A hand holding a pen over a document, with a stethoscope visible in the background. The text is overlaid on the image.

Імунопатологія.
Імунопрофілактика і
імунотерапія інфекційних
захворювань. Засоби
імунокорекції.

ВНМУ ім. М.І.Пирогова
Кафедра мікробіології

**Імунопатологія – наука,
що вивчає патологічні
процеси і захворювання,
у виникненні і розвитку
яких провідну роль
відіграє імунна система**



Класифікація імунопатологічних станів

□ Реакції гіперчутливості

негайного типу уповільненого типу

□ Імунодефіцити

вроджені набуті

□ Аутоімунні захворювання

Класифікація алергічних реакцій

По механізму розвитку:

- анафілактичні реакції або реакції гіперчутливості негайного типу (РГНТ);
- цитотоксичні реакції;
- імунокомплексні реакції;
- клітинні реакції або реакції гіперчутливості уповільненого типу (РГУТ)

Реакції гіперчутливості негайного типу

▣ Приклади:

атопічна бронхіальна астма, сінна лихоманка, алергічний кон'юнктивіт, анафілактичний шок на лікарські препарати

▣ Формується під впливом **екзоалергенів з малою молекулярною масою** тваринного або рослинного походження, здатних проникати через слизові оболонки, а також лікарських препаратів

Механізм розвитку РГНТ

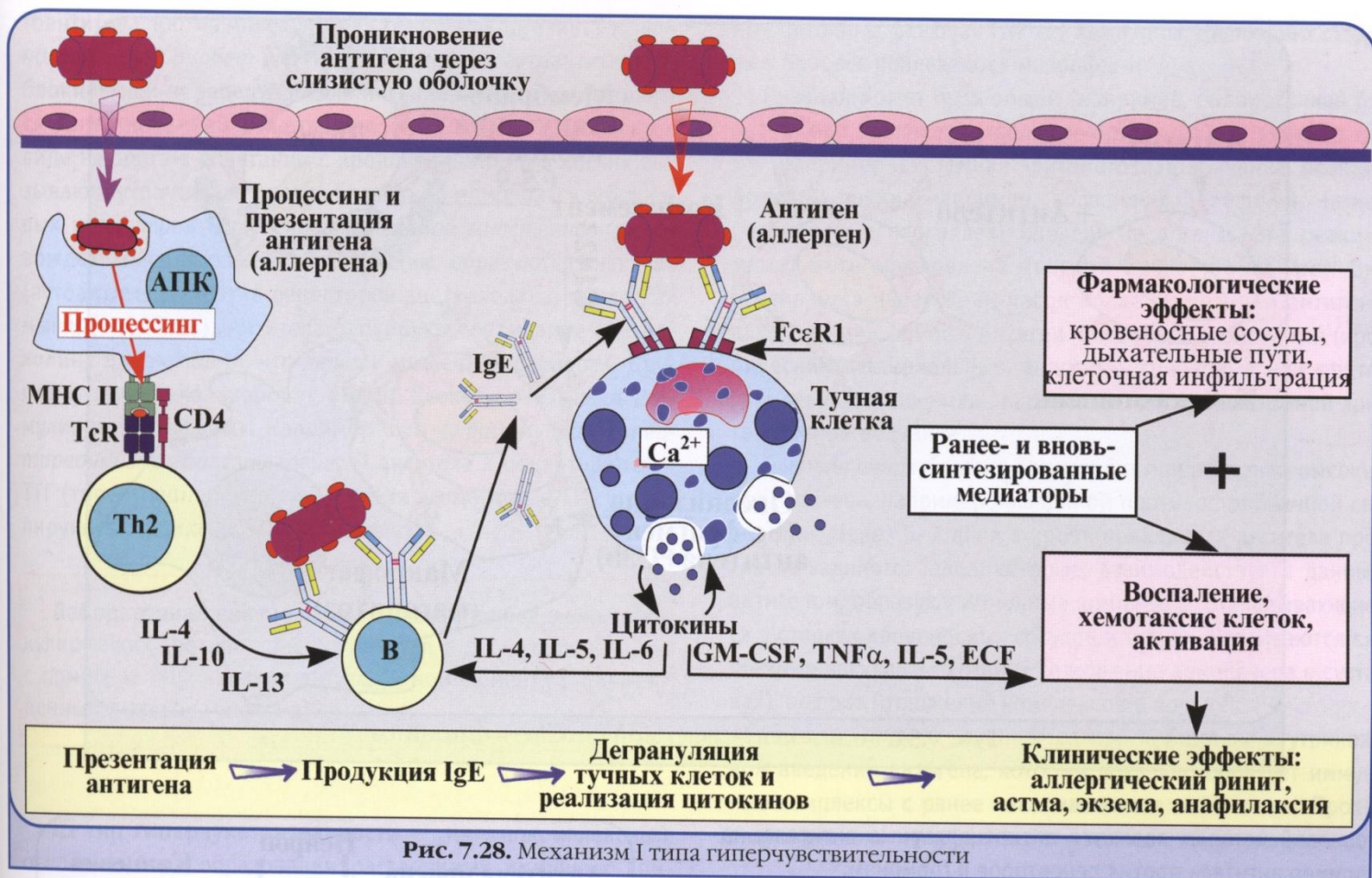


Рис. 7.28. Механизм I типа гиперчувствительности

Цитотоксичні реакції

□ Приклади:

алергія на лікарські препарати, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, аутоімунний тиреоїдит, міастенія і ін.

□ В основі **механізму розвитку** - синтез Ig G або IgM на фіксовані на клітині антигени (аутоантигени або інші Ag, зв'язані з клітинною мембраною). Утворені імунні комплекси активують комплемент, що призводить до цитолізу клітини-носія Ag

Механізм розвитку цитотоксичних реакцій

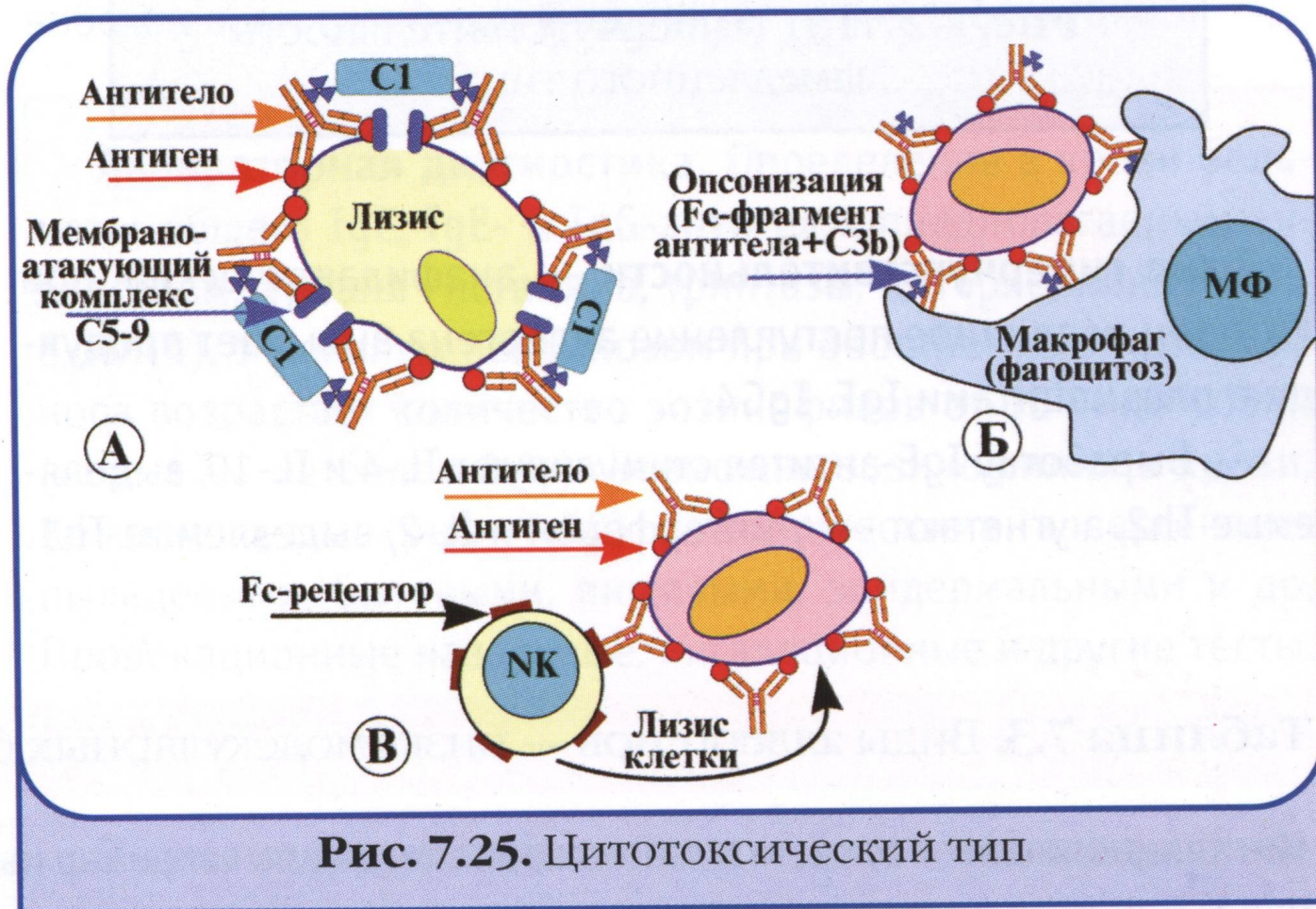


Рис. 7.25. Цитотоксический тип

Імунокомплексні реакції

- ▣ **Приклади:** сироваткова хвороба, системні захворювання сполучної тканини, васкуліти після інфекційних захворювань, аутоімунні гломерулонефрити
- ▣ **Механізм розвитку** пов'язаний з утворенням великої кількості імунних комплексів, які повільно виводяться з організму.

Надлишок ІК фіксується у тканинах, що призводить до активації запалення, системи комплементу, системи згортання крові та ін.

Механізми розвитку імунокомплексних реакцій

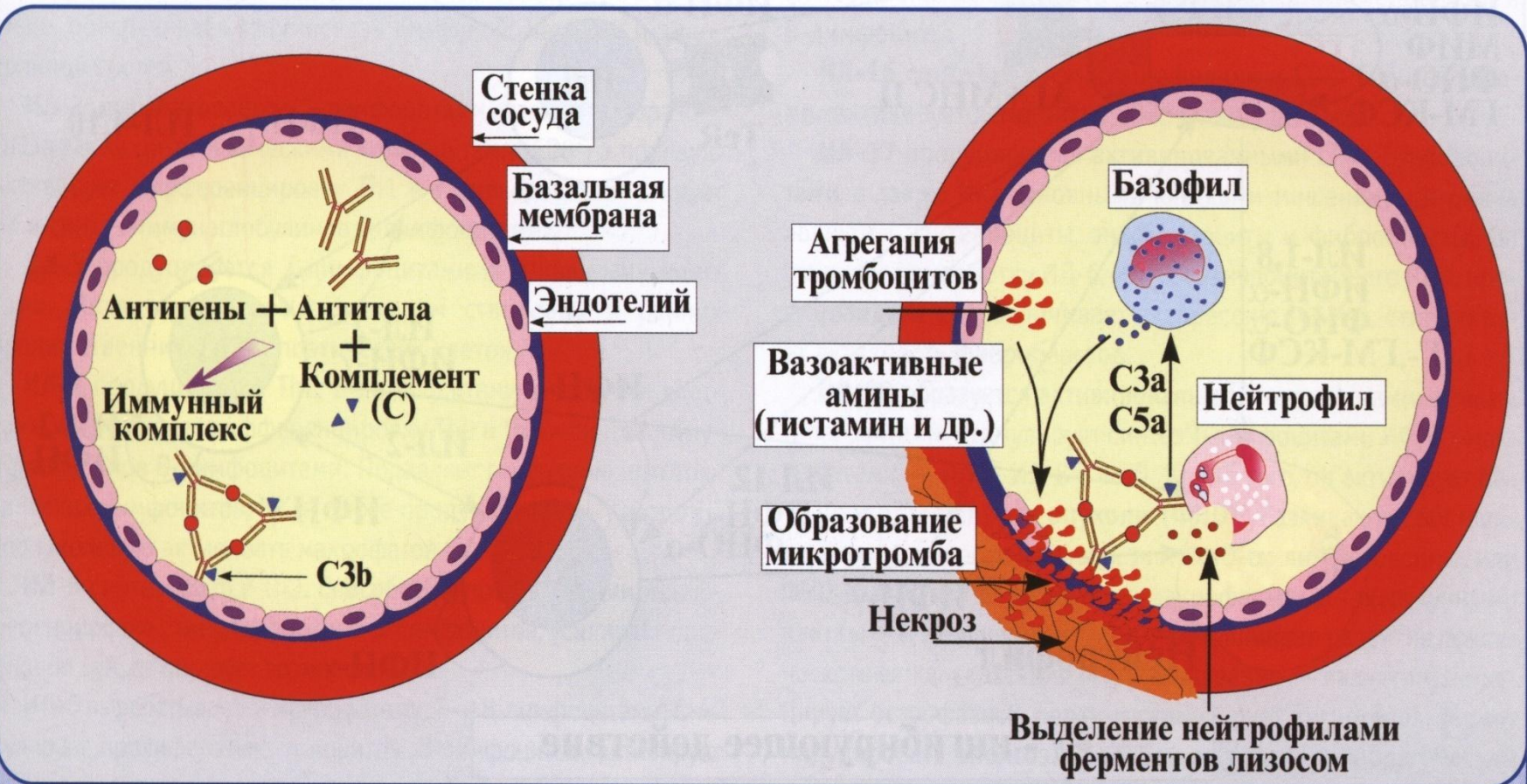


Рис. 7.34. Стадии развития III типа гиперчувствительности (отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов)

Реакції гіперчутливості уповільненого типу

▣ Приклади:

сенсibiliзація організму при туберкульозі, лепрі, туляремії, бруцельозі, гельмінтозах, грибкових інфекціях, паразитарних інфекціях (виявляють внутрішньошкірними пробами); сенсibiliзація лікарськими препаратами, косметичними засобами, побутовими хімікатами (контактні дерматити)

В основі розвитку лежить утворення спеціалізованого клону **T-лімфоцитів** ($T_{\text{ГЧУТ}}$), які зумовлюють специфічні прояви

Імунодефіцити

Імунодефіцити – вроджені дефекти чи надбані захворювання імунної системи, що супроводжуються в організмі втратою здатності розпізнавати або нейтралізувати Аг, і характеризуються зниженням або відсутністю імунної відповіді

Класифікація імунодефіцитів

- Вроджені або первинні імунодефіцити – з дефектом у Т- або В-системі захисту, або в обох системах одночасно (більше 20 захворювань)
- Надбані або вторинні імунодефіцити

Причини виникнення вторинних імунодефіцитів

1. Дія несприятливих фізичних факторів (радіація, інсоляція);
2. Застосування лікарських препаратів (глюкокортикоїдів, цитостатиків, протипухлинних антибіотиків, деяких противірусних препаратів);
3. Ендокринні захворювання (цукровий діабет, гіперкортицизм);

Причини виникнення вторинних імунодефіцитів

4. Вірусні захворювання (ВІЛ-інфекція, ВЕБ та інші герпетичні інфекції, грип, кір)
5. Злоякісні захворювання
6. Онкологічні захворювання крові (гострий і хронічний лімфолейкози, лімфогранулематоз та ін.)

Діагностика імунодефіцитів

▣ Лабораторні дослідження:

- загальна кількість лімфоцитів, кількість Т- і В-лімфоцитів, співвідношення субпопуляцій Th і Ts;
- кількість імуноглобулінів в крові загальна і по класам;
- реакції бласттрансформації лімфоцитів на ФГА (Т-лімфоцити) і ЛПС(В-лімфоцити);
- шкірні проби на ГЧУТ (проба з туберкуліном);
- показники фагоцитозу, титр комплементу

Аутоімунні захворювання

Аутоімунні порушення—

патологічні стани чи

захворювання, при яких імунна

відповідь виникає на власні

органи і тканини організму

(утворення аутоантитіл і

сенсibiliзованих цитотоксичних

Т-лімфоцитів)

Причини аутоімунних порушень

1. Травми забар'єрних органів (ЦНС, ендокринні залози, сіменники, рогівка ока)
2. Трансформація оболонки клітин-хазяїна деякими вірусами
3. Потрапляння в організм збудників, які містять Аг подібні за будовою до Аг організму
4. Зміна антигенних властивостей власних тканин при зв'язуванні їх з чужорідними Аг
5. Імунодефіцит, пов'язаний з зменшенням кількості або відсутністю Т-супресорів

Принципи лікування інфекційних хвороб

- **Етіотропна неспецифічна терапія** (використання ХТЗ для знищення збудника)
- **Патогенетична терапія** (використання ФЛЗ для корекції або відновлення функції уражених органів)
- **Імунотерапія** (використання імуномодуючих препаратів)
 - вакцини
 - сироваткові препарати
 - імуностимулятори
 - імунодепресанти

Принципи імунопрофілактики та імунотерапії інфекційних хвороб

Імунопрофілактика – це засіб масової або індивідуальної профілактики інфекційних хвороб шляхом штучного створення активного або пасивного імунітету

Імунотерапія – це засіб індивідуальної терапії інфекційних хвороб шляхом штучного створення активного або пасивного імунітету

Застосовують 2 групи препаратів:

- **Вакцини і анатоксини**
- **Імунні сироватки та імуноглобуліни**

Характеристика вакцин

Вакцини – це препарати для індукції в організмі людини специфічної імунної відповіді з формуванням штучного активного протиінфекційного імунітету

Класифікація вакцин

1. Вакцини, які містять живі мікроорганізми **(живі)**
2. Вакцини, які містять інактивовані мікроорганізми **(вбиті)**
3. Вакцини, які містять ізольовані антигенні компоненти збудників **(хімічні)**
4. Вакцини, які містять інактивовані екзотоксини **(анатоксини)**

Живі вакцини

Класифікація живих вакцин за методами отримання:

- **Атенуйовані** (із штучно послаблених збудників інфекційних захворювань)
- **Селекційні** (отримані із природних мало вірулентних штамів збудників шляхом відбору)
- **Дивергентні** (із низько вірулентних мікроорганізмів-двійників)
- **Генно-інженерні** (векторні, рекомбінантні) отримані методами генної інженерії шляхом конструювання геномів, які містять окремі гени вірулентних збудників

Методи атенуації збудників

- Культивування вірулентних штамів при несприятливих фізико-хімічних умовах (зміна оптимальної температури, додавання до поживного середовища суббактеріостатичних доз протимікробних препаратів)
- Культивування збудників в організмі тварин, несприйнятливих до інфекції в природних умовах
- Вилучення із геному збудника генів, що кодують синтез токсинів, адгезинів та інш. факторів вірулентності

Живі вакцини

Приклади:

- БЦЖ, чумна, туляремійна, СТІ, бруцельозна, рикетсіозна вакцини (бактеріальні), поліомієлітна, корова, паротитна, грипозна вакцини (вірусні)
- Вакцина проти натуральної віспи із вірусу вісповакцини
- Векторні і рекомбінантні вакцини проти гепатиту В, грипу, малярії та ін.

Оцінка ефективності живих вакцин

Переваги:

- Переважно одноразове введення природним шляхом
- Утворення напруженого тривалого місцевого та загального імунітету (Ig A_s,G)
- Здатність витіснити із організму вірулентні штами
- Висока імуногенність

Оцінка ефективності живих вакцин

Недоліки:

- Здатність до реверсії в вірулентні штами
- Спостерігається присутність сторонніх агентів (в вірусних вакцинах)
- Вірусні вакцини можуть зберігати онкогенні властивості
- Інактивується при неправильному зберіганні
- При введенні особам з імунодефіцитними станами може викликати захворювання за рахунок остаточної вірулентності

Інактивовані (вбиті) корпускулярні вакцини

Методи інактивації збудників:

- Прогрівання (при 80°C - 60 хв., при 60°C - 90-120 хв.)
- УФ або γ -опромінювання
- Дія ультразвуку
- Дія хімічних речовин (формалін, фенол, спирт)

Приклади:

- **Вірусні** : Вакцини японського і кліщового енцефаліту, поліомієлітна вакцина Солка, грипозна, герпетична вакцини
- **Бактеріальні**: коклюшна, лептоспірозна, гонорейна, холерна, дизентерійна вакцини та ін.

Оцінка ефективності вбитих вакцин

Переваги:

- Стабільність
- Висока імуногенність
- Безпечність

Недоліки:

- Потребують багаторазового введення (ревакцинації)
- Вводяться неприродним шляхом (парентеральне введення)
- Присутність консервантів (зумовлюють побічну дію)
- Менша імуногенність ніж у живих вакцин
- Створюють тільки загальний імунітет (Ig G)

Аутовакцини

- **Аутовакцини** – інактивовані прогріванням корпускулярні вакцини, виготовлені із аутоштамів збудників хронічних інфекційних захворювань або гнійно-запальних процесів
- Використовують з метою **імунотерапії** хронічних інфекційних процесів для посилення імунної відповіді хворого на конкретний штам-збудник
- **Приклади:** стафілококова аутовакцина, кандидозна аутовакцина, дизентерійна аутовакцина та ін.

Хімічні вакцини

Методи отримання очищених антигенних препаратів:

- Екстрагування антигенів ферментним перетравленням
- Екстрагування антигенів кислотним гідролізом
- Вилучення антигенів за допомогою ультразвуку
- Хімічний синтез антигенів (або ад'ювантів)
- Біологічний синтез антигенів за допомогою штамів рекомбінантів

Класифікація хімічних вакцин

- ▣ **Субклітинні** - містять окремі фрагменти мікробної клітини або вірусу (**субвіріонні**)
- ▣ **Субодиничні** - містять окремі антигени (білкові, глікопротеїдні та ін.) вірусу або бактерії
- ▣ **Штучні** – містять окремі антигени або їх детермінанти, отримані штучним шляхом

Сучасні хімічні вакцини

- **ДНК-вакцини** – містять фрагменти ДНК збудника, які містять гени, відповідальні за прояв вірулентності
- **Рибосомальні** – містять рибосомальні антигени збудників
- **Ліпосомальні** – містять антигени мікроорганізмів на ліпофільних носіях (імуноліпосоми)
- **Поліпепидні (касетні або експозиційні)** – антигенні детермінанти одного або декількох мікроорганізмів штучно вводять до складу високо молекулярного білкового носія
- **Антиідіотипові** – складаються із антиідіотипових імуноглобулінів

Хімічні вакцини

Приклади:

- **Класичні (субклітинні):** висипнотифозна, холерна, пневмококова, менінгококова, сальмонельозна, шигельозна вакцини, Ніб вакцина, грипозна А
- **Субодиничні:**
- **Антивірусні:** вітряної віспи/оперізуючого лишая, цитомегаловірусна, гепатиту А, гепатиту В, грипозна А,В, парагрипозна, антирабічна, ротавірусна
- **Антибактеріальні:** холерна, гонококова, лепрозна, менінгококова, кашлюкова, туберкульозна, черевнотифозна, пневмококова, стрептококова
- **Антипаразитарні:** лейшманіозна, малярійна

Оцінка ефективності хімічних вакцин

Переваги:

- Полівалентність (можливість комбінувати кілька антигенів)
- Висока специфічність (містять тільки високоімуногенні і протективні антигени)
- Безпечність (нереактогенні)
- Стабільність (тривало зберігають імуногенні властивості)

Оцінка ефективності хімічних вакцин

Недоліки:

- важко створити необхідну концентрацію антигенів
- швидко виводяться з організму, вимагають присутності ад'юванту для створення депо антигенів
- вводяться неприродним шляхом (парентерально)
- Потребують багаторазового введення (низька імуногенність)
- створення загального імунітету (Ig G)

Анатоксини

Анатоксини – вакцинні препарати, створені шляхом спеціальної обробки екзотоксинів бактерій, після введення яких формується антитоксичний імунітет

Метод отримання:

- обробка екзотоксину 0,3-0,4% р-ном формаліну при температурі 30-40°C протягом 28-30 діб

Приклади:

- Правцевий
- Ботулінічний
- Дифтерійний
- Стафілококовий анатоксин
- Дизентерійний (з токсину Шига)
- Холероген-анатоксин
- Гангренозний анатоксин

Асоційовані вакцини

- ▣ Більшість сучасних вакцин відносять до асоційованих
- ▣ **Асоційовані вакцини** містять декілька антигенів, отриманих від різних збудників і анатоксини, сорбовані на ад'юванті
- ▣ **Переваги:** після введення формується імунітет проти декількох збудників інфекційних захворювань
- ▣ **Приклади:** Тетракок, АКДП, ДТ-Поліо, Пентакт-ХІБ, Інфанрикс ГепВ, АДП, Хаврикс ГепВ та ін.

Способи вакцинації

- **Пероральне** введення живих вакцин
- **Парентеральне** введення інактивованих, хімічних вакцин, анатоксинів (внутрішньом'язеве, підшкірне, внутрішньошкірне)
- **Інтраназальне** введення живих або хімічних вакцин
- **Нашкірне** введення (скарифікаційне) живих вакцин

Сироваткові препарати

В залежності від ступеню очищення сироваткові препарати поділяються на:

1. **Імунні сироватки** – це препарати сироватки крові, що отримують шляхом імунізації тварин або людини, і використовуються для створення пасивного антитоксичного, антибактеріального або антивірусного імунітету
2. **Імуноглобуліни** – це біологічні препарати, що отримують із імунних сироваток шляхом очистки від баластних білків

Класифікація сироваткових препаратів

За призначенням:

- діагностичні (аглютинуючі, преципітуючі, гемолітичні)
- лікувально-профілактичні

За походженням:

- гетерологічні (тваринні)
- гомологічні (людські)
- біотехнологічні (гібридами)

Класифікація сироваткових препаратів

За механізмом дії:

1. **антитоксичні** (протиправцева, протидифтерійна, протигангренозна)
2. **антибактеріальні** (протисибіркова, протичумна)
3. **антивірусні** (проти кліщового і японського енцефалітів, протівіспяна)
4. **антипухлинні**
5. **антилімфоцитарні**
6. **Антиалергічні**
7. **імунотоксини**

Принципи отримання сироваткових препаратів

- Гіперімунізація донорів або тварин вакцинними препаратами
- Отримання імунної сироватки
- Очищення сироватки від баластних білків шляхом виморожування, висолювання, електрофорезу (Діаферм 3)
- Перевірка отриманих препаратів на апірогенність, стерильність, активність, нешкідливість
- Титрування сироваток (концентрація антитіл визначається в антитоксичних або міжнародних одиницях (АО або МО))

Сироваткові препарати

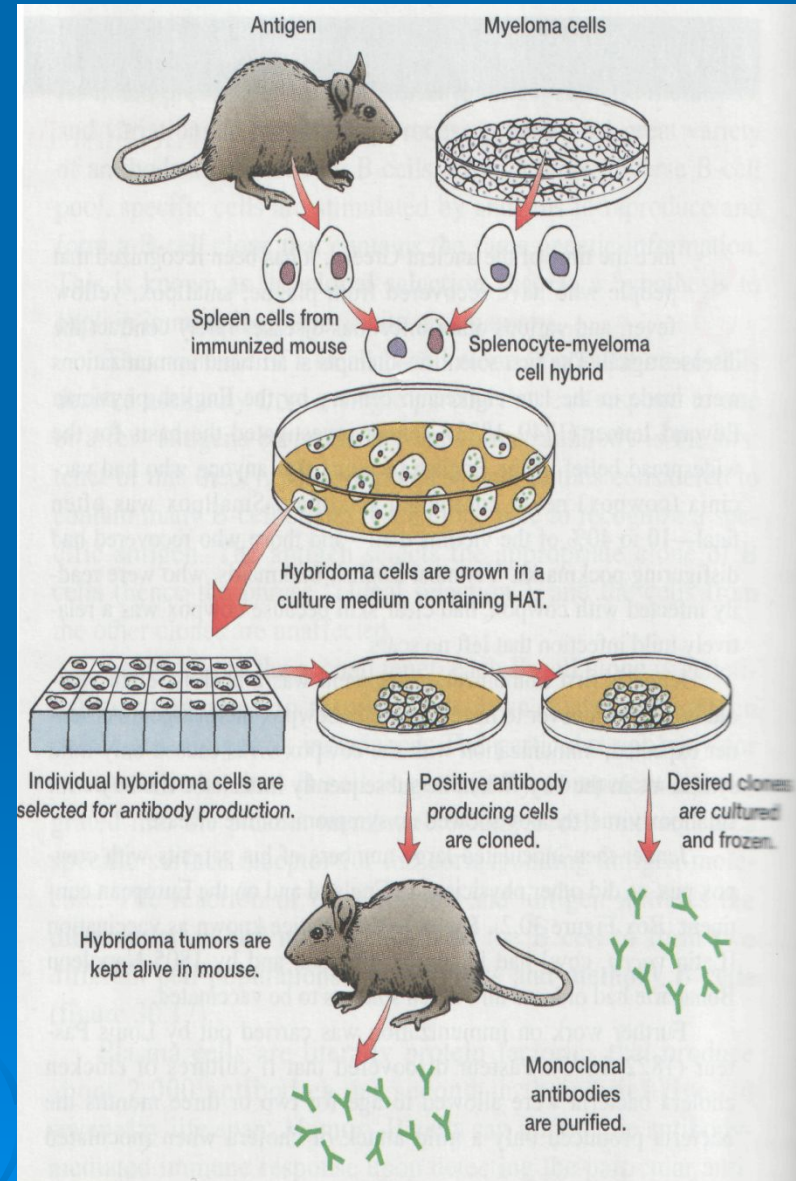
- **Антитоксична одиниця** – найменша кількість сироватки, яка нейтралізує певну кількість DLM відповідного токсину
- **Принципи введення сироваткових препаратів:**
 1. Перед введенням препарату необхідно поставити внутрішньошкірну пробу з 0,1 мл розведеною 1:100 сироваткою, а потім з нерозведеною сироваткою
 2. Сироваткові препарати вводять парентерально
 3. Перорально вводять тільки сучасні імуноглобулінові препарати, захищені від перетравлення ферментами шлунково-кишкового тракту

Сучасні імуноглобулінові препарати

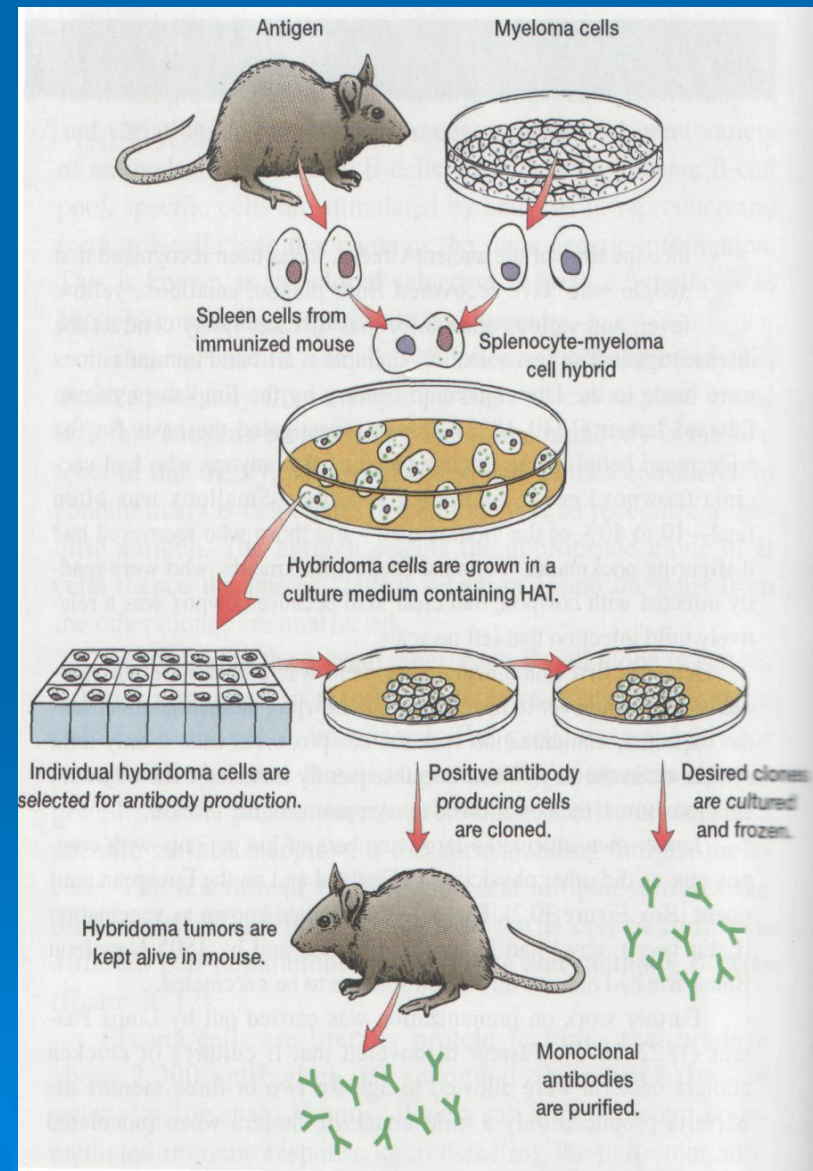
- Імуноглобулін G
- Біоглобулін
- Вейноглобулін (бімолекула IgG)
- Гаммавенін (IgG без Fc-фрагменту)
- Інтраглобулін (IgG, покритий β -протолактамом)
- Сандоглобулін (IgG, стійкий до рН 4,0)

Отримання гібридомних (моноклональних) антитіл

1. Імунізація мишей потрібним Аг
2. Видалення клітин селезінки імунованих тварин
3. Отримання мієломних клітин від хворих мишей
4. Злиття клітин селезінки і клітин мієломи

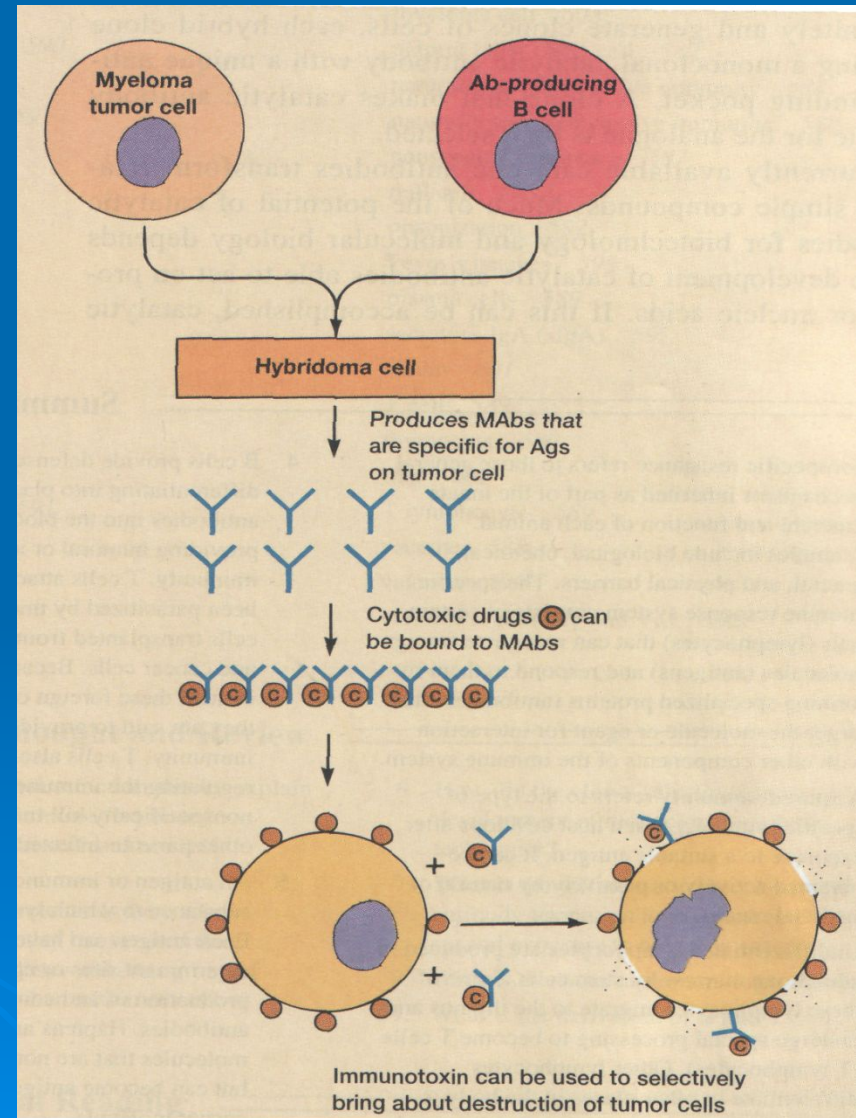


5. Тестування і відбір необхідних клітин
6. Клонування мієломних клітин і їх культивування в організмі тварин або на поживних середовищах
7. Отримання антитіл і їх очистка



Отримання імунотоксинів

- Отримання гібридомних клітин, які продукують антитіла певної специфічності (проти антигенів пухлин, Т-лімфоцитів)
- Отримання специфічних антитіл
- Зв'язування молекул цитотоксичних сполук із молекулами антитіл



Класифікація препаратів для імунокорекції

- **Імуностимулятори (імуномодулятори)** застосовують для лікування і корекції імунодефіцитних станів, а також при інфекційних захворюваннях для посилення імунної відповіді
- **Імуносупресори (імунодепресанти)** застосовують для лікування аутоімунних і алергічних захворювань, для подолання трансплантаційного імунітету, для лікування злоякісних пухлин лімфоцитарного походження

Імуномодулятори

- **Ендогенні поліпептиди - рекомбінантні людські цитокіни:** ронколейкін; філграстим (нейпоген); ленограстим (граноцит 34); молграмостим (лейкомакс)
- **Неспецифічні людські γ -глобуліни:** імуноглобулін нормальний людський, плацентарний імуноглобулін; біоглобулін, сандоглобулін, вейноглобулін, інтраглобулін та ін.

Імуномодулятори

- Природні імуномодулятори тваринного походження

Препарати із вилчастих залоз тварин: тималін (Т-активін), вілозен

Препарати із ембріональних тваринних тканин: біпекс, пропес

- Інтерферони:

лейкоцитарний α -інтерферон людський;

рекомбінантні α -інтерферони: лаферон, інтрон-А, роферон, реальдирен, віаферон

рекомбінантні β -інтерферони: бетаферон, ребіф

рекомбінантні γ -інтерферони: імукін

▣ Імуномодулятори бактеріального походження:

Лізати бактерій, які містять ліпополісахариди, полісахариди і ін. компоненти клітинної стінки або їх рибосомальні фракції

Наприклад, пірогенал, бронхо-імунал, імудон, Рибомуніл

▣ Імуномодулятори рослинного походження

1. Препарати із *Echinacea purpurea* (імунал, стимулан, настоянки та екстракти ехінацеї)

Препарат із *Relargenium sidides*: умкалор

Препарати із *Uncaria tomentosa*: імунофалм

Препарати із *Tinospora cardiofolia*: імумод, максіmun

Імуномодулятори

▣ Синтетичні екзогенні поліпептиди

Тімоген, левамізол, галавіт, лейкоген,
метилурацил, пентоксил,
поліоксидоній

Імунодепресанти

- **Гормони-глюкокортикостероїди і їх синтетичні аналоги:**
кортизон, гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон, бета метазон, тріамцінолон та ін.)
- **Протипухлинні цитостатики**
метатрексат, меркаптопурин, мієлосан, циклофосфамід
- **Протипухлинні антибіотики**
вінкристин, вінбластин, доксорубіцин
- **Селективні імунодепресанти (імунотоксини)**

Селективні імунодепресанти

▣ Імуносупресори природнього походження

- антилімоцитарні імуноглобуліни - атгам, тимоглобулін
- моноклональні антитіла -інфліксімаб (ремікейд), даклізумаб (зенапакс)
- циклоспорин (циклорал, лайфімун, панімун, сандімун, екворал)
- мофетіл мікофеналіту (селсепт)

Селективні імунодепресанти

▣ Синтетичні імунодепресанти

- азатіоприн (імуран)
- лефлуномід (арава)