Реферат

**Основы иммунотерапии и иммунопрофилактики**

Эпидемическая обстановка в мире никогда не была спокойной. Все время наблюдались вспышки инфекционных заболеваний и появлялись новые виды заразных болезней, а в последние 10 лет поисходит возвращение «старых» инфекций. Генетическая изменчивость циркулирующих штаммов, внутрибольничные инфекции, бактерионосительство, трудности в обеспечении и применении иммунобиологических препаратов требуют усиления работы в области иммунопрофилактики и иммунотерапии. Недостаточное внимание к этим проблемам неминуемо приводит к подъему инфекционной заболеваемости.

Профилактика и лечение, основанные на иммунологических принципах, стали решающим средством снижения детской смертности, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни всех возрастных групп населения. Хорошо известно, что профилактика является самым эффективным и самым экономичным способом сохранения здоровья людей.

Изменились наши представления об иммунопрофилактике и иммунотерапии групп повышенного риска. Именно эти группы людей нуждаются в иммунологической помощи, так как они наиболее чувствительны к инфекционным болезням. Резко сократился список противопоказаний к вакцинации и иммунотерапии. В недалеком будущем он будет еще короче.

В последние годы основными направлениями Всемирной организации зравоохранения являются разработка новых иммунобиологических препаратов и обеспечение их безопасности. Интенсивно разрабатываются принципиально новые подходы к созданию лечебных и профилактических средств (рекомбинантные препараты:, моноклональные антитела, ДНК-вакцины, растительные вакцины и цитокины, синтетические адъюванты и пр.). Особенно много поступает на рынок различных иммуномодуляторов, некоторые из них предлагаются в качестве панацеи от всех видов иммунопатологии. Практическому врачу трудно ориентироваться в море таких препаратов. Решить проблему можно только с помощью контролируемых исследований на стадии государственных испытаний при каждом заболевании отдельно.

Изменилось производство иммунобиологических препаратов, широко применяются генно-инженерные, клеточные и другие виды современной технологии. На предприятиях начала работать система обеспечения качества, которая является гарантом стабильности производства и выпуска препаратов высокого качества.

Люди научились бороться с инфекциями, однако их иммунная система стала слабее реагировать на патогены и не всегда справляется с инфекционными заболеваниями. Причинами слабости иммунной системы являются неблагоприятные экологические условия жизни населения, урбанизация, ослабление естественной иммунизации людей циркулирующими в среде микроорганизмами, частые случаи врожденной и приобретенной иммунологической недостаточности.

Для иммунопрофилактики и иммунотерапии особенно важны вопросы этики и морали. Этические проблемы возникают при производстве, испытаниях и практическом использовании препаратов. К сожалению, многие этические проблемы иммунопрофилактики и иммунотерапии решаются крайне медленно. Прежде всего это касается вопросов взаимодействия медицинского персонала и населения, связи медицинских учреждений с родителями и средствами массовой информации.

*Иммунотерапия-* метод лечения, при котором осуществляется воздействие на иммунную систему: подавление иммунного ответа (иммуносупрессия), стимуляция ответа (иммуностимуляция), восстановление иммунодефицитов (иммунокоррекция). В прикладном, более узком смысле иммунотерапия использует специфические методы *серотерапии* (применение иммунных сывороток, иммуноглобулинов), *вакцинотерапии* (лечебные вакцины), *иммунокоррекции* (десенсибилизация и др.).

*Иммунопрофилактика -* способ предупреждения инфекционных заболеваний путем создания искусственного специфического иммунитета. Выделяют *вакцинопрофилактику* (создание активного иммунитета за счет вакцин, антигенов) и *серопрофилактику* (пассивный иммунитет за счет введения в организм специфических антител - иммуноглобулинов).

Основную роль в специфической профилактике инфекционных заболеваний имеет вакцинопрофилактика.

*Вариоляция -* ранее применявшийся способ защиты от натуральной оспы с помощью втирания в кожу небольшого количества заразного материала от выздоравливающих от оспы людей известен с незапамятных времен. В России одной из первых этой процедуре подверглась Екатерина II. Однако способ вариоляции был очень опасным.

*Вакцинация.* Вакцинацией человечество обязано Э.Дженнеру, который в 1796г. показал, что прививка коровьей оспы - *вакцинация* (vaccinum - с лат. коровий) эффективна для профилактики натуральной оспы. С тех пор препараты, используемые для создания специфического активного иммунитета, называют *вакцинами*.

Существует ряд типов вакцин - живые, убитые, компонентные и субъединичные, рекомбинантные, синтетические олигопептидные, антиидиотипические и др.

1*. Убитые (инактивированные) вакцины* - это вакцинные препараты, не содержащие живых микроорганизмов. Вакцины могут содержать цельные микробы (корпускулы) - вакцины против чумы, гриппа, полиомиелитная вакцина Солка, а также отдельные компоненты (полисахаридная пневмококковая вакцина) или иммунологически активные фракции (вакцина против вируса гепатита В).

Различают вакцины, содержащие антигены одного возбудителя (*моновалентные)* или нескольких возбудителей (*поливалентные).*Убитые вакцины как правило менее иммуногенны, чем живые, реактогенны, могут вызывать сенсибилизацию организма.

2. *Ослабленные (аттенуированные) вакцины.* Эти вакцины имеют некоторые преимущества перед убитыми. Они полностью сохраняют антигенный набор микроорганизма и обеспечивают более длительное состояние специфической невосприимчивости. Живые вакцины применяют для профилактики полиомиелита, туляремии, бруцеллеза, кори, желтой лихорадки, эпидемического паротита. Недостатки - наличие не только нужных (протективных), но и вредных для организма антигенных комплексов (в том числе перекрестно реагирующих с тканями человека), сенсибилизация организма, большая антигенная нагрузка на иммунную систему и др.

3. *Компонентные (субъединичные) вакцины* состоят из главных (мажорных) антигенных компонентов, способных обеспечить протективный иммунитет. Ими могут быть:

- *компоненты структур клетки* (антигены клеточной стенки, Н - и Vi - антигены, рибосомальные антигены);

- *анатоксины -* препараты, содержащие модифицированные химическим путем экзотоксины, лишенные токсических свойств, но сохранившие высокую антигенность и иммуногенность. Эти препараты обеспечивают выработку антитоксического иммунитета (антитоксических антител - антитоксинов). Наиболее широко используются дифтерийный и столбнячный анатоксины. АКДС - ассоциированная коклюшно- дифтерийно- столбнячная вакцина. Полученные химическим путем вакцинные препараты (пример- анатоксины, получаемые обработкой экзотоксинов формалином) называют *химическими вакцинами;*

*- конъюгированные вакцины-* комплекс малоиммуногенных полисахаридов и высокоиммуногенных анатоксинов- например, сочетание антигенов Haemophilus influenzaeи обеспечивающего иммуногенность вакцины дифтерийного анатоксина;

*-* *субъединичные вакцины.* Вакцину против вируса гепатита В готовят из поверхностных белков (субъединиц) вирусных частиц (HBs антиген). В настоящее время эту вакцину получают на рекомбинантной основе- с помощью дрожжевых клеток с плазмидой, кодирующей HBs антиген.

4. *Рекомбинантные вакцины.* С помощью методов генной инженерии гены, контролирующие синтез наиболее значимых иммуногенных детерминант, встраивают в самореплицирующиеся генетические структуры (плазмиды, вирусы). Если носителем (вектором) является вирус осповакцины, то данная вакцина будет в организме индуцировать иммунитет не только против оспы, но и против того возбудителя, чей ген был встроен в его геном (если ген HBs антигена - против вируса гепатита В).

Если вектором является плазмида, то при размножении рекомбинантного клона микроорганизма (дрожжей, например) нарабатывается необходимый антиген, который и используется в дальнейшем для производства вакцин.

5. *Синтетические олигопептидные вакцины*. Принципы их конструирования включают синтез пептидных последовательностей, образующих эпитопы, распознаваемые нейтрализующими антителами.

6. *Кассетные или экспозиционные вакцины*. В качестве носителя используют белковую структуру, на поверхности которой экспонируют (располагают) введенные химическим или генно- инженерным путем соответствующие определенные антигенные детерминанты. В качестве носителей при создании искусственных вакцин могут использовать синтетические полимеры- полиэлектролиты.

7. *Липосомальные вакцины.* Они представляют собой комплексы, состоящие из антигенов и липофильных носителей (пример- фосфолипиды). Иммуногенные липосомы более эффективно стимулируют выработку антител, пролиферацию Т- лимфоцитов и секрецию ими ИЛ- 2.

8. *Антиидиопатические вакцины.* Антиидиотипические антитела содержат “внутренний” специфический портрет антигенной детерминанты. Получают моноклональные антиидиотипические антитела, содержащие “внутренний образ” протективного антигена. Для оптимальных результатов (защиты в отношении возбудителя) необходимо иметь набор МКА против различных антигенных детерминант возбудителя.

В настоящее время в нашей стране производится 7 анатоксинов, около 20 противовирусных и более 20 антибактериальных вакцин. Часть из них является *ассоциированными -* т.е. содержащими антигены различных возбудителей, или одного, но в различных вариантах (корпускулярные и химические).

Иммуномодулирующая терапия.

Способы иммуномодуляции условно можно разделить на методы иммуностимуляции и иммунодепрессии.

Большинство иммунотропных препаратов подробно описано в фармацевтических справочниках. Однако при их применении необходимо придерживаться некоторых общих правил.

1. Решение о применении препаратов должно базироваться как на клинических проявлениях иммунодефицита, так и на данных лабораторных исследований.

2. Даже при положительном клиническом эффекте обязательно должно проводиться оценка иммунного статуса в динамике.

3. Необходимо строго придерживаться принятых схем и дозировок.

4. Результат действия может зависить как от исходного состояния, так и от дозы препарата, т.е. на один и тот же препарат может быть как стимуляция, так и супрессия.

*Иммуностимуляторы.* Иммуностимулирующей активностью обладают препараты тимуса и их синтетические аналоги, левамизол (декарис), цитокины, препараты адамантанового ряда, некоторые соли, природные соединения, полиэлектролиты.

К *стимуляторам Т- лимфоцитов* относятся тактивин, тималин, тимоген, тимоптин, вилозен, декарис, диуцифон, нуклеинат натрия, цинка ацетат, спленин, к *стимуляторам В- лимфоцитов* - лиелопид, продигиозан, пирогенал. *Стимуляторами фагоцитоза* являются нуклеинат натрия, метилурацил (последний стимулирует также Т- и В- лимфоциты). К *стимуляторам эндогенного интерферона* относят дибазол и арбинол. *Для заместительной терапии* применяют иммуноглобулин для внутривенного введения, пентаглобулин (препарат IgM).

Синтезирован ряд новых препаратов - различные цитокины, иммунофан, полиоксидоний.

Определенным иммуностимулирующим действием обладают *биогенные стимуляторы (адаптогены)*- экстракт алоэ, ФИБС, стекловидное тело, сок каланхоэ, препараты женьшеня, пантокрина, радиолы розовой, элеуторококка, чабреца, чаги.

*Иммунодепресанты.*

К препаратам с противовоспалительным и иммунодепрессивным действием относятся глюкокортикоидные гормоны.

Большинство иммунодепрессантов является цитостатиками и часто применяются для химиотерапии злокачественных новообразований. Среди них выделяют антиметаболиты, алкилирующие препараты, антибиотики, алкалоиды и ингибиторы ферментов.

*Антиметаболиты* чаще всего влияют на обмен нуклеиновых кислот. К антогонистам пурина относятся меркаптопурин и азатиоприн (имуран).

*К алкилирующим препаратам* относят циклофосфамид, хлорбутин. Основной их мишенью являются белки и нуклеиновые кислоты, с которыми они ковалентно связываются. Нарушаются процессы репликации и трансляции, нарушаются процессы митоза клеток.

*Антибиотики.* Многие антибиотики оказывают влияние на обмен ДНК и РНК. В наибольшей степени это относится к продуктам деятельности актиномицет- актиномицинам С и Д, а также продукту жизнедеятельности грибов Trihoderma polysporium - циклоспорину. Актиномицин Д тормозит деление клеток и ДНК- зависимый синтез РНК. Актиномицин С является алкилирующим препаратом. Циклоспорин является активным иммунодепресантом, подавляющим клеточные иммунные реакции, в т.ч. реакции трансплантационного иммунитета, ГЗТ, Т- зависимое антителообразование. Механизм его действия связан с подавлением продукции Т- хелперами ИЛ- 2.

Применение иммунодепресантов, особенно цитостатиков, вызывает много осложнений, в том числе угнетение гемопоэза, снижение противоинфекционной и противоопухолевой защиты.

Несмотря на обширный спектр иммуномодуляторов (особенно иммуностимуляторов), подавляющее число из них на практике используется редко. Причины- недостаточная эффективность, побочные эффекты, токсичность, высокая стоимость, недостаточная изученность и др.

**Литература**

1. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология.- Санкт- Петербург: Специальная литература,1998.

2. Медицинская микробиология / Под ред. В.И.Покровского, О.К.Поздеева.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.

3. А.Н.Маянский Микробиология для врачей.- Нижний Новгород: изд - во НГМА, 1999.

4. Проблемы инфектологии / Под ред. С.В.Прозоровского.- М., 1991.

5. Клиническая иммунология / Под ред.Е.И.Соколова.- М., 1998.

6. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии / Под ред. Л.Б. Борисова.- М., 1984.

7. Вирусология / Под ред. Б.Филсца, Д.Найпа.- М.,1989.

8. Ярилин А.А. Основы иммунологии.- М.: Медицина, 1999.

9. Галактионов В.Г. Иммунология.- М.: Изд-во МГУ, 1998.