

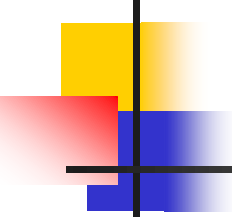


АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 10

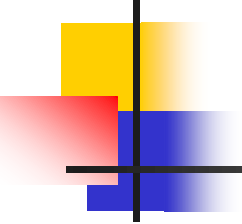
Иммунопатология.
Реакции гиперчувствительности, их типы.
Иммунодефициты. Аутоиммунные реакции.
Иммунодиагностика.
Иммунопрофилактика и иммунотерапия.

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*
Предмет: *Медицинская микробиология - 1*



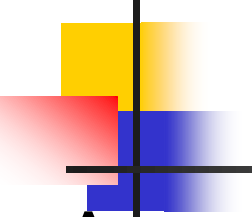
План лекции

- 1. Патология иммунной системы: гиперчувствительность и иммунодефициты.
- 2. Понятие о гиперчувствительности (аллергия). Аллергены. Классификация реакций гиперчувствительности:
 - - реакции I типа - анафилактические;
 - - реакции II типа - цитотоксические;
 - - реакции III типа - иммунореактивные;
 - - реакции IV типа – замедленного типа
- 3. Иммунодефициты (первичные и вторичные).
 - • Врожденные иммунодефициты:
 - а) недостаточность Т-лимфоцитов.
 - б) недостаточность В- лимфоцитов.
 - с) недостаточность Т- и В- лимфоцитов.
 - d) недостаточность системы комплемента.
 - е) недостаточность фагоцитов.
 - • Приобретенные иммунодефициты.
 - а) недостаточность В- лимфоцитов.
 - б) недостаточность Т-лимфоцитов (синдром приобретенного иммунодефицита).
- 4. Аутоиммунные реакции, аутоиммунные заболевания (органоспецифические и системные).
- 5. Иммунодиагностика. Серологические реакции и их применение. Диагностические сыворотки.
- 6. Иммунопрофилактика. Характеристика вакцинных препаратов, методы получения и применения.



Иммунопатология

- **Гипериммунный ответ** - имеется излишняя активация иммунных механизмов, в результате чего развиваются **аллергические и аутоиммунные болезни.**
- **Иммунная недостаточность** - имеется дефект одного или нескольких механизмов иммунного ответа, что приводит к **иммунодефицитам.**



Основные формы иммунного реагирования

- Антителообразование
- Иммунный фагоцитоз
- Опосредованный клетками киллинг
(антителозависимая и антителонезависимая
клеточно-опосредованная цитотоксичность)
- **Реакции гиперчувствительности**
- Формирование иммунологической памяти
- Формирование иммунологической толерантности

Гиперчувствительность

- явление чрезмерного или неадекватного проявления реакций приобретенного иммунитета

История изучения аллергии

- В конце XIX века **Роберт Кох впервые наблюдал гиперчувствительность замедленного типа при введении туберкулёзных бацилл** в кожу зараженного туберкулёзом животного. Такая инъекция через 1-2 суток вызывала местное воспаление с образованием гранул. В свою очередь, у здоровых животных реакция была слабой и кратковременной.
- В 1902 году французский физиолог **Шарль Рише и Поль Портье описали феномен анафилактического шока**, выявленного ими при изучении антитоксического иммунитета к яду морской анемоны. При повторной внутривенной инъекции яда, в объёме, значительно меньшем смертельной дозы, предварительно иммунизированным собакам вызывало острые системные реакции — спазмы сосудов, коллапс и гибель животного. Введение же яда в кожу не иммунизированных животных, провоцировало лишь местную воспалительную реакцию.
- В то же время, французский иммунолог **Морис Артюс описал одну из форм местной аллергической реакции**, основываясь на своих работах с нетоксичными формами антигена. При первых инъекциях такого антигена в кожу реакции не было, либо были слабыми, однако при повторных введениях того же антигена в ряде случаев происходила интенсивная инфильтрация места инъекции полиморфноядерными лейкоцитами, геморрагическая реакция и некроз сосудов.
- **Широкое применение лошадиных антидифтерийных и антистолбнячных сывороток** привело к выявлению ещё одного феномена. Введение этих препаратов в значительных количествах на поздних этапах лечения иногда приводило к системным реакциям — повышению температуры, высыпаниям, крапивнице, а в ряде случаев и к поражениям суставов и почек. Так как это явление было связано с образованием антител к белкам вводимой сыворотки оно получило название **сывороточная болезнь**.

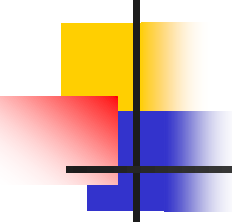
Понятие об аллергии

- **Гиперчувствительность** – чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета. В основе лежит полезный в норме для организма иммунный ответ, но действующий неадекватно, иногда с развитием воспаления и повреждением тканей.
- Впервые понятие «**аллергия**» от греч. *allos* — иной и *ergon* — действие) было введено в практику французским ученым **К. Пирке** (1906). Он понимал **аллергию как измененную реакцию макроорганизма на повторное введение антигена**. При этом к аллергии относил как гипер-, так и гипореактивность.
- Современный термин понимает **аллергию как повышенную извращенную реакцию макроорганизма на повторный контакт организма с антигеном (аллергеном)**.

Аллергены



- ❑ Это вещества антигенной или гаптенной природы, вызывающие аллергию
- ❑ По химическому составу:
 - белки
 - белково-полисахаридные и белково-липидные комплексы
 - сложные соединения небелковой природы (полисахариды)
 - простые химические вещества
 - отдельные химические элементы (бром, никель, марганец и др.)



Классификация аллергенов по природе

Белки:

- пищевые вещества (яйца, молоко, орехи, ракообразные, моллюски, бобовые),
- яды пчел, ос,
- компоненты вакцин (кори, гриппа),
- гормоны (инсулин, АКТГ),
- сыворотки и препараты крови,
- ферментные препараты (стрептокиназа),
- латекс (хир.перчатки),
- белки клещей домашней пыли, пыльцы трав и деревьев.

Гаптены:

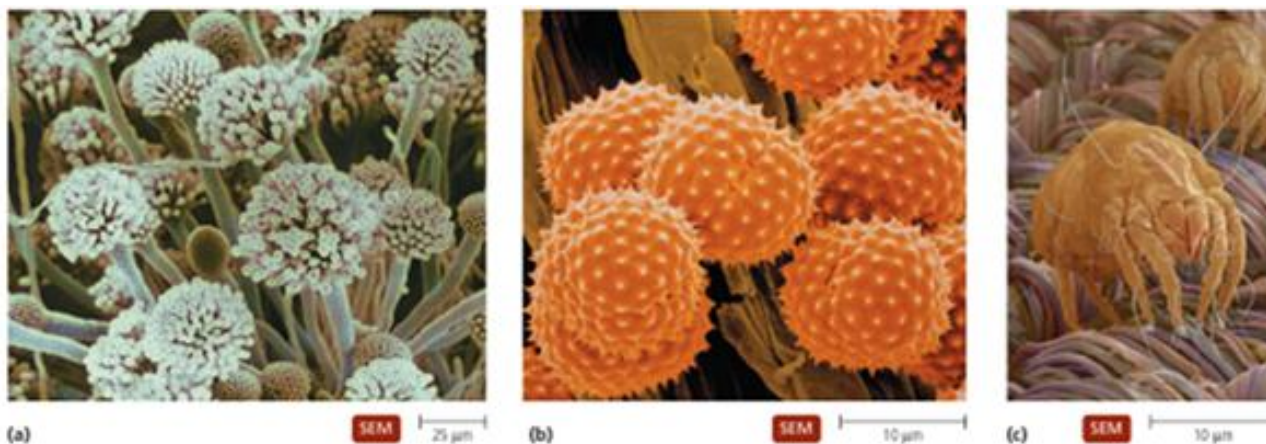
- антибиотики (пенициллин, цеалоспорин),
- миелорелаксанты,
- витамины (тиамин),
- опиаты.
- цитостатики,

Полисахариды:

- декстран, декстран-железо, полигелин.

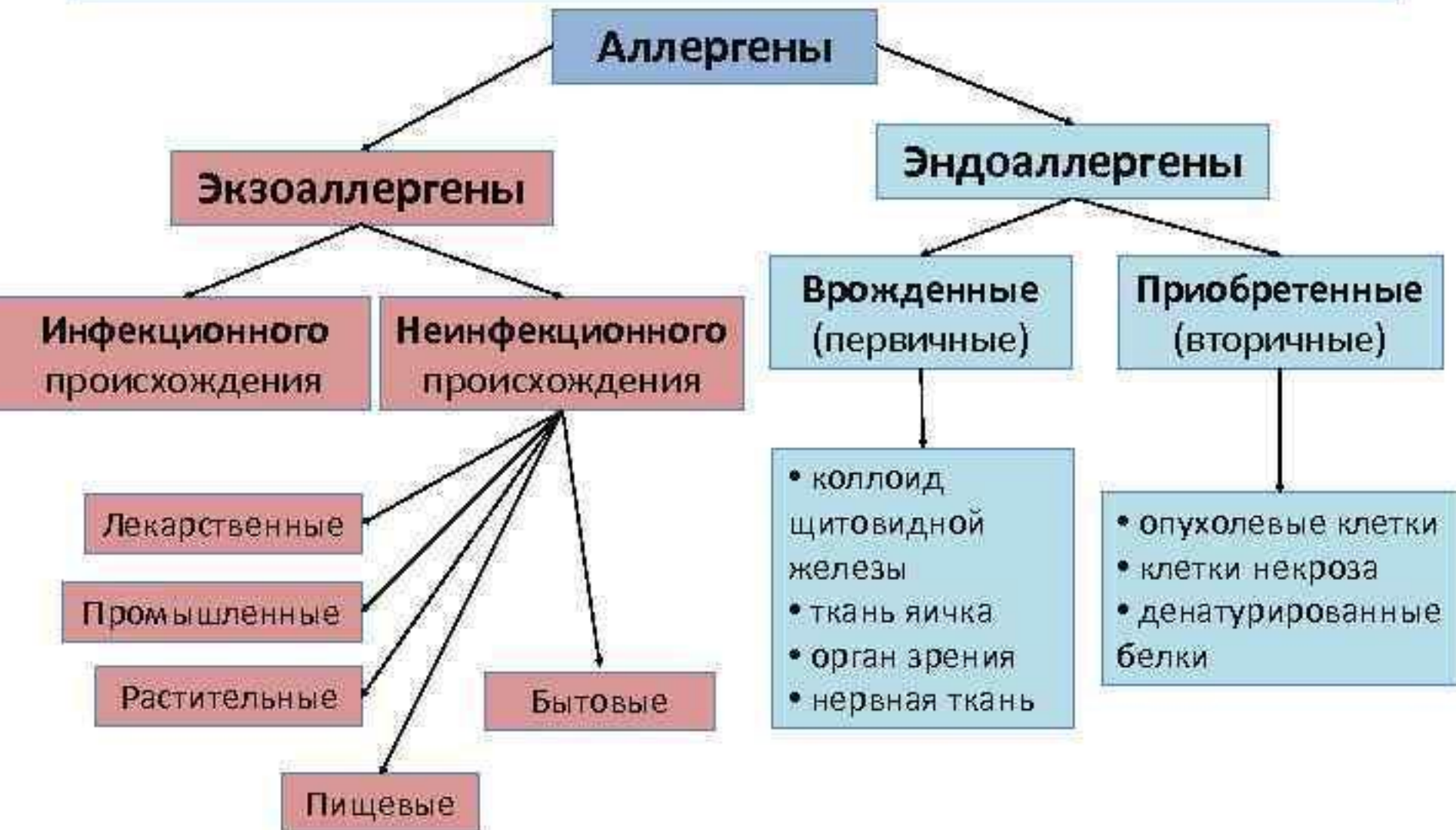
Особенности аллергенов

- Аллергены – в основном белки, имеющие относительно небольшую молекулярную массу.
- Они способны сорбироваться в мелкие частицы и проникать в слизистые секреты и в покровные ткани.
- Они хорошо растворимы, легко элюируются в жидкие ткани.
- Аллергены отличаются химической стабильностью.
- Аллерген проявляет свое действие в крайне малых дозах.



▲ Figure 18.2 Some common allergens. (a) Spores of the fungus *Aspergillus* on stalks. (b) Pollen of *Ambrosia trifida* (ragweed), the most common cause of hay fever in the United States. (c) A house dust mite. Mites' fecal pellets and dead bodies may become airborne and trigger allergic responses.

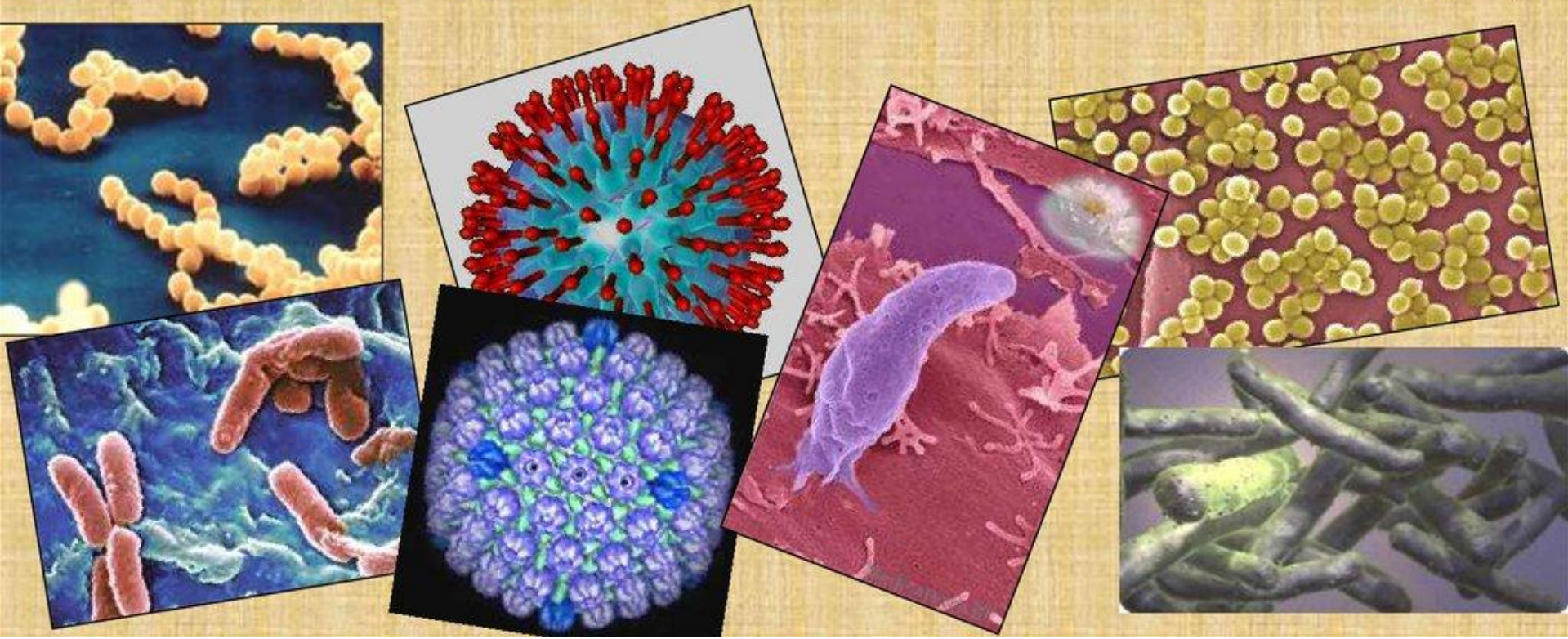
Классификация аллергенов по происхождению



Экзогенные аллергены

Инфекционные:

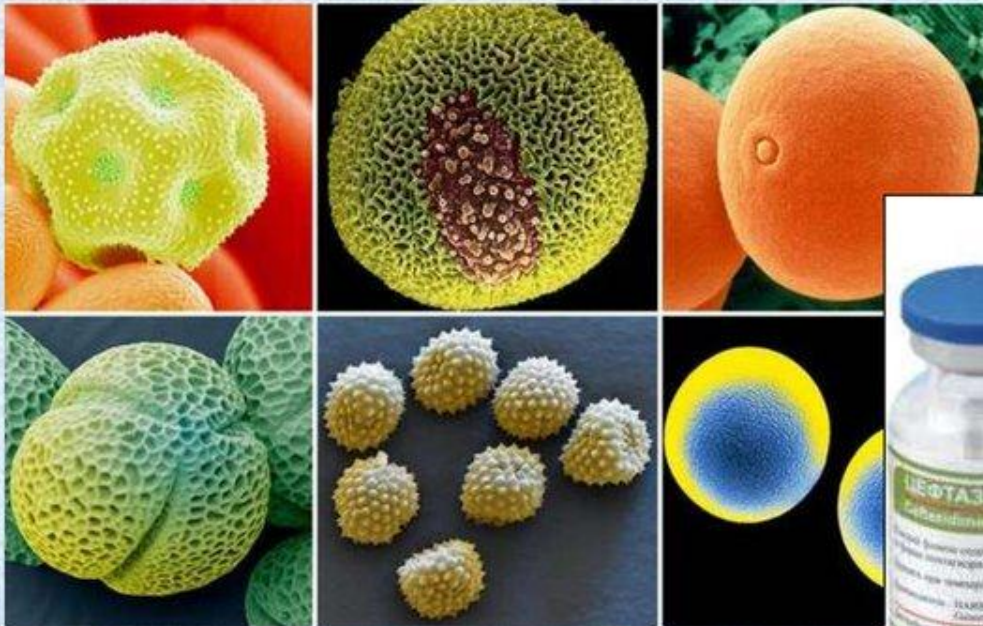
бактериальные, вирусные, грибковые (возбудители туберкулеза, токсоплазмоза, бруцеллеза, вирусы кори, гриппа, герпеса, инфекционного гепатита, кандиды, трихофиты, эпидермофиты, актиномицеты и др.).



Экзогенные аллергены

Неинфекционные:

- ❑ **Растительные** (пыльца, сок растений).
- ❑ **Лекарственные** (вакцины, сыворотки, антибиотики, сульфаниламиды, витамины, инсулин, препараты мышьяка, йода, ртути и др.).



Экзогенные аллергены

Неинфекционные:

- ❑ **Пищевые: животного и растительного происхождения** (коровье молоко, яйца, мясо, рыба, цитрусовые, клубника, шоколад и др.).



Экзогенные аллергены

Неинфекционные:

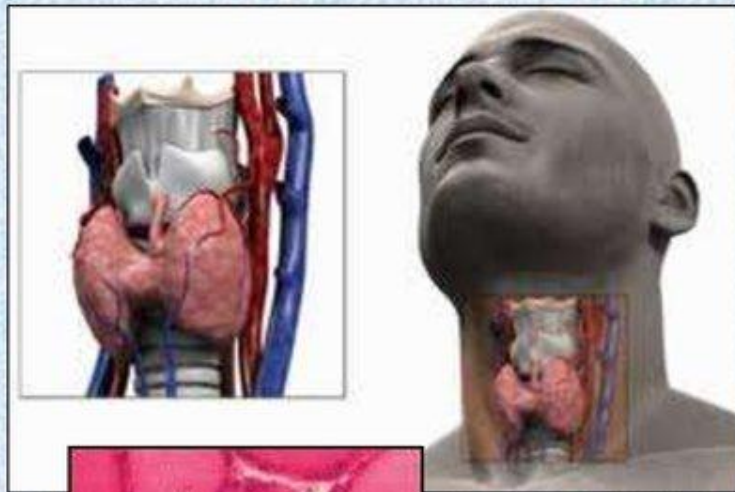
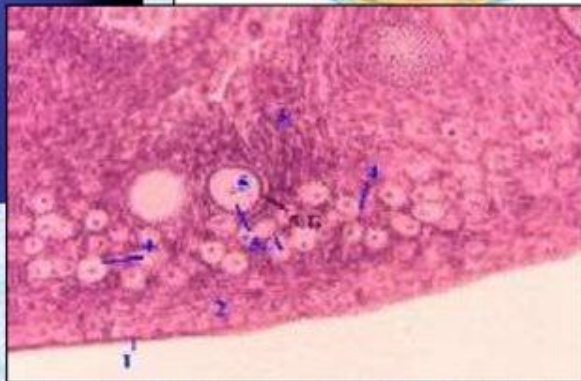
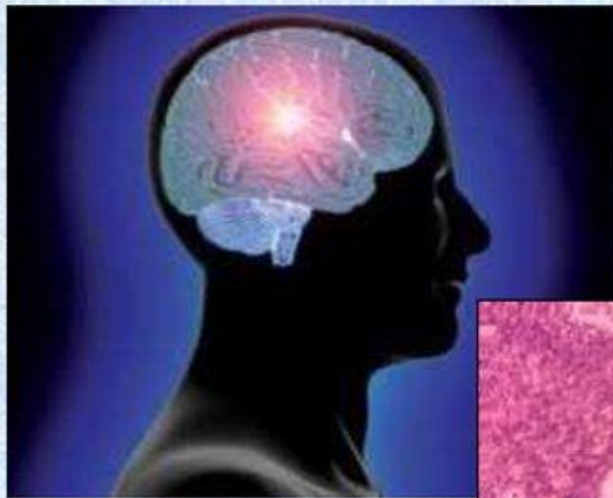
- ❑ **Бытовые: неорганические и органические вещества микробного происхождения** (пыль домашняя, библиотечная, шерсть и перхоть животных, яды перепончатокрылых, постельные клещи, корм для рыб, моющие средства и др.).
- ❑ **Простые химические вещества** (урсол, бензол, формалин и др.).



Эндогенные аллергены

Естественные (первичные):

- Ткань мозга.
- Ткань хрусталика.
- Ткань гонад.
- Ткань щитовидной железы.



Эндогенные аллергены

Приобретённые (вторичные):

☐ Неинфекционные:

холодовые, ожоговые и лучевые аллергены (индуцируют в организме образование аллергенов из молекул организма путем денатурации белка и других макромолекул и высвобождение новых детерминантных групп).

☐ Инфекционные:

простые,

комплексные (ткань-микроб, ткань-токсин, вирус-индуцированные), образующиеся под влиянием инфекции.

Классификация по способу попадания аллергенов в организм

- Респираторные (бытовая и производственная пыль, пыльца растений, эпидермис, шерсть животных и др.)
- Алиментарные (пищевые аллергены);
- «Контактные» аллергены, проникающие через кожу и слизистые оболочки (химические вещества, лекарства);
- Парентеральные (сыворотки крови, лекарственные препараты, яды насекомых-пчёл, комаров и др.);
- Трансплацентарные (некоторые лекарственные средства-антибиотики, белковые препараты и др.).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

В ответ на внедрение в организм аллергена возникают *аллергические реакции*, как специфические, так и неспецифические (псевдоаллергические, неиммунологические).



Общий патогенез аллергических реакций

В развитии аллергических реакций
выделяют 3 стадии:

- иммунологическую
- патохимическую
- патофизиологическую



Иммунологическая стадия (стадия иммунных реакций)

А) Первичный контакт аллергена с организмом, результат - **сенсibilизация**, т.е. образование АТ (ГНТ) и сенсibilизированных Т-л (ГЗТ), способных взаимодействовать с аллергеном.

Б) Период повторного поступления аллергена в сенсibilизированный организм → образуется **иммунный комплекс**

► Если к моменту образования АТ аллерген удален из организма, никаких болезненных проявлений не происходит.

► Т.о. **аллергическая сенсibilизация** - частный случай чрезмерно сильного, либо неотрегулированного первичного иммунного ответа.

```
graph TD; A[АГ+АТ] --> B[АГ+ сенсibilизированный Т-л];
```

АГ+АТ

АГ+ сенсibilизированный Т-л

2. Патохимическая стадия (стадия биохимических реакций) характеризуется образованием и выделением биологически активных веществ (**медиаторов аллергии**), поступающих в кровь и ткани. Пусковым стимулом для этих процессов служат иммунные комплексы.

3. Патофизиологическая стадия (стадия клинических проявлений) характеризуется повреждающим действием медиаторов на клетки, ткани и органы. Эта стадия включает в себя **клинические проявления** возникающих в организме **нарушений** в виде аллергических реакций и заболеваний



Стадии аллергической реакции

- **СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ** – переход от нормальной реактивности к повышенной к какому-либо аллергену. Формируется около 2-х недель. Сохраняется от дней до многих лет и даже всю жизнь. Может формироваться активно и создаваться пассивно.
- **РАЗРЕШЕНИЕ** – стадия клинических проявлений. Развивается в основном на повторное попадание аллергена или (реже) на аллерген, который сохраняется в организме более 2-х недель. Стадия клинических проявлений: два типа – гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).
- **ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ** – возврат к нормальной реактивности, который может произойти: спонтанно – после устранения действия аллергена и искусственно – после курса введения аллергена в малых дозах.

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

```
graph TD; A[ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ] --> B[повреждение (наряду с чужеродными) собственных структур* организма]; A --> C[генерализация масштаба повреждения]; A --> D[гиперергический характер реакции]; A --> E[развитие (наряду с аллергической реакцией) неиммунных расстройств в организме]; A --> F[снижение адаптивных возможностей организма];
```

повреждение
(наряду с
чужеродными)
собственных
структур*
организма !

генерализация
масштаба
повреждения

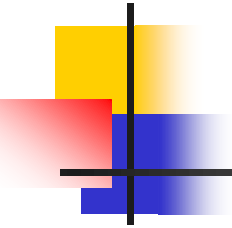
гиперергический
характер
реакции

развитие
(наряду с
аллергической
реакцией)
неиммунных
расстройств
в организме

снижение
адаптивных
возможностей
организма

* реакция:
“свой против
чужого и своего”

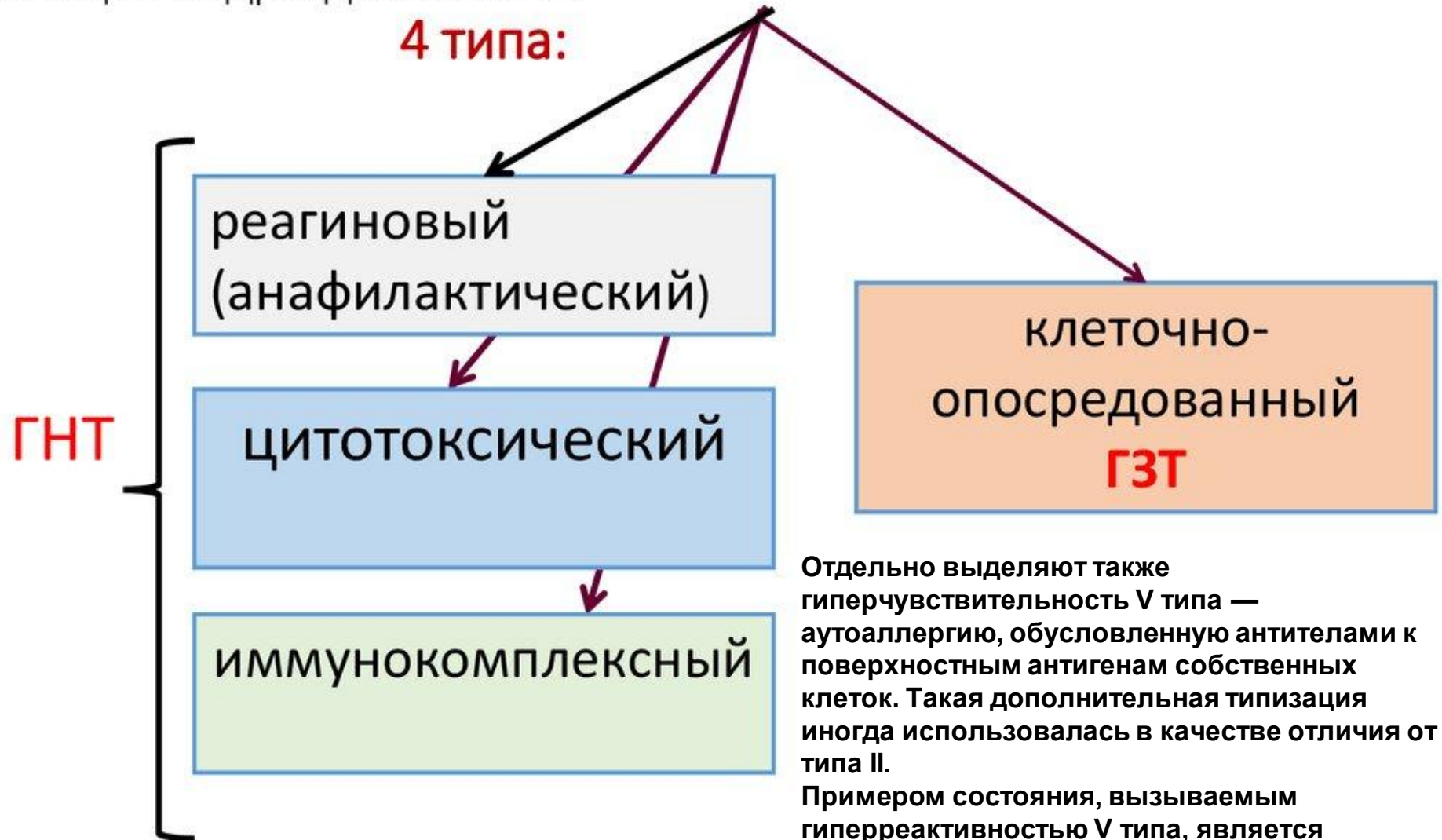
Классификация реакций гиперчувствительности



- **Первая классификация** типов гиперчувствительности была создана **Р. Куком в 1947 г.** Он выделял **два типа** гиперчувствительности: **гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)**, обусловленную гуморальными иммунными механизмами и развивающуюся через 20-30 минут, и **гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)**, обусловленную клеточными иммунными механизмами, возникающую через 6-8 ч. после контакта с антигеном.
- Эта классификация **была пересмотрена в 1963 году** британскими иммунологами Филиппом Желлом (Philip George Houthem Gell) и Робинот Кумбсом (Robin Coombs). Эти исследователи выделяли **четыре типа гиперчувствительности.**

2. По классификации Gell и Coombs (1969 г.) в зависимости от характера иммунного повреждения тканей и органов аллергические реакции подразделяются на

4 типа:



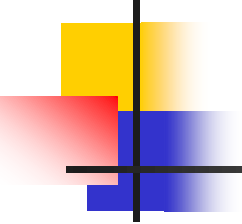
Отдельно выделяют также гиперчувствительность V типа — аутоаллергию, обусловленную антителами к поверхностным антигенам собственных клеток. Такая дополнительная типизация иногда использовалась в качестве отличия от типа II.

Примером состояния, вызываемым гиперреактивностью V типа, является гиперактивность щитовидной железы при болезни Грейвса.

Основные типы реакции гиперчувствительности (P. Gell, R. Coombs, 1969)

Показатель	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Название реакции	Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного ответа)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Гиперчувствительность замедленного типа
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентруется антигенпрезентирующими клетками
Антитело	IgE, IgG4-антитела	Антитела субтипов IgG1, IgG3	Обычно IgG-антитела	Антител нет, TCR
Эффекторный механизм	Выброс активных молекул тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточноопосредованная реакция (эффекторы - макрофаги)
Срок развития реакции	Ранняя фаза 5-30 мин, последняя фаза – от 2 часов до 2суток	2-5 час	3-8 час	24-48 час
Примеры	Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница и др.	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, некоторые формы миокардитов	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит	Контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии, реакции на туберкулин, ревматоидный артрит, гранулемы при шистосоматозе

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

- 
- ГНТ - гиперчувствительность, **обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM)** против аллергенов. Развивается через **несколько минут или часов** после повторного воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.
 - К ГНТ относятся следующие типы реакций :
 - I тип — медиаторный (анафилактический)
 - II тип — цитотоксический
 - III тип – иммунокомплексный

I тип реакций гиперчувствительности – анафилактический (медиаторный)

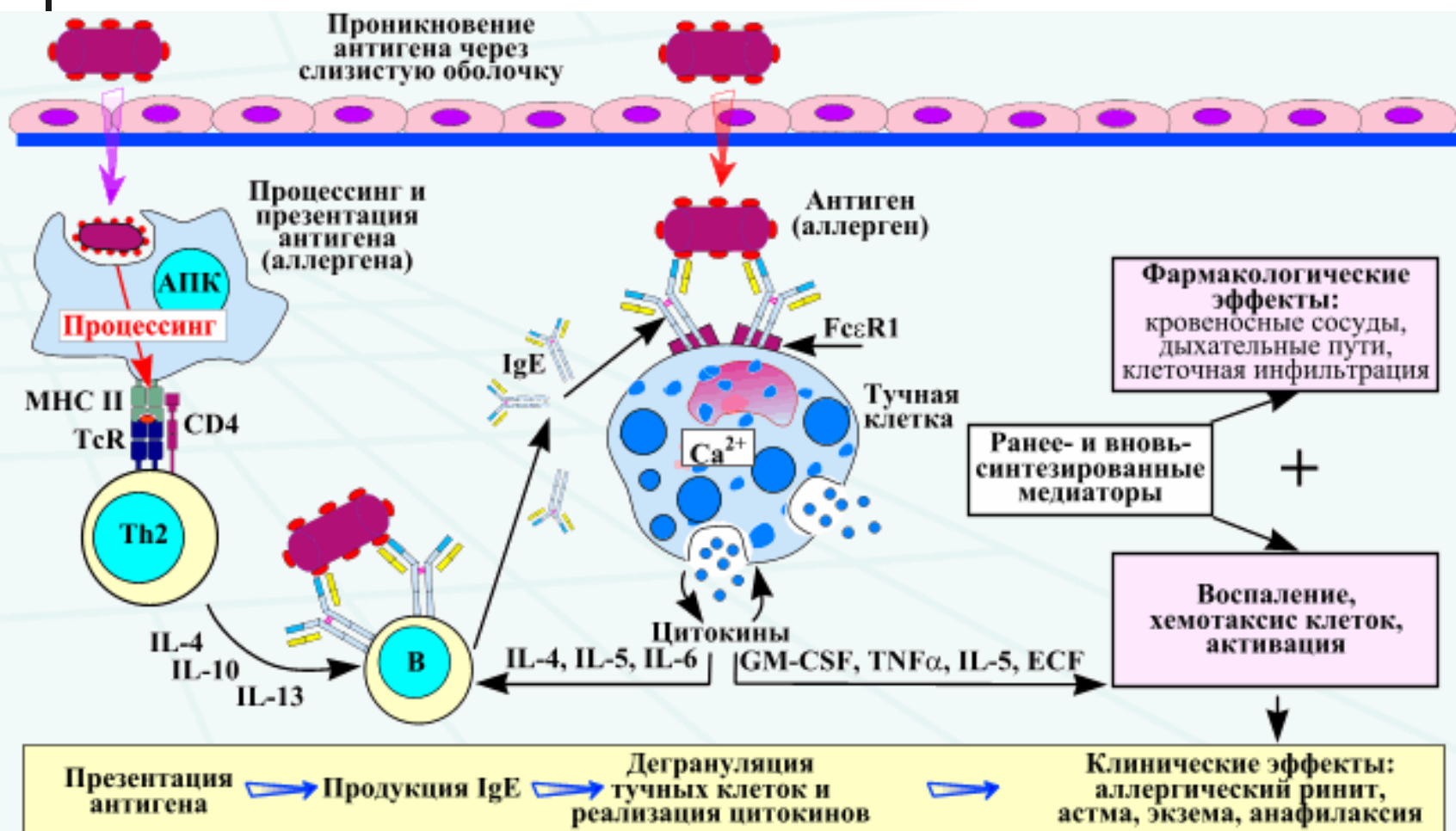
- Возникает на экзогенные **T-зависимые аллергены** (лекарственные, пищевые, пыльцевые, микробные).
- При первичном контакте с аллергеном образуются **IgE**, концентрация которого превышает в 20-40 раз норму. **IgE прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам** шоковых органов (слизистые оболочки, соединительная ткань разных органов).
- **Повторно введенный антиген** перекрестно связывается с IgE на клетках, вызывая их **дегрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов** аллергии.



Стадия разрешения I типа ГНТ

- **Иммунологическая фаза** - При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы аллерген-IgE, вызывающие изменения свойств ЦПМ.
- **Патохимическая фаза**— наступает после дегрануляции базофилов и тучных клеток. Из гранул в ткани выбрасываются биологически активные медиаторы: гистамин, серотонин, ацетилхолин, гепарин, лейкотриены, простагландины, ферменты и цитокины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО-альфа).
- **Патофизиологическая фаза**— Перечисленные компоненты вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, отек, зуд и т. д.

Механизм гиперчувствительности I типа

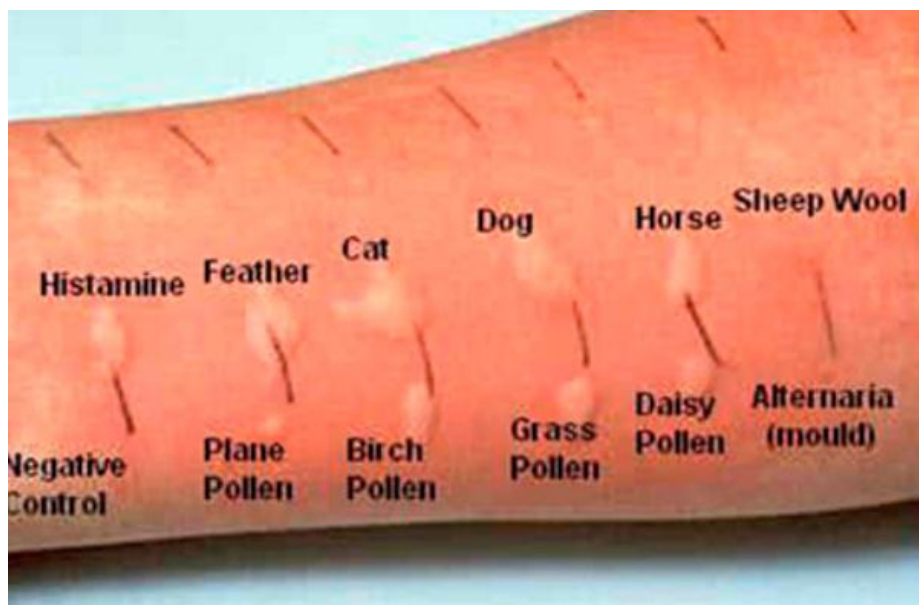


Вещества, вызывающие анафилактические реакции

- **ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ:** Яичный белок, Молоко, Моллюски, Семена кунжута, Соя, Грецкий орех, Американский орех, Лесной орех, Орехи кешью, Картофель, Гречиха, Семя хлопка, Палтус, Лосось, Треска, Манго, Свекла, Шоколад, Настой ромашки, Апельсины, Мандарины, Горчица, Пищевые добавки, Соли бензойной кислоты.
- **ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА:** Инсулин, Гормоны гипофиза животного происхождения, Кортикотропин, Вазопрессин, Гормоны паращитовидных желез животного происхождения, Эстрадиол.
- **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:** Рентгеноконтрастные средства, Сульфобромофталейн, Бензилпенициллоил-полилизин.
- **ПРЕПАРАТЫ, ПРИГОТОВЛЕННЫЕ ИЗ ЛОШАДИНОЙ СЫВОРОТКИ:**
 - Противостолбнячная сыворотка, Противодифтерийная сыворотка, Противоядные сыворотки, Антилимфоцитарный иммуноглобулин.
- **МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ:** Тетракаин, Лидокаин, Прокаин.
- **ЭКСТРАКТЫ АЛЛЕРГЕНОВ:** Амброзия, Другие травы, Плесневые грибы, Эпидермис животных.
- **ПРЕПАРАТЫ КРОВИ:** Иммуномодуляторы, Моноклональные антитела, Интерлейкин-2, Интерфероны.
- **АСПИРИН и ДРУГИЕ НПВС.**
- **АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА:** Пенициллины*, Цефалоспорины, Бацитрацин, Неомин, Полимиксин В, Тетрациклин, Хлорамфеникол, Канамицин, Стрептомицин, Ванкомицин, Амфотерицин В, Сульфаниламиды, Пентамидин.

Клинические проявления гиперчувствительности 1 типа (атопия)

- **Атопия** — наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обусловленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным количеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями распределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров.
- **Формы атопий** – бронхиальная астма, крапивница, сенная лихорадка (аллергический ринит), отек Квинке, детская экзема.



Кожные пробы с атопическими аллергенами.

Скарификационная кожная проба. Аллергены – пыльцевые, бытовые, пищевые, эпидермальные и др. Реакцию учитывают через 15—20 мин после внесения в царапину аллергена: при положительной реакции появляется волдырь (от 2 до 10 мм и более) с гиперемией; при отрицательной реакции — волдырь, выраженная гиперемия отсутствуют.

Разнообразие анафилактических реакций

Анафилаксия может проявляться в виде местной реакции (на коже и слизистых), причём, в соответствии с локализацией, может обнаруживаться:

- крапивница,
- вазомоторный ринит,
- атопическая бронхиальная астма,
- атопическая экзема
- желудочно-кишечные расстройства,
- отек Квинке и пр.
- аллергические риниты, аллергические конъюнктивиты
- Анафилаксия может проявляться и в виде системной реакции - анафилактического шока



Клинические проявления гиперчувствительности 1 типа (анафилактический шок)

Признаки и симптомы

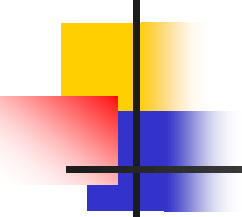
анафилактики



- Анафилактический шок — аллергическая реакция немедленного типа, состояние резко повышенной чувствительности организма, развивающееся при повторном введении аллергена. Анафилактический шок является крайне тяжёлым видом развития анафилактики.
- **Скорость** возникновения анафилактического шока — от **нескольких секунд или минут до 5 часов** от начала контакта с аллергеном.
- Общий и наиболее существенный **признак шока** — остро наступающее **уменьшение кровотока** с нарушением периферического, а затем и центрального кровообращения под влиянием гистамина и других медиаторов, обильно секретируемых клетками. В связи с уменьшением кровотока в головном мозге и других органах появляются беспокойство, затемнение сознания, одышка, часто заканчивается смертью.



Десенсибилизация. Специфическая десенсибилизация.

- 
- **Десенсибилизация** – это снятие повышенной чувствительности организма. Десенсибилизация может быть **специфической и неспецифической**.
 - **Специфическая** – это значит, что повышенная чувствительность снимается тем антигеном, которым организм sensibilized. Существует два способа специфической десенсибилизации:
 1. **Способ** – когда разрешающую дозу вводят до 8 дня.
 2. **Способ** специфической десенсибилизации **по А.М.Безредка**.
 - А.М.Безредка показал, что если sensibilized животному до окончания инкубационного периода ввести очень незначительное количество антигена (сыворотки), то наступает десенсибилизация. Животное становится устойчивым к последующему введению антигена и анафилактический шок не развивается.
 - Этот принцип десенсибилизации используется в медицинской практике для предотвращения развития анафилактического шока.
 - Этот способ применяется тогда, когда уже прошло 8 дней с момента sensibilization (с момента первого введения).
 - По этому способу разрешающую дозу вводят по частям (т.е. дробными дозами).

Десенсибилизация гиперчувствительности 1 типа

Специфическая

При анафилаксии – дробное введение аллергена (по Безредко), постепенное истощение титра аллергических антител

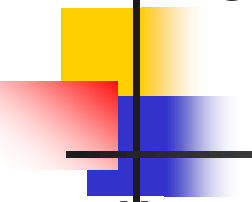
При атопии – парентеральное введение аллергена с выработкой IgG блокирующих

Неспецифическая

– инактивация БАВ и блокада их эффектов (антигистаминные, спазмолитики и др.)

Метод Безредки

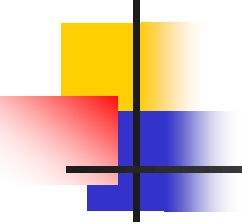
- С целью предупреждения развития анафилактического шока и других аллергических реакций при введении иммунных сывороток используют **метод Безредки**.
- В шприц набирают 0,1 мл разведённой в 100 раз иммунной сыворотки, вводят её под кожу (в область сгибательной поверхности плеча) и через 20 мин оценивают реакцию.
Если у больного нет неприятных ощущений, диаметр образовавшегося бугорка не превышает 0,9 см и зона гиперемии вокруг него ограничена, не появилась крапивница, не снижается АД, то вводят 0,1 мл неразведённой сыворотки, а еще через 30-60 мин при отсутствии реакции - всё остальное количество препарата.



Неспецифическая десенсибилизация.

- **Неспецифическая** – десенсибилизация заключается в том, что повышенная чувствительность снимается **введением в организм препаратов, ингибирующих протеолитические ферменты, инактивирующих медиаторы аллергии** – гистамин, серотонин и др.
- Такими веществами могут быть раствор **кальция хлорида, алкоголь, эфедрин, димедрол, пипольфен, супрастин, фенкарол, тавегил.**
- С целью коррекции возникающих расстройств больным животным применяют наркотики, тормозящие активность центральной нервной системы, спазмолитики для снижения бронхоспазма при бронхиальной астме и др.
- Гипосенсибилизацию, десенсибилизацию используют и как метод иммунотерапии аллергических заболеваний путем последовательного введения увеличивающих доз антигена.

II тип реакций ГНТ (цитотоксический)

- 
- Развивается на простые химические вещества, лекарства, бактериальные, вирусные антигены, которые сорбируются или связываются мембранами клеток, а также аутоантигены.
 - При первичном контакте с аллергеном образуются антитела классов **IgG и IgM, способные активировать систему комплемента** по классическому пути.
 - На стадии разрешения аллерген, расположенный на клетке, «узнается» указанными антителами. При взаимодействии **«клетка-антиген-антитело» происходит активация комплемента и разрушение клетки** (комплементзависимый цитолиз).
 - Помимо комплемент-зависимого цитолиза лизис клеток-мишеней может так же быть вызван **фагоцитами и естественными киллерами**, несущими на мембране рецепторы к Fc-фрагменту антитела.

СТАДИЯ РАЗРЕШЕНИЯ II ТИПА ГНТ

1. **Иммунологическая фаза** - IgM и IgG связываются Fab-фрагментами с АН, находящимся на мембранах клеток (клетки крови, гепатоциты, клетки эндотелия сосудов, эпителия почек)
2. **Патохимическая фаза** - комплекс «клетка-АН+АТ» активирует систему комплемента → образование МАК → образование анафилатоксинов (C3a, C5a, Ba), действие перфорина
3. **Патофизиологическая фаза – цитолиз клеток-мишеней различных органов**

Механизмы цитолиза:

А. комплементзависимый

Б. АЗКЦ, опосредуемая фагоцитами,

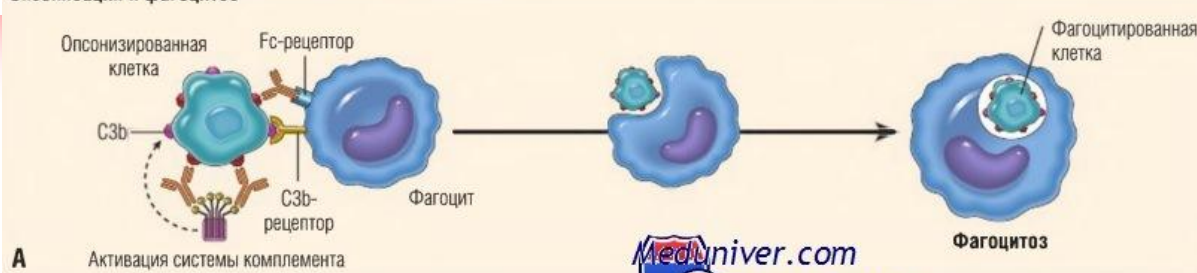
несущими на мембране рецепторы к Fc-фрагменту АТ

В. ЕКК

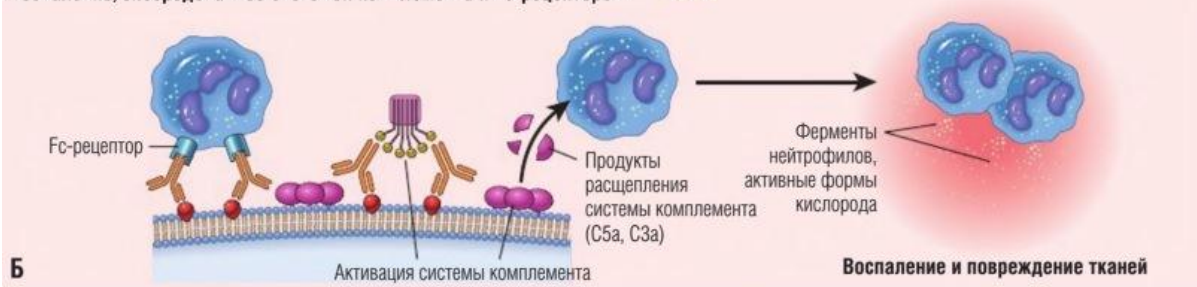
Механизм реакций гиперчувствительности II типа

Механизмы гиперчувствительности II типа

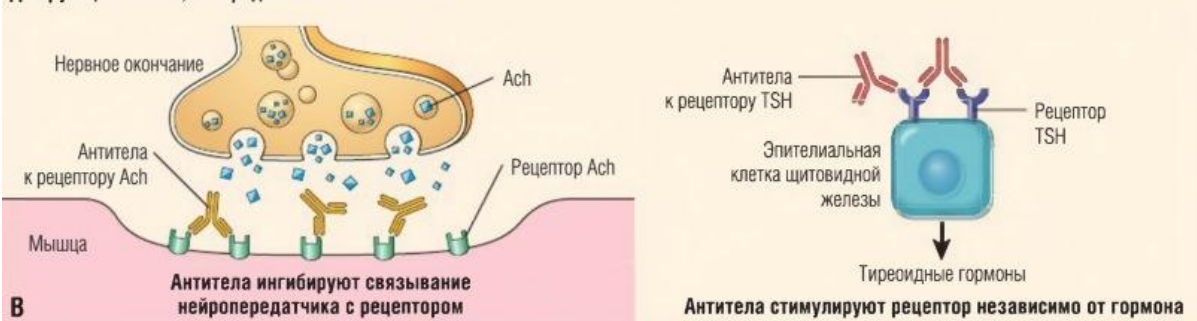
Опсонизация и фагоцитоз



Воспаление, опосредованное системой комплемента и Fc-рецептором



Дисфункция клеток, опосредованная антителами

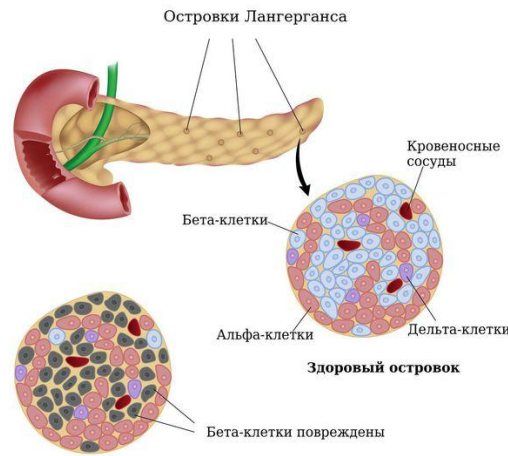
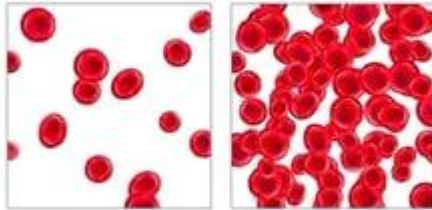


Механизмы повреждений, опосредованных антителами.

(А) Опсонизация клеток антителами и компонентами системы комплемента и поглощение фагоцитами.

(Б) Воспаление, индуцированное связыванием антител с Fc-рецепторами и продуктами расщепления компонентов системы комплемента.

(В) Антирецепторные антитела нарушают нормальную функцию рецепторов. В этих примерах антитела к рецептору ацетилхолина (Ach) нарушают нервно-мышечную передачу при миастении гравис, а антитела к рецептору тиреотропного гормона (TSH) активируют клетки щитовидной железы при болезни Грейвса.



Сахарный диабет 1 типа

Клинические проявления гиперчувствительности II типа

Некоторые аутоиммунные болезни, обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей: **злокачественная миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия, вульгарная пузырчатка, нефрит, аутоиммунный гипертиреозидизм, инсулинозависимый диабет I типа.**

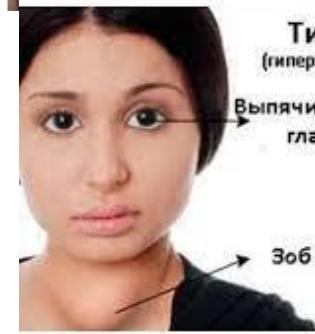
Лекарственно-индуцируемые гемолитическая анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения сопровождаются появлением антител против лекарства — гаптена и цитолизом клеток, содержащих этот антиген.



Тиреотоксикоз (гипертиреоз/болезнь Грейвса)

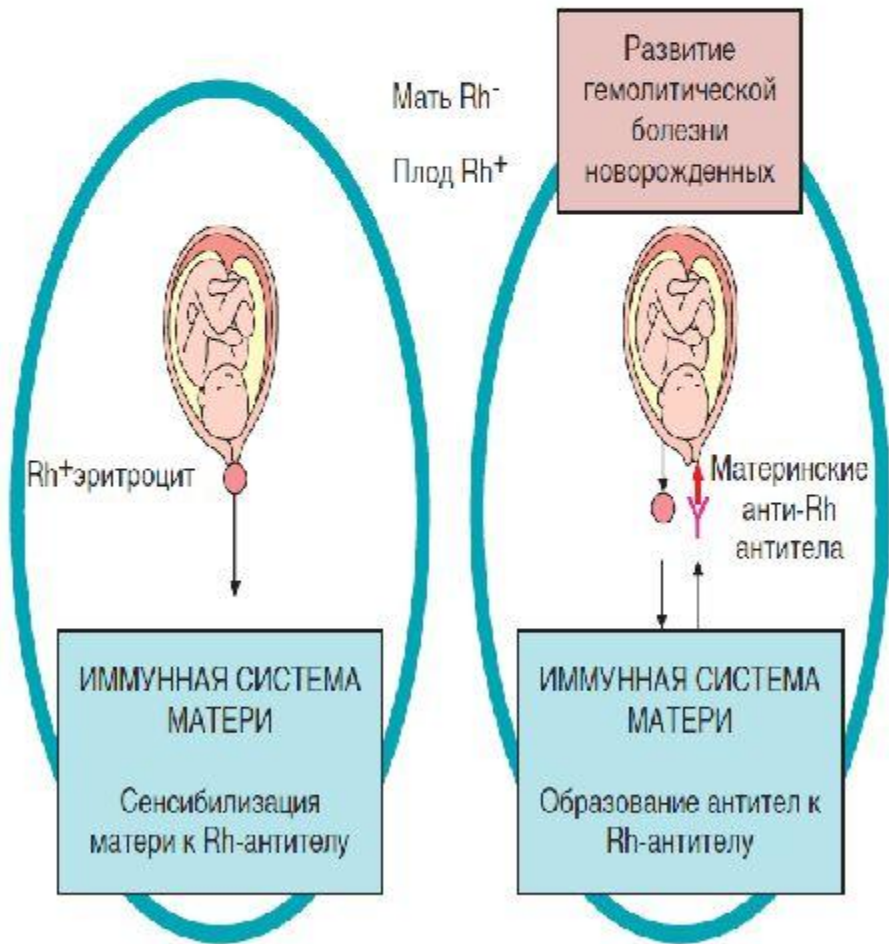
Выпячивание глаз

Зоб

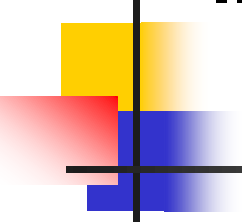


Развитие гемолитической болезни новорожденных на основе резус-конфликта как проявление реакции гиперчувствительности II типа (Ярилин А.А., 2010)

Первая беременность Последующие беременности

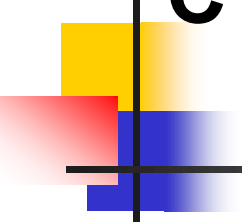


Ребенок, страдающий ГБН. Для этой болезни характерно значительное увеличение размеров печени и селезенки из-за разрушения эритроцитов, вызванного материнскими антиэритроцитарными антителами, попавшими в кровь плода. В крови ребенка повышена концентрация билирубина (продукта распада гемоглобина). Геморрагические петехии на лице обусловлены нарушением функции тромбоцитов. Чаще всего такие реакции направлены против антигена RhD. (Фото любезно предоставлено д-ром K. Sloper.)



III тип реакций ГНТ (иммунокомплексный)

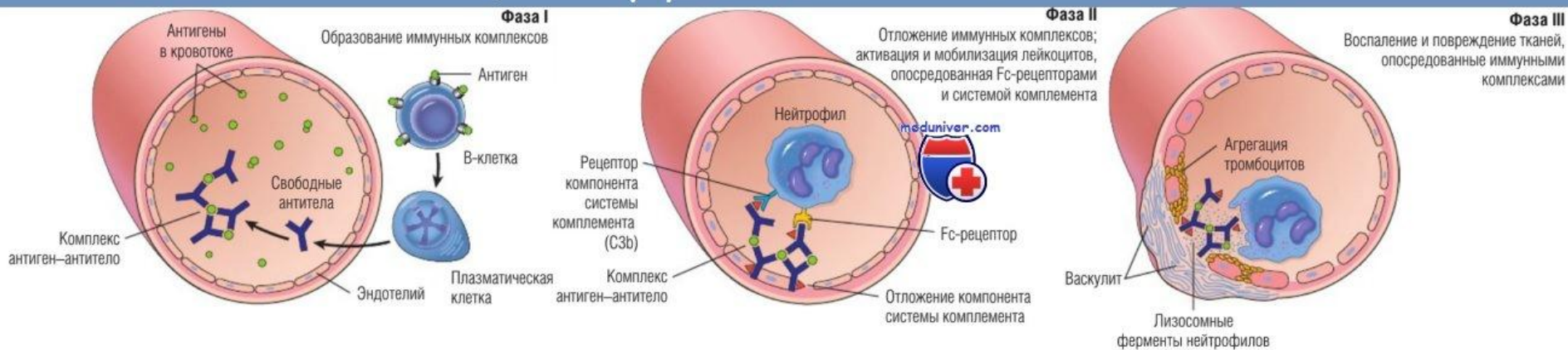
- Развивается на многие **гетеро-, алло-, и аутоаллергены**, **длительно и в больших количествах циркулирующих в организме**. Может быть обусловлена многими микроорганизмами и имеет место при хронических бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекциях.
- При первичном контакте с аллергеном синтезируются **антитела классов IgG, IgM, IgA**.
- На стадии разрешения **антитела образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы**, которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы. Развивается воспалительная реакция.



Стадии разрешения III типа ГНТ

- **Иммунологическая фаза** – специфические антитела классов IgG, IgM, IgA образуют с циркулирующими аллергенами растворимые иммунные комплексы с осаждением последних в тканях под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально.
- **Патохимическая фаза** – активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям, образование анафилатоксинов (C3a, C5a). Накапливаются цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО)
- **Патофизиологическая фаза** – анафилатоксины расширяют сосуды, повышают их проницаемость, индуцируют образование на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, макрофагов, которые высвобождают цитокины и повреждают ткани. Фиксированные иммунные комплексы вызывают воспаление.

Реакция гиперчувствительности III типа



Патогенез системного заболевания, опосредованного иммунными комплексами (гиперчувствительность типа III).

Показаны три последовательные фазы развития болезней иммунных комплексов.

1. Образование комплексов антиген-антитело. Введение белкового антигена вызывает иммунный ответ, проявляющийся образованием антител обычно через 1 нед после введения белка. Эти антитела секретируются в кровь, где реагируют с антигеном, все еще присутствующим в кровотоке, и образуют комплексы антиген-антитело.

2. Отложение иммунных комплексов. Во время следующей фазы циркулирующие комплексы антиген-антитело откладываются в различных тканях.

3. Воспалительная реакция в местах отложения иммунных комплексов. После отложения в тканях иммунные комплексы инициируют воспалительную реакцию. В течение этой фазы (наступающей через 10 дней после введения антигена) появляются клинические признаки — лихорадка, уртикария, артралгия (боли в суставах), увеличение лимфатических узлов и протеинурия.

Сывороточная болезнь (СБ) — симптомокомплекс, развивающийся в ответ на однократное парентеральное введение гетерологичной сыворотки, чаще полученной путем иммунизации лошадей.

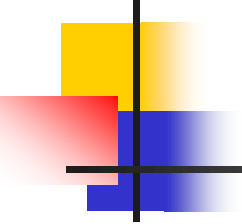


Клинические проявления гиперчувствительности III типа

- **Реакция** может быть общей (например, **сывороточная болезнь**) или вовлекать отдельные органы, ткани, включая кожу (системная эритематозная волчанка, **реакция Артюса**), почки (нефрит), легкие (например, аспергиллез) или другие органы.
- Поскольку место фиксации иммунных комплексов внутренняя оболочка сосудов, то основной клинический синдром – **васкулиты различной локализации**.



Гиперчувствительность замедленного типа (IV тип)

- 
- Развивается по механизму клеточного иммунного ответа. Обусловлена (фаза сенсibilизации) взаимодействием аллергена с **макрофагами и Th1-лимфоцитами**, стимулирующими клеточный иммунитет, заканчивающийся образованием **Т-эффекторов и Т-киллеров**.
 - Аллергенами чаще всего являются: простые химические вещества (гаптены), микробные аллергены, лекарства, аутоаллергены.
 - Фаза разрешения развивается через 1—3 суток после повторного попадания аллергена.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - Th1 –опосредованный ответ

Иммунный ответ опосредован
CD4+Th1-типа, ранее
сенсibilизированными
антигеном.

При повторном попадании этого
же антигена, Th1 синтезируют
цитокины, ответственные за
развитие воспаления в течение
24-48 часов.

Гиперактивированные
интерфероном –гамма
макрофаги разрушают
собственные ткани.

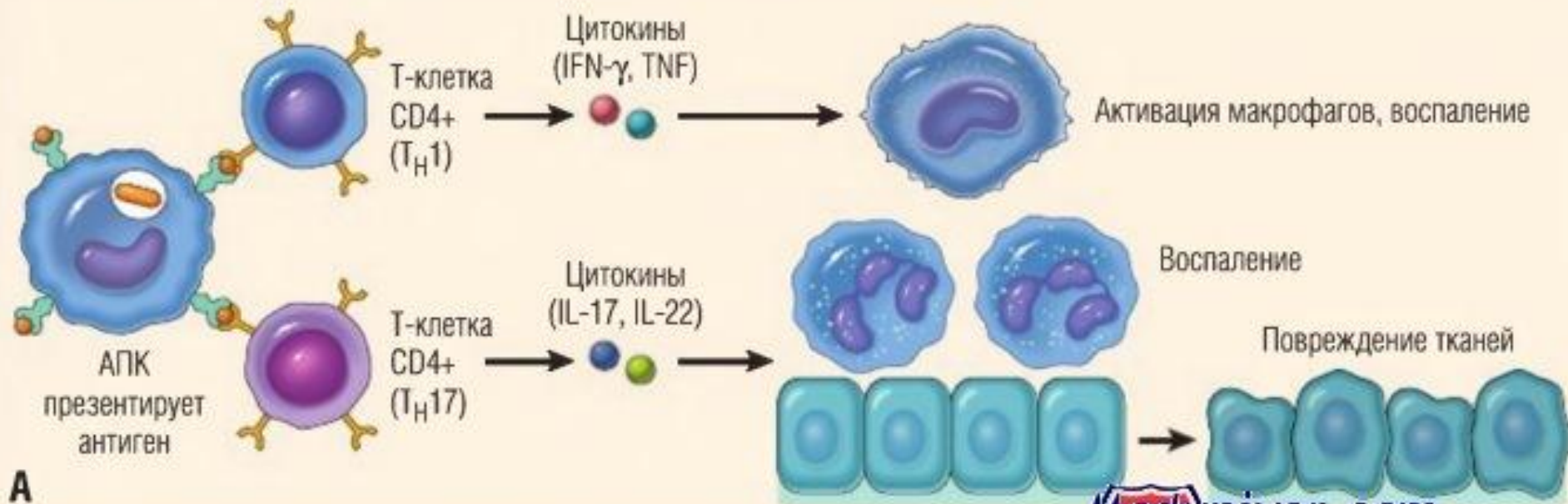
Активированные
интерлейкином 2 и гамма-
интерфероном CD8+Т-
лимфоциты проявляют
свои цитотоксические
свойства.

Гистология: в условиях
воспаления формируются
гигантские клетки и особые
образования - **гранулемы**.

Пример: туберкулез,
саркоидоз, контактный
дерматит и др.

Реакция гиперчувствительности IV типа

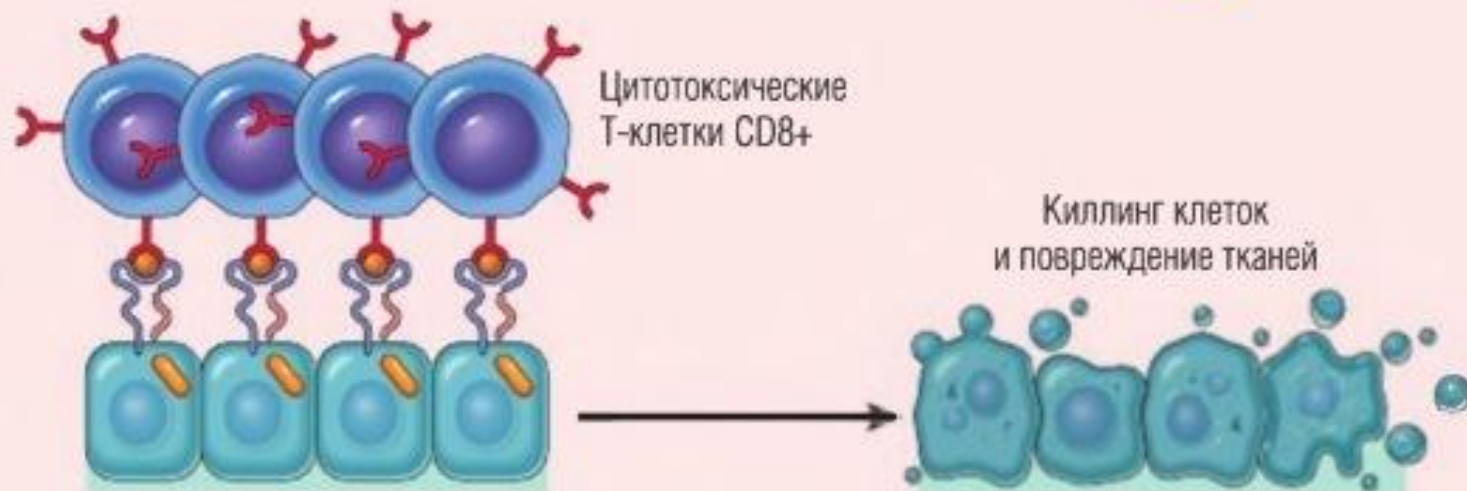
Гиперчувствительность замедленного типа и иммунное воспаление



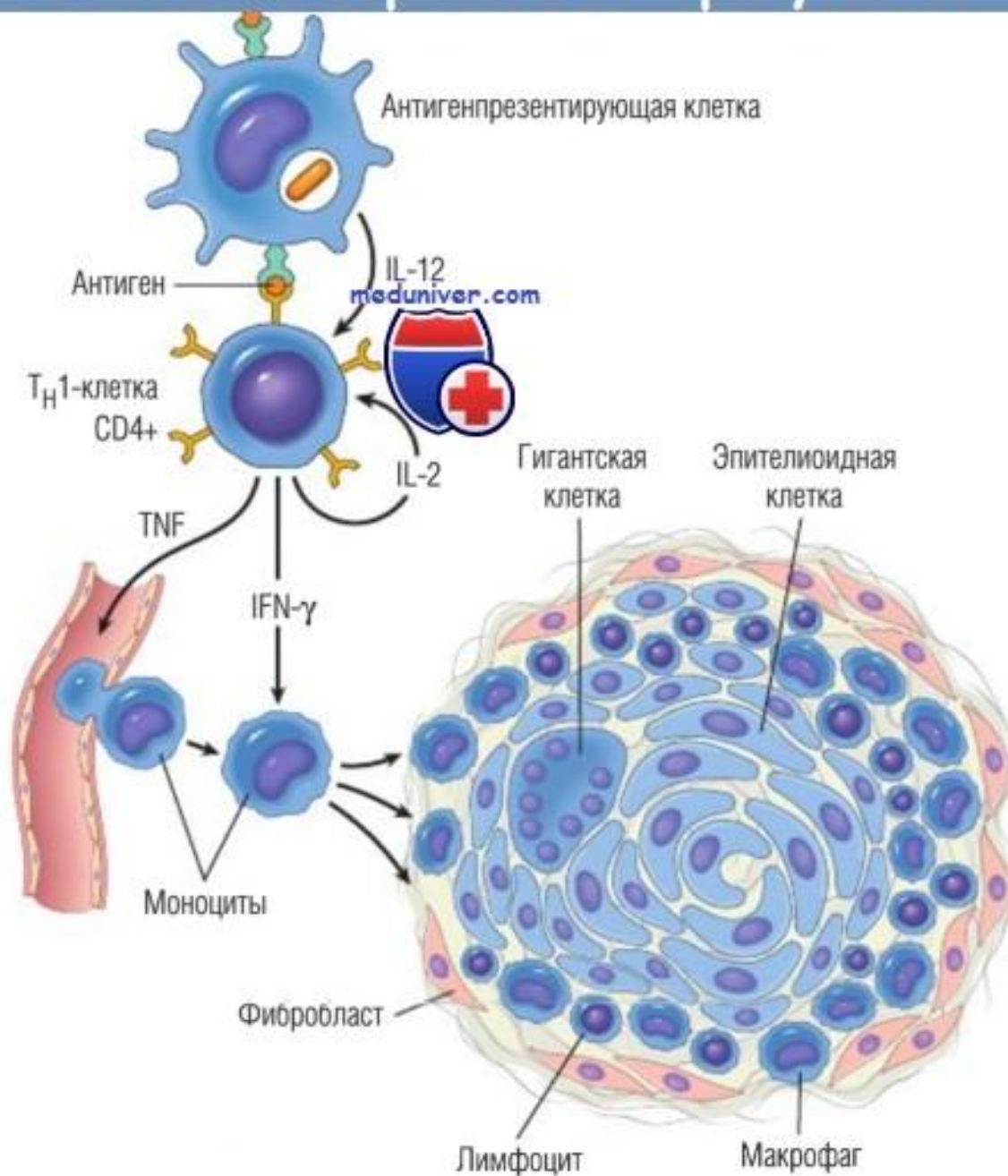
Meduniver.com
Телемедицина

Б

Цитолиз, опосредованный Т-клетками



Механизмы образования гранулемы



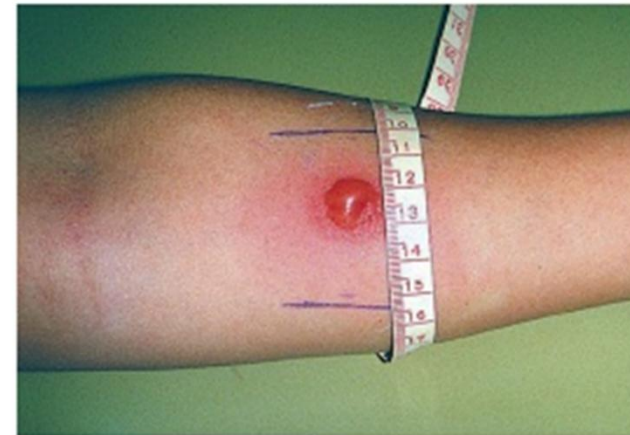
Формы гиперчувствительности IV типа



Форма ГЗТ		аллерген	гистология	клиника
<u>Контактная</u>		Простые хим. вещества (гаптены)	Лимфоциты, макрофаги	Контактный дерматит, экзема, отеки
<u>Инфекционная</u>	<u>Туберкулиновая</u>	Микробные (туберкулез, проказа, бруцеллез)	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местный инфильтрат
	<u>Гранулематозная</u>	Микробные (туберкулез, проказа, сифилис)	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки, фиброз	Гранулема, уплотнение в легких, коже и др.

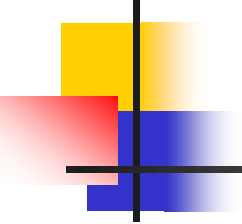
Развитие туберкулиновой реакции

Развитие аллергических реакций туберкулинового типа (IV тип)



▲ Figure 18.11 A positive tuberculin test. The hard, red swelling 10 mm or greater in diameter that is characteristic of the tuberculin response indicates that the individual has been vaccinated against *Mycobacterium tuberculosis* or is now or has been previously infected with the bacterium.

Лекарственная и пищевая аллергия



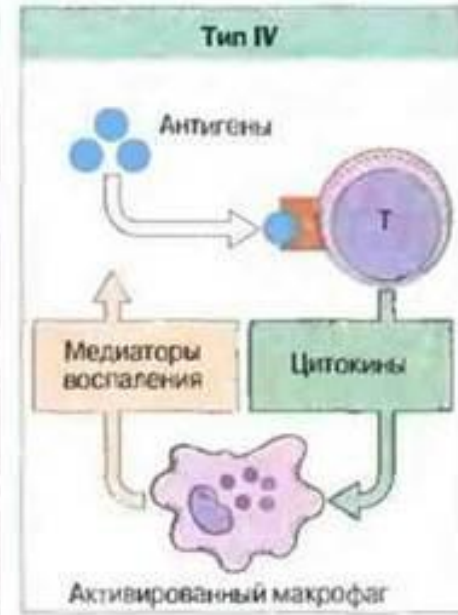
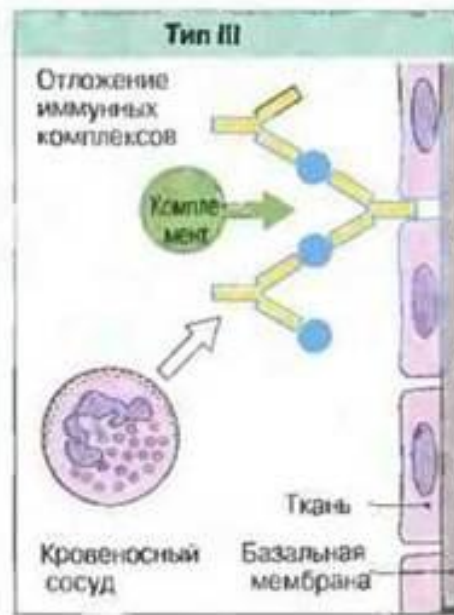
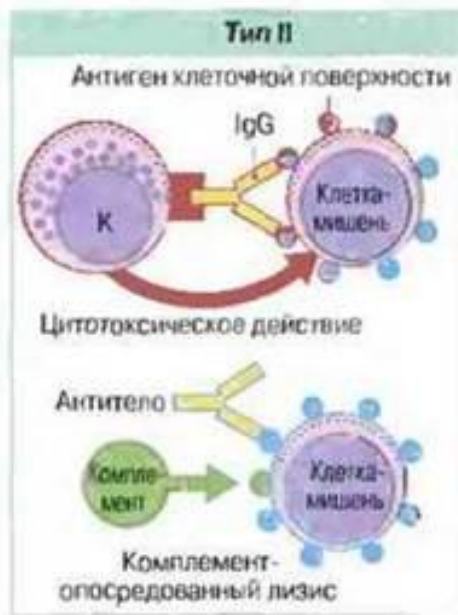
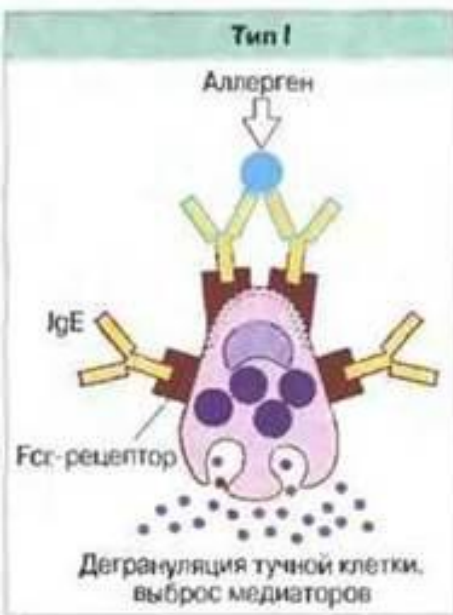
■ Лекарственная аллергия

- Развивается на лекарственные препараты или их метаболиты.
- Механизм – I,II,III,IV типы гиперчувствительности.
- Выявляется у 4% больных аллергией.
- Основные аллергены – поливитамины, антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, сердечнососудистые, инсулин, сыворотки, вакцины.
- Выделяют два типа реакций А и В: А – наиболее общие и предполагаемые, дозозависимые реакции (80%), В – необычные, непредполагаемые и дозозависимые
- Лекарства с большей мол. массой более аллергенны (сыворотка, инсулин). Низко-молекулярные должны предварительно соединиться с носителем, представляющим структуры пациента.

■ Пищевая аллергия

- Развивается на пищевые аллергены (белки, углеводы, жиры, витамины). Наиболее распространенные – коровье и козье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты, бобовые, орехи, овощи.
- Встречается у 20-40% детей и 10% взрослых.
- Механизм – I,II,III,IV типы гиперчувствительности. Основной механизм - I тип – IgE зависимый.
- Аллергенные компоненты – гликопротеиды с мол.массой 10000-67000 кD, обычно термостабильны и устойчивы к протеолизу в ЖКТ.
- Адсорбируются на слизистой ЖКТ и транспортируются внутрь организма.
- Поскольку редкие больные реагируют более чем на один аллерген лучшим терапевтическим и профилактическим средством будет исключение употребления аллергенного продукта.

Четыре типа реакций гиперчувствительности



Определение иммунодефицитов

Иммунодефициты определяются как врожденный, генетический или приобретенный структурный и/или функциональный дефицит какого-то звена в системе иммунитета, клинически проявляющийся различными иммунопатологическими синдромами, и, в первую очередь, инфекционным

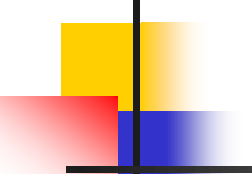




Иммунодефициты

- **Первичные, или врожденные иммунодефициты (ПВД)** – наследственные заболевания, связанные с дефектами (делеция, транслокация, точечная или блоковая мутация) тех или иных генов.
- **Вторичные, или приобретенные иммунодефициты (ВИД)** – возникают, если здоровый от рождения организм подвергается определенным патогенным воздействиям, которые вызывают функциональный «парез» или гибель лимфоцитов.

Первичные иммунодефициты (ПИД)

- 
- Частота ПИД в целом составляет 1 случай на 10 000-100 000 живых новорожденных. Селективный дефицит IgA встречается чаще – 1 случай на 500 – 1500 жителей.
 - Главный клинический дефект при ПИД состоит в *инфекционных заболеваниях* и соответствует основной функции иммунитета.
 - Поэтому главным клиническим «лицом» ПИД является *инфекционный синдром* – повышенная восприимчивость к инфекциям, их рекуррентное и тяжелое течение, атипичные возбудители.
 - Подозрение на ПИД возникает, если ребенок болеет инфекционными заболеваниями *более 10 раз в год*.

Клинические проявления первичных иммунодефицитов

Характерные

Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей

Тяжелые бактериальные инфекции

Хронические инфекции, плохо поддающиеся лечению

Частые

Задержка развития

Инфекции, вызванные редкими микроорганизмами

Поражения кожи: сыпь, себорейный дерматит, пиодермия, абсцессы, алопеция, зудящие дерматозы, телеангиэктазии

Стойкий кандидоз полости рта

Понос, синдром нарушенного всасывания

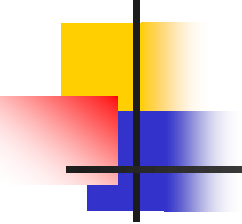
Стойкие синуситы, мастоидиты

Рецидивирующий бронхит, пневмония

Аутоиммунные заболевания

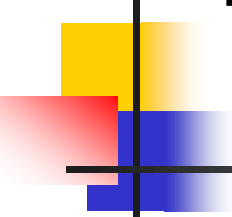
Уменьшение лимфоузлов и миндалин

Гематологические нарушения: апластическая или гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения



Классификация первичных иммунодефицитов

- Недостаточность механизмов врожденного иммунитета.
- Первичная В-клеточная недостаточность (дефицит иммуноглобулинов)
- Первичная Т-клеточная недостаточность
- Комбинированные Т- и В-дефициты.
- Другие типы комбинированных иммунодефицитов



ПИД с недостаточностью механизмов врожденного иммунитета

- **Дефекты фагоцитарных клеток:** недостаточность численности нейтрофилов, дефекты функции фагоцитов (хронический гранулематоз, б-нь Чедиака-Хигаши), недостаточность адгезии лейкоцитов.
- **Дефекты системы комплемента:** недостаточность маннозосвязывающего лектина (нарушение лектинового пути активации комплемента), недостаточность компонентов комплемента С3 (нарушение опсонизирующей и хемоаттрактивной активности), С5-С8 (повышенная чувствительность к нейссериям), С1-ингибитора (ангионевротический отек).

Клинические особенности дефекта микрофагоцитоза (нейтрофилов)

**Гнойничковые
поражения кожи:**

- ❖ **стрептодермии**
- ❖ **стафилодермии**

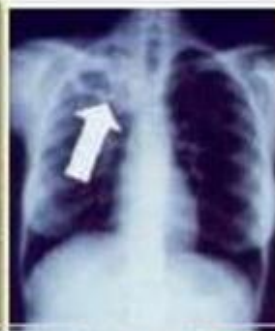


Клинические особенности дефекта макрофагоцитоза (макрофагов)

❖ «Внутриклеточные» инфекции:

- туберкулез
- бруцеллез
- сальмонеллез
- иерсиниоз

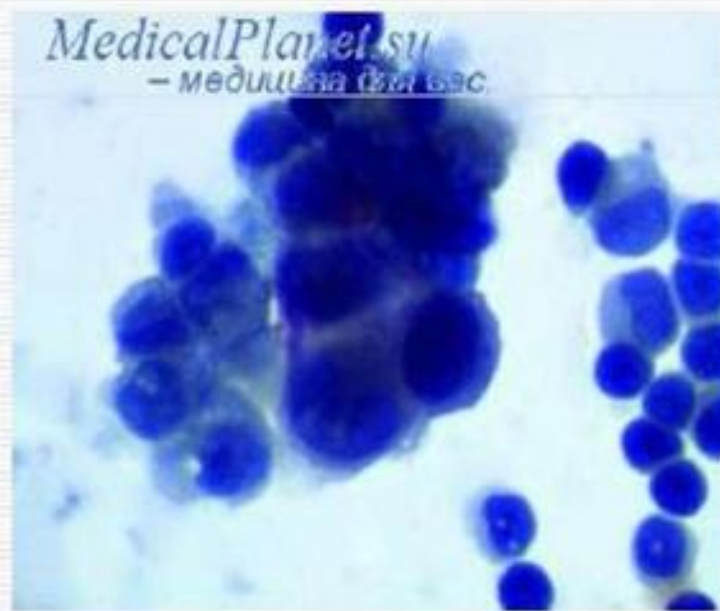
❖ Некоторые грибковые инфекции



Синдром Чедиака-Хигаши

- Наследственное нарушение **цитоскелета нейтрофилов**
- Тип наследования - **аутосомно-рецессивный**
- **Задержка слияния фагосомы и лизосомы** в нейтрофилах, ослабление бактерицидной активности
- Нарушение **хемотаксиса** нейтрофилов и моноцитов

В нейтрофилах и других клетках, содержащих лизосомы, обнаруживают гигантские гранулы



Синдром Чедиака-Хигаши

- **Альбиносы**
- **Фотофобия**
- **Повышенная кровоточивость**
- **Пародонтоз**
- **Неврологические нарушения**
- **Умственная отсталость**
- **Гепатоспленомегалия**
- **Прогрессирующая панцитопения**
- **Частые тяжелые инфекции**
- **Умирают, как правило, не дожив до 10 лет**



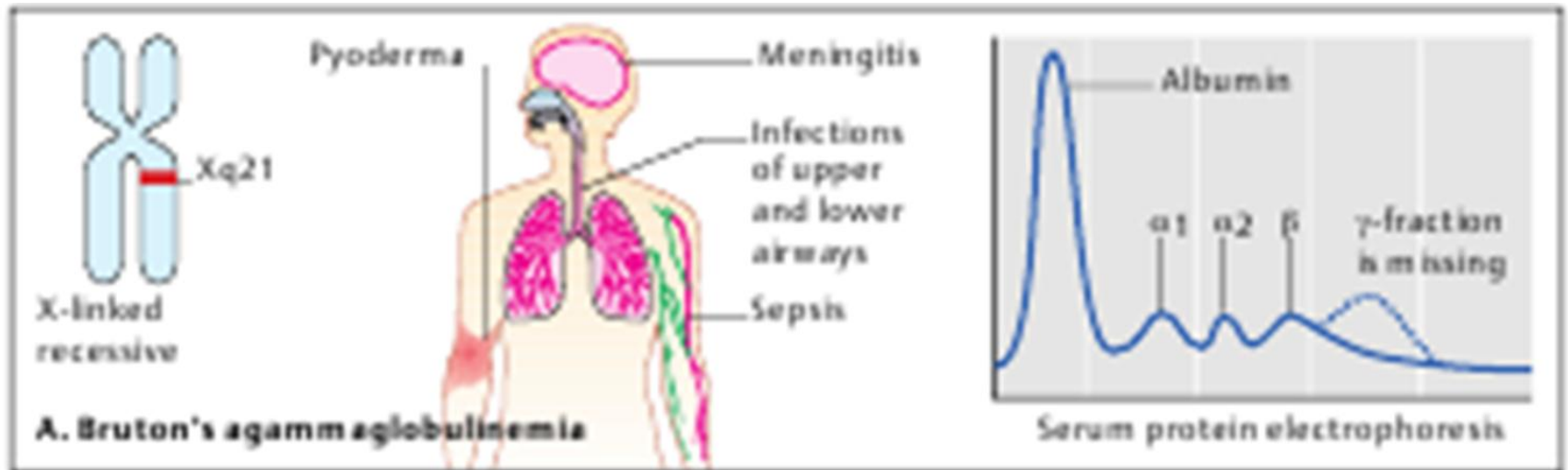
ДЕФЕКТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА



НАСЛЕДСТВЕННЫЙ
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЁК

ПИД с В-клеточной недостаточностью

- ***X-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона*** (отсутствуют периферические В-лимфоциты, нет IgM и IgA, мало IgG).
- ***X-сцепленная агаммаглобулинемия с синдромом гиперпродукции IgM*** (нет IgG, IgA и IgE, повышен уровень IgM).
- ***Дефицит иммуноглобулина А.***
- ***Общий переменный иммунодефицит*** (снижены уровни IgG и IgA, в 50% случаев – и IgM. Число В-лимфоцитов в крови в норме).



Клинические особенности дефектов гуморального звена иммунитета

- ❖ Преобладают **бактериальные** инфекции (в основном – **кокковые**)
 - ❖ **Локализация:** кожа, слизистые, дыхательные пути, среднее ухо, придаточные пазухи носа, ЖКТ, кости, суставы, оболочки мозга
 - ❖ Возможна **генерализация** инфекции (сепсис)
-



Болезнь Брутона (агаммаглобулинемия)

- Тип наследования – аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом
- Снижен синтез Ig, особенно G
- Недоразвитие лимфоузлов, миндалин, пейеровых бляшек
- Клеточный иммунитет не страдает
- Бактериальные инфекции
- Хорошо лечатся антибиотиками
- Течение относительно благоприятное

X-linked Recessive Inheritance - Carrier Mother

CHAPTER 20; FIGURE 2

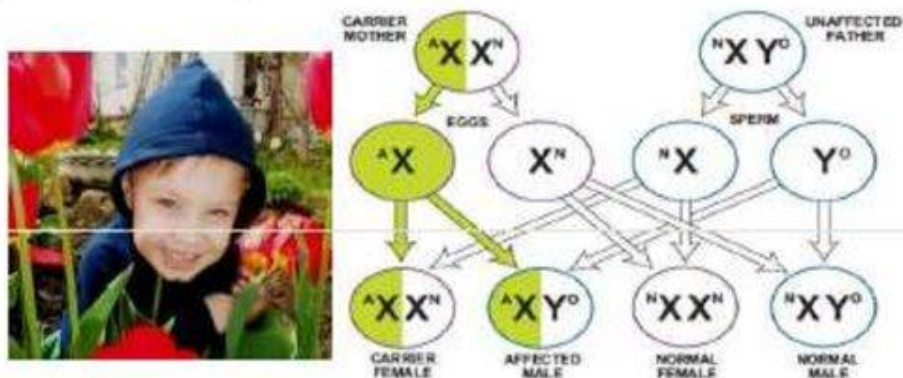
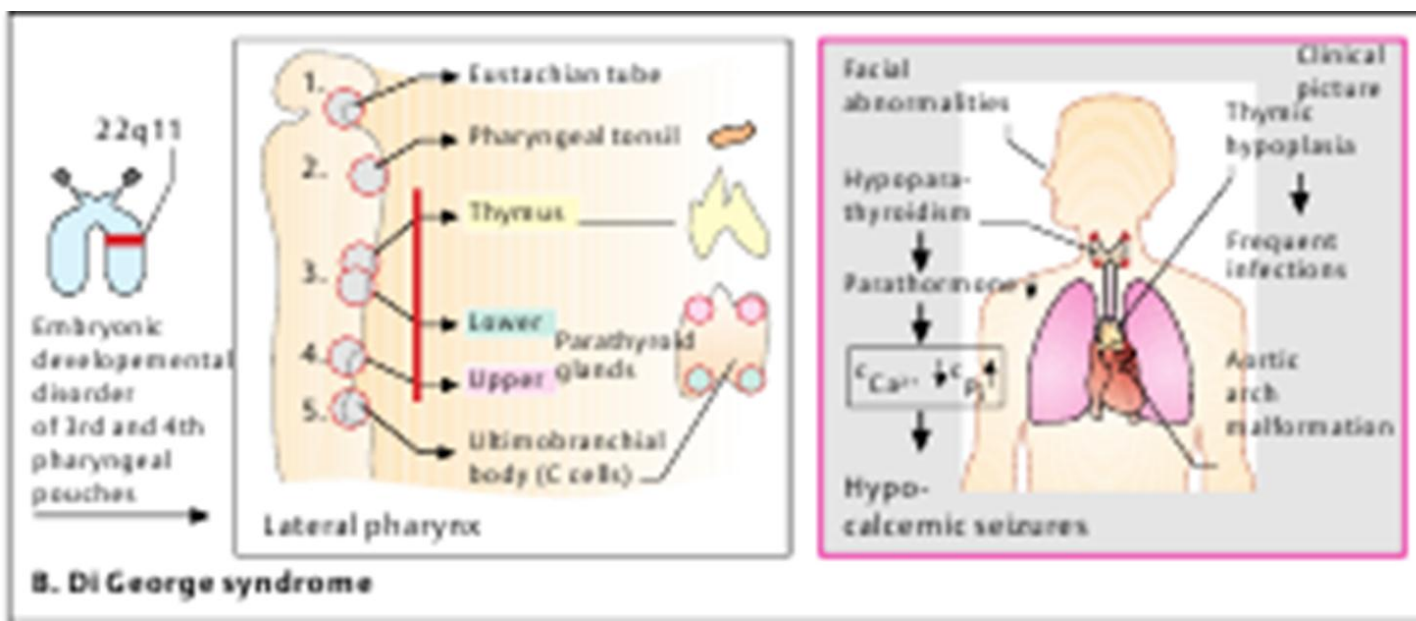


Таблица 1. Клинические ассоциации с селективным иммунодефицитом IgA [3]

Состояние	Заболелости
Аллергия	Бронхиальная астма
Аутоаллергия	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомикозы, пернициозная анемия, аутоиммунный тиреоидит
Недостаточность местного иммунитета органов дыхания	Хронические бронхиты, пневмонии, гемосидероз легких
Недостаточность местного иммунитета органов пищеварения	Резидирующий герпетический стоматит, целиакия, неспецифический язвенный колит, болезни Крона
Малигнизация	Лейкозы, лимфомы, злокачественные новообразования желудка, легких, поджелудочной железы
Дефицит субклассов IgG	Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, легких, кишечника, кожи

ПИД с Т-клеточной недостаточностью

- **Синдром Ди Джорджи** - аплазия или гипоплазия тимуса, и как следствие, отсутствие в крови Т-лимфоцитов, отсутствие паращитовидных желез, пороки сердечно-сосудистой системы.
- **Синдром Нозелофа** – нарушение развития тимуса.
- **Первичная дисфункция Т-клеток** - Т-клетки присутствуют в периферической крови, но наблюдается дефект тирозиназы или недостаточность продукции ИЛ2.



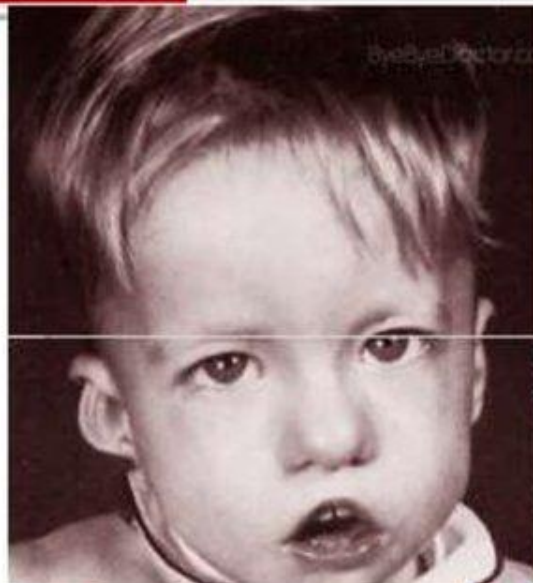
Клинические особенности дефектов клеточного звена иммунитета

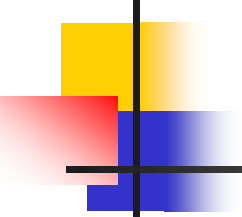
- ❖ Преобладают **вирусные, грибковые и протозойные** инфекции
- ❖ Как правило, **оппортунистические**
- ❖ **Рецидивирующее** течение
- ❖ **Устойчивость** к терапии
- ❖ **Высокая летальность**
- ❖ **Локализация:** кожа, слизистые, ЖКТ, костный мозг
- ❖ Появление родимых пятен, кондилом, полипов, старческой крупки
- ❖ **Гипоплазия лимфоузлов, тимуса, или тимомегалия**



Синдром Ди-Джорджи

- врожденная **аплазия тимуса**
- снижено число **Т-лимфоцитов**
- снижена их функция
- тетания и катаракта
- пороки развития
- **инфекции**





Комбинированные иммунодефициты

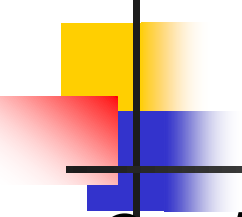
- **Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)** – Т-клеточная недостаточность в сочетании с дефицитом В-лимфоцитов или NK-клеток. Наблюдается выраженная лимфопения с нарушением клеточного и гуморального иммунитета.
- **Х-сцепленный ТКИД** - мало или отсутствуют Т-лимфоциты, число В-лимфоцитов в норме.
- **ТКИД с дефицитом аденозиндезаминазы (АДА)** – в организме накапливаются метаболиты, оказывающие токсическое действие на лимфоидные стволовые клетки. .
- **Синдром «голых лимфоцитов»** - не экспрессируются молекулы МНС II класса, в связи с чем в тимусе развиваются незначительное количество CD4 лимфоцитов, но присутствуют Т-клетки CD8.

Тяжелый комбинированный ИД швейцарского типа

- Мутация на уровне **стволовой клетки**
- Типы наследования: аутосомно-рецессивный и аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом
- Снижено число **Т-клеток**
- Нарушена функция **В-клеток** (не могут секретировать Ig)
- **Гипоплазия** тимуса и лимфоузлов
- Тяжелые **грибковые** и **кокковые** инфекции (поражение кожи, слизистых органов дыхания, ЖКТ)
- Склонность к **злокачественным новообразованиям** и **аутоиммунным заболеваниям**
- Редко доживают до 2 лет



Другие типы комбинированных иммунодефицитов

- 
- ***Синдром Вискотта-Олдрича*** — X—сцепленное заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией, гиперчувствительностью I типа и иммунодефицитом. При этом не синтезируется белок, участвующий в построении цитоскелета лимфоцитов и тромбоцитов.
 - ***Атаксия-телеангиэктазия*** - прогрессирующая мозжечковая атаксия вследствие дегенерации клеток Пуркинье, сосудистые нарушения, высокая частота развития злокачественных опухолей, дефекты Т- и В-лимфоцитов.
 - ***Синдром Данкена*** – сцепленное с X-хромосомой лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с инфицированием вирусом Эпштейн-Барр, при котором не происходит активация лимфоцитов.

Синдром Вискотта-Олдрича

- Тип наследования – аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом
- Снижено число лимфоцитов
- Снижен синтез Ig G и M (но повышен синтез Ig E, иногда A и D)
- Уменьшены в размерах лимфоузлы и содержание лимфоцитов в них
- Характерная триада: экзема, тромбоцитопения, инфекции
- Геморрагический синдром
- Злокачественные лимфомы
- Летальность высокая, умирают в возрасте до 10 лет



Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)

- Гипоплазия или отсутствие тимуса
- Снижено число Т- и В-клеток
- Прогрессирующее нарушение координации
- Дебильность
- Телеангиэктазии (кожа, глаза)
- Замедление физического развития
- Инфекции (в основном дыхательных путей)
- Склонность к опухолям (ОЛЛ, ЛГМ, карциномы, неходжкинские лимфомы)
- Летальность высокая



Вторичные иммунодефициты

Вторичные иммунодефициты (вторичная иммунная недостаточность) - дисфункции иммунной системы, вызванные тяжёлыми системными нарушениями иммунитета, возникшими в результате патогенных воздействий на организм.

К таким воздействиям относят несколько факторов.

Факторы , вызывающие обратимые ВИД

- Голодание или дефицит в диете жизненно важных компонентов;
- Курабельные болезни метаболизма (диабет, синдром Иценко-Кушинга и др.);
- Психическая депрессия;
- Курабельная ожоговая болезнь;
- Временный дистресс любой природы.

Факторы , вызывающие необратимые ВИД

- ВИЧ-инфекция;
- Повреждение иммунной системы при других инфекциях (корь, гепатиты, ЦМВ-инфекция, краснуха, инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барр, стафилококковые инфекции, туберкулез, лепра, кокцидиомикоз, аспергиллез и др.);
- Ионизирующая радиация в запороговых дозах;
- Химические вещества с лимфотоксическим действием;
- Лимфопролиферативные заболевания и некоторые другие злокачественные опухоли.

Вторичные иммунодефициты можно разделить на:

1. Физиологические:

новорожденности
пубертатного периода
беременности и лактации
старения
Биоритмичности

2. Экологические:

сезонные
эндогенные интоксикации
радиационные
СВЧ

3. Патологические:

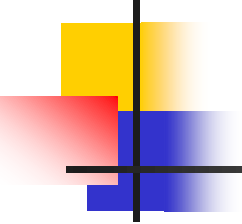
Постинфекционные
Стрессовые
Регуляторно-метаболические
Медикаментозные
онкологические

КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ



КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ ПО ПАТОГЕНЕЗУ





Аутоиммунные процессы

- Развитие аутоиммунных процессов обусловлено аутореактивными компонентами иммунной системы.
- Различают аутоиммунные реакции и аутоиммунные заболевания.
- **Аутоиммунные реакции** направлены на удаление отмирающих, стареющих, больных, модифицированных какими-либо воздействиями клеток.
- **Аутоиммунные болезни** – это те, в патогенезе которых компоненты иммунной системы взаимодействуют с собственными здоровыми клетками и тканями.

Аутоиммунные болезни (АБ)

- группа патологических состояний
- характеризуется агрессией ИС против собственных клеток, их фрагментов или отдельных белков

➤ АБ страдает **6-8% населения**

Около **2/3 всех больных – женщины, 20 – 40 лет**

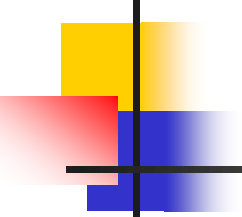
➤ Аутоиммунный процесс **возникает спонтанно**
(неизвестно, какие факторы и события,
инициирующие ИО, приведут к развитию АБ)

➤ Риск развития АБ **связан с:**

- *некоторыми генами ГКГС (A1, B8, B27 (СКВ), DR3, DR4)*
- *факторами окружающей среды*

Распространенность аутоиммунных заболеваний

Встречаемость АИЗ	Заболевания	Популяционная частота
Частые	Аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз	0,1-1%
Редкие	Системная красная волчанка, СД 1 типа, Рассеянный склероз, целиакия, витилиго	0,01-0,0001%
Очень редкие	Б. Аддисона, с-м Гудпасчера, с-м Гийена –Барре	Менее 0,0001%



Классификация аутоиммунных болезней

- **Органоспецифические** – аутоиммунные реакции специфичны к одному или группе структурных элементов клеток и тканей одного органа. Чаще всего это забарьерные антигены, толерантность к которым отсутствует, напр. при тиреоидите Хашимото.
- **Органонеспецифические** – аутоиммунные реакции специфичны к структурным элементам клеток и тканей данного или другого организма, имеющего перекрестные антигены, напр. антинуклеарные антитела при системной красной волчанке.

Основные формы органоспецифических АБ

ЗАБОЛЕВАНИЕ	МОЛЕКУЛЫ МИШЕНИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Болезнь Аддисона	АТ к клеткам надпочечников	↓ продукции глюкокортикостероидов, слабость, нарушения ЖКТ
Болезнь Грейвса (гипертиреозидизм)	АТ к рецептору тиреостимулирующего гормона	↓ уровня гормона в крови, сердцебиение, ↑ аппетит, ↓ веса
Болезнь Хашимото	Ат и CD4+ клетки к тиреоидным клеткам и белкам	нарушение синтеза тиреоидных гормонов
Инсулинзависимый сахарный диабет	CD4+ Т-л и АТ к β-клеткам поджелудочной железы	разрушение β-клеток, ↑ сахара в крови и моче, кетоз, конвульсии и кома
Ревматоидный артрит	АТ к IgG, соединительной ткани суставов	артрит, боль, нарушение подвижности
Первичный билиарный цирроз	цитотоксические Т-л, АТ к билиарным эпителиоцитам; антимитохондриальные АТ; антинуклеарные АТ	цирроз печени
Хронический активный гепатит	CD4+ и CD8+ клетки в печени	воспаление, повреждение
Болезнь Крона	CD4+ клетки, В-л, Мф, Нф	гранулематозное заболевание
Пернициозная анемия	АТ к белку, связывающему витамин В12 в кишечнике	нарушение образования эритроцитов, анемия
Аутоиммунный миокардит	АТ к АГ кардиомиоцитов	миокардит, нарушение ритма сердца
Тяжелая миастения	АТ к рецептору для ацетилхолина	слабость мышц и параличи
Рассеянный склероз	CD4+ и CD8+ Т-л и АТ к миелину и протеолипину в ПНС и ЦНС	повреждение миелиновой оболочки нейронов; нарушение движений, дефекты речи, паралич

Основные формы органонеспецифических АБ

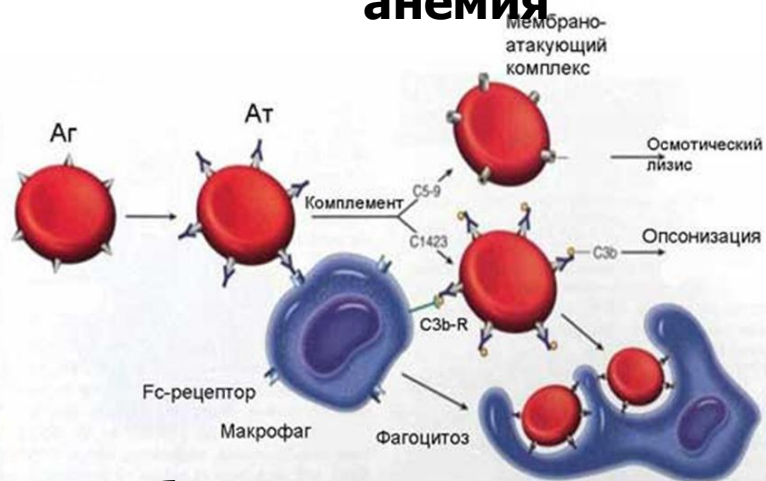
ЗАБОЛЕВАНИЕ	МОЛЕКУЛЫ МИШЕНИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Системная красная волчанка	АТ к: - ДНК - гистонам - рибосомам - лейкоцитам и тромбоцитам	экзантема, артрит, гломерулонефрит
Ревматическая лихорадка	АТ к кардиомиоцитам, индуцированные АГ стрептококков	миокардит, повреждение клапанов, лихорадка, артрит, поражение кожи
Склеродермия	антинуклеарные АТ, АТ к клеткам сердца, лёгких, почек	системное заболевание, нарушение функции различных органов

Аутоиммунные болезни, обусловленные гуморальными аутоантителами



- **Аутоиммунная гемолитическая анемия** (антитела к эритроцитам)
- **Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура** (антитела к тромбоцитам)
- **Болезнь Грейвса, или аутоиммунный гипертиреозидизм** (антитела к тиреотропному гормону)
- **Миастения гравис** (антитела к рецептору ацетилхолина на поверхности мышечных волокон)
- **Синдром Гудпасчура** (прогрессирующий гломерулонефрит и легочные кровоизлияния, при которых антитела образуются к базальной мембране почечных клубочков и альвеол)
- **Пернициозная анемия** (антитела к париетальным клеткам желудка, в результате чего образуется дефицит витамина B₁₂)
- **Болезнь Аддисона** (антитела к антигенам надпочечников)
- **Бесплодие у женщин и мужчин** (антитела к антигенам клеток аичников и к сперматозоидам)

Аутоиммунная гемолитическая анемия



Тромбоцитопеническая пурпура



Синдром Гудпасчера



Для синдрома Гудпасчера характерно четанье легочной патологии и патологии почек, т.е. кровохарканья (нередко легочного кровотечения), одышки и симптоматики гломерулонефрита. Вскоре развиваются дыхательная и почечная недостаточности, железодефицитная анемия.

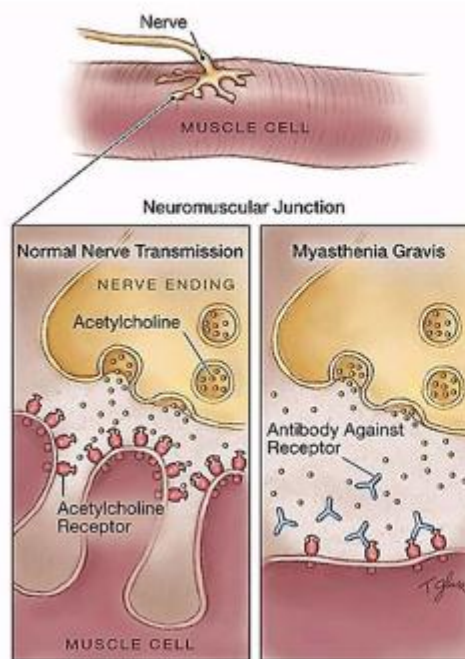
Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса-Базедова)

Болезнь Грейвса - системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, как правило, в сочетании с диффузным увеличением щитовидной железы и экстраклеточными нарушениями (эндокринная офтальмопатия).

Эндокринная офтальмопатия — проявляется расширением глазной щели, больные редко мигают,

прептибиальная микседема проявляется гиперемией кожи передней поверхности голени, в данной области формируются отек и уплотнение тканей.

- В большинстве случаев к данной симптоматике присоединяется зуд в области передней поверхности голени.
- Характерным для акропатии является утолщение фаланг пальцев рук вследствие отека плотных тканей фаланг и периостальных образований костной ткани.
- При рентгенологическом исследовании периостальные образования костной ткани (фаланги пальцев, кости запястья) имеют сходство с пузырями мыльной пены.



Миастения гравис



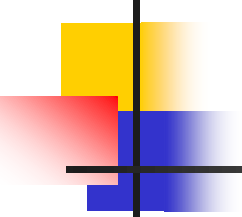
Аутоиммунные болезни, обусловленные комплексами аутоантиген-аутоантитело

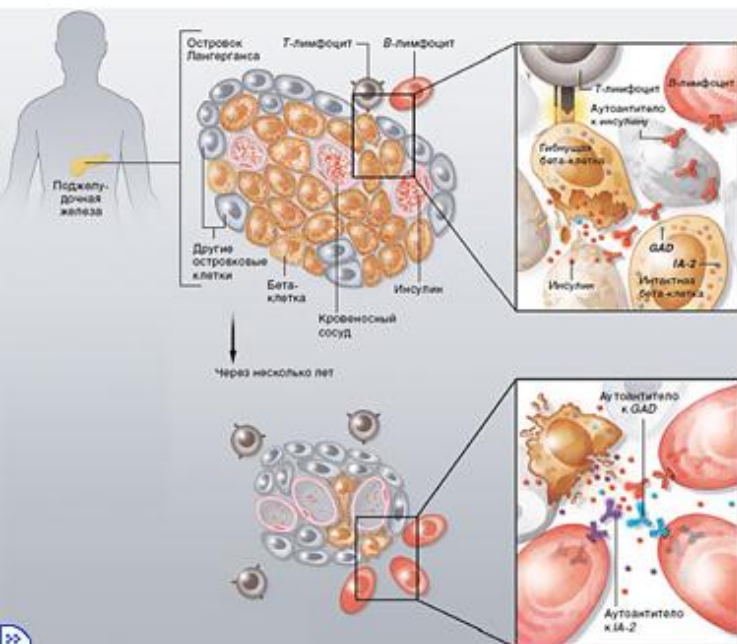
- **Системная красная волчанка (СКВ)** - образуются антитела к растворимым компонентам клеток и тканей, в первую очередь, к двухцепочечной ДНК, а образующиеся комплексы откладываются во многих органах, чаще всего в почках, сосудах, суставах.



Системная красная волчанка -
начало и итог заболевания

Аутоиммунные болезни, обусловленные Т-клетками (1)

- 
- **Инсулинзависимый сахарный диабет (I типа)** – прогрессирующее разрушение Т-клетками β -клеток, продуцирующих инсулин.
 - **Рассеянный склероз** – Т-клетки разрушают основной протеин миелина аксонов.
 - **Ревматоидный артрит** – Т-лимфоциты в синовиальных полостях не погибают апоптозом, а продолжают продуцировать провоспалительные цитокины, что вызывает иммунное воспаление суставов.
 - **Болезнь Крона** – гранулематозный колит, при котором наблюдается дефект апоптоза Т-клеток собственной пластинки слизистой оболочки толстого кишечника.



Сахарный диабет 1 типа

Ревматоидный артрит



▲ Figure 18.9 The crippling distortion of joints characteristic of rheumatoid arthritis.

Рассеянный склероз

Дегенеративное заболевание, поражающее центральную нервную систему

- Иммунная система атакует нервные клетки
- На месте повреждения образуется рубцовая ткань, затрудняющая прохождение нервного сигнала

Нейрон

Здоровый миелин

Нервные волокна, которые передают нервные импульсы

Разрушенная или поврежденная миелиновая оболочка

Нервные сигналы замедляются или блокируются

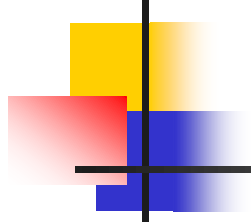


Болезнь Крона

Воспалительные заболевания кишечника



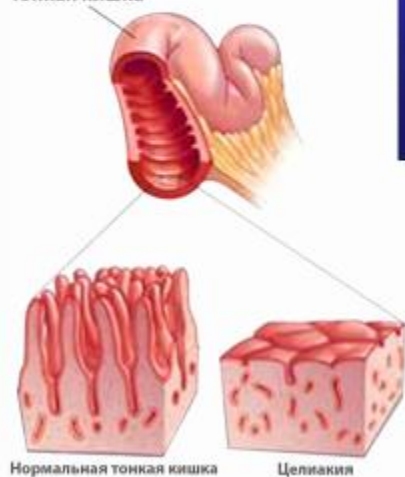
Аутоиммунные болезни, обусловленные Т-клетками (2)



- **Целиакия – глютенная болезнь**, при которой нарушается толерантность к пищевым белкам, в частности нарушается Т-клеточный ответ на белок глиадин, входящий в состав клейковины.
- **Тиреоидит Хашимото** – взаимодействие Т-клеток с клетками фолликулов щитовидной железы.
- **Синдром Шегрена** – лимфоидная инфильтрация слюнных желез и конъюнктивы глаза.
- **Атеросклероз** – эпитопы, образующиеся при окислении липопротеидов низкой плотности, а также белки теплового шока служат аутоантигенами для Т-лимфоцитов и моноцитов, которые формируют липидные прослойки в эндотелиальных клетках
- **Псориаз** – Т-лимфоциты продуцируют цитокины Тх1, вызывающие гиперпролиферацию кератиноцитов.

Целиакия

Тонкая кишка



Синдром Шегрена (вторичный «сухой» синдром)

Синдром Шегрена — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез, главным образом слюнных и слезных.



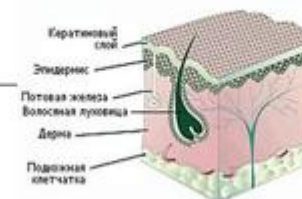
Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото)



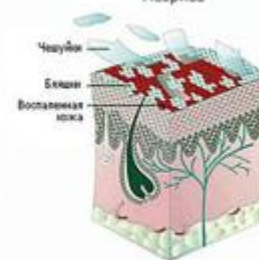
- Клинически болезнь проявляется в виде диффузного увеличения щитовидной железы со снижением ее функции.
- У девочки увеличение щитовидной железы III степени.

Псориаз

Здоровая кожа



Псориаз



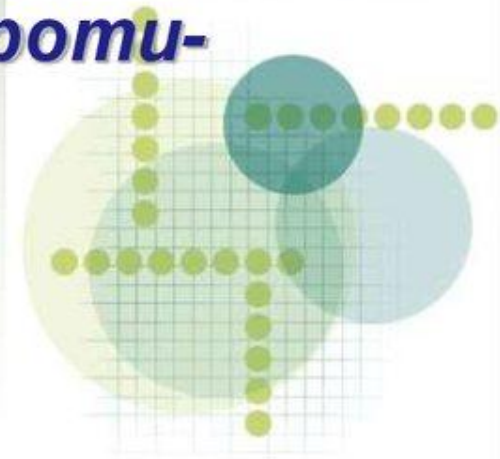
Иммунодиагностика - это совокупность иммунологических методов, позволяющих выявить то или иное заболевание или определить возбудителя в исследуемом материале. Все методы иммунодиагностики делятся на 2 группы:

1. Общие неспецифические методы, характеризующие состояние различных звеньев системы иммунитета: лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, комплемента. Обычно применяют для выявления дефекта в СИ, т. е. при иммунодефицитах.
2. Специфические методы, позволяющие выявить антитела, иммунные Т-лимфоциты, антигены в организме человека или антигены возбудителя во внешней среде. Эти методы используют для диагностики инфекций, аллергии, аутоиммунных заболеваний.

Все методы используют для оценки иммунного статуса человека, т. е. для характеристики состояния иммунной системы.

Иммунный статус

это количественная и качественная характеристика состояния функциональной активности органов иммунной системы и некоторых неспецифических механизмов противоинфекционной защиты



□ этап лабораторно - иммунологических исследований

ЦЕЛЬ - качественная и количественная оценка функциональной активности ИС

❖ тесты I уровня (ориентировочные)

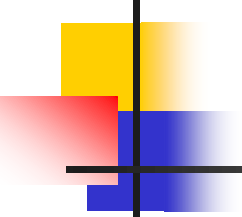
❖ тесты II уровня (аналитические)



Тесты I и II уровня

Тесты 1-го уровня	Тесты 2-го уровня
1. Определение количества, морфологии Т- и В-лимфоцитов в периферической крови (абс. и %)	1. Гистохимический анализ лимфоидных органов
2. Кластерный анализ или ЕАС-розеткообразование	2. Анализ поверхностных маркеров мононуклеарных клеток с использованием моноклональных антител
3. Определение сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, A, D, E	3. Бласттрансформация В- и Т-лимфоцитов
4. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов	4. Определение цитотоксичности
5. Кожные аллергические тесты	5. Определение активности ферментов, ассоциированных с иммунной недостаточностью
6. Рентгенография и рентгеноскопия лимфоидных органов, а также других внутренних органов (прежде всего легких) в зависимости от клинических показаний	6. Определение синтеза и секреции цитокинов
	7. Определение гормонов тимуса
	8. Анализ респираторного взрыва фагоцитов
	9. Определение компонентов комплемента
	10. Анализ смешанных клеточных культур

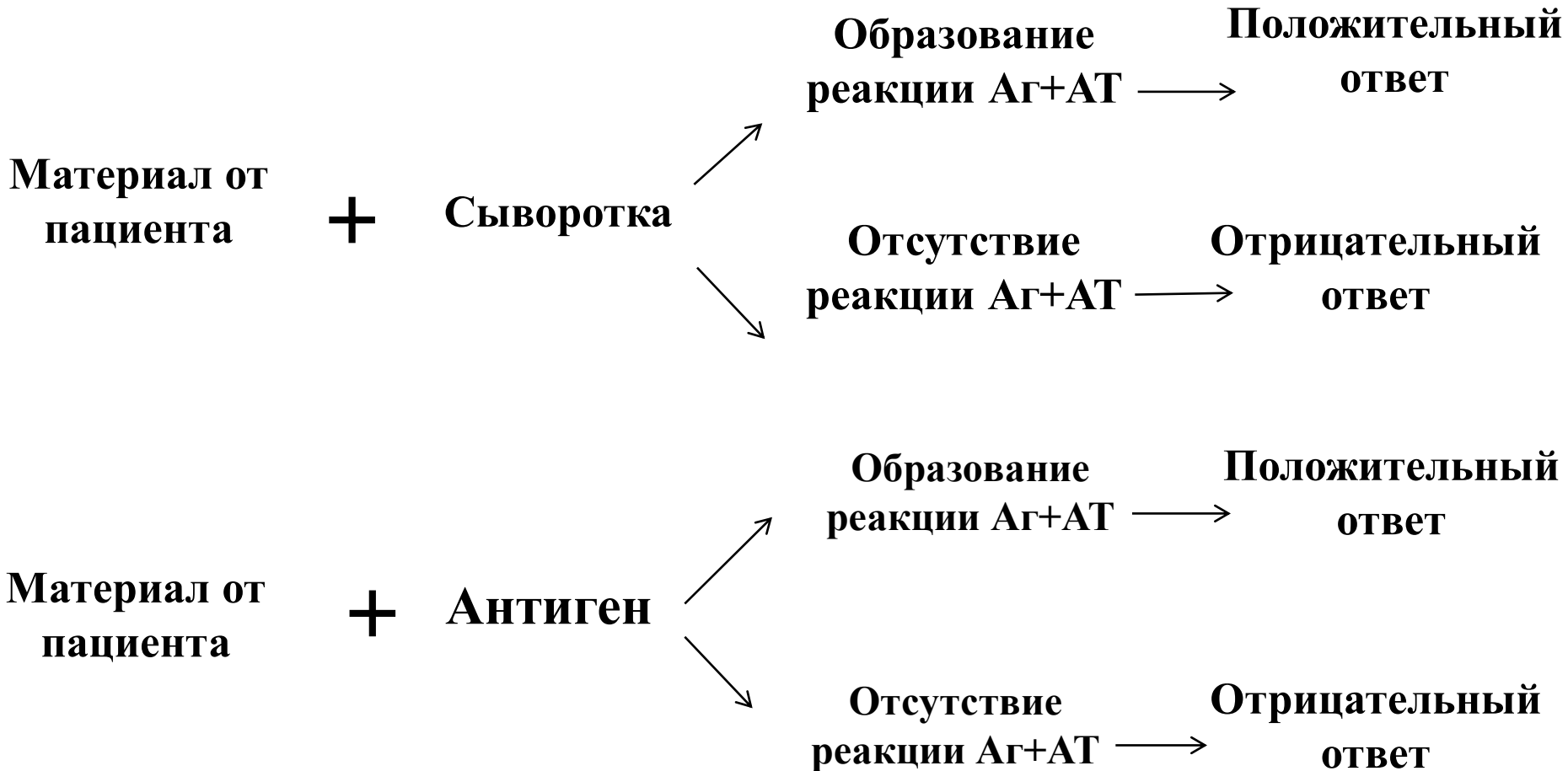
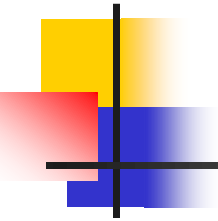
Основным принципом оценки результатов комплексного исследования иммунного статуса у больного является количественное и функциональное определение всех его звеньев – гуморального, клеточного и неспецифической резистентности – и их сравнение с нормальными величинами. Используя методы клинической иммунологии, необходимо выявить у больного уровень нарушений, а затем осуществлять контроль за восстановлением иммунного статуса организма в процессе лечения.



Иммунодиагностические реакции

- **Иммунная реакция** - реакция между антигеном и антителом, протекающая **in vivo**.
- **Серологическая реакция** - реакция между антигеном и антителом, протекающая **in vitro**.
- Определение антител в сыворотке крови больного - **серологическая реакция**.
- Идентификация выделенного от больного микроба по антигенным свойствам – **серологическая идентификация**.

Принципы определения антигена или антитела



Виды серологических реакций



- **Реакция агглютинации**, реакция непрямой гемагглютинации, реакция торможения геиагглютинации, реакция Кумбса.
- **Реакция преципитации**, реакция двойной иммунодиффузии, реакция радиальной иммунодиффузии, иммуноэлектрофорез.
- **Реакция связывания комплемента**, реакция лизиса, реакция радиального гемолиза.
- **Реакция нейтрализации** токсинов и вирусов.
- **Реакции с использованием меченых антигенов и антител** - реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, радиоиммунологический метод. иммуноблоттинг

РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ

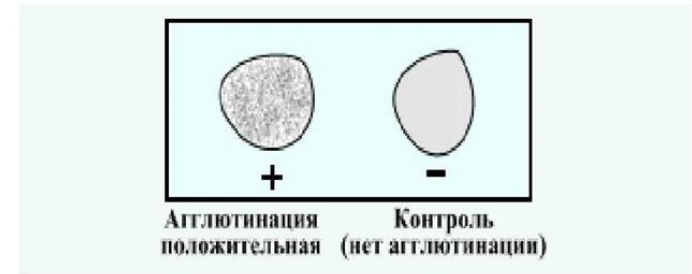
- ❑ Реакция агглютинации (agglutinacio — склеивание) внешне проявляется в склеивании и выпадении в осадок корпускулярных антигенов: бактерий, эритроцитов, а также частиц с адсорбированными на них антигенами под влиянием антител в среде с электролитом.
- ❑ Реакция протекает в две фазы.
- ❑ В первой фазе происходит специфическая адсорбция антител на поверхности клетки или частицы, несущей соответствующие антигены,
- ❑ Во второй — образование агрегата (агглютината) и выпадение его в осадок, причем этот процесс происходит только в присутствии электролита (раствор хлорида натрия).

РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ-ТИПЫ

- ❑ Все реакции агглютинации подразделяются на два типа:
- ❑ ориентировочные (ОРА), которые выполняются на стекле,
- ❑ развернутые (РРА) – выполняются в пробирках с титрованием сыворотки.

Ориентировочная РА (на предметном стекле).

К капле агглютинирующей сыворотки (разведение 1:20) добавляют взвесь бактерии, выделенных от больного животного. Образуется хлопьевидный осадок.



Развернутая реакция агглютинации.

Определение у больного антител.

Разведения сыворотки крови больного

+

Диагностикум (взвесь убитых микробов)

инкубация при 37 °С

Отмечают наибольшее разведение сыворотки (титр сыворотки), при котором произошла агглютинация (осадок).

Характер и скорость агглютинации зависят от вида антигена и антител:

О-диагностикум

(бактерии, убитые нагреванием, => О-антиген)

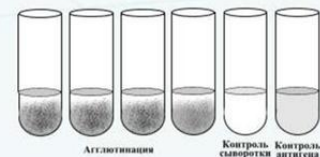
- мелкозернистая агглютинация.

Н-диагностикум

(бактерии, убитые формалином, => Н-антиген)

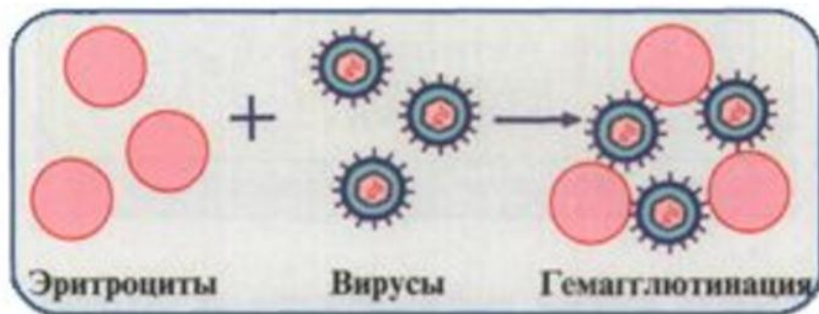
- крупнохлопчатая агглютинация,

протекает быстрее.



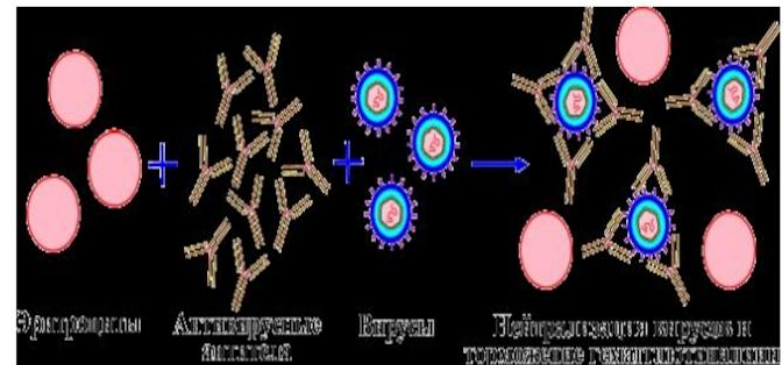
Реакция гемагглютинации (прямой)

- склеивание эритроцитов гемагглютиниными вирусами:



РЕАКЦИЯ ТОРМОЖЕНИЯ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ (РТГА)

Реакция торможения гемагглютинации основана на блокаде, подавлении антигенов (гемагглютининов) вирусов антителами иммунной сыворотки, в результате чего вирусы теряют свойство агглютинировать эритроциты. РТГА применяют для диагностики многих вирусных болезней, возбудители которых (вирусы гриппа, кори, краснухи, клещевого энцефалита и др.) могут агглютинировать эритроциты различных животных.



РГА-с ее помощью м. выявить только наличие вируса!!

Гемагглютинация –

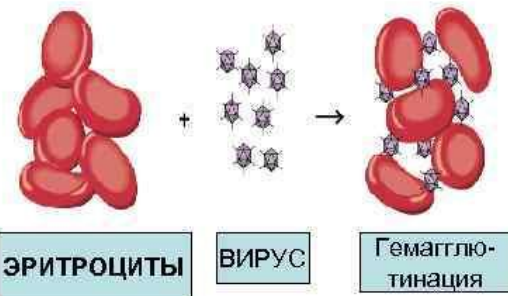
не иммунологическая реакция, т.к. нет системы АГ-АТ.

НО ЕСЛИ:

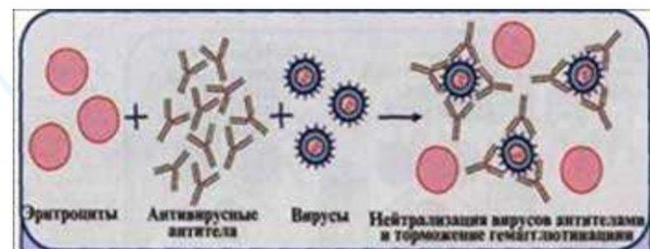
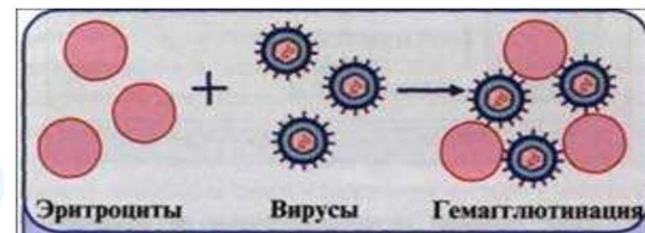
- к В.+спец.иммунную сыв-ку
- затем добавить Эр.

В. теряет способность агглютинировать Эр.

РЕАКЦИЯ ТОРМОЖЕНИЯ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ (РТГА)



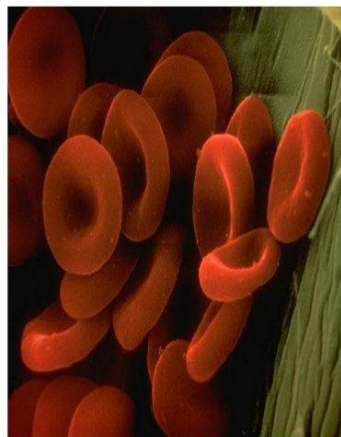
Реакция торможения гемагглютинации (РТГА).



Реакции непрямой агглютинации

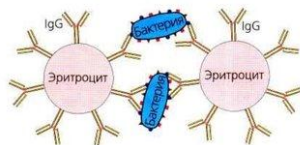
- Метод обнаружения **антигенов** и **антител**, который основан на способности корпускулярных носителей (**эритроцитов, шариков латекса, клеток стафилококков**) адсорбировать на своей поверхности растворимые антигены.
- В зависимости от типа корпускулярного носителя различают:

- [РНГА](#)
- [Латекс-агглютинация](#)
- [РКоА](#)

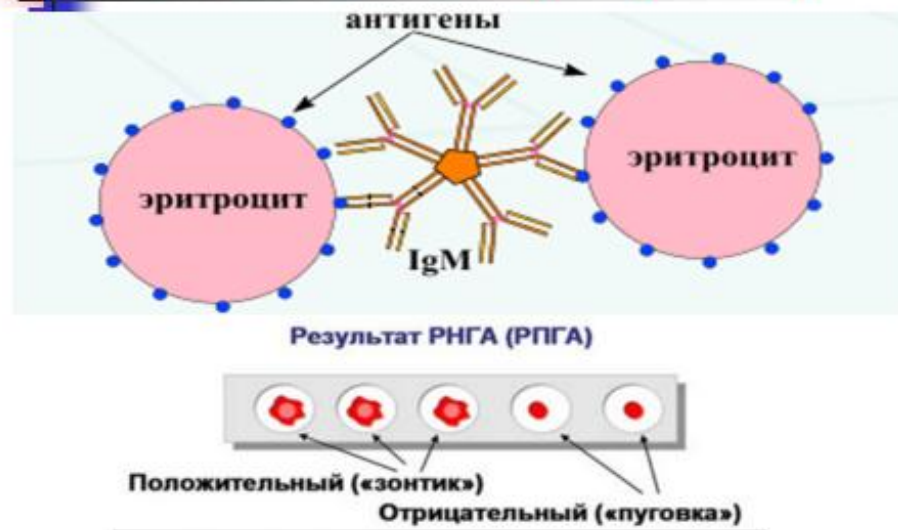


реакция непрямой гемагглютинации

- Сущность реакции состоит в том, что молекулы антигена адсорбируются на поверхности эритроцитов.
- Такие "нагруженные" антигенами эритроциты приобретают способность агглютинироваться иммунной сывороткой, специфичной для данного антигена.
- Эритроциты склеиваются и выпадают в осадок, образуя на дне пробирки гемагглютинат - **выпадение на дно в виде фестончатого осадка («зонтика»)**.
- При отрицательной реакции эритроциты оседают в виде «пуговки».

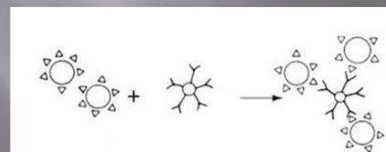


Реакция непрямой гемагглютинации (РНГА)

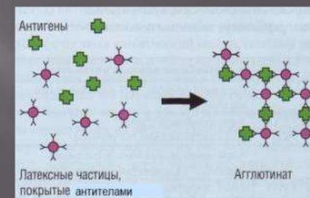


Латекс-агглютинация

Вариант РНГА, в которой частицы **латекса** с адсорбированными на них молекулами антигенов или антител агглютинируются соответствующими антигенами или антителами. Применяют качественный и количественный методы. Ставят по типу **агглютинации на стекле**.



Латексные
частицы,
покрытые
антигенами

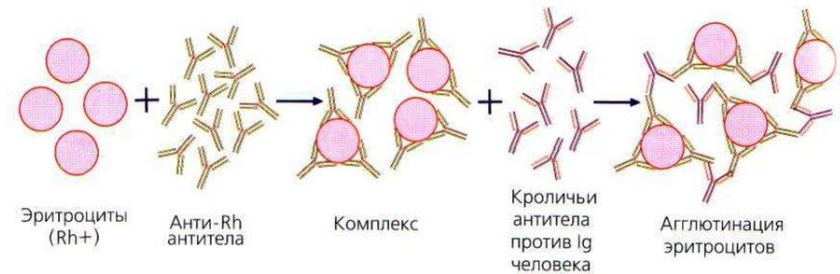


Полные и неполные антитела

- **Полные АТ** – способны образовывать в РА или РП хорошо различимую глазом макромолекулярную структуру гигантского иммунного комплекса. Полимерные молекулы IgM, некоторые IgA и IgG.
- **Неполные антитела** лишены такой способности несмотря на то, что они специфически связываются с АГ (непреципитирующие или блокирующие АТ).
- Причины: **экранирование** или **дефект** второго антигенсвязывающего центра, недостаточное число или экранирование антигенных детерминант на молекуле АГ.
- Выявление – **реакция Кумбса** (использование «вторых», антииммуноглобулиновых АТ).

Реакция Кумбса

- **Реакция Кумбса** - непрямая реакция агглютинации для определения антирезусных (неполных) антител. У некоторых больных обнаруживают антирезусные антитела, которые являются неполными, одновалентными. Они специфически взаимодействуют с резус-положительными эритроцитами (Rh +), но не вызывают их агглютинации. Для этого в систему «антирезусные антитела + резус-положительные эритроциты» добавляют антиглобулиновую сыворотку (антитела против иммуноглобулинов человека), что вызывает агглютинацию эритроцитов.



Проба Кумбса

- Антиглобулиновый тест, предназначенный для выявления неполных антиэритроцитарных антител
- Предложен Кумбсом, Морантом, Рейс в 1945 г.
- Суть данного метода: антиглобулиновая сыворотка, содержащая антитела к иммуноглобулинам человека, при реакции с эритроцитами, сенсibilизированными неполными антителами, приводит к их агглютинации.
- В зависимости от того, фиксированы ли антитела на поверхности эритроцитов или находятся в свободном состоянии в плазме крови, применяется прямая или непрямая проба Кумбса.

ПРОБА КУМБСА

Кумбса — антиглобулиновый тест для определения неполных антиэритроцитарных антител. Тест Кумбса используется для выявления антител к резус-фактору у беременных женщин и определения гемолитической анемии у новорождённых детей с резус-несовместимостью, влекущей разрушение эритроцитов.

Прямая реакция Кумбса

Антитела, находящиеся на поверхности эритроцитов, могут быть как в статичном, так и в свободном состоянии в плазме крови. В зависимости от состояния антител проводится прямая или непрямая реакция Кумбса. Если есть основания для предположения, что антитела зафиксированы на поверхности эритроцитов, проводится прямой тест Кумбса. В этом случае тест проходит в один этап — добавляется антиглобулиновая сыворотка. Если на поверхности эритроцитов присутствуют неполные антитела, происходит агглютинация эритроцитов.

Непрямая реакция Кумбса

Непрямая реакция Кумбса протекает в 2 этапа. Сначала необходимо искусственно осуществить сенсibilизацию эритроцитов. Для этого эритроциты и исследуемую сыворотку крови инкубируют, что вызывает фиксацию антител на поверхности эритроцитов. После чего проводится второй этап теста Кумбса — добавление антиглобулиновой сыворотки.

Реакция преципитации

- **Реакция преципитации** - РП (от лат praecipilo осаждать) - это формирование и осаждение комплекса растворимого молекулярного антигена с антителами в виде помутнения, называемого *преципитатом*.

Компоненты реакции:

1. Антиген – мелкодисперсный, растворимый
 2. Антитело – IgG (валентность 2)
 3. Физраствор
- Преципитат образуется при смешивании антигенов и антител в эквивалентных количествах, избыток одного из них снижает уровень образования иммунного комплекса.
 - Реакцию преципитации ставят в пробирках (**реакция кольцепреципитации**), в гелях, питательных средах и др.
 - Широкое распространение получили разновидности реакции преципитации в полужидком геле агара или агарозы **двойная иммунодиффузия по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез** и др.

Реакция кольцепреципитации.

Ставится в узких преципитационных пробирках: на иммунную сыворотку *осторожно* наслаивают растворимый антиген. При оптимальном соотношении антигена и антител на границе этих двух растворов образуется непрозрачное кольцо *преципитата*.



Реакции преципитации (РП) в геле

Широкое распространение получили модификация реакции преципитации (РП) в геле; методически они отличаются от РП тем, что преципитирующая сыворотка уплотняется добавлением геля (агар, агароза, карбоксиметилцеллюлоза и др.). Существует несколько видов:

простая одномерная
иммунодиффузия (по Удену)

двойная (встречная) одномерная
иммунодиффузия

радиальная иммунодиффузия (по
Манчини)

двойная (встречная) радиальная
иммунодиффузия (по Оухтерлони)

MyShared

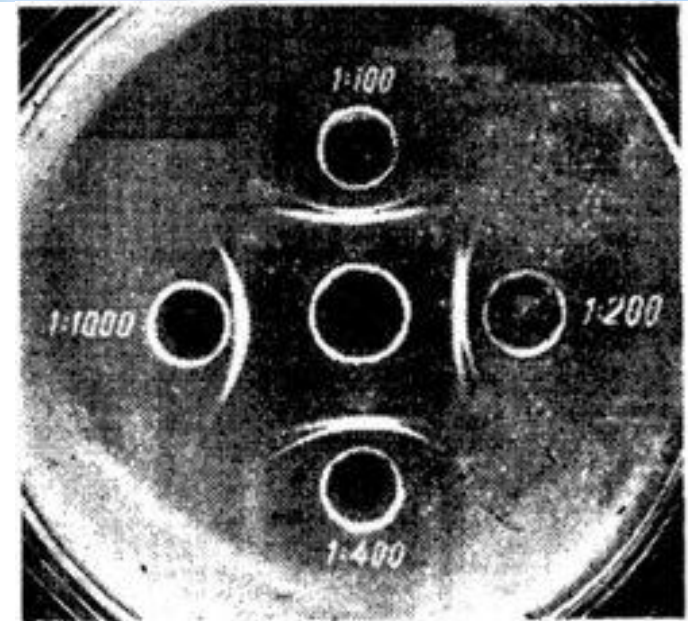


Рис. 55. Реакция преципитации в геле. В центральной лунке — иммунная сыворотка, в крайних — разведения антигена.

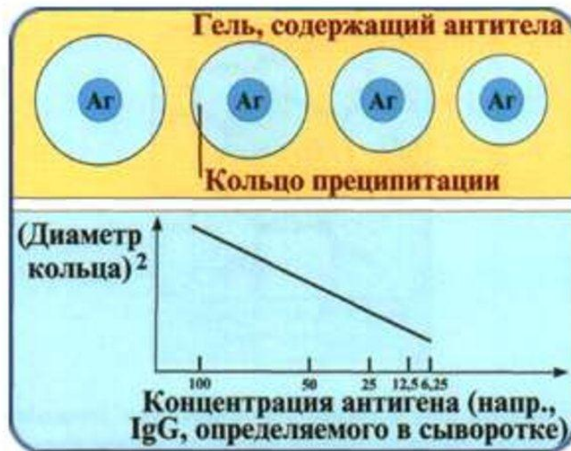
Реакция нейтрализации токсина *in vitro* Реакция преципитации в геле

- Штаммы возбудителя дифтерии — *C. diphtheriae* могут быть токсигенными (продуцирующими экзотоксин) и нетоксигенными.
- Образование экзотоксина зависит от наличия в бактериях профага, несущего *tox*-ген, кодирующий образование экзотоксина.
- При заболевании все изоляты тестируются на токсигенность — продукцию дифтерийного экзотоксина с помощью реакции преципитации в агаре
- Главное преимущество — отсутствие необходимости выделения чистой культуры



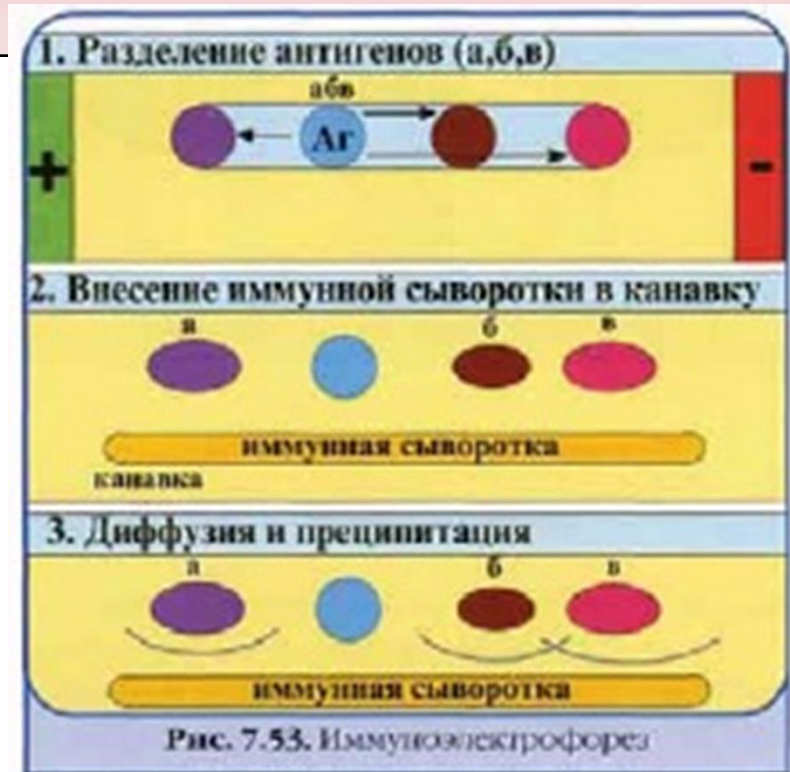
Реакция радиальной иммунодиффузии (по Манчини).

В геле, содержащем антитела, вырезают лунки и заполняют их раствором антигена. Молекулы антигена радиально диффундируют из лунки и, встретившись с антителами,



ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ

- Метод объединяет реакцию преципитации в геле с электрофорезом.
- Для этого слой агара наносят на предметное стекло, на его разных краях вырезают две лунки, а в центре — разделяющую канавку.
- В лунки вносят смесь антигенов и проводят электрофорез в течение 1-2 часов.
- Различные антигены с разной скоростью перемещаются между катодом и анодом.
- Затем в канавку вносят преципитирующую сыворотку и через 5-7 суток в геле образуются зоны преципитации.
- Для лучшей визуализации агар окрашивают красителями (например, амидо черным).



Реакция лизиса (иммунный цитолиз) - РЛ.

- Иммунный лизис - это растворение клеток под воздействием антител при обязательном участии комплемента

1) Реакция **бактериолиза** при диагностике холеры. Результат наблюдают в пробирке или организме животного – феномен Исаева.

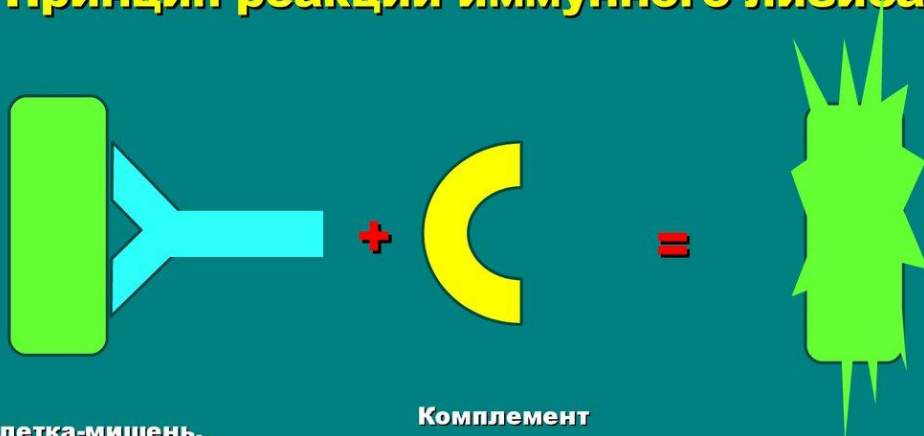
2) Реакция **гемолиза** при воздействии на эритроциты специальной, иммунной по отношению к ним сыворотки, в присутствии комплемента наблюдается их растворение – гемолиз («лаковая» кровь).

Р-ция лизиса (иммунный цитолиз) - РЛ.

Растворение комплекса клеточного АГ и АТ под действием комплемента.

- 1) Реакция бактериолиза при диагностике холеры. Рез-тат наблюдают в пробирке или орг-ме жив-ного – феномен Исаева.
- 2) Реакция гемолиза при воздействии на эритроциты специальной, иммунной по отношению к ним сыворотки, в присутствии комплемента наблюдается их растворение – гемолиз («лаковая» кровь).

Принцип реакций иммунного лизиса.



Клетка-мишень,
сенсibilизированная
антителами-лизинами

Комплемент

Лизис
клетки-
мишени

В РЕАКЦИИ ГЕМОЛИЗА

- ❑ антигеном служат эритроциты, антителом – антигемолитические антитела.
- ❑ При образовании комплекса антиген-антитело начинается активация комплемента, в результате чего мутная взвесь эритроцитов превращается в ярко-красную прозрачную жидкость – «лаковую» кровь вследствие выхода гемоглобина.
- ❑ При постановке диагностической реакции связывания комплемента (РСК) реакция гемолиза используется как индикаторная: для тестирования присутствия или отсутствия (связывания) свободного комплемента.

Реакция связывания комплемента (РСК)

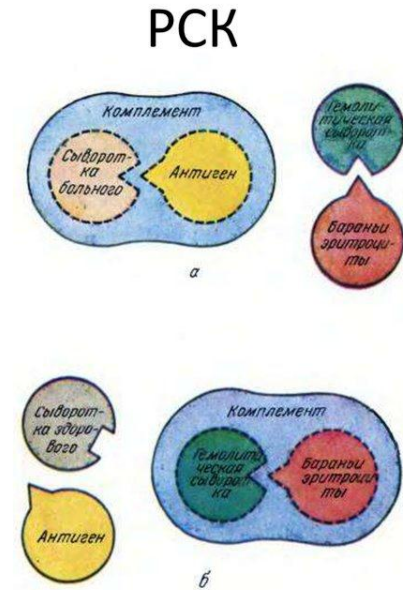
- РСК - сложная серологическая реакция. В ней участвуют комплемент и две системы антиген - антитело.
- **Первая система** – *специфическая*: **антиген, антитело (испытываемая сыворотка) и комплемент** (сыворотка морских свинок)
- **Вторая система** – неспецифическая индикаторная – *гемолитическая* (эритроциты барана с гемолитической сывороткой, лишенной собственной активности комплемента).

Схема реакции связывания комплемента.

а — реакция положительная; б — реакция отрицательная.

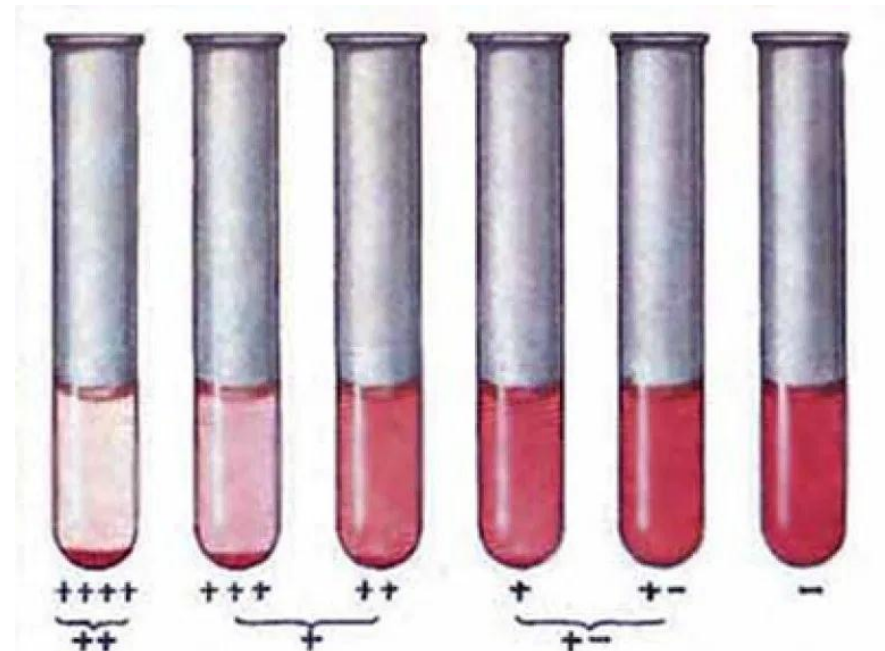
Результат реакции обозначается или словами «положительная», «отрицательная» реакция, или знаком плюс (+) или минус (-). Но так как степень задержки гемолиза может колебаться в пределах от полной задержки до очень слабой, обозначения могут быть следующие:

(++++)—полная задержка гемолиза; жидкость не окрашена, значительный осадок эритроцитов;
 (+++) —ясная задержка гемолиза; жидкость окрашена, осадок эритроцитов;
 (++)—частичная задержка гемолиза; жидкость окрашена интенсивно; компактный осадок эритроцитов;
 (+)—очень слабая задержка гемолиза; жидкость окрашена интенсивно, осадок небольшой;
 (±) —следы задержки гемолиза, при взбалтывании замечен незначительный осадок;
 (—)—полный гемолиз (отрицательная реакция).



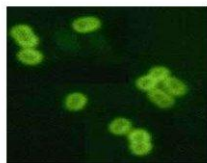
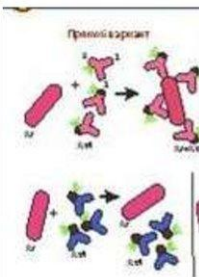
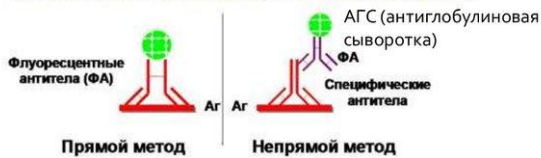
РЕАКЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА (РСК).

- ❑ При образовании комплекса антиген - антитело к нему всегда присоединяется комплемент.
- ❑ Если антиген и антитело не отвечают друг другу, то комплемент не связывается, остается свободным в системе.
- ❑ При добавлении комплекса эритроциты барана - гемолитины свободный комплемент, связываясь с ним, вызывает гемолиз эритроцитов.
- ❑ Этот принцип и положено в основу РСК.
- ❑ При соответствии антигена антителу с ним связывается комплемент. Чтобы убедиться в этом, добавляют эритроциты барана и гемолитическую сыворотку.
- ❑ При отсутствии гемолиза заключают, что реакция положительная, при наличии гемолиза - реакция негативная.



Реакция иммунофлюоресценции (метод Кунса)

Схема Реакции иммунофлюоресценции (РИФ) (Кунса)



Пневмококки

- Различают две разновидности метода: прямой, непрямой.

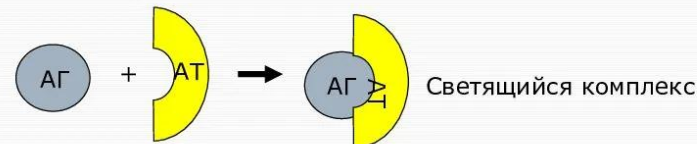
- Прямой метод РИФ** основан на том, что антигены тканей или микробы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, меченными флюорохромами, способны светиться в УФ-лучах люминесцентного микроскопа.

- Бактерии в мазке, обработанные такой люминесцирующей сывороткой, светятся по периферии клетки в виде каймы зеленого цвета.



Иммунофлюоресцентный анализ или реакция иммунофлюорисценции(РИФ):

- Прямой (метод Кунса)**- флюорисцирующие АТ+исследуемый АГ

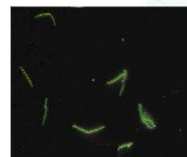
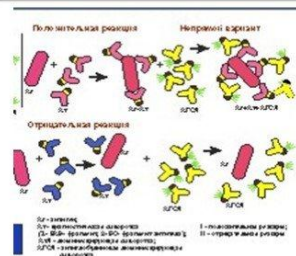
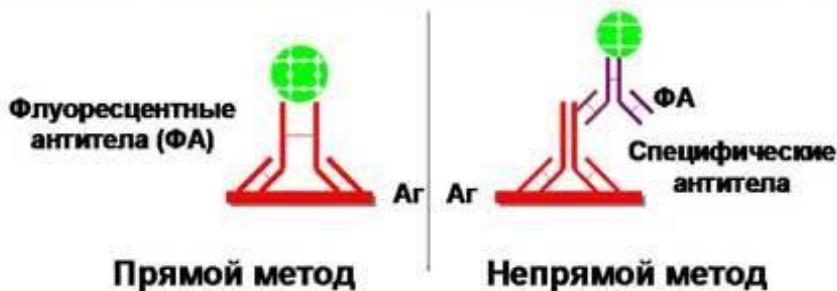


- Непрямой** – универсальная флюорисцирующая сыворотка + специфические АТ+исследуемый АГ



Реакция иммунофлюоресценции (метод Кунса)

Схема Реакции иммунофлюоресценции (РИФ) (Кунса)

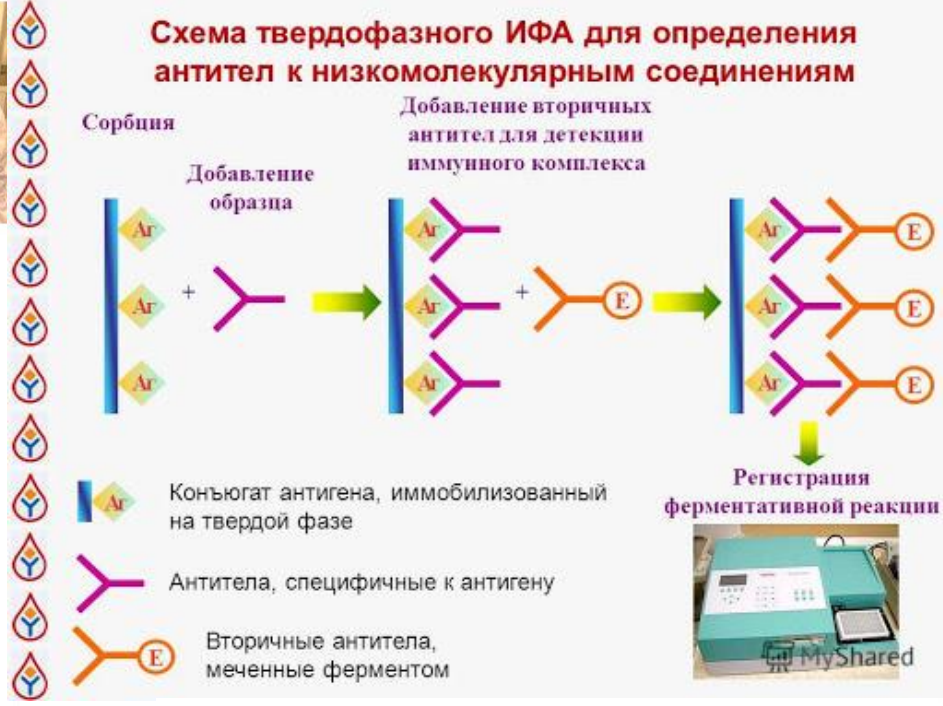
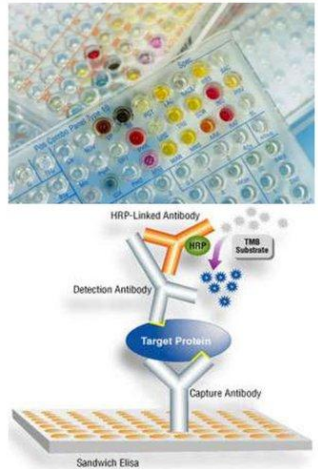


Treponema pallidum

- Непрямой метод РИФ** заключается в выявлении комплекса антиген - антитело с помощью антиглобулиновой (против антитела) сыворотки, меченной флюорохромом.
- Для этого мазки из взвеси микробов обрабатывают специфическими антителами антимикробной кроличьей диагностической сыворотки.
- Затем антитела, не связавшиеся антигенами микробов, отмывают, а оставшиеся на микробах антитела выявляют, обрабатывая мазок антиглобулиновой (антикроличьей) сывороткой, меченной флюорохромами.
- В результате образуется комплекс микроб + антимикробные кроличьи антитела + антикроличьи антитела, меченные флюорохромом.
- Этот комплекс наблюдают в люминесцентном микроскопе, как и при прямом методе..

Иммуноферментный анализ (сокращённо ИФА, англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция **антиген-антитело**. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала.



Иммуноферментный анализ (ИФА)



ИММУННЫЙ БЛОТИНГ

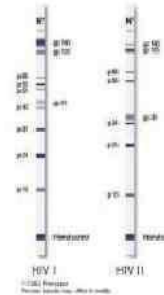
- **Иммуный блоттинг** (иммуноблот, Western Blot, вестерн-блот) - сочетает в себе иммуноферментный анализ (ИФА) с предварительным электрофоретическим переносом на нитроцеллюлозную полосу (стрип) антигенов вируса.

ПОДГОТОВКА СТРИПА

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЫ

ТРАКТОВКА РЕЗУЛЬТАТА

Иммуный блот – подтверждение диагноза



Принцип – раздельное определение антител к различным белкам возбудителя. Наиболее специфический метод иммунологической диагностики, используется для подтверждения диагноза при многих инфекционных заболеваниях (ВИЧ, ВГС, ВПГ, ЦМВИ, ЭБВИ и т.п.)

Недостатки: дорого, трудоемко, трудно автоматизируемо (особенно учет результатов)

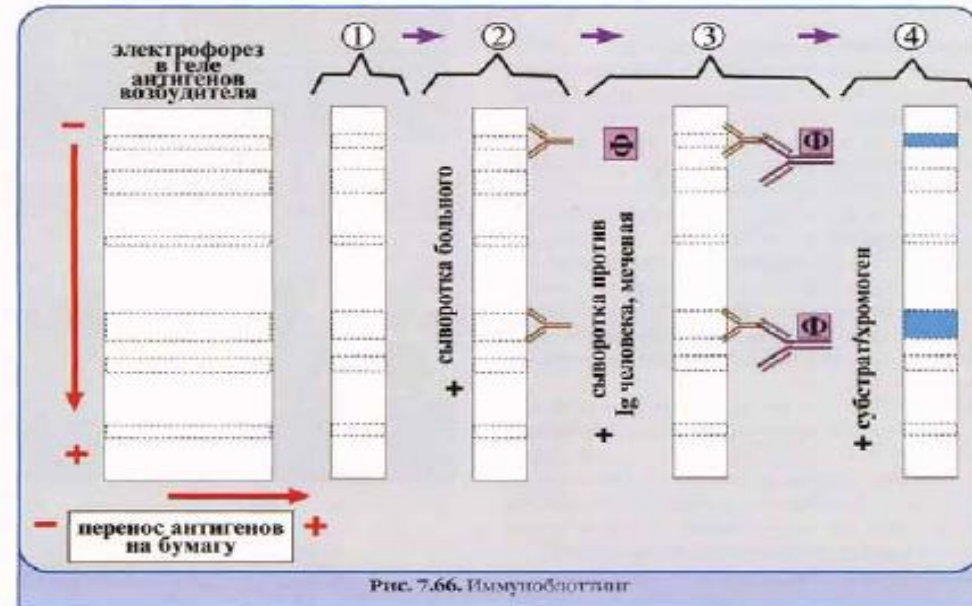
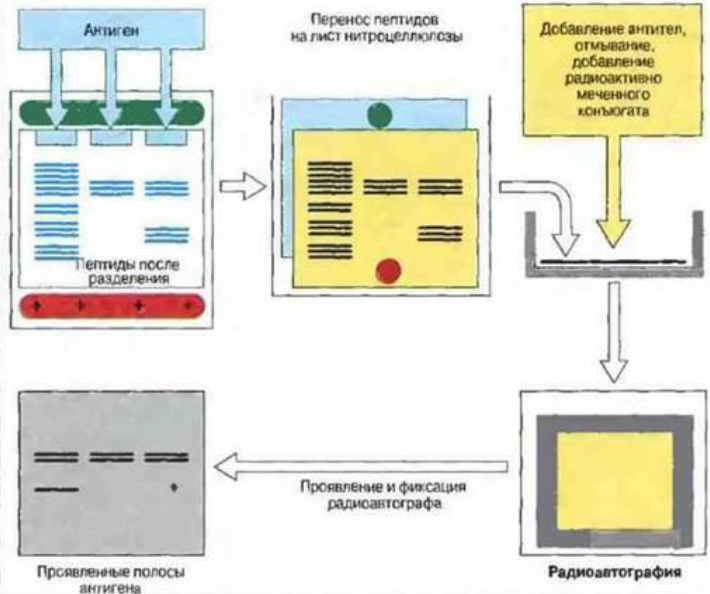


Иммуноблоттинг

Разделение в геле

Камера для блоттинга

Иммуноокрашивание блота



Радиоиммунологический анализ (РИА)

- РИА – количественное определение антител или антигенов, меченных радионуклидом, с применением аналогичных антител или антигенов: например, искомого антигена с применением иммунной сыворотки и аналогичного антигена, меченного радионуклидом.

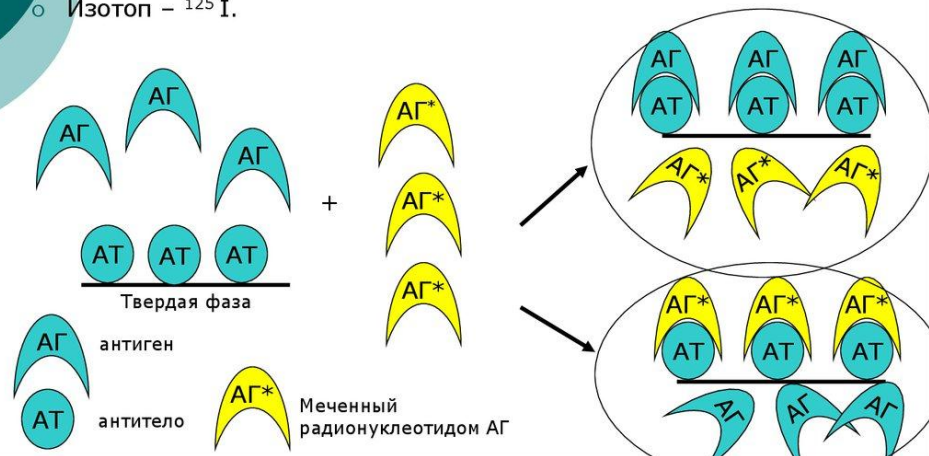
Радиоиммунный анализ (РИА)

Высокочувствительный метод используется и для определения антигенов и антител. Существует несколько модификаций метода. Основные недостатки метода — необходимость дорогостоящего оборудования и реактивов, а также условий для работы с радиоактивными изотопами.

Радиоиммунный анализ (РИА) твердофазный

Высоко чувствительный метод. Применяют для количественного определения различных веществ : гормонов, белков сыворотки крови, лекарственных препаратов, микробных антигенов.

- Изотоп – ^{125}I .



Конкурентный радиоиммунный анализ



Высокий титр антител - низкая радиоактивность

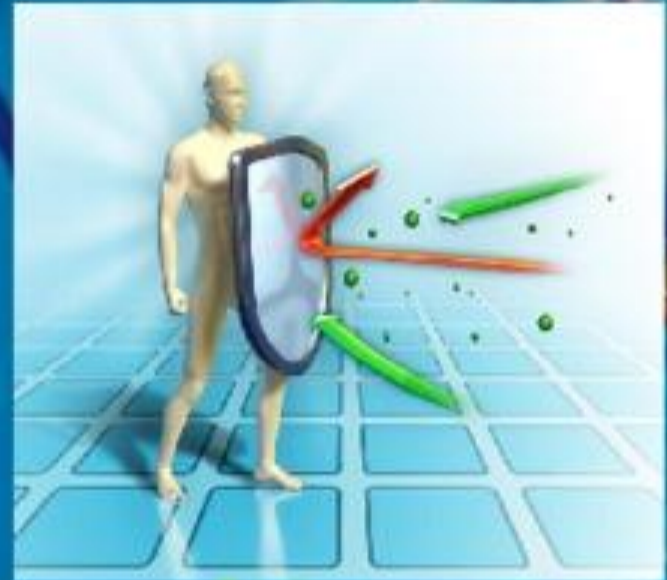
Низкий титр антител - высокая радиоактивность



Принцип: антитела пациента конкурируют с мечеными антителами за связывание с антигеном на твердой фазе

Иммунопрофилактика, Иммунотерапия

- науки,
разрабатывающие
средства и методы
специфической
профилактики и
лечения
инфекционных и
неинфекционных
болезней с
иммунными
нарушениями



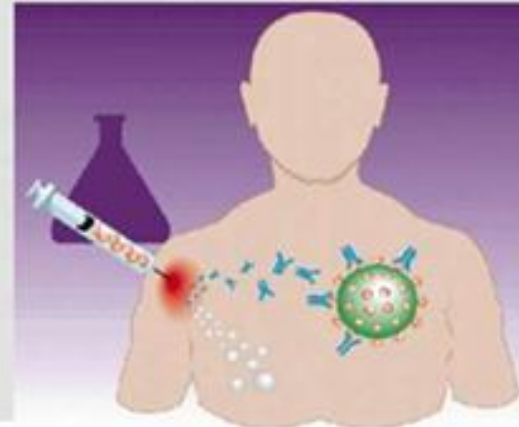
- **Иммунопрофилактика** направлена на создание *активного или пассивного иммунитета* к возбудителю инфекционной болезни, или его антигену, а также патогену с целью предупреждения возможного заболевания путем формирования невосприимчивости к ним организма.

ГРУППЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (по А.А. Воробьеву)

- 1 группа** – ИБП из живых или убитых микроорганизмов или микробных продуктов для специфической профилактики и лечения: вакцины, бактериофаги, пробиотики;
- 2 группа** – ИБП на основе антител: сыворотки, иммуноглобулины, иммунотоксины, антитела-ферменты, рецепторные антитела, мини-антитела;
- 3 группа** – иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, иммунодефицитов: экзо- и эндогенные иммуномодуляторы;
- 4 группа** – адаптогены – сложные химические вещества растительного происхождения, обладающих широким спектром биологической активности, действующие на иммунную систему;
- 5 группа** – диагностические препараты и системы для специфической диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний.

ВАКЦИНЫ -

- ❑ Иммунобиологические препараты на основе живых аттенуированных или инактивированных микроорганизмов, токсинов, микробных антигенов
- ❑ Применяются для создания активного искусственного иммунитета



История

- Первая вакцина получила своё название от слова *vaccinia* (коровья оспа) — вирусная болезнь крупного рогатого скота. Английский врач *Эдвард Дженнер* впервые применил на мальчике *Джеймсе Финнсе* вакцину против *натуральной оспы*, полученную из пузырьков на руке больного коровьей оспой, в 1796 г. Лишь спустя почти 100 лет (1876—1881) *Луи Пастер* сформулировал главный принцип вакцинации — применение ослабленных препаратов микроорганизмов для формирования иммунитета против вирулентных штаммов.



Классификация вакцин

Классификация	Виды вакцин
По механизму действия	- Профилактические - Лечебные
По механизму развития иммунитета	- Для активной иммунизации - Для пассивной иммунизации (иммуноглобулины)
По типу возбудителя	- Бактериальные - Вирусные - Анатоксины
По состоянию вакцинного штамма возбудителя в готовом препарате	- Живые - Инактивированные
Инактивированные вакцины: По виду презентации антигена	- Цельноклеточные (цельновирсионные) - Расщепленные - Субъединичные
По методу получения антигена	- Культуральные - Рекомбинантные - Химические - Векторные
По содержанию адъюванта	- С адъювантом (адсорбированные)

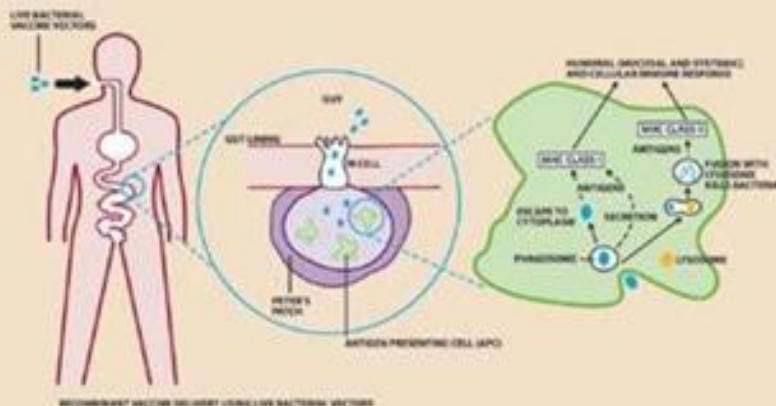


Живые вакцины

- **Аттенуированные** - ослабленные штаммы микробов (туберкулезная, чумная, полиомиелитная вакцины).
- **Дивергентные** – штаммы близкородственных в антигенном отношении непатогенных для человека микробов – оспенная вакцина – вирус коровьей оспы)
- **Рекомбинантные (векторные)** - в геном вакцинного штамма микроба генно-инженерным методом встраивают ген чужеродного антигена (вирус осповакцины с встроенным антигеном вируса гепатита В - HBsAg)

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

- ☐ Живые вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов: бактерий, вирусов, риккетсий
- ☐ Основа живых вакцин – аттенуированные вакцинные штаммы со сниженной вирулентностью или авирулентные
- ☐ Аттенуированные штаммы вирусов и бактерий получают путем инактивации генов, ответственных за образование фактора вирулентности или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих эту вирулентность.
- ☐ Принцип аттенуации- многократные пассажи в неблагоприятных условиях или на неприродном хозяине, снижение вирулентных свойств возбудителя инфекции, достигается путем создания условий, неблагоприятных для размножения и развития микроорганизма, но не вызывающих его гибель



ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ



☐ Преимущества:

- создают прочный и длительный иммунитет, по напряженности приближающийся к постинфекционному иммунитету;
- могут вводиться в организм достаточно простым методом, например, скарификационным или пероральным методом;
- активируют все звенья иммунного ответа: общий и местный, клеточный и гуморальный

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

❑ Недостатки:



- Для обеспечения безопасности живых вакцин необходимо иметь генетически стабильный гомогенный аттенуированный штамм и проводить постоянный контроль *реверсии вирулентности* возбудителя.
- В связи с тем, что действующим началом вакцин являются живые микроорганизмы, следует строго соблюдать требования, обеспечивающие сохранение жизнеспособности микроорганизмов и специфической активности препарата.

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ



Инфекции, для профилактики которых применяются живые вакцины

- ☐ **Бактериальные:** бруцеллез, сибирская язва (споры бескапсульного штамма), туляремия, чума, туберкулез,
- ☐ **Вирусные:** грипп, корь, желтая лихорадка, полиомиелит, эпидемический паротит, гепатит А, ветряная оспа
- ☐ **Риккетсиозы:** сыпной тиф, лихорадка КУ





Инактивированные (убитые) вакцины

- **Корпускулярные:**

- **цельноклеточные и цельновирионные** (коклюшная вакцина, вакцина против гепатита А)
- **субклеточные и субвирионные** (брюшнотифозная и гриппозная вакцины).

- **Молекулярные:**

- **биосинтетические природные** (анатоксины)
- **генно-инженерные биосинтетические** (дрожжи выделяют генно-инженерный HBsAg гепатита В)
- **химически синтезированные** – детерминанты ВИЧ

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

- ❑ Убитые вакцины готовятся из инаktivированных культур вирулентных штаммов бактерий и вирусов, обладающих полным набором необходимых антигенов.
- ❑ Для инаktivации возбудителей применяют нагревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, которые обеспечивают надежную инаktivацию и минимальное повреждение структуры антигенов.
- ❑ Высушивание вакцин обеспечивает высокую стабильность препаратов и снижает концентрацию некоторых примесей (формалина, фенола).
- ❑ Храниться вакцины должны при температуре 4—8 °С, замораживание жидких убитых вакцин ведет к уменьшению активности препаратов и повышению их реактогенности за счет выхода отдельных компонентов в жидкую фазу, конформационных изменений белков и других причин.

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

☐ Преимущества:

- Не вызывают инфекционных заболеваний

☐ Недостатки:

- Стимулируют развитие только общего гуморального иммунитета
- Требуется 2-3х-кратное введение
- Иммуниет менее напряженный и длительный
- Выраженная токсичность и аллергенность





ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

- ☐ Вакцина **брюшнотифозная** спиртовая сухая готовится из штамма *S. typhi* Ty2 путем инактивации бактерий этиловым спиртом. Не применяется
- ☐ **Лептоспирозная** вакцина представляет собой убитую нагреванием (56 °C) взвесь лептоспир гриппотифоза, помона, иктерогеморрагических (А и АВ), каникола, лептоспир Тарасова и сорекс в дистиллированной воде. В качестве консерванта используют 0,3% фенол.
- ☐ Вакцина **антирабическая** культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая (КОКАВ) представляет собой вакцинный вирус бешенства штамм Внуково -32, 30- го - 38- го пассажа, выращенный на первичной культуре клеток почек сирийских хомяков, концентрированный и очищенный методами ультрафильтрации, или ультрацентрифугирования, или ионообменной хроматографии, инактивированный ультрафиолетовыми лучами. Для профилактики бешенства

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

- ❑ - препараты, содержащие наиболее активные по иммунологическим свойствам (протективные) антигены, извлекаемые из микробных клеток различными методами (например, ферментативным перевариванием с последующим осаждением антигена этиловым спиртом)
- ❑ - и продукты жизнедеятельности м/о - анатоксины

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

❑ Преимущества химических вакцин:

- из микробных клеток выделяются иммунологически активные субстанции — изолированные антигены (комплекс — липополисахариды с полипептидами или протективные антигены);
- они менее реактогенны;
- стабильны и лучше подвергаются стандартизации, что дает возможность более точной дозировки;
- вводятся в больших дозах и в виде ассоциированных препаратов.

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

❑ Недостатки химических вакцин:

- небольшие размеры вводимых комплексов, что приводит к быстрому выведению их из организма и краткому антигенному раздражению.
- Бактериальные полисахариды являются тимуснезависимыми антигенами, неспособными к формированию Т-клеточной иммунологической памяти (особенно у детей),
- ❖ Поэтому химические вакцины вводятся на **адьювантах** (от *adjuvans* — помогающий), в качестве которых используются различные минеральные адсорбенты (гидрат окиси алюминия, фосфат кальция, минеральные масла).

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

❑ **Примеры:** полисахаридные вакцины против менингококковой инфекции групп А и С (Менинго А+С), гемофилюс инфлюэнца типа b (Акт-ХИБ), пневмококковой инфекции (Пневмо 23), вакцина с Vi-антигеном брюшнотифозных бактерий (Тифим Ви), ацеллюлярные коклюшные вакцины

➤ **Пневмо 23** содержит очищенные полисахариды пневмококков 23 наиболее распространенных серотипов

➤ **Превенар** – семивалентная конъюгированная вакцина – содержит капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F



ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ - АНАТОКСИНЫ

- ☐ **Анатоксины** (токсоиды) представляют собой препараты, полученные путем обезвреживания токсинов соответствующих видов возбудителей формалином и теплом и сохраняющие антигенные и иммуногенные свойства.
- ☐ В качестве токсинов используют фильтраты культур специально отобранных штаммов-продуцентов, полученных на соответствующих средах путем выращивания в стационарных условиях или в реакторах.
- ☐ Анатоксины используют в виде очищенных и концентрированных препаратов, адсорбированных на гидроокиси алюминия; как исключение в нативном виде применяют стафилококковый анатоксин.
- ☐ Стафилококковый анатоксин используют в лечебных целях

Анатоксины — препараты, полученные из бактериальных экзотоксинов, полностью лишенные токсических свойств, но сохранившие антигенные и иммуногенные свойства

**Нативные анатоксины
(по Рамону)**

Культивирование бактерий, продуцирующих экзотоксины, в жидкой питательной среде. Фильтрование через бактериальные фильтры для удаления микробных тел. **Инкубирование с 0,3—0,4% раствором формалина в термостате при 37—40°C в течение 3—4 недель.** Высокое содержание компонентов питательной среды, которые являются балластными и могут способствовать развитию нежелательных реакций организма.

**Адсорбированные
анатоксины**

Для очищения нативных анатоксинов они подвергаются обработке различными физическими и химическими методами (ионообменная хроматография, кислотное осаждение и др.), в результате которых получается концентрированный препарат, который адсорбируется на адъювантах. Активность анатоксина определяется в реакции флоккуляции и выражается в единицах флоккуляции, или в реакции связывания анатоксинов и выражается в единицах связывания (ЕС).

ПРИМЕРЫ: Анатоксины применяются для профилактики и, реже, лечения токсинемических инфекций (дифтерии, газовой гангрены, ботулизма, столбняка, холеры и некоторых заболеваний, вызванных стафилококками)

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ - АНАТОКСИНЫ

- ❑ Выпускают анатоксины в виде моно- или комбинированных препаратов:
 - анатоксин дифтерийный (очищенный, адсорбированный гидроокисью алюминия) сокращенно АД;
 - анатоксин столбнячный (очищенный, адсорбированный гидроокисью алюминия) -АС;
 - анатоксин дифтерийно-столбнячный (очищенный, адсорбированный гидроокисью алюминия) - АДС;
 - вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная (адсорбированная гидроокисью алюминия) -АКДС.

- ❑ Используют для создания активного искусственного антитоксического иммунитета

АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

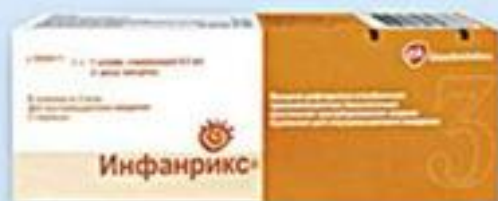
- **Ассоциированные вакцины** – препараты, включающие несколько разнородных антигенов и позволяющие проводить иммунизацию против нескольких инфекций одновременно.
- Если в препарат входят однородные антигены, то такую ассоциированную вакцину называют **поливакциной**.
- Если же ассоциированный препарат состоит из разнородных антигенов, то его целесообразно называть **комбинированной вакциной**.



АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ



- ❑ **АКДС** - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина- взвесь убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на алюминия гидроксиде.



- ❑ **Инфанрикс** - *бесклеточная* вакцина для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка
Состав: филаметозный гемагглютинин (ФГА), коклюшный анатоксин, пертактин; очищенный дифтерийный анатоксин; очищенный столбнячный анатоксин

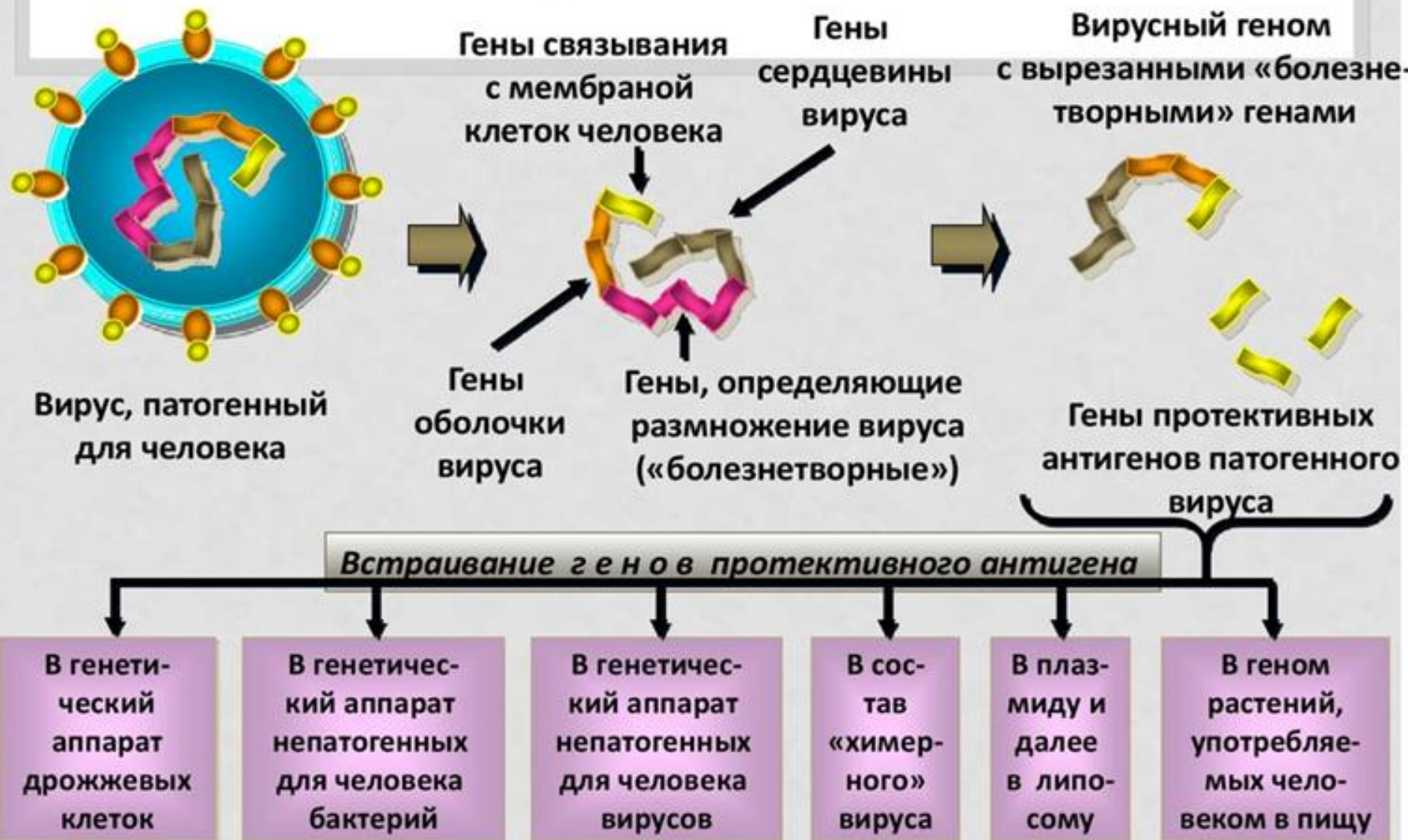


Генно-инженерные вакцины



Содержат АГ возбудителей, полученные с использованием методов генной инженерии, и включают только высокоиммуногенные компоненты, способствующие формированию защитного иммунитета.

ГЕНОИНЖЕНЕРНЫЕ ВАКЦИНЫ: ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ



ВИДЫ ГЕНОИНЖЕНЕРНЫХ ВАКЦИН

ГЕН ПРОТЕКТИВНОГО АНТИГЕНА

В составе генетического аппарата дрожжевых клеток

В составе генетического аппарата непатогенных для человека бактерий

В составе генетического аппарата непатогенных для человека вирусов

В составе «химерного» вируса

В составе плазмиды, введенной в липосому

В составе генома растений, употребляемых человеком в пищу

Культивирование дрожжей с накоплением в среде целевого антигена, выделение его, очистка, приготовление вакцины путем связывания с **адъювантом**

Введение трансформированного микроорганизма (сальмонелл, осповакцины, вирусов птичьей оспы, аденовирусов) в организм человека, продукция ими целевого антигена в самом организме

Введение плазмиды с геном протективного антигена в клетки макроорганизма с последующим синтезом этого антигена в организме (около года)

Употребление в пищу трансгенных растений, не требующих термической обработки и содержащих ген протективного антигена

РЕКОМБИНАНТНЫЕ СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вакцины против гепатита В, вируса папилломы человека (ВПЧ), ротавирусов

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вирус коровьей оспы применен для создания вакцины против ВИЧ-инфекции; сальмонеллы использованы как носители антигенов вируса гепатита В

ДНК-ВАКЦИНЫ

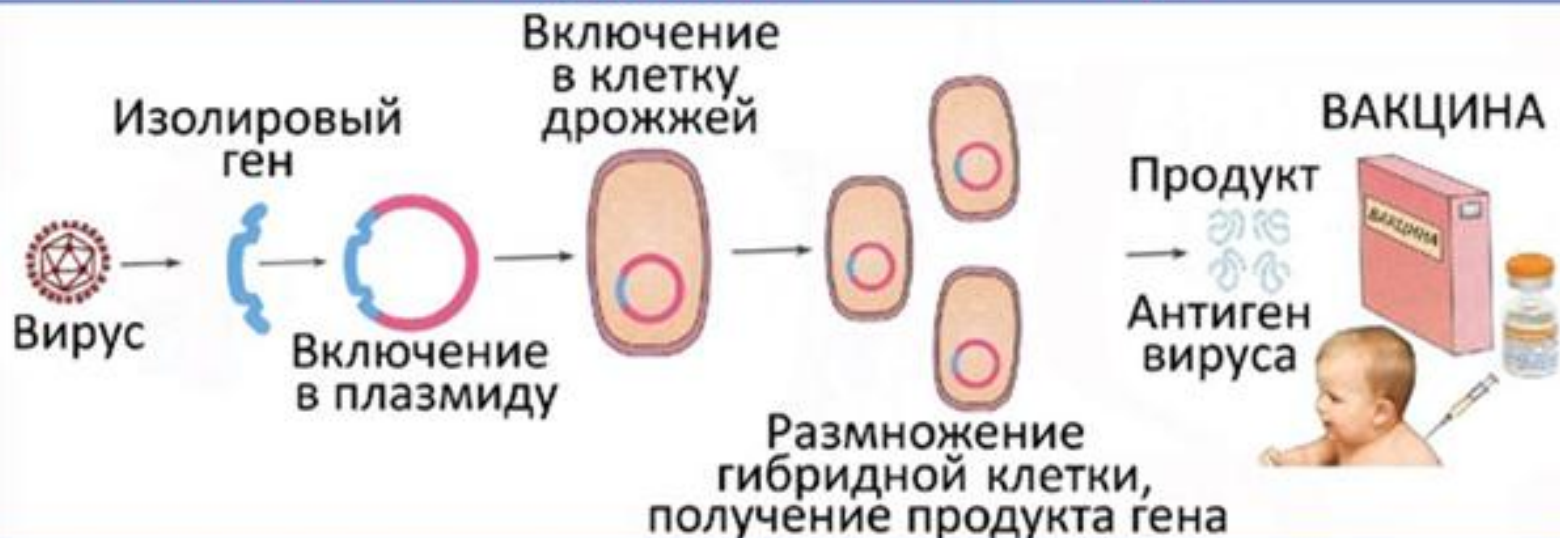
Примеры: на стадии испытаний вакцины против гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, ВИЧ, энцефалита, сальмонеллеза, туберкулеза, лейшманиоза, малярии

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

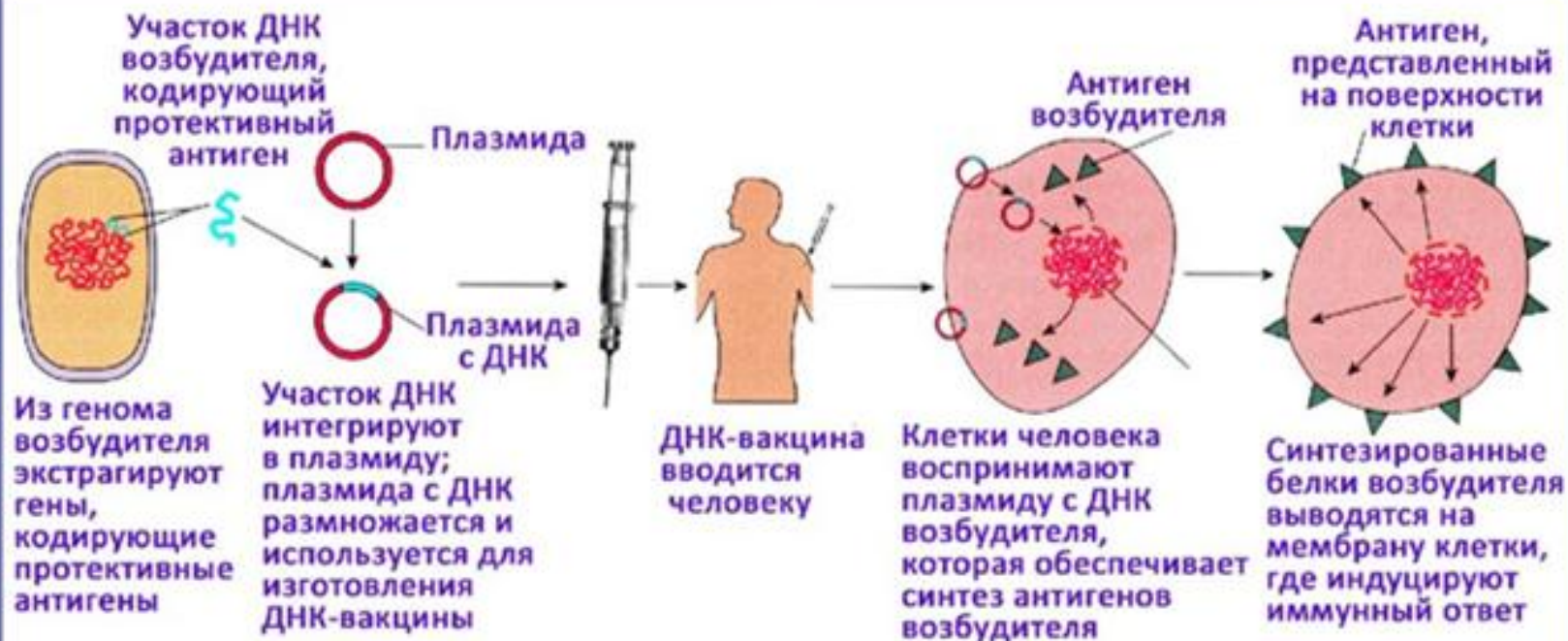
Примеры: «картофельные» вакцины, содержащие HBsAg, В-субъединицу холерного анатоксина, антигены патогенной кишечной палочки

ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ВАКЦИН

Рекомби- нантная вакцина

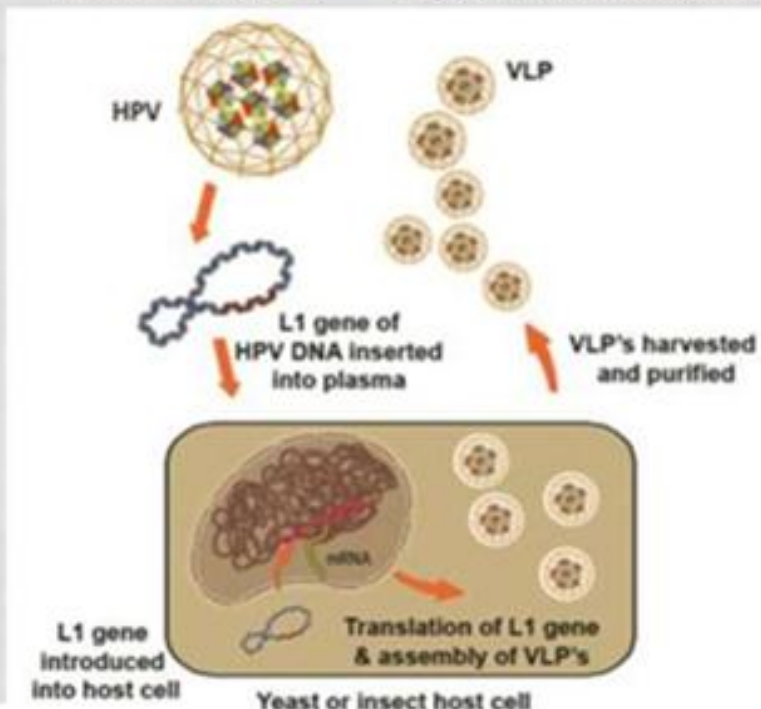


ДНК- вакцина



РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВАКЦИНЫ

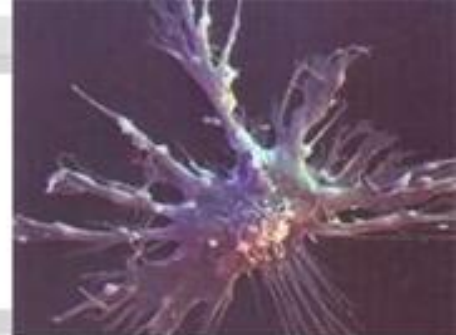
- Последнее поколение профилактических вакцин против ВПЧ основано на пустых вирусоподобных частицах (ВПЧ), собранных из рекомбинантных капсидных белков ВПЧ. Эти вакцины нацелены на два наиболее частых и высокого риска вируса ПЧ, а именно, типов 16 и 18. В настоящее время эти типы ВПЧ вместе взятые вызывают приблизительно 70 % всех случаев рака шейки матки.^[30] Гардасил также нацелен против типов 6 и 11 вируса ПЧ.



...емя вызывают приблизительно 90 ондилом.^[16] Гардасил и Церварикс в привитом организме вызывать ответы в л, которые предупредят начальную нными в вакцине.



ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ.



Особенности ДК, позволяющие им захватывать и представлять АГ более эффективно по сравнению с другими АПК

- Незрелые ДК могут не только фагоцитировать экзогенные АГ, но и образовывать везикулы для микро- и макро-пиноцитоза растворимых форм АГ
- ДК экспрессируют рецепторы, опосредующие адсорбцию экзогенных АГ
- ДК способны экспрессировать на плазмолемме комплексы АГ-МНСII, содержащие крупные пептидные фрагменты (до 26 аминокислот)
- ДК способны продуцировать большие количества молекул МНСII
- ДК обладают несколькими дополнительными механизмами, позволяющими им представлять экзогенные АГ в комплексе с молекулами МНСI
- Зрелые ДК, созревая приобретают многочисленные цитоплазматические отростки, значительно увеличивающие поверхность клетки
- Зрелые ДК направленно мигрируют в лимфоидные органы
- ДК экспрессируют более широкий набор молекул адгезии и коstimуляции

ВАКЦИНЫ. ПОЛНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ



Виды вакцин против COVID-19



Субъединичные

На основе различных антигенных компонентов, например, синтетически полученных пептидов и белков

При попадании в организм вирусных антигенов происходит формирование эффективного противовирусного иммунного ответа



Векторные

Реплицирующиеся и нереплицирующиеся

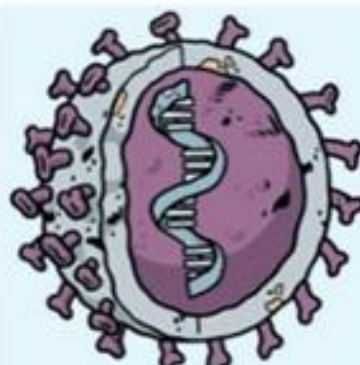
Используется безопасный вирус (вектор), который доставляет в клетку специфические субэлементы (белки) соответствующего микроорганизма



**На основе
нуклеиновых
кислот**

ДНК- и РНК-вакцины

Используется участок генетической структуры на основе ДНК и РНК, содержащий программу синтеза специфических белков для иммунного ответа



**На основе
вирусоподобных
частиц**

Вирусоподобные частицы имитируют структуру целевого вируса, но не содержат его генетического материала, при этом способны формировать иммунный ответ



Цельновирионные

Инактивированные и живые ослабленные

Для выработки противовирусного иммунитета вводится ослабленный вирус или вирус, инактивированный термически или с применением химикатов

Azərbaycanda peyvənd təqvimini

Yaşı	Peyvəndlər	Xəstəliklərin profilaktikası	Vaksinlərin ölçü vahidi	İstehsalçı
Doğumdan sonra 12 saat ərzində	HepB	hepatit B xəstəliyinə qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	LG Life Sciences/ Cənubi Koreya
4-7-ci gün	BCG	vərəm əleyhinə peyvənd	10 dozalıq flakonlar	Bio Farma Limited/Hindistan
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
2 aylıqda	AGDT HepB Hib	difteriya, göyöskürək, tetanus, hepatit B və B tipli hemofil infeksiyaya qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
	Pk	pnevmonok infeksiyaların qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Pfizer/USA
3 aylıqda	AGDT HepB Hib	difteriya, göyöskürək, tetanus, hepatit B və B tipli hemofil infeksiyaya qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
4 aylıqda	AGDT HepB Hib	difteriya, göyöskürək, tetanus, hepatit B və B tipli hemofil infeksiyaya qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	Pk	pnevmonok infeksiyaların qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Pfizer/USA
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
6 aylıqda	Pk	pnevmonok infeksiyaların qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Pfizer/USA
	İPV	poliomielitə qarşı inaktivləşdirilmiş peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Hollandiya
12 aylıqda	QPM	qızılça, parotit və məxmərəyə qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	Vit A	vitamin A		Kanada
18 aylıqda	AGDT	difteriya, göyöskürək və tetanus qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	Biofarma/Indoneziya
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
	Vit A	vitamin A		Kanada
6 yaşında	QPM	qızılça, parotit və məxmərəyə qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	DT	difteriya və tetanus qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	Bolqarıstan
	Vit A	vitamin A		Kanada

- ▶ Иммунотерапия — способ лечения и предупреждения заболеваний человека лекарственными и другими средствами, направленными на усиление, подавление или замещение функций иммунной системы.



Иммунобиологические препараты на основе антител

- Иммунные сыворотки (лечебные и диагностические)
- Иммуноглобулины
- Моноклональные антитела
- Иммунотоксины, иммуноадгезины
- Абзимы (антитела-ферменты)

Иммунные сыворотки

Иммунные лечебные и профилактические сыворотки известны уже более ста лет.

Идея применения сывороточных препаратов для профилактики и терапии инфекционных заболеваний возникла еще в конце XIX века благодаря исследованиям Эмиля фон Беринга.



По направленности действия

- на антитоксические
- антимикробные.

Антитоксическая сыворотка нейтрализует токсин в стадии образования, циркуляции в крови, и не действует на ту часть токсина, которая связалась с клетками и тканями организма.



- К настоящему времени разработаны и применяются антитоксические сыворотки для лечения и профилактики дифтерии, столбняка, газовой гангрены, ботулизма и противобактериальные (противотифозная, дизентерийная, противочумная и др.), а также противовирусные сыворотки (гриппозная, коревая, против бешенства и др.).



- Гомологичные сыворотки получают из крови переболевших людей (коревая, паротитная, оспенная сыворотки) или специально иммунизированных доноров (противостолбнячная, противоботулическая и другие сыворотки), либо сыворотки из плацентарной, а также абортной крови, содержащие антитела к ряду возбудителей инфекционных болезней вследствие вакцинации или перенесенного заболевания.

Гетерологические сыворотки

получают путем гипериммунизации (многократной иммунизации) животных (чаще всего лошади, ослы, мулы) специфическим антигеном (анатоксином, бактериальными или вирусными культурами или их антигенами) с последующим, в период максимального антителообразования, кровопусканием и выделением из крови иммунной сыворотки.



Иммуноглобулины

- получают из сывороток, путем очистки и концентрирования.
- для повышения специфичности и активности антител, из молекулы иммуноглобулина выделяют только антигенсвязывающий участок (Fab-фрагменты) такие иммуноглобулины получили название доменных антител.

Гамма-глобулины

делят на 3 основные группы:

- антитоксические (противостолбнячная, антистафилококковый гамма-глобулин);
- антимикробные (противосибирезвенный и противолептоспирозный гамма-глобулины);
- противовирусные (антирабический, противооспенный, противогриппозный иммуноглобулины, иммуноглобулин против клещевого энцефалита и др.).

Правила применения вакцин и лечебно-профилактических сывороток:

- Так как применение сывороток (реже – иммуноглобулинов) может привести к развитию *анафилактической реакции* (особенно это касается **гетерологичных** препаратов, однако у детей даже гомологичный иммуноглобулин может вызвать подобную реакцию – вследствие *инового аллотипа* иммуноглобулиновых молекул):

Метод введения сыворотки:

- **I** введение - **в/к** 0,1 мл разведенной в 100 раз сыворотки
- **II** введение – через 20 минут **п/к** 0,1 мл неразведенной сыворотки
- **III** введение – через 30-60 минут – **в/м** полная доза

А.М.Безредка



Иммунотропные препараты

Иммунотропные лекарственные препараты это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему человека (иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты)

Иммуотропные лекарственные средства —

препараты, лечебный эффект которых связан с их преимущественным или селективным действием на иммунную систему человека.

Иммуномодуляторы

— лекарственные средства, восстанавливающие функции иммунной системы. Их действие зависит от исходного состояния иммунной системы пациента, а именно, они нормализуют пониженные и повышенные иммунные показатели.

Иммуностимуляторы

преимущественно усиливают иммунный ответ, доводя пониженные показатели до нормы; активируют иммунные реакции или отдельные их звенья, как поврежденные, так и неповрежденные.

Иммунодепрессанты

— лекарственные средства, подавляющие иммунный ответ. Применяют при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях, при трансплантации.

ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Природные

Химически синтезированные

Экзогенные

Микробного происхождения
(вакцины, продигозан, сальмозан, нуклеонад натрия, рибомунил и др.)

Растительного и животного происхождения (экстракт коры мыльного дерева, вегетан и др.)

Эндогенные

Иммунорегуляторные пептиды
(цитомедины)

Тимусного происхождения
(тималин, тактивин, тимактид, тимаптин)

Костномозгового происхождения
(стимулятор антитело-продуцентов, гемалин, миелопид или В-активин)

Цитокины
(интерлейкины, монокины, интерфероны и др.)

Аналоги природных иммуномодуляторов
(тимоген, ликопид и др.)

Известные лечебные препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами
(дибазол, левамизол, и др.)

Вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза
(кемантан, леакадин, полиоксидоний и др.)

Индукторы интерферона
(циклоферон, неовир, амиксин, ридостин и др.)

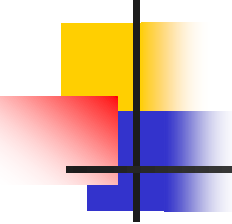
Классификация иммуотропных лекарственных средств по происхождению



КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ

- **Антиметаболиты:** меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, бреквинар, аллопуринол и др.
- **Алкилирующие вещества:** циклофосфамид, хлорбутин и др.
- **Антибиотики:** циклоспорин А, такролимус (FK 506), рапамицин, хлорамфеникол, противоопухолевые (дактиномицин, даунорубицин, митомицин, блеомицин) и др.
- **Глюкокортикостероиды:** гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и др.
- **Антитела:** антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), антитимоцитарный глобулин (АТГ), моноклональные антитела (ОКТ-3, зенапакс) и др.
- **НПВС:** кислота ацетилсалициловая, парацетамол, вольтарен и др.
- **Производные разных химических групп и растительные алкалоиды:** винкристин, винбластин, аспарагиназа; лефлюномид, хлорохин и др.

Заключение

- 
- Патология иммунной системы протекает в виде гипериммунного ответа или в виде иммунной недостаточности.
 - Гиперчувствительность – явление чрезмерного или неадекватного проявления реакций приобретенного иммунитета. Аллергия – это повышенная извращенная реакция макроорганизма на повторный контакт организма с антигеном (аллергеном).
 - В зависимости от характера иммунного повреждения тканей и органов аллергические реакции подразделяются на 4 типа. Первые 3 типа реакций (анафилактический, цитотоксический и иммунокомплексный) относятся к ГНТ, 4-ый тип – клеточный к ГЗТ.
 - Иммунодефициты подразделяются на первичные, или врожденные (ПИД) и вторичные, или приобретенные (ВИД).
 - Иммунопрофилактика и иммунотерапия разрабатывают средства и методы специфической профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней с иммунными нарушениями.



Спасибо
за внимание!