, червоний вовчак, папульозні сифілісі.

ЛІКУВАННЯ

хворого лікують, враховуючи загальний стан і поразки інших органів. Необхідно дотримуватися принципу «не поспішайте лікувати».

- Обов'язково скасовують підозрюваний препарат.
- Внутрішньовенно вводять 30% розчин тіосульфату натрію, внутрішньом'язово - блока-тор Н1рецепторів [1% - 1 мл 2 рази в день дифенгідрамина (димедрол), 2% - 1 мл 2 рази в день хлоропіраміну (супрастин), 2,5% - 2 мл 2 рази в день прометазину (пипольфен) та ін.] або прийом всередину препаратів: клемастин - 1 таблетка (0,001) 2 рази на добу, ципро-гептадин (перитол) -

1 таблетка 3 рази на добу, лоратадин - 0,01 1 раз на добу, цетиризин - 1 таблетка на добу.
• Призначають аскорбінову кислоту (вітамін С) - 0,2 г 3 рази на добу.

Місцеве лікування необхідно починати з знеболювання. Для цієї мети краще (щоб уникнути параалергії на місцеві анестетики) застосовувати аплікації або ванночки з розчинами блокаторів H1рецепторів. наприклад, 1% - 1 мл дифенгідрамина (димедролу) або супрастин 2% - 1 мл або піпольфен 2,5% - 2 мл розчинити в 5-10 мл дистильованої води. потім, по можливості, видалити наліт з ерозій і зробити аплікацію кортикостероїдної мазі (без антибіотика) і кератопластичну кошти. Застосування кортикостероїдних мазей понад 2-3 сут недоцільно, так як запальні явища і набряклість регресують швидко. Тривале застосування кортикостероїдних мазей сприяє розвитку дисбактеріозу в порожнині рота і порушення процесів регенерації тканин.

Застосування антисептиків з високим [Нітрофурал (фурацилін), етаклідина (риванол)] і помірним (хлорамін Б, хлоргексидин, перманганат калію та ін.) індексом сенсibiliзації не показано через небезпеку параалергічних реакцій. Для боротьби з аутоінфекцією ефективні лазерне лікування, гідротерапія [зрошення рота водою, насиченою вуглекислою, 1% розчином пероксиду водню (перекису водню)]. Застосування для епітелізації масла обліпихи, шипшини, каротоліна не рекомендують, так як вони мають алергизуючими властивостями. Можна обмежитися аплікацією ретинолу (вітамін А).

Лікарська алергія шкіри і слизових оболонок іноді проявляється у вигляді важких бульозних уражень (міхуреві токсидермії, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, хвороба Дюринга, пемфігоїда). Хворі з такими проявами алергії до стоматологів звертаються рідко. Їх лікують в спеціалізованих клініках.

ЛІКАРСЬКА АЛЛЕРГІЯ кровотворної системи С **ПРОЯВАМИ** У ПОРОЖНИНИ РОТА
У зв'язку з високою диференціюванням і активною участю клітин кровотворної системи в обмінних процесах і імунітет її алергія - найбільш часта форма побічної дії ліків.

У алергічний процес залучаються один, два або всі три клітинних ряду. З ізольованих алергічних реакцій найчастіше спостерігають лейкопенію і агранулоцитоз, потім тромбоцитопенію і відносно рідко анемію. Деякі медикаменти володіють спорідненістю до певних клітин, проте нерідко одні й ті ж препарати викликають лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію і панцитопенію. Велике значення має індивідуальна схильність. Один і той же лікарський препарат може індукувати утворення антитіл різних класів, що володіють різною афінністю щодо компонентів системи комплементу і клітин крові (еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів).

антитіла, що виникають в процесі сенсibiliзації, викликають, в першу чергу, розпад клітин (цитоліз) периферичної крові з гострим перебігом захворювання. Цей факт можна

використовувати для діагностики у вигляді провокаційного тесту, але з великою обережністю.

Лікарський АЛЕРГІЧНИЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

Гематологічний синдром алергічного генезу, виявляється різким зменшенням кількості гранулоцитів периферичної крові, ураженням слизових оболонок і шкіри.

Етіологія

Етіологічний фактор - препарати піразолонового ряду, сульфаніламід, антибіотики [хлорамфенікол (левоміцетин), пеніциліни, віднайдені грибом *Penicillium*, стрептоміцин], туберкулозостатиками, препарати хінолінова ряду і ін.

ПАТОГЕНЕЗ

кліткою-мішенню є гранулоцит. За імунологічному механізму захворювання відносять до II типу алергічних реакцій по Джеллу і Кумбсу.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Захворювання розвивається швидко. Тяжкість перебігу його варіює від щодо легких до важких форм з блискавичним розвитком септикопемії.

Захворювання починається з ознобу, підвищення температури до 38-39 ° С, головного та м'язового болю, тахікардії. Одночасно на слизовій оболонці рота, ясен, гортані з'являються великі виразки або афтозні елементи. Запальна реакція слизової оболонки рота слабо виражена або відсутня. В окремих випадках можливі явища анафілаксії і колапс, супроводжуються шкірними висипаннями по типу кропивниці. Інші шкірні прояви спостерігають дуже рідко.

Діагностичне значення має клінічний аналіз периферичної крові: різко зменшується кількість гранулоцитів (абсолютний вміст гранулоцитів - менше 500 в 1 мкл) аж до повного їх зникнення. Таких хворих необхідно терміново направляти в спеціалізовані клініки.

Диференціюють з інфекційний мононуклеоз і токсичної реакцією на ліки.

ЛІКУВАННЯ

- Скасування препарату, що викликав захворювання. Якщо прийом ліків-алергену триває, то захворювання може мати летальні наслідки.
- Засоби з глюкокортикостероидной активністю навіть в важких випадках призводять до зворотного розвитку процесу.
- кровозамещающих терапія (введення лейкоцитарної суспензії, пересадка кісткового мозку) в крайніх випадках.

місцеве лікування

- Антисептики [переважніше 1% розчин перексиду водню (перекису водню), зрошення порожнини рота водою, насиченою вуглекислою].
- Аплікації протеолітичних ферментів на некротизовані ділянки, епітелізуючі кошти.
- Антибіотики тетрациклінового ряду у вигляді аплікацій або зрошень для придушення аутоінфекції.

ЛІКАРСЬКА алергічні ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

Гематологічний синдром алергічного генезу, виявляється різким зменшенням кількості тромбоцитів периферичної крові, крововиливами на шкірі і слизових оболонках (петехии,

екхімози).

Етіологія

Найбільш частою причиною цього виду алергії служать хінін, хінідин, гепарин натрію (гепарин), до-тримоксазол (бактрим), солі золота, сульфаніламід, рифампіцин, ацетил-саліцилова кислота, дигитоксин, хлорохин (делагіл), пеніциліни, віднайдені грибом *Penicillium*, барбітурати та ін. У виникненні алергічної тромбоцитопенії певну роль можуть грати напої, містять хінідин.

ПАТОГЕНЕЗ

кліткою-мішенню є тромбоцит. Тромбоцити швидко зникають з периферичної крові (в результаті цитолізу), а в кістковому мозку визначають підвищену кількість мегакаріоцитів.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

геморагічні висипання (екхімозні і петехіальні) на шкірі і слизових оболонках з'являються через 6-24 ч після прийому ліків. Найбільш часто уражається шкіра нижніх кінцівок. Геморагії можуть локалізуватися також в ЦНС, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системі і ін.

Перші клінічні ознаки захворювання можуть проявитися на слизовій оболонці порожнини рота, що служить причиною первісного звернення хворого до стоматолога. Завдання стоматолога - своєчасне направлення хворого в спеціалізовану клініку.

При огляді на блідо-рожевому тлі слизової оболонки ясен, щік, губ, мови, дна порожнини рота, піднебіння виявляють множинні петехії. При натисканні предметним склом петехії не зникають, над рівнем слизової оболонки не виступають. При травмі слизової оболонки рота виникає профузні кровотеча. Його не вдається зупинити ні тампонадой, ні розчином пероксиду водню (перекису водню), так як порушується механізм згортання крові за рахунок різкого зниження кількості тромбоцитів. Симптом джгута позитивний.

ДІАГНОСТИКА

У периферичної крові лейкограма без відхилень від норми, кількість тромбоцитів різко знижене. При кровотечі гемоглобін знижений.

Алергічну лікарську тромбоцитопенію слід відрізнити від гемофілії, хвороби Верльгофа. Прогноз захворювання сприятливий. Після скасування ліки-алергену симптоми швидко регресують. Однак після повторних тромбоцитопеній, обумовлених лікарськими препаратами, захворювання може трансформуватися в аутоімунну тромбоцитопенію. З метою профілактики препарат відміняють довічно.

ЛІКУВАННЯ

Хворих з тромбоцитопенією необхідно лікувати в спеціалізованій клініці.

- Скасування лікарського препарату, викликав алергію.
- Засоби з глюкокортикоїдною активністю через 7-10 добу повертають до норми кількість тромбоцитів і всі симптоми захворювання зникають.
- Переливання донорської тромбоцитарної суспензії при відсутності лікувального ефекту від засобів з глюкокортикоїдною активністю.

ДІАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

При діагностиці лікарської алергії встановлюють залежність виникнення клінічного синдрому (набряк, стоматит, хейліт, дерматит і т.д.) від лікарського засобу та ідентифікують

ці ліки, а також визначають імунологічний механізм виникнення реакції. Вирішення цих питань дозволить не тільки призначити найбільш ефективне лікування, але і попередити алергічну реакцію на ліки в подальшому.

На жаль, методи діагностики лікарської алергії недостатньо досконалі, щоб з упевненістю підтвердити або відкинути алергічний характер побічної дії ліків і з достатнім ступенем вірогідності визначити етіологічний фактор.

Алергологічний анамнез

Іноді вирішальну роль в діагностиці лікарської алергії грає алергологічний анамнез. У багатьох випадках він дозволяє розпізнати алерген з високим ступенем достовірності і робить зайвими небезпечні шкірні і провокаційні тести з ліками.

У осіб з розвиненими симптомами алергії на ліки необхідно уточнити характер і час появи симптомів, їх періодичність, відміну від симптомів основного захворювання. Знання трансформації патологічних змін, викликаних лікарськими препаратами, частоти їх різних клінічних проявів - необхідна передумова для правильного діагнозу.

У клініці бувають випадковості, ускладнюють діагностику та призводять до помилкового діагнозу. Одним із прикладів може служити пізніше прояв реакції, викликаної лікарським препаратом. Іноді вона проявляється через кілька тижнів після лікування основного захворювання. слід пам'ятати, що препарат, що викликав подібні пізні алергічні реакції, міг бути призначений одночасно з іншими препаратами, що ще більше ускладнює точну діагностику.

Потрібно враховувати, що багато хворих не вважають за медикаменти ті кошти, які вони приймають щодня, наприклад очні краплі, краплі в ніс, проносні і контрацептивні препарати.

Необхідно виявити приховану сенсibiliзацію в наступних випадках:

- професійний контакт з медикаментами у працівників аптек, фармацевтичних фабрик;
- грибкові ураження шкіри і нігтів (загальні антигени пеніциліну, епідермофітон, трихофітону);
- додавання деяких речовин (хінідин та ін.) в тонізуючі напої, харчових барвників в кондитерські вироби (загальні антигени сульфамідів і харчових барвників), антибіотиків в корм сільськогосподарських тварин.

Перед призначенням того чи іншого препарату необхідно з'ясувати:

- наявність у хворого або його родичів алергічних захворювань;
- наявність в минулому алергічних реакцій на введення певного препарату або речовин, близьких йому за хімічною природою (наявність загальних антигенних детермінант);
- наявність професійного контакту з медикаментами;
- які лікарські препарати хворий приймає тривалий час; лікарський засіб, тривало застосовуваний без ускладнень, може в кінцевому підсумку сенсibiliзувати організм.

необхідно пам'ятати, що багато лікарських препаратів - лібераторів гістаміну (морфін, хінін, кодеїн, гидралазин і ін.), викликають вивільнення гістаміну з клітин, обумовлюючи псевдоалергіческие реакції, які можуть спостерігати у хворих, приймають препарат вперше.

елімінаційна ПРОБА

Скасування всіх препаратів, застосовуваних напередодні розвитку алергічної реакції,

відіграє важливу роль в діагностиці. Швидке зникнення симптомів підтверджує Можливий діагноз в тій мірі, яка задовольняє практичного лікаря. Однак залишається з'ясувати, який з медикаментів є алергеном, якщо хворий приймав кілька препаратів.

При цілеспрямованих елімінаційних пробах необхідно брати до уваги можливість перекресних реакцій і надходження лікарських речовин у складі комбінованих препаратів, а також в продуктах харчування і смакових добавках. Потрібно враховувати, що після введення довготривалих препаратів пеніцилінового ряду симптоми можуть персистувати протягом тижнів і навіть місяців. Аналогічні процеси спостерігаються в тих випадках, коли алерген резорбується з «депо», утворених при заповненні тих чи інших порожнин лікарськими препаратами. нарешті, якщо ліки викликало аутоімунний процес, то елімінаційна проба виявилася внесе ясності.

ДІАГНОСТИЧНІ ШКІРНІ ПРОБИ З ПЕРЕДБАЧУВАНИМ ліків-алергенів

Необхідність їх використання в клінічній практиці обговорюється.

Шкірні проби з ліками проводить тільки алерголог. з-за небезпеки розвитку анафілактичних реакцій спочатку проводять краплинні нашкірні проби, потім проби уколом або скаріфікаційні. Внутрішньошкірні проби з ліками роблять при негативних результатах попередніх проб і в разі, якщо препарат життєво необхідний.

важливий висновок, що негативний результат тесту не виключає алергічної реакції в подальшому, а позитивний не завжди свідчить про неї. Але в останньому випадку рекомендується уникати застосування лікарського засобу.

ПІДЯЗИКОВИЙ ТЕСТ

Цей тест імітує природний шлях проникнення алергену в організм і тому являє собою провокаційну пробу. Так як під час цієї проби можлива значна резорбція алергену (ліки швидко всмоктується і кон'югує з білком), існує ризик розвитку алергічних реакцій, і тому проба показана тільки в тих випадках, коли медикамент життєво необхідний, а всі інші дослідження не дали однозначних результатів. Позитивний результат характеризується виникненням кропив'янки, або нападу задухи, або місцевого набряку слизової оболонки. Визначення показань до шкірних і провокаційних проб, а також їх проведення повинні здійснюватися алергологом.

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Оскільки реакції з ліками *in vivo* завжди пов'язані з певним ризиком для хворого, постійно розробляють доступні лабораторні тести. При всіх лабораторних дослідженнях необхідно мати на увазі, що принцип методу повинен бути адекватний імунологічному механізму реакції.

Існують методи виявлення антитіл, визначення алергізованих клітин і медіаторів алергії.

Антитіла проти лікарських препаратів не завжди можна визначити з наступних причин:

-рівень їх в сироватці досягає максимуму тільки на висоті алергічної реакції і після відміни препарату може значно знижуватися і навіть зникати;

-антитіла можна визначити тільки до деяких препаратів, так як багато реакції розвиваються не на самі ліки, а на продукти його метаболізму.

Найбільш інформативним є радіоаллергосорбентний тест, за допомогою якого виявляють антитіла, що відносяться до імуноглобуліну E.

Методи визначення реактивності алергізованих клітин включають тести:

- трансформація лімфоцитів у відповідь на антиген;
- ингибиция міграції макрофагів;
- дегрануляція базофілів по Шеллі;
- лейкопенический і тромбопенический тест і ін.

Немає необхідності зупинятися на описі суті цих тестів, так як їх виконує тільки алерголог і викладають в спеціальних інструкціях.

Лабораторні дослідження не мають самостійного діагностичного значення. Інтерпретувати їх необхідно з урахуванням алергологічного анамнезу, клінічної картини і шкірних проб.

Алергію на ліки важко передбачити, тому медикаментозне лікування будь-якого захворювання має бути обгрунтоване. Полипрагмазия без підстав сприяє сенсibiliзації і згодом в ситуації, коли препарат буде вкрай необхідний, може привести до розвитку небезпечних для життя ускладнень.

Встановлено, що прийом кошти всередину менш небезпечний як щодо сенсibiliзуючої дії, так і тяжкості розвиваються алергічних реакцій.

Місцеве застосування медикаментів викликає саму часту сенсibiliзацію, а внутрішнь-овенне введення - найбільше число алергічних реакцій з летальним результатом.

Від призначення препарату слід відмовитися при наступних факторах ризику:

- раніше перенесені явища непереносимості препарату, навіть якщо їх алергічна природа не доведена;
- позитивна шкірна проба, незважаючи на відсутність алергічної реакції в минулому і прийому препарату вперше;
- наявність нешкідливих ознак сенсibiliзації при будь-якій лікарській терапії, які можуть передувати найнебезпечнішим реакцій (лікарська лихоманка, зміна картини крові).

При крайньої необхідності (за життєвими показаннями) всупереч цим факторам ризику обережно проводять провокаційний тест. Якщо він викликає алергічні явища, то можливо використовувати прискорену десенсибилизацию. ін'єкцію препарату (алергену) проводять через короткі інтервали (30-60 хв) до досягнення необхідної терапевтичної дози. Засоби з глюкокортикоидной активністю і блокатори H1рецепторів полегшують процес десенсибилизацию.

Успішна десенсибилизацию описана при алергії до інсуліну людського ♠, чужорідним сироваткам, допеніцилінів, продукуються грибом *Penicillium*, тетрацикліну, стрептоміцину. При алергії до антибіотиків десенсибилизацию починають з 0,1 ОД або 0,1 мл тієї концентрації, яка дала негативну реакцію при шкірному тесті. Однак оцінка проблематична,

оскільки протягом десенсибілізації неможливо передбачити. Вона безглузда і небезпечна, коли її проводять задовго до введення даного ліки, так як часто вона є тимчасовою. внаслідок небезпеки, пов'язаної з прискореної десенсибілізацією і обмежених шанси на успіх, вона показана тільки тоді, коли препарат життєво необхідний і його не можна замінити іншим засобом.

Десенсибілізація абсолютно протипоказана при імунокомплексних (ІІІ тип) і цитотоксичних реакціях (ІІ тип - імуноцитопенії).

Хворого необхідно інформувати про підозру на алергію на ліки.

синдром Шегрена

СИНОНИМИ

сухий синдром, синдром Гужеро-Шегрена, синдром С'егрена. вперше описаний Yourgerot (1925), найбільш повне клінічне опис представлено Siogren (1935).

Синдром Шегрена - прогресуюче ревматоїдне аутоімунне захворювання.

КОД ПО МКБ-10

M35.0 сухий синдром (Шегрена).

Етіологія

Етіологія невідома, але припускають вірусну природу, можливо, виникає як ускладнення при ураженні вірусом Епстайна-Барр. У літературі виділено ще один термін, що відноситься до складного симптомокомплексу, - хвороба Шегрена. Однак в описі обох варіантів захворювання є аутоімунні порушення.

У виникненні та розвитку захворювання відіграють роль також стресові ситуації, порушення вегетативної нервової та ендокринної систем.

Синдром Шегрена характеризується системним ураженням екзокринних залоз з переважним залученням слинних і слізних, а також з розвитком недостатності функції потових, сальних, слизових залоз. Найбільш типове морфологічний прояв хвороби - лімфоплазмочитарна інфільтрація екзокринних залоз з подальшим залученням прилеглих лімфатичних вузлів. Іноді у хворих розвивається генералізована лімфаденопатія.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Для синдрому Шегрена типова класична тріада: поєднання ксеростомії, сухого кератокон'юнктивіту з системним ураженням сполучної тканини (хронічний поліартрит, системна червона вовчанка, первинний біліарний цироз, фібромиалгії і ін.).

У патологічний процес втягаються і екзокринні залози верхніх дихальних шляхів, починаючи з носових ходів, носоглотки, трахеї і бронхів з розвитком трахеобронхіту, пневмонії. У шлунково-кишковому тракті розвивається ахілічний гастрит, в геніталіях - вульвіти, вагініти, цервіцити. Одночасно у половини хворих спостерігають сухість волосся. часті спленомегалія, синдром Рейно, нетромбопеніческая пурпура.

Порівняно часто у хворих розвивається рецидивуючий паротит. У початковій стадії хворі скаржаться на незначне ущільнення частіше привушних, рідше підщелепних залоз, распирающие відчуття під час їжі. При загостренні підвищується температура тіла, з'являється розлита припухлість в області залози, повністю припиняється виділення слини. У наступних стадіях привушні залози збільшені, щільні, горбиста, безболісні. Припухлість періодично зменшується і збільшується. Загострення протікають важко, з високою темпе-

ратурою, сильними болями, слизисто-гнійними виділеннями з протоки. У пізній стадії припухлість досягає великих розмірів, частіше виникають загострення, секрет з проток не виділяється.

Залежно від стадії захворювання виникають різні прояви сухості порожнини рота - одного з провідних симптомів. Протягом тривалого терміну єдиним симптомом захворювання може бути поступово прогресуюче зниження функції екзокринних залоз. У порожнині рота зміни можуть бути першими ознаками прояви хвороби, слина стає в'язкою, її кількість зменшується аж до повного припинення секреції і розвитку ксеростомії. У вираженій стадії хворі скаржаться на сухість, печіння і біль у роті, утруднення при розмові, прийомі їжі, зниження смакових сприйнянь, гіперестезію твердих тканин зубів і швидке руйнування зубів каріозного процесом.

Слизова оболонка атрофічна, рельєф сосочків згладжений. В епітелії слинних залоз настають незворотні дегенеративні зміни. Ксеростомія сприяє розвитку запалення слизової оболонки рота, важкого ураження пародонту, виникненню множинного, швидко прогресуючого карієсу.

У третини хворих синдромом Шегрена запалення слизової оболонки рота пов'язано з ураженням *Candida albicans*, при цьому найчастіше виникає еритематозна (атрофіческая) форма кандидозу. Найбільш типові симптоми - плямиста еритема, підвищена десквамація епітелію і утворення дрібних ерозій. Червона облямівка губ суха, покрита дрібними лусочками, в кутах рота утворюються тріщини.

У деяких хворих захворювання починається з ураження очей, розвивається сухість очей, світлобоязнь, відчуття піску в очах, розвиток кератокон'юнктивіту.

ДІАГНОСТИКА

У вираженій стадії захворювання діагностика не представляє труднощі при наявності характерних клінічних ознак - ксеростомії, кератокон'юнктивіту, хронічного паренхіматозного паротиту. Діагностиці допомагає інформація про наявність у хворого ревматизму, захворювання суглобів, системного червоного вовчака, склеродермії та ін.

Для підтвердження діагнозу необхідно поглиблене обстеження хворого з виконанням спеціальних методів дослідження (сіалографія, сканування слинних залоз, термовізіографія, рентгенографія з контрастним речовиною і ін.). Необхідно обстеження внутрішніх органів, лабораторне обстеження. Крім загальноклінічного і стоматологічного обстеження при синдромі Шегрена проводять рентгенологічне, мікробіологічне, імунологічне, морфологічний обстеження.

У хворих з синдромом Шегрена виявляють зміни в крові: нормо- або гіпохромною анемію, іноді лейкопенію, значне прискорення ШОЕ (до 60-70 мм/ч), гіперпротеїнемії, гіпергаммаглобулінемію з підвищенням вмісту імуноглобулінів трьох класів, підвищення титру ревматоїдного фактора. Виявляють антинуклеарні фактори, а також широке коло циркулюючих органоспецифічних аутоантитіл.

Диференціальний діагноз

При синдромі Шегрена з ураженням привушних слинних залоз проводять відміну від інших видів паротиту та від пухлини. У початковій стадії захворювання, протікає зі зниженням функції слинних залоз, наявністю парестезій, трофічних порушень, слід відрізняти синдром Шегрена від стомалгії (глосалгії).

ЛІКУВАННЯ

Лікування хворих синдромом Шегрена проводять в ревматологічній клініці. При аутоімунному процесі в залежності від його активності призначають глюкокортикоїди, імунодепресанти, протизапальні засоби, а також загальнозміцнюючі препарати. У комплексному лікуванні хворих беруть участь фахівці різного профілю: стоматологи, офтальмологи, невропатологи, ендокринологи та ін.

стоматолог здійснює:

- санацію порожнини рота (лікування карієсу, пульпіту, періодонтиту);
- лікування кандидозу, запалення слизової оболонки рота, патології пародонту;
- забезпечення вологого стану порожнини рота;
- профілактику карієсу.

Тести:

31. Які з перерахованих захворювань більш характерні для дефектів альтернативного шляху активації комплементу:

- 1) інфекції вірусної етіології
- 2) гноєродні інфекції
- 3) грибкові інфекції
- 4) сальмонельоз
- 5) алергічні захворювання

32. Які з перерахованих захворювань більш характерні для дефектів активації C5 - C9 компонентів комплементу:

- 1) рецидивуючі інфекції вірусної етіології
- 2) рецидивуюча менінгококова інфекція
- 3) рецидивна гонококові інфекції
- 4) рецидивні грибкові інфекції
- 5) гноєродні інфекції

33. Показання до призначення препаратів бактеріальних ліпополісахаридів (бронхомунал, рибомунил, пірогенал і т.п.):

- 1) в комплексній терапії гострих вірусних інфекцій
- 2) в комплексній терапії затяжних гнійних інфекцій шкіри
- 3) в комплексній терапії затяжних і хронічних захворювань легенів
- 4) в комплексній терапії затяжних вірусних інфекцій
- 5) в комплексній терапії первинних імунодефіцитів

34. Показання до призначення α і β -інтерферонів:

- 1) оперізуючий лишай
- 2) меланома
- 3) хронічний гепатит

- 4) хвороба Брутона
- 5) рак молочної залози

35. Механізм дії тимических гормонів:

- 1) стимуляція дозрівання В-лімфоцитів
- 2) пряма стимуляція фагоцитозу
- 3) стимуляція дозрівання CD4 + лімфоцитів
- 4) пряма стимуляція плазматичних клітин
- 5) стимуляція дозрівання CD8 + лімфоцитів

36. Показання до призначення тимических гормонів:

- 1) алергічні захворювання
- 2) комбіновані імунодефіцити
- 3) дефекти системи комплементу
- 4) набуті імунодефіцити

37. Прямі показання до призначення похідних мураміддіпептіда (ликопид, ромуртід):

- 1) в комплексній терапії гострих і хронічних вірусних інфекцій
- 2) в комплексній терапії гострих і затяжних гнійно-запальних інфекцій
- 3) в комплексній терапії гострих, затяжних і хронічних захворювань легенів
- 4) імунопрофілактика простудних захворювань у ЧДБ дітей
- 5) в комплексній терапії алергічних захворювань

38. Прямі показання до призначення препаратів з грибів і дріжджів (нуклеинат натрію, ридостин):

- 1) при лейкопенії
- 2) в комплексній терапії затяжних гнійних інфекцій шкіри
- 3) в комплексній терапії довго не гояться виразок
- 4) в комплексній терапії аутоімунних захворювань
- 5) в комплексній терапії лімфопроліферативних захворювань

39. Показання до призначення препаратів імуноглобулінів:

- 1) гострий період інфекційних захворювань
- 2) профілактика простудних захворювань
- 3) Імунокомплексні захворювання
- 4) первинні імунодефіцити

40. Фактори природного (природженого імунітету):

- 1) система комплементу
- 2) нейтрофіли
- 3) лімфоцити
- 4) Ig G1
- 5) Ig M

Відповіді:

31 - 2, 4

32 - 2, 3

33 - 2, 3, 4

34 - 1, 2, 3, 5

35 - 3, 5

36 - 4

37 - 1, 2, 3, 4

38 - 1, 2, 3

39 - 1, 4

40 - 1, 2, 5

Тема №5: Імунологічні аспекти гострих і хронічних одонтогенних і неодонтогенних запальних процесів щелепно лицевої ділянки та профілактика їх ускладнень, спід і сифіліс, туберкульоз.

Роль імунних механізмів у виникненні розвитку запальних процесів в пародонті

До захворювань пародонту ставляться всі виникаючі в ньому патологічні процеси. Вони можуть обмежуватися яснами (гінгівіти) або вражати всі його структури (пародонтит, пародонтоз). Більшість захворювань пародонту носять місцевий характер, але вони можуть бути проявом загальних захворювань або поразкою інших органів. Найбільш адекватною є патогенигенетичних класифікація захворювань пародонту. вона включає:

1. запальні процеси (гінгівіт, пародонтит) роз-
ються як реакція тканин пародонту на хімічні або хіміко-
інфекційні чинники;
2. дегенеративні процеси (пародонтоз) позначають про-
гресивні зміни, пов'язані із загальними або місцевими нару-

шеннями обміну речовин;

3.-новообразованія - Пародонтоми.

Важливим етіологічним фактором при місцевих запальних захворюваннях пародонту є зубна мікробна бляшка. Ряд супутніх і привертають місцевих і загальних факторів можуть посилювати патологічний вплив зубної бляшки.

Формування і розвиток мікробної бляшки, відповідальної за виникнення гінгівіту і пародонтиту і протягом самого запального процесу в значній мірі залежить від стану неспецифічної та імунологічної захисту тканин пародонта. У процесі захисту і пошкодження тканини майже завжди беруть участь лейкоцити, макрофаги, огрядні клітини, еозинофіли. У гострій запальної реакції основним типом клітин є поліморфноядерні нейтрофіли. це рухливі, коротко-живуть клітини, здатні до хемотаксису і фагоцитозу. В результаті активації поверхні нейтрофілів в них відбувається сплеск окислювальних реакцій (респіраторний вибух) і накопичується велика кількість метаболітів і гідролітичних ферментів, знищують мікроорганізми, а також руйнують залишки тканин. Деякі бактерії погано прикріплюються до поверхні фагоцитів, але цей процес може бути значно полегшений за допомогою специфічних антитіл і компонентів комплементу (3). До поверхні бактерій прикріплюються специфічні антитіла, пов'язані в основному до IgG класу, які можуть приєднувати 31 компонент комплементу, починається активація комплементу, а до C3b компоненту комплементу є рецептори на нейтрофілах. Таким чином, IgG і комплемент дейобхідних як опсоніни (т.е. речовини, сприяють прикріпленню бактерій до поверхні фагоцитів).

Найбільш важливими ферментами нейтрофілів, визначальними стійкість до бактеріальної інфекції, є лізоцим і лактоферин. Лізоциму - це ферменти, руйнують стінки бактерій. Лактоферин бере участь в генерації ОН. У відсутності достатньої кількості нейтрофілів ясенні тканини піддаються виразки і некрозу. Хворі з дефектами функції нейтрофілів і з лейкопенією особливо схильні до захворювань пародонту.

У ясенної рідини нейтрофіли складають 91,5%.

У захисті і розвитку хвороб пародонту важлива роль принадилежить моноцитам-макрофагів. Вони беруть участь в процесах фагоцитозу мікроорганізмів порожнини рота, уявлення антигенів мікроорганізмів імунокомпетентним клітинам, а також виробляють різні монокіни. У нормальній тканини ясен число макрофагів становить близько 2% всіх виділених клітин, але в ясенної рідини їх число досягає 18%. Це довгоживучі в тканинах клітини. Зазвичай вони переважають в осередках запалення селле перших 8-12 ч. В ексудаті ясенної кишені у хворих гінгівітом і пародонтитом присутні білки системи комплементу.

У захисті пародонту при запаленні беруть участь і імунологічні фактори захисту. Гуморальний імунітет порожнини рота представлений різними класами імуноглобулінів. У сироватці і рідини ясенних кишень відношення концентрацій IgG: IgA виявилось однако-вим, 8: 1, отож, що рідина є ексудат. але, ймовірно, що пасивна дифузія імуноглобулінів з сироватки не є єдиним їх джерелом в ясенній кишені, так як IgG і IgA можуть продукува-

тися і місцево. Отже, джерелами імуноглобулінів для захисту пародонта є сироватка крові, плазматичні клітини тканин ясен, слина.

Основним імуноглобуліном слини є секреторний S-IgA. У сполучної тканини ясен були виявлені імуноглобуліни трьох класів IgG, IgA, IgM. У тканини нормальних ясен значна частина плазматичних клітин синтезує IgG, однак при запаленні збільшувалося число клітин, продукують IgA.

У захисті і патогенезі пародонтиту важливу роль відіграє клітинний імунітет. У підслизовому шарі здорової ясна розташовуються лімфоїдні клітини, які під впливом специфічного бактеріального стимулу при запаленні збираються в дискної лімфоїдну тканину.

Наявність клітинного імунітету до бактерій зубної бляшки доводиться тим, що лімфоцити хворих гінгівітом і пародонтітом можуть бути стимульовані антигенами самих мікроорганізмів, формують зубну бляшку. Реактивність лімфоцитів у здорових до цих антигенів дуже слабка, а у хворих вона корелює з тяжкістю захворювання. Лімфоцити хворих з дуже важким перебігом захворювання зовсім не реагують на стимуляцію. Відомо, що в процесі розвитку запалення змінюється співвідношення імунорегуляторних лімфоцитів: співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів при гінгівіті 2: 7, при пародонтиті 1: 1.

Значне збільшення спонтанної бласттрансформації лімфоцитів при пародонтиті вказує на гіперсенсibiliзацію організму хворих мікробними антигенами порожнини рота.

Імунні механізми при хронічному рецидивуючому афтозний стоматит

Афтозний стоматит є в стоматології серйозною проблемою, т.до. це захворювання вражає близько половини всього населення. У той же час його етіологія і патогенез вивчені слабо, що ускладнює розробку методів патогенетичного лікування і профілактики цього захворювання.

В останні роки отримані дані про те, що в патогенезі афтозного стоматиту важлива роль належить імунологічним механізмам. встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання посилюється Т-супресія імунітету, що характеризується зниженням абсолютного і відносного числа Т-лімфоцитів, а також їх функціональної активності. Збільшення числа Т-супресорів супроводжується відносним зниженням Т-хелперів. З боку гуморального імунітету частіше відбувається збільшення числа В-лімфоцитів і концентрації імуноглобулінів класу IgG при зниженні рівня S-IgA, IgA і IgM. Низьке їх зміст в крові особливо характерно для хворих з довгостроково поточним захворюванням при відсутності періоду ремісії. Важливе значення в патогенезі захворювання має збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів.

Тяжкість і тривалість захворювання відповідає виразності сенсibiliзацію організму цими антигенами.

Підвищену чутливість організму можуть провокувати різні хронічні захворювання в період їх загострення: шлунково-кишкового тракту, ангіни, гайморит, фарингіт і ін.

запалення щелепно-лищевої ділянки

Етіологія. Запальні захворювання щелепно-лищевої ділянки, як правило, мають інфекційну природу. навіть тоді, коли пошкодження тканин викликано механічними, фізичними або хімічними факторами, завжди зона ушкодження виявляється в більшій чи меншій мірі обсеменено мікроорганізми, які надходять в зону альтерації зі слизових оболонок, з шкіри або привносяться із зовнішнього середовища.

Залежно від локалізації «вхідних воріт» для мікроорганізмів розрізняють одонтогенні, стоматогенний, тонзилогенного, риногенні, Отогенні, дерматогенні гострі і хронічні запальні процеси щелепно-лищевої ділянки та ший.

У переважній більшості випадків запальні процеси є одонтогенними, тобто мікроорганізми потрапляють в тканину через частково або повністю некротизовану пульпу зуба, або через Парадонтальніе кишені.

Значення реактивності. Залежно від реактивності організму і вірулентності мікрофлори запалення може протікати по нормергічеських, гіпоергічеському і гіперергічній типам (А.І. Воложин).

При нормергічеських типі запальної реакції час, пройшло від моменту появи перших клінічних симптомів до розвитку вираженого гнійного запального процесу і звернення хворого до лікаря становить в середньому 1,5-3 діб. Больовий синдром виражений помірно, біль посилюється при функціональних навантаженнях. Температурна реакція в межах 37,5- 38,5° С. Як правило, запальним процесом уражається одна анатомічна область. Ступінь порушення функцій (ковтання, жування, мови і т.д.) відповідає обсягу і локалізації поразки. симптоми інтоксикації (озноб, порушення вегетативних функцій, діяльності кишечника, стану свідомості) виражені помірно. Тобто нормергія характеризується нормальним відповіддю організму на запальний процес.

З боку імунологічних і неспецифічних показників резистентності для нормергічеських запалення характерно збільшення фагоцитарної активності лейкоцитів в 2 рази в порівнянні з загальноприйнятою нормою (показник у здорових донорів), Також відбувається збільшення концентрації IgA та IgG в 2 рази, відзначається тенденція до збільшення IgM. З боку показників клітинної захисту істотних змін не відбувається. Це свідчить про те, що при нормергічеських запаленні відбувається посилення гуморальної захисту на тлі нормального рівня клітинного імунітету.

При гіпоергічеськом типі запальної реакції час, що минув з моменту появи перших клінічних симптомів до розвитку вираженої картини запалення становить понад 3х діб. Захворювання починається непомітно, при задовільному самопочутті хворого, що збільшує час до звернення за медичною допомогою. Часто хворі самостійно застосовують зігріваючі компреси, грілки, цим сприяючи поширенню запалення. Клінічно больовий синдром виражений слабо, або не виражений. Часто біль турбує тільки при доторканні і при функціональних навантаженнях. Температура тіла або в межах субфебрильних цифр, або не підвищується. Найчастіше запальним процесом уражається дві і більше анатомічні області. Ступінь обмеження функцій виражена значно. Симптоми інтоксикації не вира-

жені. При розтині гнійного вогнища на тлі великої інфільтрації тканин отримують невелику кількість гною. При гіпоергіческом запаленні фагоцитарна активність лейкоцитів відповідає значенням, отриманим у здорових донорів або відхиляється незначно, частіше в бік зниження. Спостерігається зазвичай зниження клітинної імунологічної захисту на тлі посилення гуморальної (збільшення вмісту імуноглобулінів), що носить компенсаторний характер.

При гиперергіческом типі запальної реакції захворювання розвивається швидко, часом блискавично, протягом 0,5- 1діб, рідше - 1,5 діб. Температурна реакція вище 38,5° С. Больовий синдром, ступінь обмеження функцій, симптоми інтоксикації різко виражені. Запалення поширюється на дві і більше анатомічні області. При розтині гнійного вогнища отримують рясне кількість гною.

Такі клінічні показники, як терміни гноетечення, ексудации і появи видимих грануляцій збільшені при гіперергії і в ще більшому ступені при гіпоергії в порівнянні з нормергіей.

Для гиперергіческого запалення характерно посилення фагоцитозу в 3-4 рази, нормальний або знижений рівень показників клітинної захисту та нормальне або кілька підвищене вміст імуноглобулінів. Це може свідчити про те, що гиперергія обумовлена перш за все значним посиленням фагоцитозу.

патогенез. Розглядаючи механізми розвитку запального процесу як результат взаємодії макроорганізму з патологічним агентом, в ролі якого, як правило, виступають бактеріальні клітини, необхідно оцінити ті реакції і зміни, які спостерігаються при цій взаємодії на всіх його етапах. В узагальненому вигляді ця проблема зводиться до з'ясування наступних питань, сформульованих А.Г.Шаргородський (1985): 1. яким чином умовно-патогенна мікрофлора, в нормальних умовах вегетуюча на слизових оболонках в порожнині рота, носа, глотки, призводить до виникнення і загострення неспецифічних інфекційно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки; 2.які механізми поширення і загострення запального процесу; 3.що визначає обсяг і ступінь ураження тканин.

Ще в першій половині ХХ століття висловлювалося припущення про інфекційно-алергічної природи запальних захворювань. В даний час на підставі численних експериментальних і клінічних даних переконливо доведено, що в механізмі розвитку мікробного запалення важлива роль належить сенсibiliзації організму.

В основі сенсibiliзації організму лежить вироблення специфіческих антитіл у відповідь на постійне надходження в тканини антигенів, якими є умовно-патогенні і не-патогенні мікробні клітини, а також продукти їх життєдіяльності. Надходження в організм антигенів відбувається не тільки при наявності вогнищ хронічної інфекції, хоча такі осередки безумовно збільшують ризик сенсibiliзації. Знаходяться в нормальних умовах на слизових оболонках мікроорганізми мають здатність в невеликих кількостях проникати через тканинні бар'єри вглиб тканин. У відповідь на це впровадження в організмі постійно відбувається вироблення специфічних антитіл, які забезпечують підтримку антимікробної імунітету. Це підтверджується даними по виявленню в пери-

феричної крові у практично здорових людей досить високого титру антимікробних антитіл до основних представників умовно-патогенної флори, в тому числі і до облигатним НЕ спорообразуючим анаеробам.

У більшості випадків розвиток гострих гнійних запальних процесів починається на тлі існування хронічних вогнищ частіше одонтогенною, рідше тонзиллогенною, стоматогенною і ін. інфекції, при загостренні хронічного запального процесу.

Вогнище хронічної інфекції в стадії ремісії характеризується встановленням рівноваги між патологічним агентом (мікрофлорою) і організмом. Між ними існує обмежувальний бар'єр, який представлений або сполучнотканинною капсулою (при хронічному гранулематозному періодонтиті, кістах запальної природи та ін.), або захисним лейкоцитарним валом (при гранулюючому хронічному періодонтиті, хронічному пародонтиті, тонзиліті і ін.).

Наявність демаркаційної зони перешкоджає, з одного боку, поширенню інфекційного початку в навколишні тканини, а з іншого боку, ускладнює вплив на інфекційний вогнище факторів специфічного і неспецифічного захисту організму.

Існує кілька механізмів загострення запалення, в основі яких лежать екзогенні та ендогенні причини. Питома вага кожного з них може бути різний і представлені вони можуть бути в різних поєднаннях.

Одним з важливих чинників, сприяють початку загострення є підвищення сумарного що ушкоджує ефекту (вірулентності) мікрофлори. Також це обумовлено підвищенням патогенних властивостей бактерій в даній асоціації при незначній зміні їх кількості, що може відбуватися при попаданні нових видів мікроорганізмів, коли будуть проявлятися ефекти синергізму. Найчастіше ж підвищення сумарної патогенності асоціації відбувається в результаті збільшення кількості мікробів. Це спостерігається в тих випадках, коли порушується відтік ексудату від вогнища хронічної інфекції в результаті обтурації свищів, корневих каналів чужорідним тілом, харчовими масами, пломбувальних матеріалів і т.д. При порушенні відтоку збільшується кількість мікробів і продуктів їх життєдіяльності в осередку, зростає тиск ексудату, що призводить до поширення інфекційного початку за межі демаркаційної зони. При поширенні в тканини мікроорганізми надають як безпосереднє шкідливу дію, так і опосередковане через утворення комплексів «антиген-антитіло» і їх знищення фагоцитами з пошкодженням тканинних структур, т.е. виникає запалення на вторинне пошкодження речовинами, виділяються в результаті взаємодії фагоцити з імунним комплексом (лізосомальні ферменти, ензими, пероксиди).

Поширенню інфекції за межі демаркаційної зони можуть сприяти пошкодження сполучно-тканинної капсули або лейкоцитарного валу при травмі, оперативному втручанні (операція видалення зуба). При цьому може відбуватися як пошкодження структур демаркаційної зони, так і підвищення їх проникності в результаті здавлення. В результаті, з одного боку, збільшується надходження в навколишні тканини мікроорганізмів, їх токсинів та продуктів тканинного розпаду, а з іншого боку, посилюється надходження факторів резистентності організму до інфекційного вогнища.

Загострення хронічного запального процесу в даному випадку буде обумовлено чотирма моментами.

під-перших, безпосереднім ушкоджує, бактерій, токсинів, продуктів розпаду; у-друге, результатом взаємодії мікробного початку з фагоцитом; в-третє, освітою і знищенням імунних комплексів в сенсibiliзованном організмі з пошкодженням тканин, на яких ці комплекси були фіксовані; в-четверте, в результаті взаємодії антигенів з лімфоцитами-кілерами, супроводжуючого звільненням лімфокінів, є ендogenous факторами ушкодження.

Як правило, розвиток гострих гнійних запальних процесів на тлі існуючих вогнищ хронічної інфекції відбувається після фізичного або емоційного перевтоми, переохолодження, перегрівання, а також після перенесених захворювань, особливо інфекційних.

У сенсibiliзованном організмі для того, щоб комплекс «антиген-антитіло», фіксований на клітинах-мішенях, лізіванного, необхідна певна концентрація комплементу, що є каталізатором даної реакції. Під впливом стресової дії концентрація комплементу збільшується, досягає необхідного рівня і відбувається пошкодження комплексів. В результаті цитолізу виділяються лізосомальні ферменти, медіатори запалення, інші біологічно активні речовини, ушкоджують тканинні структури і призводять до розвитку запалення.

Розвитку гострого запалення в щелепно-лицевої ділянки може сприяти довгостроково існуючі стресові впливи. Це може бути пов'язано з ослабленням бар'єрної функції організму. При цьому мікроорганізми і продукти їх життєдіяльності проникають за межі первинної зони локалізації інфекційного вогнища, викликаючи пошкодження і сенсibiliзацію тканин. Таке поширення на тлі функціонального виснаження систем імунологічної і/або неспецифічної реактивності саме по собі може призвести до розвитку уповільненого запалення зі стертими клінічними симптомами і схильністю до поширення (гіпоергіческое запалення).

Для повного уявлення про патогенез запального процесу в щелепно-лицевої ділянки необхідно знати про те, яким чином відбувається поширення запалення від первинного вогнища в навколишні тканини. Розрізняють три основні шляхи поширення: лімфогенний, гематогенний і контактний (по протягу). До недавнього часу найбільше значення надавалось контактному шляху, при якому відбувається безпосереднє поширення гною при поетапному гнійному розплавленні тканин. При загостренні запалення гній, утворився в первинному вогнищі, розплавляє кістка, виходить під окістя і, розплавляючи її, проникає в навколишні м'які тканини, поширюючись в подальшому по клетчаточним просторів. безумовно, такий механізм поширення можливий, однак спостерігається досить рідко. Справа в тому, що процес поетапного гнійного розплавлення тканин досить тривалий. У більшості випадків розвиток гострого запального процесу в клінічно інтактних тканинах, віддалених від первинного вогнища інфекції, відбувається протягом декількох годин від моменту появи перших ознак загострення хронічного запалення в первинному вогнищі. У більшості випадків має місце не контактний, а лімфогенний і гематогенний шляхи поширення інфекції.

При лимфогенном шляху поширення мікроорганізми і продукти їх життєдіяльності потрапляють через лімфатичні судини в регіонарні лімфатичні вузли, в яких вони

инактивуються, знищуються і елінуються. Однак, при тривалому існуванні вогнища хронічної інфекції бар'єрна функція лімфатичних вузлів може знижуватися і в них розвивається

ється запальний процес. Клінічно це проявляється у вигляді лімфоденіта, а в подальшому може розвиватися періаденіт, абсцедирование лимфоузла, аденофлегмона.

При порушенні мікроциркуляції і окислювально-восстановітельно процесів в зоні запалення відбувається зниження резистентності тканин до інфекції. Є кілька причин порушення мікроциркуляції. під-перших, це може бути безпосереднє пошкодження ендотелію капілярів комплексами антиген-антитіло, які фіксуються на клітинних мембранах, а потім фагоцитуються нейтрофільними лейкоцитами. В результаті пошкодження клітин звільняються лізосомальніферменти, медіатори запалення і відбувається активація кинин-каЛІКРЕЙНвितтя системи. Утворюються медіатори впливають на тонус і проникність судин мікроциркуляторного русла, реологічні властивості крові, стан системи згортання і фібринолітичної систем. Підвищується коагуляційний потенціал у вигляді гіперкоагуляції, гіперфібриногенемії з депресією фібринолітичної системи, наростанням толерантності плазми до гепарину. Погіршення реологічних властивостей крові і уповільнення швидкості об'ємного кровотока може бути причиною внутрішньосудинного згортання крові з повним або частковим порушенням мікроциркуляції.

Інша причина порушення мікроциркуляції обумовлена іпозасудинним механізмами оклюзії. Так само як здавлення судин запальним інфільтратом, ексудатом. Особливо це відноситься до запальних процесів, локалізується в замкнутих просторах, зокрема при внутрішньокісткових ураженнях (остеомієліт, остит і ін.).

У ряді випадків мікроциркуляторні розлади поглиблюються пошкодженням судин при хірургічних втручаннях, накладення тугих пов'язок. Зокрема, широка відшарування окістя при розтині суверіостальних абсцесів супроводжуючих гострий остеомієліт щелепи може значно ускладнити і погіршити протягом остеомиелитического процесу. Це пов'язано з тим, що при остеомієліті відбувається значне порушення кровообігу у внутрішньокісткових судинах і харчування тканин здійснюється переважно за рахунок періостальних судин. Тому їх перетин при широкій відшаруванні окістя супроводжується посиленням трофічних розладів.

Таким чином, тяжкість і обсяг ураження залежать від реактивності організму (найбільш великі поразки виникають при гіпоергіческом і гиперергическом типах перебігу запальної реакції), загальної вірулентності інфекційного початку, ступеня трофічних розладів.

СНІД

ВІЛ-інфекція - інфекційна хвороба, розвивається в результаті багаторічного персистування в лімфоцитах, макрофагах і клітинах нервової тканини вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) і характеризується повільно прогресуючим дефектом імунної системи, який призводить до загибелі хворого від вторинних поразок, описаних як синдром набутого імунодефіциту (СНІД), або від підгострого енцефаліту.

географічне поширення. вперше ВІЛ-інфекція в своїй фінальній стадії (СНІД) була описана в 1981 г. в США. Після відкриття збудника (1983) і різноманітних клінічних форм ВІЛ-інфекція визнана самостійною нозологічною формою (1988). З 1981 по травень 1989 г. число зареєстрованих ВООЗ інфікованих осіб, включаючи хворих СНІД, зростає з 300 до 157000. В 80-і роки поряд зі збільшенням числа заражених наголошувалося розповсюдження ВІЛ-інфекції на раніше вільних від неї територіях (Європа, Австралія, Азія), що дозволяє розглядати ситуацію як пандемію.

Захворювання зареєстровано практично у всіх країнах світу. Найбільший відсоток заражених - серед населення країн Карибського басейну, Центральної Африки, США, Західної Європи. В 1989 г. загальна кількість інфікованих, за різними оцінками, складало від 5 до 20 млн. Хворіють переважно жителі міст. У Росії ВІЛ-інфекція реєструється з тисяч дев'яносто вісімдесят п'ять г., але перші випадки зараження громадян за кордоном датуються 1981 г. за 8 міс. 1989г. число зареєстрованих заражених ВІЛ радянських громадян зросло з 113 до 350, що дозволяє оцінювати загальне число випадків інфекції в СРСР в кілька тисяч і свідчить про ймовірність швидкого розвитку епідемії.

Причина. Збудник - вірус імунодефіциту людини, відноситься до сімейства Retroviridae. відкрито в 1983 г. групою французьких дослідників, очолюваної Монтаньє (L. Montagnier) і американськими дослідниками - Галло (R.З. Gallo) та ін. Вірус гине при t° 56 протягом 30 хв, при 70-80 $^{\circ}$ - через 10 хв, швидко інактивується етиловим спиртом, ефіром, ацетоном, 0,2% розчином гіпохлориту натрію і іншими загальноживаними дезінфікуючими засобами. У крові, трупі і інших біологічних матеріалах зберігає за звичайних умов життєздатність протягом декількох діб. Добре зберігається при знижених температурах.

Шляхи передачі. Джерелом збудника інфекції є людина в будь-якій стадії інфекційного процесу. Вірус виявляється в значних кількостях в крові, насінній рідині, піхвових, грудному молоці, що визначає шляхи його передачі. Документована передача вірусу при статевих зносинах, при переливанні крові, при грудному вигодовуванні від жінки дитині і від дитини до жінки, під час вагітності - від матері плоду, медичним інструментом, забрудненим інфікованою кров'ю. Передача вірусу іншими шляхами не зареєстрована. Визначальне значення в зараженні має попадання вірусу в кров'яне русло незараженої людини. Достовірних даних про випадки інфікування через непошкоджені шкірні покриви не опубліковано.

Можливість передачі вірусу при статевих зносинах обумовлена травматизацією шкірних і слизових покривів партнерів. Найбільша ступінь травматизації буває при зносинах,

здійснюваних через задній прохід (анальних), що обумовлює найбільш швидкі темпи поширення вірусу серед чоловіків-гомосексуалістів. навпаки, відсутність випадків передачі вірусу серед жінок-гомосексуалісток показує, що менш травматична сексуальна практика знижує ризик зараження. Запальні процеси геніталій (наприклад, ерозія шийки матки) збільшують ризик зараження. орально-генітальні статеві зносини призводять до зараження рідко. Передача вірусу при поцілунках в губи маловірогідна. Можливість передачі вірусу при «побутових» поцілунках, користуванні спільними столовими приборами, туалетами, рушниками і т.п. була відкинута на підставі результатів довготривалого спостереження за сім'ями інфікованих. При тривалій статевих стосунках ймовірність зараження збільшується. так, при інфікованості одного з подружжя жінки заражаються протягом 3 років в 45-50% випадків, чоловіки - в 35-45%.

Передача вірусу при переливанні зараженої крові приводить, за статистикою, до зараження в 80-100% випадків. Серед парентеральних втручань найбільший ризик зараження мають внутрішньовенні ін'єкції, виконувани нестерилізованими голками і шприцами, якими перед цим проводили таку ж процедуру інфікованій особі. Вірогідність зараження наркоманів, вводять наркотики внутрішньовенно, при такому варіанті передачі оцінюють в 30%. Внутрішньом'язові і підшкірні ін'єкції і випадкові уколи інфікованим інструментом приводять до зараження в 0,2-1% випадків. Відкриті різані рани, наприклад при хірургічних операціях, ще менш небезпечні, т. до. вірус вимивається потоком крові.

серед дітей, народжених від заражених матерів, інфікування виявляються 25-35%. вважають, що вірус може проникнути через дефектну плаценту, а також передатися дитині під час проходження по родових шляхах. Годування інфікованою жінкою дитини приводить до його зараження в 25-35% випадків. Можливе зараження матерів при грудному вигодовуванні інфікованих дітей. Зараження обумовлено наявністю у дітей кровоточивості стінок порожнини рота, пов'язаної з кандидозом, і травмами сосків матерів, що призводить до потрапляння зараженої крові дитини в кровотік матері.

Передача вірусу в стоматологічній практиці, при косметичних процедурах, в перукарнях, хоча теоретично допустима, але поки не зареєстрована.

Клінічні прояви. Протягом ВІЛ-інфекції можна виділити 4 періоду: інкубаційний, первинних проявів, вторинних проявів, період поразок.

Інкубаційний період триває від 3 днів до декількох місяців.

Період первинних проявів, пов'язаних з дисемінацією ВІЛ, триває від декількох днів до 2,5 міс. Починається він з збільшення лімфатичних вузлів і частого підвищення температури тіла. Це може супроводжуватися фарингітом, збільшенням печінки і селезінки, поліморфним висипом, діареєю, енцефалітом або лімфоцитарним менінгітом. Гострі прояви зберігаються від декількох годин до 1,5 міс., можливі рецидиви. У крові в цей період виявляють лімфоцитоз і нейтропенія, іноді лимфопенію. За допомогою вірусологічних і серологічних досліджень можна виявити вірус або його антиген, а через 2 тижнів. від початку гострих проявів - антитіла до ВІЛ.

Період вторинних проявів триває від декількох місяців до 8-10 років; при цьому характерні порушення, викликаються самим ВІЧ. Йде активна імунна перебудова, найбільш помітним симптомом якої є генералізована лімфаденопатія, що триває більше 1 міс. і що виявляється збільшенням двох і більше лімфатичних вузлів в двох і більше групах. На цьому фоні можливе виникнення уражень нервової системи, частіше у вигляді підгострого дифузного енцефаліту, клінічно характеризується наростаючою деменцією. У цей період в крові визначаються антитіла до ВІЛ, збільшується кількість імуноглобуліну, знижується абсолютна кількість Т-лімфоцитів-хелперів і починають слабшати шкірно-алергічні реакції.

Тривалість періоду поразок - від декількох місяців до 3-5 років. Починається він з того моменту, коли вперше клінічно наголошується захворювання, що свідчить про зниження імунітету. Найчастіше це кандидоз порожнини рота. Можливий розвиток простого і оперізувального герпесу, шанкріформної піодермії, фурункульозу. Ці захворювання можуть носити спочатку епізодичний характер, потім - рецидивуючий. Може з'явитися лихоманка, невмотивоване схуднення. Згодом з'являються нові поразки. Коли вони приймають загрозливий для життя характер, прийнято говорити про розвиток синдрому набутого імунодефіциту (СНІД). Найбільш типовими захворюваннями, що дозволяють констатувати СНІД, є пневмоцистна пневмонія; кандидоз стравоходу, трахеї, легких; ураження криптококком різних органів (крім легких); з діареєю, що триває більше 1 міс.; Цитомегаловірусна ураження органів (крім печінки, селезінки і лімфатичних вузлів) у хворих старше 1 міс.; множинні виразки слизових оболонок і шкіри, викликані вірусом простого герпесу, зберігаються довше 1 міс., а також герпетичний бронхіт, трахеїт і пневмонія; токсоплазмоз мозку у хворих старше 1 міс.; лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт або пульмональна лимфоїдна гіперплазія у дітей до 13 років; поразку *Mycobacterium avium* або *M. kansasii* різних органів і тканин (крім легких, шкіри, шийних або пахвових лімфатичних вузлів); прогресуюча множоочагова лейкоенцефалопатія; лімфома мозку і саркома Калощі у осіб молодше 60 років.

іншими захворюваннями, які можуть бути наслідком розвитку СНІД, є сепсис, пневмонія, менінгіт, ураження кісток і суглобів, абсцес, отит і інші запальні процеси, викликані бактеріями пологів *Haemophilus* і *Streptococcus* (включаючи *Streptococcus pneumoniae*) або іншими гнійними бактеріями; все позалегенові ураження, викликані мікобактеріями; кокцидіомікоз (ізоспоріаз з діареєю, продовжується більше місяця); гістоплазмоз за винятком гістоплазмоза легень і шийних лімфатичних вузлів; саркома Капоші і лімфома мозку незалежно від віку; інші лімфоми, імунобластні саркоми; генералізовані форми сальмонельозу. До цієї групи захворювань відносять і специфічні для інших періодів ВІЛ-інфекції поразки: підгострий енцефаліт і виснаження без видимих причин. Клініка у окремих хворих відрізняється різноманітністю.

клініка ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку, особливо народжених від заражених матерів, характеризується збільшенням лімфатичних вузлів всіх груп, печінки і селезінки, постійної або рецидивуючої діареєю, затримкою розвитку, появою лихоманки неясного походження і частими вірусними і бактеріальними інфекціями.

У разі виявлення будь-якого з перерахованих синдромів і захворювань показано дослідження сироватки крові на наявність антитіл до ВІЛ, які зазвичай з'являються в період від 2 тижнів до 3 міс. після зараження і зберігаються до загибелі хворого, хоча їх кількість може зменшуватися за кілька тижнів до летального результату.

Попереднє дослідження проводять імуноферментними методами; позитивні сироватки крові перевіряють більш специфічним методом імунного блотингу. Виділення вірусу або вірусного антигену менш ефективно і застосовується обмежено. Дослідження імунних показників дозволяють до певної міри охарактеризувати дефект імунітету, але мають другорядне діагностичне значення.

Профілактика. Основним методом профілактики ВІЛ-інфекції є навчання населення, починаючи зі шкільного віку, правильному статевій поведінці: обмеження числа статевих партнерів і використання презервативів. У медичних установах має бути забезпечено неухильне виконання правил використання і стерилізації шприців, голочок та інших інструментів, а також використання шприців, систем для переливання і ін. одноразового користування.

Для охорони здоров'я населення і запобігання зараженню ВІЛ Верховна Рада СРСР прийняла закон від 23 квітня 1990 г. «Про профілактику захворювання СНІД». Як протиепідемічного заходу проводиться обов'язкове дослідження крові донорів. В СРСР практикується виявлення джерел інфекції шляхом обстеження іноземців, приїжджають на термін більше 3 міс.; радянських громадян, які повернулися з-за кордону, де вони пробули більше 1 міс.; вагітних, хворих на венеричні захворювання; гомосексуалістів, наркоманів, повій. Проводиться також обстеження хворих з клінічними ознаками імунодефіциту. Найбільше число носіїв ВІЛ виявляється при обстеженні осіб, мали статевий контакт з інфікованим партнером, а також при анонімному обстеженні і при обстеженні за клінічними показаннями. В СРСР передбачено кримінальне покарання за явну постановку іншої особи в небезпеку зараження ВІЛ або умисне зараження ВІЛ.

З огляду на широке поширення ВІЛ-інфекції, а також гепатиту В, всі медпрацівники повинні, як при підозрі на ВІЛ-інфекцію, так і в повсякденній роботі, виконувати всі маніпуляції з біологічними матеріалами від пацієнта в гумових рукавичках, а при загрозі розбризкування - в масці та окулярах. Особливої обережності вимагає виконання ін'єкцій та інших маніпуляцій, при яких можливо випадкове поранення забрудненим кров'ю інструментом.

Відсутність в Росії досвіду з навчання населення безпечній статевій поведінці на фоні зростання таких явищ, як проституція і наркоманія, не дозволяє сподіватися на швидкий ефект профілактичних заходів. Обстеження населення є лише частковою мірою, т. до. його технічно неможливо провести одночасно у всього населення країни, тим більше, що існують випадки, коли антитіла у заражених не виявляються (наприклад, в інкубаційному періоді). У зв'язку з цим, слід очікувати подальшого підйому захворюваності на ВІЛ-інфекцію.

Сифіліс [Syphilis (по імені героя поеми Дж. Фракасторо пастуха Сифілуса - Syphilus); синонім: Lues, lues venerea] - хронічна венерична хвороба, викликається блідою трепонею. Вогнища специфічного запалення при С. можуть утворюватися у всіх органах і тканинах. З. властиво багаторічне перебіг з періодичними ремісіями (латентна стадія) і загостреннями, поступовим зростанням тяжкості ураження. Виділяють придбаний і природжений З. захворюваність З. залежить від ряду соціальних і медико-біологічних факторів. Значні спалахи сифілісу звичайно слідує за війнами, переміщеннями великих мас населення і т.п.

збудник З. - бліда трепонема (*Treponema pallidum*); являє собою активно-рухливий грам-негативний мікроорганізм з тонким зігнутих тілом спіралевидної форми. Відноситься до загону Spirochaetales, сімейства Spirochaetaceae Treponemataceae Schaudinn, до роду *Treponema* Schaudinn. Довжина тіла блідої трепонеми від 4 до 14 мкм, діаметр 0,2-0,5 мкм. Тіло блідої трепонеми покрито мукополісахаридної субстанцією, завдяки якій вона малодоступна для фагоцитів і антитіл. Трепонема погано забарвлюється основними барвниками для бактерій, тому отримала назву «бліда». У живому вигляді її виявляють при мікроскопічному дослідженні патологічного матеріалу, взятого від хворих. Крім спіралевидної форми бліда трепонема утворює зернисті (цістоїдні) і Lформи. за-мабуть, спіралевидна бліда трепонема проходить стадію внутрішньоклітинного розвитку, яка закінчується загибеллю клітини і виходом безлічі паразитів, здатних інвазировать інші клітини господаря. На штучних поживних середовищах бліда трепонема практично не зростає. Поза людським організмом вона гине. висихання субстрату (гною, слизу і ін.), в якому знаходяться блідітрепонеми, призводить до їх загибелі. Кілька триваліше вони зберігають життєздатність на холоді. дезінфікуючі речовини *in vitro* швидко викликають загибель блідих трепонем. *In vivo* блідітрепонеми чутливі до деяких антибіотиків (пеніциліну, тетрацикліну, еритроміцину, цефалоспорину) і арсенобензола.

Шляхи передачі. Захворювання передається переважно статевим шляхом; групами ризику є повії, гомосексуалісти, особи, мають безладні статеві зв'язки, наркомани. можливо побутове (нестатеве) зараження при прямому контакті з хворим на заразну форму З. і через предмети, забруднені виділеннями хворого (наприклад, слиною, гноем), що містять збудників захворювання. Імовірність побутового З. тим більше, чим нижче рівень санітарно-гігієнічних навичок населення, тому він частіше зустрічається в країнах, що розвиваються. Особливо чутливі до зараження при побутовому контакті діти молодшого віку. Вкрай рідко спостерігаються випадки захворювання З. медперсоналу при виконанні службових обов'язків без дотримання запобіжних заходів (професійний С.) і випадки зараження при переливанні консервованої крові (трансфузійний З.). При захворюванні З. вагітних в результаті трансплацентарного проникнення блідих трепонем інфікується плід, що веде до його загибелі або до народження дитини з вродженими сифілісом.

Клінічні прояви. При придбаному З. появі клінічних симптомів захворювання передують інкубаційний період, середня тривалість якого становить близько одного місяця. Інкубаційний період може бути як більш коротким (15-20 днів), так і більш тривалим (до декількох місяців). Найбільш частою причиною його подовження є прийом препаратів в невеликих дозах, пригнічують блідітрепонеми, на початку інкубаційного періоду. Первинний

період 3. починається з появи у вхідних воротах інфекції первинної сифіломи - твердого шанкра, який зазвичай локалізується на статевих органах чоловіків і жінок, нерідко в області заднього проходу. Твердий шанкр може розташовуватися на будь-якому іншому ділянці шкіри і слизових оболонках, в т.ч. на шийці матки, в порожнині рота (на вустах, мовою, мигдалинах), в області соска молочної залози у жінок, на пальцях рук і т.д. Приблизно з однаковою частотою зустрічаються поодинокі і множинні тверді шанкр, які іноді розміщуються на віддалених один від одного ділянках тіла, наприклад на статевому члені і губах або на шийці матки і в області соска молочної залози (так звані біполярні шанкери). Зазвичай твердий шанкр являє собою правильної округлої форми ерозію або поверхневу виразку з рівними, полого опускаються до центру краями, оточеними нормальною невоспаленою шкірою або слизовою оболонкою. Колір твердогосанкра яскраво-червоний (колір свіжого м'яса) або сірувато-жовтий з-за щільного нальоту (колір зіпсованого сала). Поверхня його частіше гладка, блискуча від накопичується ексудату, в якому міститься багато блідих трепонем. Однак на відкритих ділянках тіла цей ексудат зсихається в корочку.

При пальпації твердий шанкр, як правило, безболісний. При цьому в його підставі визначається щільноеластическій інфільтрат, який в виражених випадках являє собою ущільнення, нагадує хрящ вушної раковини, що знайшло відображення в назві «твердий шанкр». Середній діаметр його близько 1 см; буває шанкр розміром з шпилькову голівку (карликовий шанкр) або діаметром 3-4 см - гігантський шанкер. Неускладнений твердий шанкр спонтанно заживає протягом 1-10 тижнів. і більше в залежності від його величини і вираженості інфільтрату. Безболісність твердогосанкра служить причиною того, що нерідко хворі (особливо жінки) не помічають його або не надають йому значення. Вираженою хворобливістю відрізняється тільки щельовідні шанкр, утворюється на дні радіальної складки анального отвору, повторює її форму і піддається травматизації під час дефекації, а також шанкр-панарицій, локалізується зазвичай на нігтьової фаланги вказівного пальця і є наслідком змішаної інфекції (блідої трепонеми з піогенними бактеріями). Ускладнення твердогосанкра гангренізацією, фагеденізм, фимозом і парафімозом супроводжується помірними суб'єктивними відчуттями.

Для первинного періоду 3. типово також збільшення розташованих на шляхах лімфодітоку від твердогосанкра регіонарних лімфатичних вузлів, виникає приблизно через 5-7 днів після появи твердогосанкра. Це відбувається за рахунок гіперплазії і проліферації клітинних елементів лімфатичного вузла, в якому є сприятливе середовище для існування збудника. Регіонарнийлімфаденіт при С. характеризується, як правило, безболісним нерівномірним збільшенням групи лімфатичних вузлів, які приймають овоїдну форму, стають щільно-еластичними (склераденіт), при цьому зберігають вільну рухливість, НЕ згуртовуються між собою і з навколишніми тканинами, а що покриває їх шкіра не змінює колір. Регіонарний склераденіт не супроводжується порушеннями загального стану.

Первинний період 3. триває 6-8 тижнів. за 10-12 днів до його закінчення відбувається збільшення більшості груп підшкірних лімфатичних вузлів (специфічний поліаденіт), які не досягають розмірів регіонарного лімфаденіту, але зберігають його клінічні особливості.

Приблизно в цей час у частини хворих відзначаються лихоманка, головний біль, м'язові болі, нездужання, що можна розглядати як клінічні симптоми відбувається сифілітичної септицемії - масової дисемінації збудників інфекції. У первинному періоді у осіб з тривожно-недовірливими рисами характеру як реакція на захворювання З. можуть відзначатися невротичні, іпохондрические або депресивні розлади (сифілітична неврастенія).

У нашій країні для серодіагностики сифілісу застосовують, як правило, одночасно стандартні серологічні реакції - реакцію зв'язування комплексу (реакція Вассермана заснована на властивості сироватки крові хворих С., на відміну від сироватки здорових осіб, утворювати з відповідним антигеном комплекс, адсорбує комплекс), осадочну реакцію Кана і мікрореакцію на склі. На початку первинного періоду результати цих реакцій негативні, лише через 2 тижнів. і пізніше вони стають позитивними. У зв'язку з цим первинний період З. підрозділяють на серонегативний і серопозитивний, що має деяке значення для вибору методу лікування.

Вторинний період З. починається з появи на шкірі і слизових оболонках специфічних висипань. Первинний і вторинний періоди становлять ранній, або заразний, період З., триває без лікування приблизно 2 року. Вторинному періоду властива хвилеподібна зміна активних проявів і асимптомних (латентних) проміжків, під час яких клінічні симптоми хвороби відсутні і тільки стандартні серологічні реакції доводять наявність інфекції. Перші генералізовані висипання, частіше у вигляді розеол і папул (вторинний свіжий З.), нерідко поєднуються із залишками твердого шанкра і регіонарного склераденита. через 1-2 міс. вони безслідно зникають, і настає прихований період (ранній прихований сифіліс), який через кілька тижнів або місяців змінюється новою атакою висипань вторинного періоду - вторинних сифілідів (вторинний рецидивний З.), триває 1-3 міс. Частота рецидивів і тривалість прихованих проміжків під час вторинного періоду З. бувають різними. Зазвичай в міру віддалення від початку захворювання тривалість латентних проміжків збільшується, кількість висипань на шкірі і слизових оболонках зменшується, елементи висипу стають більшими, схильними до угруповання. Іноді вони обмежуються тільки областю заднього проходу, статевих органів або ротовою порожниною.

При вторинному рецидивному З. нерідко відзначаються мокнучі, зливаються в крупні бляшки або вегетируючі папули - широкі кондиломи. У вторинному періоді спостерігаються також дифузне і мелкоочаговое випадання волосся, порушення пігментації шкіри (лейкодерма) і зрідка різні пустульозні сифіліди (угревідні, оспенновідного і ін.). Вторинним сифілідам властива доброякісність: їх поява не супроводжується лихоманкою і іншими порушеннями загального стану, вони не викликають суб'єктивних розладів і навіть без лікування безслідно зникають. Виняток становлять деструктивні пустульозні сифіліди (ектіми і рупії), які зазвичай виникають при рідко зустрічається злоякісному З. - своєрідному перебігу вторинного періоду без латентних проміжків з вираженою лихоманкою і інтоксикацією.

У вторинному періоді З. клінічно виражені зміни спостерігаються головним чином на шкірі і слизових оболонках; проте збудники інфекції, що знаходяться у всіх органах і тканинах, можуть зумовити найрізноманітніші ураження нервової системи (гострий гене-

ралізований менінгіт, базальний менінгіт із залученням черепних нервів, менінгомієліт і ін.), печінки (гепатит з жовтяницею або його безжелтушну форму), нирок (доброякісна протеїнурия, ліпоїдний нефроз), серця (міокардит), шлунка (сифілітичний гастрит, іноді симулює виразкову хворобу або новоутворення), очей (увеїт), кісток і суглобів (періостіти з нічними болями в кістках, остеопериостити, артралгії, синовіти). Ураження нервової системи проявляються поєднанням різних форм потьмарення свідомості (оглушенням, сутінковим затьмаренням свідомості, делириєм) з неврологічними (епілептичними припадками, парезами, паралічами, менінгеальними симптомами і ін.) і загально мозковими (головним болем, запамороченням, блювотою) симптомами. Головною особливістю ранніх форм 3. нервової системи і внутрішніх органів, які зустрічаються рідко, є їх повне (або майже повне) дозвіл при своєчасному протівосифілітичного лікування. Часто реєструється лише асимптомний менінгіт, при якому неврологічні симптоми відсутні, але в цереброспинальній рідині виявляються цитоз і інші зміни.

Після тривалого латентного перебігу хвороби, зазвичай через 3-4 року і більше після зараження, може розвинути третинний період (пізній сифіліс), який спостерігається головним чином у осіб, не лікувалися або недостатньо лікувалися від раннього 3., часто страждають хронічними інтоксикаціями (наприклад, хронічний алкоголізм) або інфекціями (туберкульозом та ін.). Більшість хворих пізнім вісцеральним 3. і нейросифілісом заперечує захворювання 3. в минулому. Не виключено, що пізній 3. виникає після асимптомного перебігу хвороби. Частота пізнього 3. в зв'язку з лікуванням його пеніциліном різко зменшилася, особливо рідкісними стали важкі інвалідизуючих форми. пізній 3. зазвичай не є безпосередньою причиною смерті.

У третинному періоді 3. на шкірі і слизових оболонках утворюються нечисленні щільні інфільтрати, досягають підшкірної клітковини і більш глибоких тканин (гуми) або розташовані в дермі (горбки), які розпадаються з формуванням більш-менш глибоких безболісних виразок, рубцюючихся через багато місяців або кілька років. Однак під впливом протівосифілітичної терапії третинні сифіліди швидко руйнуються. При відсутності лікування через кілька років можливі рецидиви теоретичних сифілідів на нових ділянках або виникнення вісцеральних та інших проявів пізнього 3. Третинні сифіліди на шкірі і слизових оболонках розвиваються без порушення загального стану хворих, не супроводжуються суб'єктивними розладами; вони містять так мало збудників інфекції, що практично не контагіозний.

При пізньому 3. серед вісцеральних уражень на першому місці по відносній частоті стоїть 3. серцево-судинної системи, перш за все сифілітичний аорти (мезаортит); при рентгенологічному дослідженні зазвичай виявляється дифузне або нерівномірне розширення висхідної частини аорти, нерідко з ділянками кальцифікації. Захворювання може супроводжуватися постійними за грудинний болями, задишкою та іншими симптомами аортита. Сифілітичний аорти може ускладнюватися стенозом усть вінцевих артерій, недостатністю клапана аорти і аневризмою аорти. Рідше при пізньому 3. спостерігаються солітарні гуми серця і гумозний перикардит. Лише у небагатьох хворих зустрічаються інші прояви пізнього вісцерального 3. так, ураження печінки бувають у формі ізольованих гумм, розташованих в поверхневих відділах печінки, і міліарний гумозних гепатитів, а також епітеліаль-

ного або інтерстиціального гепатиту. Поодинокі гумозні вузли і розлиті гумозні інфільтрати можуть симулювати новоутворення, виразкову хворобу, викликаючи кровотеча, перфорацію і різні рубцеві деформації шлунка, стравоходу і кишечника. пізній З. нирок протікає по типу амілоїдного нефроза, нефросклероза або ізольованих гумм, порушують функцію нирок. У легенях розвиваються або поодинокі великі гуми, при розпаді яких з'являються каверни, або множинні міліарні гуми, призводять до склерозу легеневої тканини. Можливі гуми щитовидної залози, надниркової, яєчок та інших органів.

Пізній З. кісток проявляється періоститу, остеопериостита і остеомиелитами трубчастих і плоских кісток, які частіше бувають дифузними, рідше обмеженими, які зумовлюють очагову деструкцію кісткової тканини. Гуммозна інфільтрація епіфізів трубчастих кісток призводить до виникнення сифілітичного артрити (остеоартрити). При пізньому З. можуть відзначатися первинні гострі і хронічні синовіти.

Пізній З. нервової системи розвивається частіше через 10-15 років і більше після зараження. До пізнього нейросифіліс відносять пізній прихований менінгіт, більш резистентний до противосифілітичної терапії, ніж асимптомним менінгіт при ранньому З.; пізній дифузний менінговаскулярний З., при якому поєднуються симптоми не різко вираженого менінгіту з ураженнями кровоносних судин, нагадують гіпертонічний криз, іноді протікає з залученням черепних нервів, порушеннями чутливості, альтернують паралічами і т.д.; гуми головного і спинного мозку, клінічно нагадують пухлину відповідної локалізації; сифіліс кровоносних судин головного мозку, при цьому клінічні прояви залежать від переважного ураження дрібних або великих кровоносних судин, а також від розташування, величини і кількості викликаних судинним процесом осередкових розладів. Крім неврологічних розладів (інсультів, гемипарезов, ураження черепних нервів, афазії, апраксії, епілептичних припадків) можуть розвинути різні психічні розлади (так звані сифілітичні психози). До гострих сифілітичних психозів відносять деліріозні стану, стану Аментивний сплутаності і оглушення, до затяжних психозів - галюцинози і галюцинаторно-параноїдні психози. При всіх сифілітичних психозах спостерігається прогредиентное протягом, що виявляється психоорганічного синдромом. До пізнього нейросифіліс відносять також спинну сухотку і прогресивний параліч.

У нашій країні вроджений З. зустрічається рідко завдяки системі профілактичних заходів. Він є наслідком внутрішньоутробного інфікування плода, яке найбільш ймовірно при ранньому З. у матері. Інфекція плода блідими трепонемами може протікати асимптомно; можливі різного ступеня вираженості ураження легень (біла пневмонія), печінки, залоз внутрішньої секреції, ц.н.з., трубчастих кісток, що в одних випадках веде до загибелі плоду (частіше між VI-VII місяцями вагітності) і пізніх викиднів, в інших - до народження хворої С. дитини. Ранній вроджений сифіліс (у дітей до 2 років) особливо важкий перебіг, якщо дитина з'являється на світ з ознаками З. (зморшківата в'яла шкіра брудно-жовтого кольору, явища дистрофії, специфічна пневмонія, бульбашки з серозним, каламутним або кров'яним вмістом на долонях і підшвах - сифілітична пухирчатка та ін.). поразки шкіри, частіше властиві раннього природженого З., з'являються в перші 3 місяці життя. До них відносяться дифузна інфільтрація шкіри долонь і підшов, навколо рота, в області сідниць і статевих органів, папульозні висипання, мелкоочаговое або дифузне випадання волосся,

специфічні риніт, фарингіт, періостіти і остеохондрити, ураження очей (хориоретинит), центральної нервової системи та ін. Ранній вроджений З. нерідко може протікати з пом'якшеними симптомами або навіть асимптомно (ранній вроджений прихований сифіліс).

Пізній вроджений З. (у дітей старше 2 років) буває зазвичай малосимптомним у дітей до 4-5 років. Зрідка виникають нечисленні папульозні висипання на шкірі і слизових оболонках, періостіти великогомілкової і інших кісток або остеоосклероз, ураження внутрішніх органів і нервової системи. Симптоми пізнього вродженого З. після прорізування постійних зубів, а також в період статевої зрілості і пізніше відповідають проявам пізнього (третього) придбаного З. Для пізнього вродженого З. патогномонічні симптоми, об'єднані в триаду Гетчинсона: паренхіматозний кератит, лабіринтова глухота і «гетчинсоновські» зуби - своєрідна дистрофія центральних верхніх різців. Ці симптоми рідко присутні у одного хворого одночасно, але кожен з них доводить наявність пізнього вродженого З. Щодо часто спостерігаються також шаблеподібний гомілку, седловидная деформація носа і її варіанти. У хворих пізнім уродженням З. зазвичай відзначаються укорочений «інфантильний» мізинець, високе «готичне» небо, відсутність мечоподібного відростка грудини (аксіфоїдизм), потовщення грудинно кінця правої ключиці, ягодицеобразний череп і ін. Однак вони служать лише ймовірними симптомами пізнього вродженого З., самі по собі не доводять його наявність. Ці ймовірні симптоми при почастишали в останні роки випадках асимптомного течії пізнього вродженого З. (пізній вроджений прихований З.) в поєднанні з позитивними результатами серологічних реакцій дозволяють підтвердити вроджений характер хвороби.

Профілактика. після протисифілітичного, превентивного і профілактичного лікування хворі знаходяться на диспансерному спостереженні протягом терміну, певного інструкцією роздільно для кожної форми З. Це забезпечує контроль за успішністю проведеної терапії. Джерела зараження хворих С. і їх статевої і побутові контакти повинні бути виявлені і санувати, що обмежує можливість реінфекції і поширення З. серед населення. перенесли З. зобов'язані утримуватися від статевих зв'язків протягом терміну диспансерного спостереження. Вони не мають права бути донорами крові.

ТУБЕРКУЛЬОЗ

До числа інфекційних захворювань відноситься туберкульоз, має в даний час глобальне поширення. так, в доповідях ВООЗ, опублікованих в останні десятиліття, підкреслюється, що близько третини населення земної кулі інфіковані *Mycobacterium tuberculosis*. Щорічно в світі виявляється близько 8 млн хворих з різними клінічними проявами туберкульозу; вмирає близько 1,5 млн осіб, у яких причиною смерті стали активні форми туберкульозу. слід підкреслити, що велика частина інфікованих людей переносять латентні форми туберкульозу. Реактивация латентного туберкульозу може статися під впливом несприятливих факторів, включаючи і захворювання, призводять до імуносупресивної ефекту, як наприклад СНІД, системні гематологічні та онкологічні захворювання, хронічний стрес, голод та інші стани.

Патогенез

У більшості випадків первинне зараження людини відбувається за допомогою інгалаційного проникнення в дихальні шляхи аерозолю, в крапельках якого знаходяться *Mycobacterium tuberculosis*. патогени, досягаючи альвеолярної поверхні, захоплюються макрофагами. У тих макрофагах, які не активовані, відбувається реплікація бактерій, порушується процес їх елімінації з легких. Макрофаги на ранніх стадіях інфекційного захворювання секретують прозапальні цитокіни: інтерлейкіни-1, 2, 6, 12 і фактор некрозу пухлини (TNF- α), а також хемокіни. З процесом експресії генів, відповідальних за продукцію цитокінів та хемокінів, пов'язують і процес зростаючої міграції макрофагів, Т- і В-лімфоцитів, нейтрофілів у вогнище запального процесу. Перераховані клітини беруть участь у формуванні гранульоми. У центрі гранульоми знаходяться макрофаги, які оточені Т- і В-лімфоцитами. Еволюційно що склалася морфологічна реакція організму людини (у вигляді освіти гранульоми) спрямована на обмеження процесу дисемінації інфекційної запальної реакції.

В останні роки увагу було звернуто на роль дендритних клітин в процесі формування гранульоми. Дендритні клітини відносять до числа антиген представляють клітин, вони відіграють центральну роль в ініціації первинної імунної відповіді. Однак їх роль у формуванні гранулематозної запальної реакції залишається мало вивченою областю імунітету при туберкульозі. Tomoyoshi Tsuchiya et al. (2003) на моделі експериментально викликаного туберкульозу у щурів досліджували участь дендритних клітин в освіті гранульоми. Плеоморфні клітини у великій кількості акумулюються на кордоні утворилася гранульоми. На мембрані клітин експресувати молекули великого комплексу гістосумісності (МНС II клас), до яких відносять У7-1 і В7-2, а також специфічні маркери "моноцит / макрофаг". Функціональна роль цих клітин проявляється в їх вплив на протизапальні активність лімфоцитів. Зокрема, цей біологічний ефект досягається за рахунок експресії пептиду VSG. Ці дані проливають нове світло не тільки на участь дендритних клітин в освіті гранульоми, але розкривають нові механізми міжклітинної взаємодії. Отримано також нові дані регулювання імунологічної активності Т-лімфоцитів і їх участі у формуванні гранульоми як гіперчутливою реакції уповільненого типу, виникає у відповідь на колонізацію *M. tuberculosis*. Наступний етап дослідження - встановлення ролі дендритних клітин у формуванні туберкульозної гранульоми у людини.

У фокусі сучасних досліджень знаходиться також встановлення ролі нейтрофілів у формуванні протитуберкульозного імунітету. Активація циркулюючих поліморфонуклеаров, отриманих від хворих з активними формами туберкульозу, асоціюється з індукованим апоптозом. Природу цих змін вивчала група Mercedes Aleman et al. (2002). Автори встановили зміни в експресії CD11b, CD16. біологічні ефекти *M. tuberculosis* проявляються в прискореному апоптозу поліморфонуклеарних клітин. необхідно підкреслити, що прискорений апоптоз можна спостерігати з боку інших клітин, зокрема макрофагів, gdT-лімфоцитів, що також пов'язують з процесом колонізації мікобактерій туберкульозу.

Однак слід визнати, що найбільша наукова інформація накопичена з вивчення ролі лімфоцитів і макрофагів у формуванні імунітету при туберкульозі. Міжклітинний взаємодія між Т-лімфоцитами і макрофагами відіграє важливу роль у формуванні гранульоми і протиінфекційного захисту при колонізації *Mycobacterium tuberculosis*. Формування ефективної імунологічного захисту залежить від клітинної взаємодії, що визначено у вигляді клітинного імунітету. Передумовами до активного наукового дослідження ролі Т-лімфоцитів у формуванні імунітету при туберкульозі є їх здатність синтезувати інтерферон γ і TNF- α . З ними пов'язують розвиток механізмів захисту при мікобактеріальній інфекційному процесі. Зазначені цитокіни відіграють важливу роль в активації макрофагів, тим самим вони надають патогенетичний вплив на формування імунітету при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу. за минулі 2 року були проведені наукові дослідження по встановленню ролі CD8 Т-лімфоцитів (V. Lazevic, J. Flinn, 2002).

У попередніх наукових дослідженнях була охарактеризована роль CD4 Т-лімфоцитів. Вони грають важливу роль у формуванні протитуберкульозного імунітету. Особливо їх роль стала зрозумілою в зв'язку з ростом числа хворих на туберкульоз серед осіб, інфікованих вірусом СНІДу. Серед цієї групи хворих відзначається особливо високе зростання числа хворих з реактивировать латентним туберкульозом. Патогенетична роль цієї популяції лімфоцитів зумовлюється їх здатністю розпізнавати антигени великого комплексу гістосумісності (Major histocompatibility complex, або в скороченій формі - МНС II класу). Так розпізнаються дендритні клітини і макрофаги, в вакуолях яких знаходиться антигенний пептид.

На противагу цим імунологічним механізмам МНС - I представлені молекули антигенів, які активують CD8 Т-лімфоцити. Цей імунологічний механізм контролює транспорт антигену з цитоплазми в ендоплазматичний ретикулум. Так як *Mycobacterium tuberculosis* первинно живе в вакуолях більше, ніж в цитоплазмі клітин, то, здавалося, мало ймовірна роль даної популяції лімфоцитів у формуванні протитуберкульозного імунітету. Однак в дослідженнях, які були проведені Muller et al. (1987), було показано участь CD8 Т-лімфоцитів в механізмах елімінації *M. tuberculosis* з тканини селезінки експериментальної лінії мишей (Gene disrupted).

антимікробна активність CD8 Т-лімфоцитів може досягатися кількома шляхами. Лімфоцити цієї популяції можуть бути джерелами продукції таких цитокінів, якими є інтерферон-гамма (IFN- γ) і TNF- α . CD8Т-лімфоцити можуть надавати протективний ефект прямою дією, спрямованим проти макрофагів, знаходяться в тканинах і захопили *M. tuberculosis*. Продукція цитокінів відіграє важливу роль в активації макрофагів. CD4, CD8Т-лімфоцити секретують IFN- γ і TNF- α , концентрація яких зростає у вогнищі запалення. інший механізм, за допомогою якого інфіковані макрофаги уражаються CD8 Т-лімфоцитами, пов'язують зі здатністю клітин вбивати макрофаги з допомогою перфорина. Перфорин є протеїном, який синтезується гранулами CD8 Т-лімфоцитів. За допомогою

зазначеного протеїну перфорується мембрана макрофагів, і через них всередину клітини проникають такі токсичні пептиди, якими є гранзіми або гранулізін, які прискорюють процес апоптозу макрофагів. Апоптоз макрофагів може бути також здійснений через механізм Fas-лиганда, який призводить до активації CD8 Т-лімфоцитів.

Таким чином, CD8 Т-лімфоцити мають кілька механізмів антимікробної дії, серед яких більше вивченими є прямі цитотоксичні ефекти, участь в продукції прозапальних цитокінів, синтез цілого ряду пептидів з вираженими токсичними властивостями. Ці клітини можуть в значній мірі компенсувати функціональну неповноцінність CD4 Т-лімфоцитів.

недавніми дослідженнями Stenger S. et al. (1997) було показано пряме цитотоксичну дію CD8 Т-лімфоцитів, спрямоване проти *M. tuberculosis*, знаходяться внутрішньоклітинно. Цей механізм прямого ураження мікобактерій пов'язують зі здатністю людських лімфоцитів продукувати гранулізін. Даний механізм неможливо досліджувати в експериментальних умовах, так як лімфоцити тваринах не виробляють цей тип пептиду. Однак залишається багато невивчених питань, пов'язаних з генетичними механізмами регулювання кінетики життєвого циклу лімфоцитів, особливостей формування їх запальної активності, продукції цілого ряду цитокінів, перфорина, гранзіми та інших біологічно активних речовин.

кожен Т-лімфоцит має специфічний епітоп, або коротку ланцюг амінокислот у структурі антигену. ідентифікація антигенів, або епітопів є важливим етапом в розшифровці механізмів захисту, так як цю інформацію необхідно використовувати в конструюванні нового покоління вакцин. У класичному варіанті CD8 Т-лімфоцити розпізнаються пептидами, входять в структуру МНС Ia. Ця популяція лімфоцитів здатна також розпізнавати антигени МНС I; при цьому мають на увазі такі молекули, як CD1 або МНС Ib. Дослідження генома мікобактерій диктує необхідність отримати інформацію про роль і місце класичного і некласичного шляхи його взаємодії з імунною системою господаря. Ці дані сьогодні мають значення у трактуванні різних клінічних проявів туберкульозу. так, характеристика класичного і некласичного МНС дозволила виділити клони лімфоцитів з підвищеною і зниженою продукцією IFN- γ . специфічні антигени *M. tuberculosis*, які впливають на протизапальну активність Т-лімфоцитів, є секреторними антигенами і включають такі, як 6, Ag85A, Ag85B, 38 kD, шоковий білок 65 і липопротеїн 19 kD. CD8Т-лімфоцити мають специфічні епітопи для раннього секреторного антигену 6, який відсутній в *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG). З даним антигеном пов'язують активацію лімфоцитів і початок продукції інтерферону. В даний час активно досліджується здатність лімфоцитів до продукції інтерферону γ в залежності від активності туберкульозного процесу та участі як класичного шляху МНС-Ia, так і некласичного МНС-Ib. Lalvani A. et al. (1998) встановили, що у здорових індивідуумів, у яких була позитивна реакція на туберкулін CD8, Т-лімфоцити синтезують більш низькі концентрації гамма - інтерферону, ніж у здорових людей, у яких реакція на туберкулін була негативною. При цьому було встановлено, що більш ніж в 96% випадків спостерігався некласичний МНС-Ib.

Таким чином, проведені дослідження в останні роки щодо встановлення ролі CD8 Т-лімфоцитів у патогенезі туберкульозного процесу свідчать про їх активної участі у формуванні імунологічних реакцій. Ці дані дозволяють розглядати принципово нові підходи в конструюванні вакцин в боротьбі з туберкульозом. Існуючі вакцини побудовані виходячи з ролі і значення в туберкульозному процесі CD4 Т-лімфоцитів; слід підкреслити їх низьку ефективність в боротьбі з туберкульозом у дорослих. Цей факт має велике значення в плануванні нових підходів при конструюванні вакцин нового покоління. Велике значення слід надати і такому фактору, як здатність CD8 Т-лімфоцитів розпізнавати макрофаги, які фагоцитировали *M. tuberculosis*, і приводити їх до загибелі безпосередньо у вогнищі запальної реакції. Однак залишається велика кількість невивчених питань, до яких слід віднести взаємодію різних популяцій лімфоцитів, стійкість імунітету, особливо у віддалені терміни спостереження, оцінку ефективності виробленої стратегії в розробці вакцин нового покоління.

Імунітет при туберкульозі

Імунітет при туберкульозі має свої особливості. Він нестерильний, т. е. підтримується бактеріями, персистируючими в організмі і забезпечують стан інфікованості. Імунітет нестійкий, так як ті самі бактерії, які забезпечують інфікованість, можуть стати причиною ендогенної інфекції. Особливістю є і вироблення антитіл, т. е. гуморальну імунну відповідь, не корелює з напруженістю імунітету, і таким чином, антитіла не відіграють істотної ролі в протитуберкульозному імунітеті. Антитіла є лише "свідками" імунітету і не роблять інгібуючої дії на збудника. І наостанок, основний механізм протитуберкульозного імунітету - клітинний. Реалізація його здійснюється через гіперчутливість уповільненого типу з яскраво вираженим алергічним компонентом і механізми неспецифічного захисту - антимікробну резистентність, яка здійснюється за рахунок активності системи комплементу і фагоцитів, але фагоцитоз часто при цьому залишається незавершеним.

Імунітет толерантності

В 1953 році Пітер Медавар описав явище імунологічної толерантності. Загальновідомо, що контакт дорослої тварини з антигенами супроводжується виробленням набутого імунітету. Якщо ж перші контакти з антигенами, в тому числі з чужорідними клітинами, відбуваються в період ембріонального розвитку, імунітет до антигенних стимулів не виникає. Це явище Медавар назвав активно придбаною толерантністю, тобто терпимістю до антигенів. У клінічному аспекті імунітет толерантності передбачає розпізнавання антигену і прояв терпимості до нього. Ілюстрацією феномена Медавар можуть бути різні варіанти симбіотичних відносин між інфекцією і організмом хазяїна, якщо він залишився здоровим бактеріоносієм. Імунну систему прийнято розглядати як систему, яка реагує на фактори, що ушкоджують і активно бореться з ними. але виявляється, що можна досягти кращих результатів, не вдаючись до боротьби. Можна прийняти фактор, що ушкоджує,

«Поселити» його в організмі, найчастіше в лімфатичній системі, і проявляти до нього терпимість. допустити, щоб цей мікроб, наприклад, залишався на певний термін в організмі, приносячи якусь користь. Імунна система може обрати форму мирного співіснування з інфекцією. Відкриття Медавар є найбільшим в імунології. Зовсім недавно, до розвитку епідемії туберкульозу (ТБ), з 2000 вперше інфікованих дітей захворів ТБ тільки одна дитина. Це означає, що реалізація інфікованості в клінічну форму ТБ до 1995 року була практично нікчемною. Якщо спиратися на офіційну статистику, то явище, яке зустрічається в медицині менш ніж в 5% випадків, не має практичного значення. А тут 1 випадок на 2000 інфікованих дітей. І цей один хворий ТБ дитина завжди був з бацилярних оточення, сім'ї бомжів і алкоголіків. виявляється, що одна дитина з 2000 інфікованих захворів не тільки тому, що він заражений, хоча інфікування мікобактерією туберкульозу (МБТ) є обов'язковою умовою розвитку будь-якої форми ТБ, але ще й тому, що крім інфекції на нього діяв комплекс факторів, підсилюють ризик виникнення ТБ.

Озираючись назад, можна з упевненістю сказати, що в доантибактеріальну еру туберкульоз представляв меншу загрозу людству, ніж в даний час. Туберкульозна інфекція з незапам'ятних часів використовує людини як організму господаря. За багато тисячоліть відбулася повна адаптація МБТ до середовища проживання - організму людини. МБТ придбали багато властивостей організму господаря. ТБінфекція тотожна організму людини за багатьма біологічними проявами. Вона є аеробом, культурально відтворюється тільки на повноцінних поживних середовищах, містять весь набір органічних сполук, мікроелементів і вітамінів. Дослідженнями Кнорінг доведено подібність антигенної структури людини і МБТ Коховського типу. Оскільки класична МБТ доантибактеріальну зразка була тотожна антигенним складом організму людини, умов для конфлікту між імунною системою і МБТ не виникало. Адже імунна система найчастіше конфліктує, і результатом реакції несумісності є виникнення гострих, підгострих і хронічних захворювань. Якщо ж, по Медавар, імунна система проявляє толерантність, то ніяких морфологічних «поломок» в організмі не відбувається. Більш того, інфекція, оселився в організмі і приходячи з ним в симбіонтне взаємини, повідомляє йому певну ступінь стійкості до повторного зараження. Це те, що раніше називалося нестерильним імунітетом до ТБінфекції, і то, що закладено в результаті вакцинації БЦЖ і ревакцинації. У всіх цих випадках організм людини проявляє терпимість до антигену. Чому ж зараз на тлі епідемії переважає гостре прогресуюче протягом ТБ? За епідеміологічної моделі Донецької області, в даний час з 20 вперше інфікованих дітей з бацилярних оточення захворює один. Тобто ситуація в корені змінилася. Імовірність реалізації інфікування в клінічну форму ТБ підвищилася в 100 раз. Тому імунна система рідше стала користуватися реакцією толерантності і в 100 разів частіше йде на конфлікт з збудником ТБ, переходячи до реакції відторгнення антигену. тому, аналізуючи антигенний склад нових форм МБТ, імунна система організму «з'ясовує», що ця інфекція - інша, ніж раніше, невідома їй. Якщо Коховський штам МБТ повністю адаптувався до умов організму людини за мільйони років, то вистачило і 50 років антибактеріальної дії, щоб «виховати» невідому раніше, чужу, стійку до імунної системи туберкульозну інфекцію. Протягом всієї антибактеріальної ери ми свідомо пошкоджували ТБінфекцію всією потужністю антибактеріальної терапії. Кожен новий етап пошкодження МБТ з використанням нових антибактеріальних препаратів (АБП) супроводжувався все

більш глибокими змінами біологічних, антигенних і структурних властивостей атипичних варіантів МБТ. Великі відмінності лікарственноустойчивих форм МБТ і Коховський штамів легко виявляються Т-лімфоцитами, і імунна система реагує конфліктом, включаючи каскад імунної відповіді, в результаті чого виникають прогресуючі форми ТБ. Перш не було настільки раннього розпаду з розплавленням легеневої тканини, яке спостерігається в останні роки на тлі важких форм ТБ. Спонтанне перебіг туберкульозу в минулому частіше протікало не по такому жахливому сценарієм, як в даний час. Настав повний межа антибактеріальної терапії. Цілком очевидно, що свого часу людство поставило перед собою невірну мету: боротися з ТБінфекцією за допомогою препаратів, які бактерицидну дію не володіють. Антибіотики лише ушкоджують мікроб, не звільнені організм повністю від МБТ. Толерантність імунної системи, яка в повній мірі виявлялася в доантибактеріальну еру по відношенню до звичного Коховський типу МБТ, була позитивним явищем, корисним інфікованій людині.

Імунітет толерантності був вивчений Медавара на тварин в період їхнього внутрішньо-утробного розвитку. Нормальний ембріогенез був би просто неможливим при відсутності толерантності імунної системи матері до свого плоду.

Після народження плода імунна відповідь на вплив антигену частіше проходить по типу конфлікту. Імунітет толерантності так часто зустрічався в доантибактеріальну еру у інфікованих туберкульозною інфекцією тому, що туберкульозна інфекція - найдавніша і вона повністю адаптована до організму людини. Тому толерантність до МБТ не потребує підкріплення в утробі матері. Інакше можна було б домовитися до того, що мама, прищеплена вакциною БЦЖ, передає імунітет плоду. І дитина після народження не потребуватиме вакцинації БЦЖ. може, насправді така опосередкована через організм матері передача протитуберкульозного імунітету можлива. У досліджах Медавара так це все і відбувалося. Якщо мати в період виношування плоду інфікується або піддається вакцинації, то імунна відповідь матері по відношенню до інфекції вибудовується за сценарієм розпізнавання і терпимості до антигену. Народжений в цій ситуації плід може мати вищої, корисної для організму формою імунітету.

МБТ, проникаючи в моноцити, потрапляють як би в ембріональні умови. У протоплазмі моноцита МБТ вегетируют, розмножуються, їм там добре. Але персистирование МБТ в тілі моноцита не означає, що МБТ можуть робити все, що їм завгодно, перебуваючи в тілі «прихистив» їх моноцита. Протоплазма моноцита кисла, рН = 5-5,5. це слабокислая, але не лужна і не нейтральне середовище. МБТ кислотостійких, в кислому середовищі вони не гинуть. Але навіть помірне закислення вогнища туберкульозної інфекції робить сильний бактеріостатичну дію.

поширена думка, що при впливі кислоти з культурою МБТ нічого не відбувається. У кислому середовищі МБТ можуть персистувати. Вони дійсно не гинуть і не руйнуються, але не можуть проявляти вірулентних і патогенних властивостей.

Таким чином, моноцити, «Приютив» МБТ, не потрібно напружувати свої імунологічні здатності. досить того, що протоплазма моноцита кисла і тому процеси життєдіяльності

персистируючих МБТ знижені до рівня анабіозу. Як вони розмножуються в стані анабіозу, ніхто не знає. можливо, існують якісь форми репродукції під час «сну». Не знаємо, як це виходить у мікробів, вони розумніші за нас. Мікробний світ з'явився задовго до людини, і він старший за нас. доречно нагадати, що мітотична активність лейкоцитів в організмі людини досягає найвищого ступеня вночі, в інтервалі від 3 до 5 годин. Можна інтимні сторони імуногенезу не аналізував, а обмежитися стандартними трафаретами з практичної фтизіатрії. Але саме інтелектуальні родзинки, які мені по крупицях вдалося зібрати, становлять великий інтерес для мислячого лікаря, який хоче відчувати себе впевнено і бажає знайти в повній мірі почуття професійної гідності.

іmunітет конфлікту

В 1964 році австралійський вчений Френк Бернет сформулював клонально-селекційну теорію іmunітету. Відповідно до теорії Бернета, поява в організмі продуктів, що володіють антигенними властивостями, сприяє селективної (виборчої) стимуляції тільки тих лімфоїдних клітин, які вже містять імуноглобулін, тропний до даного антигену. В результаті антигенного стимулювання відбувається селективне розмноження однотипних за антигенним складом лімфоцитоклонів. Чисельність популяції клонованих лімфоцитів і кількість клітин - носіїв антигенів знаходяться в стані досить динамічної взаємозв'язку. В процесі одужання відбувається очищення організму від накопичених в ньому антигенів шляхом імунологічної реакції «антиген - антитіло» з подальшим лізисом іmunних комплексів. Стимуляція лімфоїдних елементів закінчується, і мітотична активність клонованих лімфоцитів сповільнюється, чому сприяє збільшення популяції Т-лімфоцитів-супресорів і ряд інших механізмів гальмування іmunної відповіді.

Таким чином, антиген, по теорії Бернета, є фактором відбору і стимулом до розмноження клонованих лімфоцитів. Бернет розширив поняття іmunітету, вивів його за вузькі рамки реакції організму на присутність в ньому інфекційного фактора. Основним завданням іmunної системи, по Бернет, є розпізнавання антигенів будь-якої природи і проведення санітарної акції по відношенню до них. Кінцевим підсумком роботи іmunної системи є збереження здоров'я людини (або тваринного) шляхом систематичного контролю за антигенною структурою генетичного апарату клітин організму і підтвердження нормального відповідності функціонального стану іmunної системи антигенними властивостями клітин організму. У процесі розмноження клітин можливі генетичні помилки. Навіть в здоровому організмі в кожному мільйоні пошкоджених клітин є хоча б одна клітина з відхиленнями в генетичному апараті, має порушений антигенний склад головного комплексу гістосумісності. Поява атипичних клітин супроводжується селективним антигенним стимулюванням лімфоцитів, мають специфічні антитіла. В результаті цього відбувається посилення мітотичної активності потрібного клону лімфоцитів. Якщо каскад цих реакцій спрацьовує своєчасно і в повному обсязі, відбувається знищення атипичних клітин і відновлення гомеостазу в організмі на клітинному рівні. за Бернет, іmunна система постійно здійснює санітарний нагляд за якістю того матеріалу, який утворюється в процесі клітинної репро-

дукції. Кожна помилка в генетичному апараті клітини обов'язково виправляється: атипова клітина виводиться з організму.

Взаємодія між клітинним та гуморальним імунітетом

Гуморальний імунітет є продуктом життєдіяльності імунних клітин. Тим часом в історичному аспекті вчення про клітинному (І.І. Мечников, 1908) і гуморального (П. Ерліх, 1908) імунітеті здавалися несумісними. Відповідно до гіпотези Boyden (1959), реакції гіперчутливості уповільненої типу, реалізовані на клітинному рівні, і антителообразование є конкуруючими феноменами, оскільки вільно обертаються антитіла можуть взаємодіяти з МБТ, перешкоджаючи виходу на них макрофагів. теорія Boyden пояснює той вражаючий факт, що при лікуванні хворих на туберкульоз антибактеріальними препаратами анафілактичний шок не зустрічається. Це за умови, що багато АБП вводять і парентеральний. У тих випадках, коли смертельні ускладнення все ж виникають, виявляється, що у хворого туберкульозу не було. Так загинув від синдрому Лайєлла хворий силікоз з г. Шахтарська. Він помирає у страшних муках від найгострішої форми некротичного запалення шкіри, слизових, серозних оболонок і всіх біологічних мембран в кишечнику, нирках, легких. Це приклад повного конфлікту імунної системи з антигенними властивостями препаратів. Антибактеріальні препарати йому призначали за відносними показниками. Посмертно ознак туберкульозної інфекції не виявлено. При наявності активного туберкульозу можна призначати будь-які препарати, не ризикуючи викликати алергічні реакції анафілактоїдного типу. Це пояснюється напруженістю клітинного імунітету в організмі хворого на туберкульоз, має велику поверхню сенсibiliзованих моноцитів, здатних сорбувати новоутворені антитіла. Роздільна концентрація вільно циркулюють антитіл не досягається, і анафілактичний шок стає практично неможливим.

На думку Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), основною зброєю в боротьбі з туберкульозом, особливо в період епідемії, залишається антибактеріальна поліхіміотерапія. У жодній галузі медицини, крім фтизіатрії, не використовують так багато антибіотиків і не застосовують настільки тривалі курси поліхіміотерапії. Незважаючи на це, анафілактоїдні реакції в процесі хіміотерапії туберкульозу практично не зустрічаються.

Особливістю реакцій організму хворих на туберкульоз було те, що вони завжди проходили за сповільненим типом. Це органні ушкодження, які протікають по типу хронічного запального процесу. Вони ніколи не трансформуються в анафілактоїдні реакції. Спостереження дозволяють стверджувати, що між гуморальним і клітинним імунітетом можуть бути і антагоністичні відносини. І сучасна імунологія це підтверджує. Коли ми спекулятивно заявляємо, що у хворого імунодефіцит, треба робити поправку і розшифровувати, що ми маємо на увазі дефіцит клітинної ланки імунітету. Якщо у цього хворого досліджувати гуморальні фактори, вони чомусь виявляються вище норми. Нам теж було не ясно - чому? Адже гуморальні фактори виробляються лейкоцитами. Якщо клітинний імунітет не є спроможним, то і гуморальний повинен бути не в кращому вигляді. Виявляється - ні. чому? Ми знову не домовлялися і самі себе обманюємо. необхідно розшифрувати, про які гуморальних факторах йдеться.

Якщо в плазмі крові хворого визначають надмірний вміст імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів, то це може бути наслідком аутоімунних процесів на тлі депресії клітинної ланки імунітету. Відповідно до клонально-селекційної теорією Френка Бернета (1964), лейкоцити розпізнають і знищують «чужі» клітини, народжені з генетичними відхиленнями, підтримуючи гомеостаз в організмі на клітинному, субклітинному і гуморального рівні. При недостатності клітинного імунітету санітарна функція лейкоцитів відсутня. Відбувається забруднення організму продуктами, володіють антигенними властивостями. Починається інтенсивна вироблення полівалентних антитіл.

Відбувається посилене вироблення лімфоцитів і прискорена продукція імуноглобулінів. При цьому підвищується титр природних імуноглобулінів і створюється неправильне уявлення про хороший стан гуморального імунітету. Л.М. модель стверджував, що імунітет при туберкульозі - це особливе біохімічний стан рідких середовищ організму. Тепер ми пов'язуємо ці особливості імунного організму з цитокінами, адгезивними молекулами і іншими раніше невідомими факторами гуморального імунітету. Але ж точну установку дав Л.М. Модель. Він не мав на увазі імуноглобуліни, а говорив про біохімічному стані організму на молекулярному рівні. Це в першу чергу протеолітичні ферменти, лактоферин, інтерферони, комплемент, адгезивні молекули. Саме це молекулярне ланка є базисом гуморального імунітету, а не тільки імуноглобуліни і В-лімфоцитів. Білковий фрагмент гуморального імунітету на тлі дефіциту в клітинній ланці високий. При великих пошкодженнях тканини на тлі важко протікаючих форм туберкульозу в організмі хворого накопичується велика кількість продуктів некробіозу, що володіють сильним антигенним впливом (аутоантигени). Виникають аутоімунні реакції.

Їм, як правило, супроводжує недостатність клітинного імунітету. Відповідно до елементарною логікою, гуморальну ланку на тлі клітинного дефіциту також має бути на низькому рівні, оскільки всі фактори гуморального імунітету виробляються лейкоцитами. але, виявляється, тільки білкова частина гуморального імунітету, залежна від імуноглобулінообразующей функції В-лімфоцитів, залишається на високому рівні.

Ферментативна і бактерицидна функції плазми крові будуть знижені, оскільки вони знаходяться в повній відповідності з функціональними можливостями імунокомпетентних клітин. Імунітет до туберкульозної інфекції може проявлятися несприйнятністю і толерантністю. Це не зовсім тотожні поняття. Прикладом імунітету несприйнятливості є імунітет людини до МБТ мишачого типу і МБТ холоднокровних тварин.

Прикладом імунітету стійкості є, як раніше вважали, абсолютний імунітет, який є у білих щурів. Ганс Сельє розвінчав цей міф. виявилось, що якщо щура, володіє сильним вродженим імунітетом з високим ступенем стійкості до МБТ, обробити великими дозами кортикостероїдів, у неї розвиваються такі ж генералізовані форми туберкульозу, як у гвінейських морських свинок. Важко сказати, який механізм високої стійкості щурів до туберкульозної інфекції. Може бути, тут виникає симбіоз з теорії Медавар (1953): імунітет толерантності, який передбачає розпізнавання і терпимість до антигену. можливо, організм щура є несприятливим середовищем для розвитку МБТ. Адже організм господаря - носія

інфекції є зовнішньою для мікроба місцем існування.

Тести:

41. У адаптивному імунній відповіді основну роль грають:

- 1) система комплементу
- 2) нейтрофіли
- 3) Т-лімфоцити
- 4) Ig G1
- 5) Ig M

42. Властивості Ig A:

- 1) блокує прикріплення бактерій до епітеліальних клітин
- 2) ініціює дегрануляцію тучних клітин
- 3) активує комплемент
- 4) має високий аффинитет

43. Властивості Ig G:

- 1) блокує прикріплення бактерій до епітеліальних клітин
- 2) ініціює дегрануляцію тучних клітин
- 3) активує комплемент
- 4) має високий аффинитет
- 5) виступає в якості опсоніни

44. Властивості Ig M:

- 1) блокує прикріплення бактерій до епітеліальних клітин
- 2) ініціює дегрануляцію тучних клітин
- 3) активує комплемент
- 4) має високий аффинитет
- 5) виступає в якості опсоніни

45. Властивості Ig E:

- 1) блокує прикріплення бактерій до епітеліальних клітин
- 2) ініціює дегрануляцію тучних клітин
- 3) активує комплемент
- 4) має високий аффинитет
- 5) виступає в якості опсоніни

46. При позаклітинної локалізації патогена основну роль в імунній відповіді грають:

- 1) CD4 + лімфоцити 1-го типу
- 2) CD4 + лімфоцити 2-го типу
- 3) CD8 + лімфоцити
- 4) В-лімфоцити

47. При внутрішньоклітинної локалізації патогена основну роль в імунній відповіді грають:

- 1) еозинофіли
- 2) CD4 + лімфоцити 1-го типу

- 3) CD4 + лімфоцити 2-го типу
- 4) CD8 + лімфоцити
- 5) В-лімфоцити

48. При позаклітинної локалізації патогена основну роль в імунній відповіді грають:

- 1) імуноглобуліни
- 2) система комплементу
- 3) інтерферони

49. При внутрішньоклітинної локалізації патогена основну роль в імунній відповіді грають:

- 1) імуноглобуліни
- 2) система комплементу
- 3) інтерферони

50. Живі аттенуовані вакцини:

- 1) корова
- 2) паротитна
- 3) проти краснухи
- 4) БЦЖ
- 5) проти гепатиту В

51. Прийом глюкокортикоїдів викликає:

- 1) зниження числа лімфоцитів, переважно за рахунок Т-клітин
- 2) зниження числа лімфоцитів, переважно за рахунок В-клітин
- 3) зниження числа нейтрофілів в крові
- 4) придушення міграції нейтрофілів в тканини
- 5) зниження числа еозинофілів і базофілів в крові

52. Імунодепресивна вплив надають:

- 1) препарати пеніцилінового ряду
- 2) тетрациклін
- 3) еритроміци
- 4) рифампіцин
- 5) протигрибкові антибіотики

53. Після великих хірургічних операцій під наркозом:

- 1) знижується активність комплементу
- 2) знижується продукція антитіл
- 3) знижується продукція білків гострої фази запалення

54. Після масивних опіків:

- 1) посилюється активність нормальних кілерів
- 2) стимулюється фагоцитоз
- 3) посилюється вироблення аутоантитіл
- 4) знижується активність комплементу
- 5) знижується цитотоксичність Т-клітин

55. Показання до імунокорекції при імунодефіцитах (ВД):
- 1) наявність змін в иммунограмме при відсутності клінічних проявів ВД
 - 2) наявність клінічних проявів ВД і змін в иммунограмме
 - 3) наявність клінічних проявів ВД при відсутності змін в иммунограмме
 - 4) відсутність клінічних проявів ВД і змін в иммунограмме

56. До «імунологічно привілейованим» тканин належать:

- 1) лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими
- 2) внутрішні середовища очі
- 3) внутрішні частини насінників
- 4) базальна мембрана клубочків нирок
- 5) фолікули щитовидної залози

57. При органоспецифічних аутоімунних захворюваннях:

- 1) основну роль в иммунопатогенезе грає IV тип гіперчутливості
- 2) основну роль в иммунопатогенезе грає III тип гіперчутливості
- 3) злякисне переродження частіше відбувається в органі-мішені
- 4) частіше розвиваються лімфопроліферативні захворювання
- 5) основа терапії - придушення запалення і синтезу антитіл

58. При системних аутоімунних захворюваннях:

- 1) основну роль в иммунопатогенезе грає IV тип гіперчутливості
- 2) основну роль в иммунопатогенезе грає III тип гіперчутливості
- 3) злякисне переродження частіше відбувається в органі-мішені
- 4) частіше розвиваються лімфопроліферативні захворювання
- 5) основа терапії - придушення запалення і синтезу антитіл

59. До органоспецифічних аутоімунних захворювань відносяться:

- 1) інсулінозалежний цукровий діабет
- 2) системний червоний вовчак
- 3) дерматомиозит
- 4) тіроїдїт Хашимото
- 5) хвороба гіалінових мембран

60. До системних аутоімунних захворювань відносяться:

- 1) інсулінозалежний цукровий діабет
- 2) системний червоний вовчак
- 3) дерматомиозит
- 4) тіроїдїт Хашимото
- 5) хвороба гіалінових мембран

Відповіді:	44 - 3, 5
41 - 3, 4	45 - 2, 5
42 - 1, 5	46 - 2, 4
43 - 3, 4, 5	47 - 2, 4

48 - 1, 2

49 - 3

50 - 1, 2, 3, 4

51 - 1, 4, 5

52 - 1, 2, 5

53 - 2

54 - 3, 4, 5

55 - 2, 3

56 - 2, 3, 5

57 - 1, 3

58 - 2, 4, 5

59 - 1, 4

60 - 2, 3

Тема №6: Перспектива імунотерапії в стоматології.

Лизак - комплексний препарат для місцевого застосування, володіє вираженою антисептичною, фунгіцидною і антибактеріальною активністю. Препарат містить два активних компоненти - лізоцим і деквалінію хлорид, які взаємно доповнюють і підсилюють дію один одного. Механізм дії та терапевтичні ефекти препарату Лизак обумовлені фармакологічними властивостями активних компонентів, що входять до його складу.

Декваліну хлорид - місцевий антисептик, активний відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибів (в тому числі грибів роду *Candida*). Механізм дії деквалінію хлориду обумовлений його здатністю денатурувати білки і ферменти мікроорганізмів, порушувати синтез білка, а також руйнувати клітинну оболонку бактерій.

Лізоцим - активна речовина, за хімічною структурою відноситься до мукополісахаридів. Лізоцим має виражену активність по відношенню до вірусів, грибів, грампозитивних та грам бактерій. Крім антимікробної дії лізоцим також надає певний протизапальний ефект і сприяє підвищенню місцевого імунітету.

Активні компоненти препарату Лизак практично не абсорбуються у системний кровотік і не виявляють системної дії.

Показання до застосування:

Препарат Лизак призначений для застосування в стоматологічній практиці для терапії пацієнтів, які страждають запальними захворюваннями ротової порожнини, які викликані мікроорганізмами, чутливими до дії препарату, в тому числі Лизак призначають при різних формах гінгівіту (в тому числі виразковий, катаральний і фіброзний гінгівіт), афтозний стоматит і кандидозних уражень ротової порожнини.

Лизак також використовують в комплексній або монотерапії пацієнтів, які страждають на фарингіт, ларингітом, тонзилітом і глоситом, які викликані мікроорганізмами чутливими до дії препарату.

Препарат може бути призначений як профілактичний засіб для попередження розвитку інфекційних захворювань після проведення оперативних втручань в порожнині рота і горла.

Спосіб застосування:

Таблетки Лизак призначені для розсмоктування. Таблетку не слід розжовувати або ковтати цілими, рекомендується утримувати таблетку в ротовій порожнині до повного розчинення. Рекомендується дотримуватися інтервалу не менше 30 хвилин між прийомом їжі і прийомом препарату Лизак. Тривалість курсу лікування і дози препарату Лизак визначає лікуючий лікар окремо для кожного пацієнта.

Дорослим і підліткам у віці старше 12 років зазвичай рекомендується приймати по одній таблетці з інтервалом 2-3 години. Після поліпшення стану пацієнта рекомендується перейти на прийом препарату по 1 таблетці з інтервалом 4 години. Максимальна добова доза препарату Лизак становить 10 таблеток.

Дітям у віці старше 4 років зазвичай рекомендується приймати по 1 таблетці з інтервалом не менше 3 годин. Після поліпшення стану пацієнта інтервал між прийомами таблеток рекомендується збільшити до 4 годин. Максимальна добова доза для дітей молодше 12 років становить 5 таблеток препарату Лизак.

Для запобігання рецидиву захворювання рекомендується приймати препарат протягом не менше 2 днів після зникнення симптомів. якщо через 7 днів після початку терапії препаратом Лизак не відзначається поліпшення стану пацієнта, слід звернутися до лікаря, який проведе повторну діагностику і скоректує схему лікування.

Побічна дія:

Препарат Лизак зазвичай добре переноситься пацієнтами, проте в поодиноких випадках, переважно у пацієнтів з підвищеною індивідуальною чутливістю або при тривалій терапії препаратом, відзначали розвиток таких небажаних ефектів:

З боку травної системи: надмірна сухість слизової оболонки порожнини рота, нудота, порушення мікрофлори порожнини рота.

алергічні реакції: кожний зуд, висип, кропив'янка. Можливі також розвиток почуття печіння і подразнення у роті під час прийому препарату.

При розвитку небажаних ефектів слід припинити застосування препарату.

Протипоказання:

Препарат Лизак не рекомендується призначати пацієнтам з підвищеною індивідуальною чутливістю до лізоциму, деквалінію хлориду та інших компонентів препарату.

Не слід застосовувати препарат для лікування пацієнтів хворих галактоземією, лактазної недостатністю або мальабсорбцією глюкозо-галактози.

Препарат не слід застосовувати для лікування дітей віком молодше 4 років.

Вагітність:

Препарат Лизак може бути призначений жінкам в період вагітності лікуючим лікарем, який повинен зважити очікувану користь для матері і потенційні ризики для плода.

Препарат Лизак слід з обережністю призначати в період лактації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами:

Слід дотримуватися обережності при призначенні препарату Лизак з іншими лікарськими засобами для місцевого застосування в ротовій порожнині.

Одночасне застосування препарату Лизак з кайексалатом може привести до розвитку важких некротичних уражень слизових оболонок шлунково-кишкового тракту.

При одночасному застосуванні препарату з аніонними детергентами (наприклад, зубною пастою) відзначається зниження протимікробної активності деквалінію хлориду.

Передозування:

Розвиток передозування при застосуванні препарату Лизак малоімовірно, так як активні компоненти препарату при місцевому застосуванні практично не абсорбуються у системний кровотік.

Форма випуску:

Таблетки для розсмоктування Лизак зі смаком м'яти і анісу по 6 або 10 штук в пластинці (блістері), по 1 або 2 пластинки, поміщених в картонну пачку.

Таблетки для розсмоктування Лизак зі смаком шоколаду по 6 або 10 штук в пластинці (блістері), по 1 або 2 пластинки, поміщених в картонну пачку.

Таблетки для розсмоктування Лизак зі смаком апельсина по 6 або 10 штук в пластинці (блістері), по 1 або 2 пластинки, поміщених в картонну пачку.

Умови зберігання:

Препарат Лизак придатний протягом 2 років за умови зберігання в сухих приміщеннях з температурою не вище 25 градусів Цельсія.

Склад:

1 таблетка для розсмоктування препарату Лизак містить:

лізоциму гідрохлориду (в перерахунку на суху речовину) - 10мг;

Декваліну хлориду (в перерахунку на суху речовину) - 0,25мг;

Імуноterapia захворювань парадонта. Озонотерапія в стоматології

Для корекції локального імунодефіциту в порожнині рота і пародонту використовують місцеві методи його корекції. Однак значення імунного ланки в патогенезі ВЗП вивчено ще недостатньо, тому імуностимулюючі і репеленти слід призначати тільки після консультації з імунологом. В даний час запропонований метод корекції імунодефіцитного стану при середньо-і важкої формах пародонтиту Т-активіном, цитокина-ми, ликопада і т. д. є роботи, в яких обґрунтовано використання віферона при лікуванні пародонтиту, похідних нуклеїнових кислот (дезоксінат, деринат). Однак широкого застосування в пародонтологической практиці ці препарати не знайшли. Корекцію дисбактеріозу порожнини рота в даний час слід розглядати як один з етапів протизапальної терапії при лікуванні пародонтиту. Для цього при пародонтиті легкого та середнього ступеня використовують бактерійних препаратів: хилак форте, Дінекс. ацілакт, лактобактерин, бифидумбактерин, введення останніх можливо безпосередньо в ПК.

Після курсу антибіотикотерапії ці препарати відновлюють мікрофлору шлунково-кишкового тракту. Численні дослідження дозволяють зробити висновок, що використання препарату імудон особливо виправдано при початкових формах ураження пародонту. І. В. Безрукова при швидкопрогресуючому пародонтиті з успіхом застосовувала озонотерапію (у вигляді полоскання порожнини рота і промивання ПК з концентрацією озону в повітряної суміші від 4000 до 1500 мкг/л, а також аплікації озонованого масла з розрахунку 3500-4000 мкг/л). Використання оксиду азоту у вигляді обдування ясенного краю газовим потоком, що містить 0,06% оксид азоту, було запропоновано при гінгівіті і пародонтиті легкого ступеня.

У випадках, коли застосування традиційних засобів терапії неможливо в зв'язку з алергією або важким общесоматическім станом, було запропоновано використовувати гомеопатичні препарати. Порівняльне дослідження ефективності використання гомеопатичних препаратів траумель 3, енгістол, ехіні-цея композитум С при лікуванні пародонтиту різних ступенів тяжкості показало, що: а) з наростанням запальних явищ в тканинах пародонта їх ефективність зменшується; б) ефективність даних препаратів не залежить від методу вве-

дення; в) максимальним протинабряковою (а отже, і протизапальну) властивістю володіє траумель З.

Крім перерахованих гомеопатичних препаратів при захворюваннях слизової оболонки рекомендують використовувати препарат мукоза композитум; при захворюваннях, пов'язаних із запальними або іншими процесами в кістці, рекомендують препарати остеохель З, калькохель. Валеріанхель і нервохель можна застосовувати при нервовому напруженні, стресах або захворюваннях, пов'язаних з трійчастим або лицьовим нервом. В даний час з'явилося безліч робіт вітчизняних і зарубіжних авторів, підтверджують взаємозв'язок захворювань пародонту і внутрішніх органів, в яких обґрунтовується використання лікарських препаратів не тільки для лікування пародонтиту, але і для корекції загального стану. Доведено позитивний вплив на гемодинаміку і трофіку тканин вітамінних препаратів. Для цього використовують вітаміни групи А, В, Е. Антиоксидантна активність вітамінів А і Е забезпечує виражений лікувальний ефект при використанні їх після механічної обробки, антибактеріальної і протизапальної терапії. Особливе значення надається вітаміну С, який бере участь в синтезі колагену, за рахунок антиокислювальної дії нормалізує стан основної речовини, що лежить в основі нормалізації проникності судинної стінки, зменшення набрякості тканин і відновлення її текст

Імуноterapia (іmunної[Итет] + грец. therapeia лікування) - лікування захворювань за допомогою засобів цілеспрямованої активації імунітету або його придушення.

Розрізняють специфічні і неспецифічні методи імунотерапії. Специфічні методи спрямовані на посилення або ослаблення імунітету до антигену або комплексу антигенів (трансплантата, збудника інфекції). Неспецифічні методи засновані на здатності імунної системи реагувати на багато неспецифічних активують або пригнічують впливу. Активні методи імунотерапії. розраховані на зміну спрямованості і напруженості імунної відповіді пацієнта, пасивні покликані замінити відсутні імунні функції за допомогою донорських клітинних або гуморальних факторів.

Варіантом імунотерапії є імунокорекція - виправлення дефектного функціонування імунної системи. Иммункоррекция досягається застосуванням методів замісної або імуномодулюючої (стимулюючої або депресивної) терапії, а також імунокорекції. Замісна імуноterapia - заповнення саме ті ефекторів імунітету головним чином за рахунок антитіл, містяться в лікувальних препаратах імуноглобуліну (гамма-глобуліну), плазми, імунних сироваток. Застосування для замісної імунотерапії життєздатних донорських клітин має вкрай обмежені свідчення.

Імуномодулююча терапия - вплив на порушений або нормальний імунітет через регуляторні механізми. Її здійснюють за допомогою імуномодуляторів - препаратів, здатних в залежності від дози і способу застосування стимулювати або пригнічувати імунітет або активувати одні елементи імунної системи і пригнічувати інші. препарати, які в діапазоні зазвичай призначаються доз і схем стабільно виявляють депресивний ефект, називають

імунодепресантами, а препарати, володіють стимулюючим ефектом, - імуностимуляторами (стимуляторами імуногенезу).

иммунореконструкції - відтворення імунітету, як правило, шляхом трансплантації (см. Трансплантація органів і тканин) живих поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку або ембріональної печінки, рідше центральних органів імуногенезу, наприклад вилочкової залози.

Активна імуноterapia полягає у впливі на імунокомпетентні клітини - лімфоцити, здатні до специфічного розпізнавання або специфічного відповіді на антиген. Засоби активної імуноtherapy характеризуються двома головними параметрами: напрямком дії - стимуляція, придушення або заміщення; об'єктом докладання дії - Т- і В-лімфоцити або інші фактори імунітету.

Для імуностимуляції широко використовують ад'юванти - речовини, вводяться спільно з антигенами, які неспецифічно посилюють або змінюють імунну відповідь на цей антиген. Таким чином досягається посилення продукції антитіл або реакцій клітинного імунітету в порівнянні з імунною відповіддю на антиген, вводиться без ад'юванта. так, у вакцині АКДС компонент кашлюку, володіє ад'ювантним дією, підсилює також продукцію антитіл на дифтерійний і правцевий анатоксини. Більшість ад'ювантов діє не на антигени, а на імунну систему хазяїна. Це особливо цінно в тих випадках, коли антигени не можна виділити (наприклад, при раку) або якщо необхідно підвищити опірність (наприклад, при імунній недостатності). Т.про., в широкому розумінні поняття «ад'юванти» тотожне поняттю «імуностимулятори».

Стимулююча терапия може посилювати швидкість проліферації і диференціювання імунокомпетентних клітин: при цьому можливий як специфічний ефект - переважне залучення тільки клонів клітин, здатних реагувати на даний антиген (туберкулін і ін.), так і неспецифічний, коли в реакцію залучається значна частина популяції імунокомпетентних клітин. Деякі препарати стимулюють в основному Т-лімфоцити (Т-активин і ін.), інші - В-лімфоцити (продигиозан, пірогенал).

Про імунодепресії або імуносупресії - штучному придушенні імунної відповіді за допомогою фармакологічних препаратів (імунодепресантів), іонізуючого випромінювання або агентів типу антилімфоцитарну сироватки, - см. в статті Імунодепресивні стану.

До методів пасивної імуноtherapy відноситься серотерапія - введення лікувально-профілактичних імунних сироваток або виділених з них імуноглобулінів (або гамма-глобулінів). Лікувальні імунні сироватки мають видовий специфічність, тому їх повторне введення людині може викликати анафілактичний шок, а одноразове введення у великій дозі - сироваткову хворобу. У зв'язку з цим чужорідні імунні сироватки, не позбавлений видовий специфічності, слід використовувати переважно в лабораторних цілях. навпаки, людські імунні сироватки, одержувані від реконвалесцентів або спеціально імунізованих донорів, і особливо виділені з них імуноглобуліни можна застосовувати широко.

Дія клітинних факторів замісної імунотерапії обмежена бар'єром гістосумісності (так звана генетична рестрикція імунної відповіді), тому основним методом замісної імунотерапії є застосування гамма-глобулінів (імуноглобулінів). гамма-глобулін - фракція сироваткового глобуліну, яка складається переважно з антитіл імуноглобулінів. Лікувальний препарат гамма-глобуліну для внутрішньом'язового введення є 10% розчин білка, не менше 97% якого має бути представлено гамма-фракцією.

Імуноглобуліни - сукупність білків, кожен з яких складається з легких і важких ланцюгів, зазвичай з'єднаних дисульфідними зв'язками. Їх поділяють на класи і підкласи залежно від амінокислотної послідовності важких ланцюгів. У людини і ссавців розрізняють 5 класів імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE). Всі антитіла є імуноглобулінами, хоча не всі імуноглобулінові молекули мають функцію антитіл. протективного (захисні) властивості найяскравіше виражені у IgG. Лікувальний препарат імуноглобуліну являє собою очищений мономерний IgG. Найбільш добре очищені препарати IgG можуть випускатися у формі, придатної для внутрішньовенного введення. Лікувальний препарат «Імуноглобулін нормальний людський для внутрішньом'язового введення» виготовляють з суміші більш 1000 сироваток, завдяки чому він містить широкий спектр антитіл різноманітної специфічності, що відображає стан колективного імунітету контингенту донорів.

Імуноглобуліни спрямованої дії (антистафілококовий, антирезусний і т.д.) отримують з сироваток з підвищеним титром відповідних антитіл (наприклад, з крові реконвалесцентів), в зв'язку з чим їх називають також гіперімунні імуноглобулінами.

Для замісної терапії може бути використана також нативна плазма крові (свіжа і кріоконсервована), яка містить весь спектр імуноглобулінів. В результаті імунізації донорів плазми отримують високоефективні препарати спрямованої дії, наприклад антисинегнойную, антипротейную плазму і т.д. Недоцільно застосовувати як засіб I. суху (ліофілізований) плазму з-за зниження лікувальної повноцінності внаслідок денатурації частини нестабільних білкових компонентів, значного змісті полімерних і агрегованих IgG, високою пирогенності.

При імунній недостатності показані всі види імунотерапії, хоча найбільш глибокі форми первинних імунодефіцитів можуть бути вилікувані тільки за допомогою методів імунореконструкції, здатних забезпечити щеплення хворим повноцінних донорських лімфоїдних клітин. Замісна імунотерапія створює хворому пасивний протективний імунітет, однак вона повинна бути регулярної і, як правило, довічної. При вторинних імунодефіцитах широко використовують імуностимулятори.

В онкології методи імунотерапії дозволяють збільшити протипухлинну захист. Застосовують сироватки проти антигену пухлини, а також імунізацію хворих стерилізованими клітинами або екстрагувати антигенами пухлини. Неспецифічна активна імунотерапія спрямована на посилення загальних імунних реакцій за допомогою ад'ювант, потенціюють відповідь імунокомпетентних клітин.

У трансплантології використовують хімічні і біологічні засоби імунодепресивної терапії, перешкоджають відторгненню трансплантата, а також розвитку реакції «трансплантат проти господаря».

У лікуванні аутоімунних хвороб імунотерапія спрямована на зниження кількості клітин - продуцентів аутоантитіл а також стимульованих лімфоцитів, обумовлюють імунну агресію. Значні перспективи має застосування засобів, направлено підвищують функцію Т-супресорів.

При алергічних хворобах найбільш ефективна так звана специфічна імунотерапія (гіпосенсибілізація). З імунодепресивних засобів, усувають підвищену імунореактивність хворих, найбільш широко застосовують глюкокортикоїди.

При інфекційних хворобах імунотерапія є складовою частиною етіотропного (використання вакцин, гамма-глобулінів, імунних сироваток) і патогенетичного (введення плазми крові, неспецифічних стимуляторів різного походження) лікування. Ряд препаратів І. має одночасно прямим антимікробну дію (специфічні імуноглобуліни, екстракти рослин).

У хірургічній практиці імунотерапія застосовується головним чином для лікування та профілактики гнійно-септичних ускладнень (імуностимулятори). Замісна імунотерапія особливо необхідна хворим опікової хворобою, що супроводжується масивною лимфо- і плазмореєю. В акушерстві вельми ефективно попередження резус-конфлікту у резус-негативних жінок, народили резус-позитивної дитини, шляхом введення антирезусного імуноглобуліну.

Тести:

61. Імуноглобуліни якого класу проходять через плацентарний бар'єр?

- 1) Ig A
- 2) Ig M
- 3) Ig G
- 4) Ig E
- 5) Ig D

62. Вірус імунодефіциту людини вражає:

- 1) нейтрофіли
- 2) макрофаги
- 3) В-лімфоцити
- 4) Т-хелпери
- 5) еритроцити

63. До фагоцитів відносяться:

- 1) лімфоцити
- 2) клітини Купфера
- 3) остеокласти
- 4) гістіоцити
- 5) огрядні клітини

64. Вкажіть CD-маркери Т-хелперів:

- 1) CD 4
- 2) CD 8
- 3) CD 19
- 4) CD 3

65. Вкажіть CD-маркери цитотоксичних Т-лімфоцитів:

- 1) CD 4
- 2) CD 8
- 3) CD 19
- 4) CD 3

66. Які препарати відносяться до групи інтерферонів?

- 1) Реальдирон
- 2) інтрон
- 3) циклоферон
- 4) ликопид
- 5) ронколейкін

67. Які препарати є індукторами інтерферонів?

- 1) циклоферон
- 2) рибомунил
- 3) аміксин
- 4) нуклеїнові кислоти і їх похідні (полудан, ридостин, ін.)
- 5) тималин

68. До імуномодуляторів мікробного походження відносяться:

- 1) рибомунил
- 2) ІРС-19
- 3) полиоксидоний
- 4) ликопид
- 5) бронхомунал

69. Вкажіть тімічеські препарати:

- 1) ликопид
- 2) імунофан
- 3) тималин
- 4) ронколейкін
- 5) тактовно

70. Вкажіть препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного застосування:

- 1) пентаглобін
- 2) цитотект
- 3) КВП
- 4) октагам
- 5) сандоглобін

71. До основних принципів імуномодуючої терапії хворих з вторинними імунодефіцитами (ВИД) відносяться:

- 1) імуномодулятори призначаються при наявності клініки ВИД
- 2) імуномодулятори призначаються тільки при лабораторному підтвердженні ВИД
- 3) імуномодулятори (як правило) не використовуються у вигляді монотера-ПІІ, а є складовою частиною комплексного лікування
- 4) імуномодулятори призначаються після проведення курсу антибіотикотерапії
- 5) імуномодулятори доцільно призначати паралельно з лікуванням антибіотиками, протівірусними або протигрибковими препаратами

72. Пацієнту, інфікованій *M.tuberculosis*, виконали туберкулінову пробу. Які клітини інфільтрують шкіру через 48 годин в місці проведення проби?

- 1) еозинофіли
- 2) Т-хелпери
- 3) В-лімфоцити
- 4) макрофаги
- 5) огрядні клітини

73. Які клітини крові в найбільшій мірі схильні до імуносупресії-ному дії глюкокортикоїдів?

- 1) нейтрофіли
- 2) еритроцити
- 3) тромбоцити
- 4) лімфоцити
- 5) макрофаги

74. Який первинний імунодефіцит зустрічається найбільш часто в європейській популяції?

- 1) хвороба Брутона
- 2) загальний варіабельний імунодефіцит
- 3) селективний дефіцит Ig A
- 4) важкий комбінований імунодефіцит
- 5) хронічна гранулематозна хвороба

75. Який варіант імунограми підходить для здорового новонародженої дитини?

- 1) Ig G - 12,0 г / л, Ig M - 2,1 г / л, Ig A - 3,5 г / л
- 2) Ig G - 12,0 г / л, Ig M - 0,1 г / л, Ig A - 3,5 г / л
- 3) Ig G - 12,0 г / л, Ig M - 0,1 г / л, Ig A - 0,1 г / л
- 4) Ig G - 0,3 г / л, Ig M - 0,1 г / л, Ig A - 0,1 г / л

76. антигенпрезентуючих клітини, активують Т-хелпери, обов'язково експресують на своїй поверхні:

- 1) Ig E
- 2) γ -інтерферон
- 3) МНС-I
- 4) МНС-II
- 5) Fc ϵ R2

77. Який з перерахованих механізмів пояснює зв'язок між запаленням в міокарді і інфекцією, викликаній β -гемолітичним стрептококом:

- 1) стрептококовий антиген індукує появу антитіл, що перехресно реагують з міокардом
- 2) стрептокок викликає поліклональну активацію В-клітин
- 3) стрептококовий антиген пов'язує Ig E на поверхні кардіоміоцитів і блокує кальцієві канали
- 4) стрептококи фагоцитуються нейтрофілами, що призводить до вивільнення ферментів, що вражають стінки капілярів в міокарді

78. Вкажіть первинні імунodefіцити, зчеплені з підлогою:

- 1) агаммаглобулінемія Брутона
- 2) синдром Віскотта-Олдріча
- 3) синдром Ді-Джоржи
- 4) хронічна гранулематозна хвороба
- 5) важкий комбінований імунodefіцит

79. Які клітини продукують цитокіни?

- 1) лімфоцити
- 2) моноцити
- 3) еозинофіли
- 4) нейтрофіли

80. У якому віці концентрація Ig G у дітей така ж, як у дорослих:

- 1) в період новонародженості
- 2) у віці 3-6 місяців
- 3) у віці 1-3 роки
- 4) у віці 5-6 років
- 5) у віці 6-12 років

81. Проти яких інфекцій новонароджена дитина має високий титр антитіл?

- 1) вірусу грипу А2
- 2) вірусу поліомієліту
- 3) токсинів дифтерійної палички
- 4) токсинів правця
- 5) кишкової палички

82. У якому віці концентрація Ig A у дітей така ж, як у дорослих:

- 1) в період новонародженості
- 2) у віці 3-6 місяців
- 3) у віці 1-3 роки
- 4) у віці 4-9 років
- 5) у віці 10-15 років

83. Морфофункціональні особливості тимуса у осіб похилого віку:

- 1) відбувається гіперплазія кори тимусу

- 2) втрачаються епітеліальні і лімфоїдні клітини
- 3) підвищується пропускна здатність для лімфоцитів
- 4) знижується секреція тимуліну
- 5) знижується продукція білків гострої фази запалення

84. Особливості імунної відповіді в осіб похилого віку:

- 1) знижена чисельність Т-лімфоцитів
- 2) знижена чисельність В-лімфоцитів і NK-клітин
- 3) підвищена активність фагоцитів
- 4) підвищена концентрація Ig A
- 5) визначається підвищений титр аутоантитіл

85. Зміни імунного статусу в осіб похилого віку створюють перед- прихильність до:

- 1) ожиріння
- 2) аутоімунним процесам
- 3) пухлинному росту
- 4) алергічних захворювань

86. Вирішальну роль у запобіганні імунної реакції відторгнення плоду під час вагітності грають:

- 1) бар'єрна функція трофобласта
- 2) відсутність на трофобласті вільних для розпізнавання HLA антигенів матері і плоду
- 3) синтез в матці і плаценті блокуючих антитіл проти HLA-антигенів на клітинах ембріона і плаценти
- 4) фетальні антигени (фетопротеїн)
- 5) естрогени

87. При нормально протікає вагітності в крові у жінки спостерігається:

- 1) активація макрофагів
- 2) зниження рівня Ig G
- 3) помірне збільшення рівня Ig A і Ig M
- 4) угнетення функції нейтрофілів

88. У розвитку алергії на ліки беруть участь:

- 1) Ig E - залежні реакції
- 2) цитотоксическіе реакції
- 3) Т-клітинні реакції
- 4) Імунокомплексні реакції

89. Псевдоалергіческіе реакції на ліки можуть викликатися:

- 1) нестероїдними протизапальними препаратами
- 2) місцевими анестетиками
- 3) рентгеноконтрастними речовинами
- 4) плазмозамінними декстринового розчинами
- 5) антисироватками

90. Перехресні алергічні реакції на ліки виникають внаслідок її вія:

- 1) підвищеної чутливості до хімічних речовин, які мають схожу структуру

- 2) підшкірного введення препарату
- 3) одночасного введення більше 2-х препаратів
- 4) запровадження великих доз

91. Клінічними проявами лікарської алергії можуть бути:

- 1) еритремія
- 2) неревматичний кардит
- 3) панкреатити
- 4) гепатити
- 5) гломерулонефрити

92. Найнадійніший спосіб запобігання поствакцинальних реакцій у алергіків:

- 1) Не вакцинувати
- 2) попередньо провести алергообстеження (лабораторні та шкірні тести) з даною вакциною і курячим білком
- 3) призначити дієту
- 4) попередньо ввести антигістамінні і глюкокортикоїди
- 5) вводити вакцину малими дозами

93. Висипання на шкірі в поєднанні з еозинофілією в аналізі крові з більшою ймовірністю вказують на наявність:

- 1) паразитарних інвазій
- 2) аутоімунних захворювань
- 3) лікарської алергії
- 4) стафілококових інфекцій

94. Лабораторне обстеження хворого на алергію на ліки необхідно:

- 1) при наявності в анамнезі шоку на невідомий препарат
- 2) при алергічних ураженнях шкіри і необхідності застосування потенційно алергенних препаратів
- 3) при підозрах на вісцеральні форми лікарської алергії
- 4) при неясних випадках для діагностики

95. Для купірування проявів лікарської алергії (кропив'янки, дерматиту та ін.) Необхідно:

- 1) ввести хлористий кальцій внутрішньовенно
- 2) призначити перорально димедрол
- 3) провести десенсибілізацію
- 4) ввести антигістамінний препарат в / м і преднізолон
- 5) викликати алерголога

Відповіді:

61 - 3

62 - 2, 4

63 - 2, 3, 4

64 - 1, 4
65 - 2, 4
66 - 1, 2
67 - 1, 3, 4
68 - 1, 2, 4, 5
69 - 2, 3, 5
70 - 1, 2, 4, 5
71 - 1, 3, 5
72 - 2, 4
73 - 1, 4
74 - 3
75 - 3
76 - 3, 4
77 - 1
78 - 1, 2
79 - 1, 2, 3, 4
80 - 1, 4, 5
81 - 1, 2, 3, 4
82 - 5
83 - 2, 4
84 - 1, 3, 4, 5
85 - 2, 3
86 - 1, 2, 3, 4
87 - 2, 3, 4
88 - 1, 2, 3, 4
89 - 1, 2, 3, 4
90 - 1

91 - 2, 3, 4, 5

92 - 1

93 - 1, 3

94 - 1, 2, 3, 4

95 - 4

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА. ОСНОВНА

1. Драннік Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія // навчальний посібник - Здоров'я - 2009. - 888 с.
2. Клінічна імунологія: підручник. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. /під ред. А.М. Земскова. 2010. - 432 с.
3. Клінічна імунологія та алергологія з основами загальної імунології: підручник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковський, Р.Я. Мешкова. М.: ГЕОТАР-медіа, 2011. - 640 с.
4. Драннік Г.Н. «Клінічна імунологія та алергологія» Посібник для студентів, лікарів - інтернів, імунологів, алергологів, лікарів лікувального профілю всіх спеціальностей, - изд., доп. - Київ: ТОВ «ПОЛІГРАФПЛЮС». - 2010. – 482 с.
5. Клінічна імунологія та алергологія з віковими особливостями// під ред. Казмірчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. 2е изд., переробці і доп. Київ: Медицина, 2012. - 520 с.
6. Доказова алергологі-імунологія// практичний посібник під ред. Колхір П.В.- М.: практична медицина. 2010. – 528 с.
7. «Основи загальної імунології: Навчальний посібник для студентів мед. вузів » [Танковская Л.В. та ін.]; під ред. Л.В. Ганковський, Л.З. Намазова Баранової, Р.Я. Мішково. М.: педіатр, 2014. - 124 с.
8. Імунологія// Національний підручник за загальною редакцією проф. Кузнецової Л.В., проф.Бабаджана В.Д., член-кор. НАМН України, проф. Харченко Н.В. Київ.: 2013. - 563 с.
9. Клінічна імунологія та алергологія. - навчальний посібник медичний ВНЗ IV рівня акредитації та медичний факультетів університетів (за ред.: член-кореспондента АМНУ, д.м.н., професора Про.М.Біловола, д.м.н., професора П.Г.Кравчун, д.м.н професора В.Д.Бабаджана. д.м.н., професора Л.В.Кузнецової. -Харків.: "гриф"2011- 550 с.
12. Теоретична і практична імунологія. - Підручники і навч. посібники вищої школи (ВНЗ) // М. Ш. Азаев, Про. П. Колесникова, В. Н. Кисленко та ін.- лань.: 2015 року, 313 с.

ДОПОМІЖНА ЛІТЕРАТУРА.

1. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция / П.Е. Игнатов. – М.: Время, 2002. – 352 с.
2. Иммунодефицитные состояния / Под ред. проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлин. – СПб: «Фолиант», 2000. – 268 с.
3. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии / А.Н. Маянский. – Нижний Новгород: «НГМА», 2003. – 272 с.

4. Пархоменко Л.К. Ювенологія: практикум з підліткової медицини / Л.К. Пархоменко. – Харків: «Факт», 2004. – 715 с.
5. Ревякина В.А. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда / В.А. Ревякина, О.К. Нетребенко. – К.: Реклама-Принт, 2005. – 239 с.
6. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов. – М.: Медицина, 2001. – 223 с.
7. Чуклин С.Н. Интерлейкины / С.Н. Чуклин, А.А. Переяслов. – Львов: Лига-пресс, 2005. – 480 с.