

**Первичные и
вторичные
иммунодефициты.
Вакцинопрофилактика.
Современные
принципы создания
вакцин.**



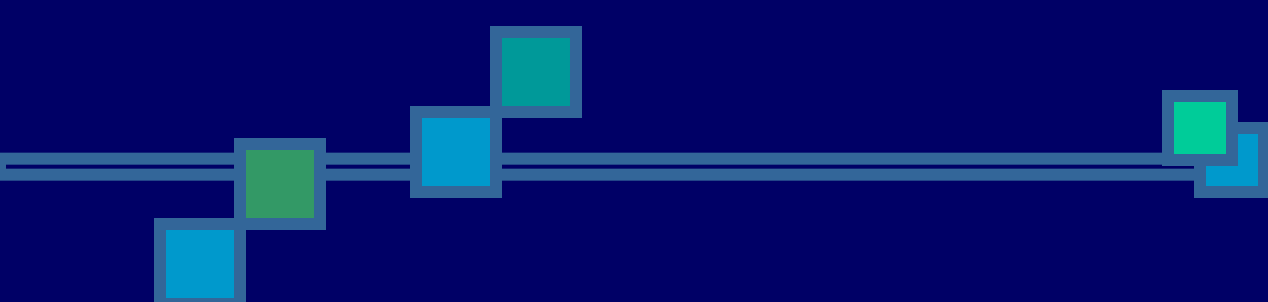
Иммунодефицитом называем состояние, для которого характерно снижение функции иммунной системы и сопротивляемости организма по отношению к различным инфекциям.

С точки зрения этиологии (причин развития заболевания) различают первичные и вторичные иммунодефициты.





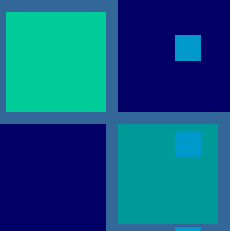
Первичные иммунодефициты – это группа заболеваний, которая характеризуется снижением функции иммунной системы, происходящее на фоне различных генетических нарушений. При первичных иммунодефицитах могут нарушаться отдельные составляющие иммунитета: клеточное звено, гуморальный ответ, система фагоцитов и комплимента.

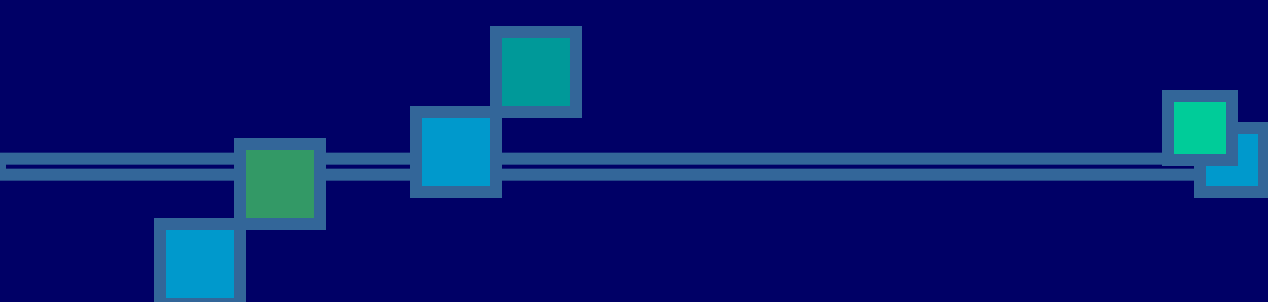


**В зависимости от уровня
нарушений и локализации
дефекта первичные
иммунодефициты бывают:**

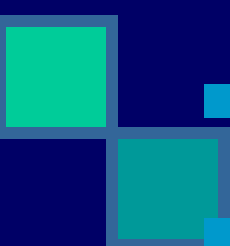


1. Гуморальные или антительные – с преимущественным поражением системы В-лимфоцитов:

- 
- **болезнь Брутона,**
 - **Гипер-IgM синдром,**
 - **селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA,**
 - **дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов,**
 - **общая переменная иммунная недостаточность и другие.**
- 



2. Клеточные:

- 
- синдром Ди-Джоржи,
 - первичный дефицит CD4 клеток,
 - дефицит CD7 Т-клеток и другие.
- 



3. Комбинированные:

- синдром Вискотта-Олдрича,
 - синдром Луи-Бара,
 - тяжелая комбинированная иммунная недостаточность,
 - дефекты фагоцитоза,
 - наследственные нейтропении,
 - инфантильный летальный агранулоцитоз (болезнь Костмана),
 - семейная доброкачественная нейтропения и другие.
- 



Нарушение функции микро и макрофагов наблюдаются во время хронического гранулематоза, синдром Чедиака-Хигаси. Иммунодефициты, связанные с нарушением системы комплимента имеют в своей основе дефицит синтеза одного из факторов этой системы. Первичные иммунодефициты присутствуют на протяжении всей жизни. Больные с первичным иммунодефицитом, как правило, умирают от различных инфекционных осложнений.



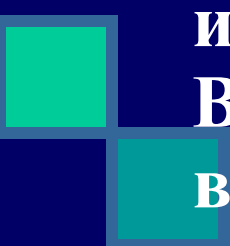


Вторичные иммунодефициты встречаются гораздо чаще первичных. Обычно вторичные иммунодефициты развиваются на фоне воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды или различных инфекций. При вторичных иммунодефицитах также могут нарушаться либо отдельные компоненты иммунной системы, либо вся система в целом. Большинство вторичных иммунодефицитов (кроме иммунодефицита, вызванного вирусом ВИЧ) являются обратимыми и хорошо поддаются лечению





Причины развития вторичного иммунодефицита



Факторы, способные вызвать вторичный иммунодефицит, весьма разнообразны. Вторичный иммунодефицит может быть вызван как факторами внешней среды, так и внутренними факторами организма.

В целом, все неблагоприятные факторы окружающей среды, способные нарушить обмен веществ организма, могут стать причиной развития вторичного иммунодефицита.





К наиболее распространенным факторам окружающей среды, вызывающим иммунодефицит относятся загрязнение окружающей среды, ионизирующее и СВЧ излучение, отравления, длительный прием некоторых лекарственных препаратов, хронический стресс и переутомление. Общей чертой описанных выше факторов является комплексное негативное воздействие на все системы организма, в том числе и на иммунную систему.





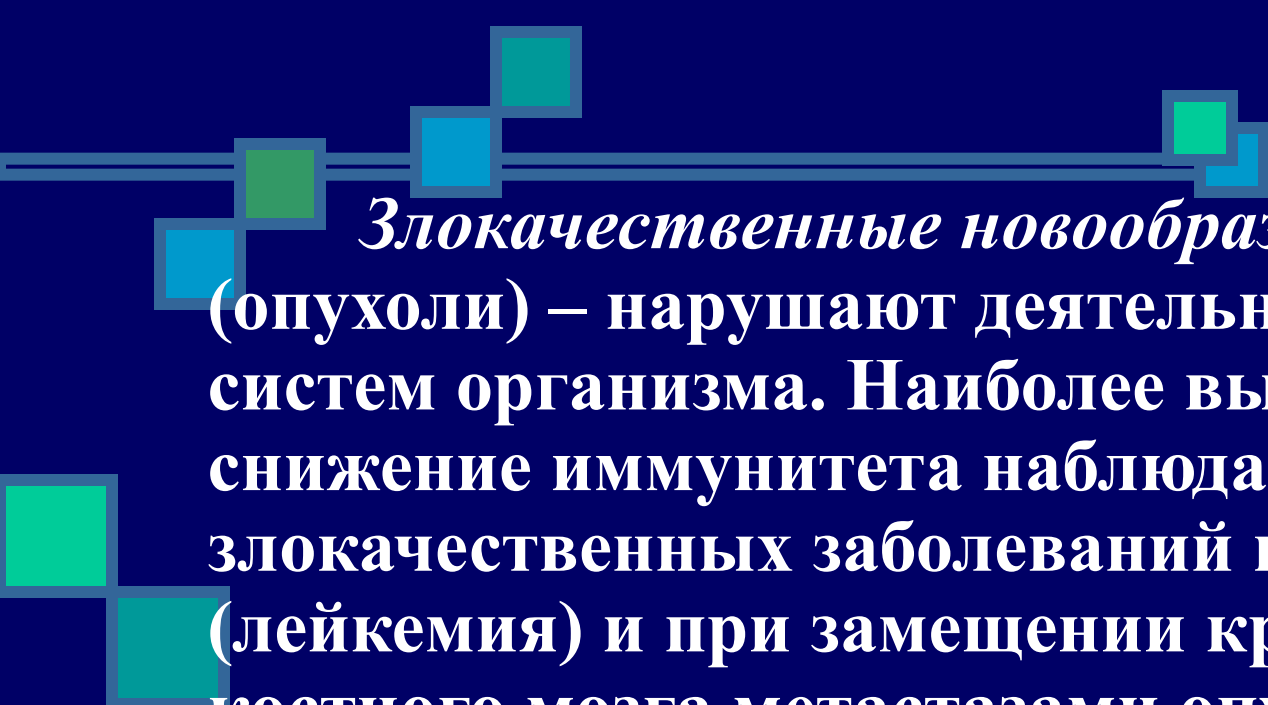
Кроме того, такие факторы как ионизирующее излучение оказывают избирательное ингибирующее действие на иммунитет связанное с угнетением системы кроветворения. Люди, проживающие или работающие в условиях загрязненной окружающей среды, чаще болеют различными инфекционными заболеваниями и чаще страдают онкологическими болезнями. Очевидно, что такое повышение заболеваемости у этой категории людей связано со снижением активности иммунной системы.





Хронические бактериальные и вирусные инфекции, а также паразитарные инвазии (туберкулез, стафилококкоз, пневмококкоз, герпес, хронические вирусные гепатиты, краснуха, ВИЧ, малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, аскаридоз и др.). При различных хронических заболеваниях инфекционного характера иммунная система претерпевает серьезные изменения: нарушается иммунореактивность, развивается повышенная сенсibilизация по отношению к различным антигенам микробов.





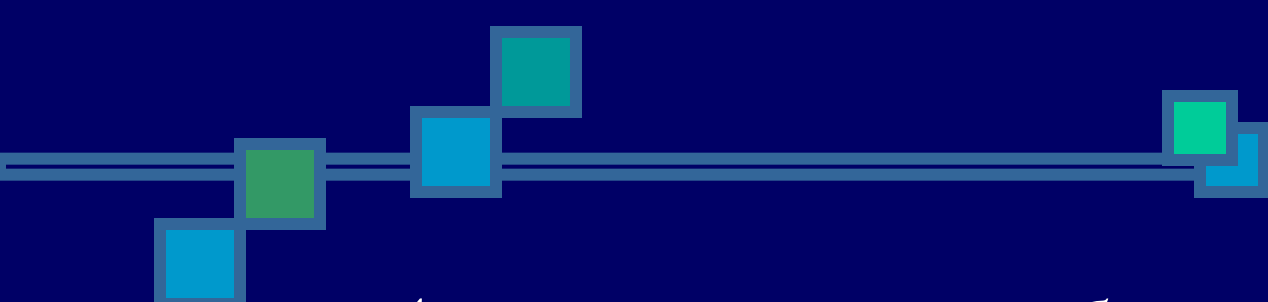
Злокачественные новообразования
(опухоли) – нарушают деятельность всех систем организма. Наиболее выраженное снижение иммунитета наблюдается в случае злокачественных заболеваний крови (лейкемия) и при замещении красного костного мозга метастазами опухолей. На фоне лейкемии количество иммунных клеток в крови порой повышается в десятки, сотни и тысячи раз, однако эти клетки нефункциональны и потому не могут обеспечить нормальной иммунной защиты организма.





Нарушение питания и общее истощение организма также приводит к снижению иммунитета. На фоне общего истощения организма нарушается работа всех внутренних органов. Иммунная система особенно чувствительна к недостатку витаминов, минералов и питательных веществ, так как осуществление иммунной защиты это энергоемкий процесс. Часто снижение иммунитета наблюдается во время сезонной витаминной недостаточности (зима-весна).





Аутоиммунные заболевания
возникают из-за нарушения функции
иммунной системы. На фоне
заболеваний этого типа и при их
лечении иммунная система работает
недостаточно и, порой, неправильно,
что приводит к повреждению
собственных тканей и неспособности
побороть инфекцию.





Потеря факторов иммунной защиты
наблюдается во время сильных потерь крови,
при ожогах или при заболеваниях почек.
Общей особенностью этих патологий является
значительная потеря плазмы крови или
растворенных в ней белков, часть из которых
является иммуноглобулинами и другими
компонентами иммунной системы. Во время
кровотечений теряется не только плазма, но и
клетки крови, поэтому на фоне сильного
кровотечения снижение иммунитета имеет
комбинированный характер (клеточно-
гуморальный).





Различные эндокринные заболевания приводят к снижению иммунитета за счет нарушения обмена веществ. Наиболее выраженное снижение иммунной реактивности наблюдается при сахарном диабете и гипотиреозе. При этих заболеваниях снижается выработка энергии в тканях, что приводит к нарушению процессов деления и дифференциации клеток иммунной системы. На фоне сахарного диабета частота инфекционных заболеваний повышается. Связано это с тем, что повышенное содержание глюкозы в крови стимулирует размножение бактерий.





Тяжелые травмы и операции также протекают со снижением функции иммунной системы. Вообще любое серьезное заболевание организма приводит к вторичному иммунодефициту. Отчасти это связано с нарушением обмена веществ и интоксикацией организма, а отчасти с тем, что во время травм или операций выделяются большие количества гормонов надпочечников, которые угнетают функцию иммунной системы.





Прием различных лекарственных препаратов и наркотических средств оказывает выраженное иммунодепрессивное действие. Особенно выражено снижение иммунной защиты во время приема цитостатиков, глюкокортикоидных гормонов, антиметаболитов.

Снижение иммунной защиты у людей старческого возраста, беременных женщин и детей связано с возрастными и физиологическими особенностями организма этих категорий людей.





Клиника имеет ряд общих черт:



1. Рецидивирующие и хронические инфекции верхних дыхательных путей, придаточных пазух, кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, часто вызываемые оппортунистическими бактериями, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии и торпидные к обычной терапии.



2. Гематологические дефициты: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические).



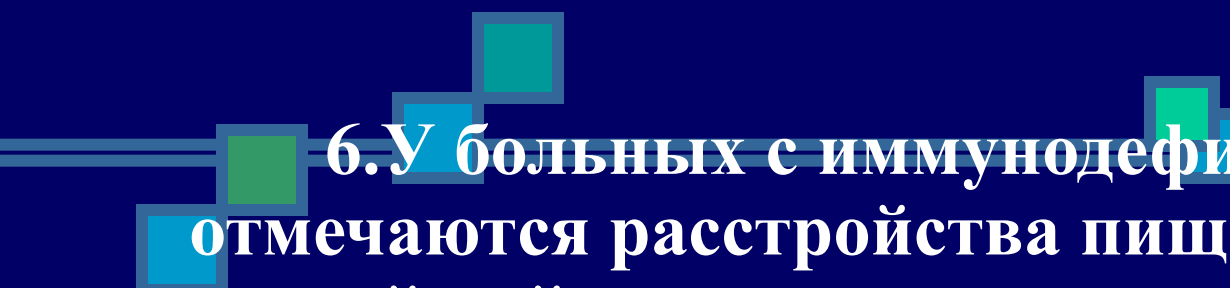
3. Аутоиммунные расстройства: СКВ-подобный синдром, артриты, склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит.



4. Нередко иммунодефицит сочетается с аллергическими реакциями 1 типа в виде экземы, отека Квинке, аллергическими реакциями на введение лекарственных препаратов, иммуноглобулина, крови.



5. Опухоли и лимфопролиферативные заболевания при иммунодефицитах встречаются в 1000 раз чаще.



6. У больных с иммунодефицитом часто отмечаются расстройства пищеварения, диарейный синдром и синдром мальабсорбции.



7. Больные с иммунодефицитом отличаются необычными реакциями на вакцинацию, а применение у них живых вакцин опасно развитием сепсиса.

8. Первичные иммунодефициты часто сочетаются с пороками развития, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди-Джоржи.



Диагностика иммунодефицитов

Первичный иммунодефицит обычно проявляется сразу после рождения ребенка или спустя некоторое время после него. Для точного установления типа патологии проводят ряд сложных иммунологических и генетических анализов – это помогает определить место нарушения иммунной защиты (клеточное или гуморальное звено), а также определить тип мутации, которая вызвала заболевание.



Вторичные иммунодефициты могут развиваться в любой период жизни.

Заподозрить иммунодефицит можно в случае часто рецидивирующих инфекций, перехода инфекционного заболевания в хроническую форму, неэффективности обычного лечения, небольшого, но длительного повышения температуры тела. Установить точный диагноз иммунодефицита помогают различные анализы и тесты: общий анализ крови, определение фракций белков крови, специфические иммунологические тесты.



Лечение иммунодефицитов

Лечение первичных иммунодефицитов сложная задача. Для назначения комплексного лечения обязательно установление точного диагноза с определением нарушенного звена иммунной защиты. При недостатке иммуноглобулинов проводят пожизненную заместительную терапию сыворотками, содержащими антитела или обычной донорской плазмой. Также применяют иммуностимулирующую терапию препаратами типа Бронхомунал, Рибомунил, Тактивин.

При возникновении инфекционных осложнений назначают лечение антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми препаратами.



При вторичных иммунодефицитах, нарушения иммунной системы выражены в меньшей степени, чем при первичных. Как правило, вторичные иммунодефициты носят проходящий характер. В связи с этим лечение вторичных иммунодефицитов гораздо проще и эффективнее по сравнению с лечением первичных нарушений функции иммунной системы.





Обычно лечение вторичного иммунодефицита начинают с определения и устранения причины его возникновения.

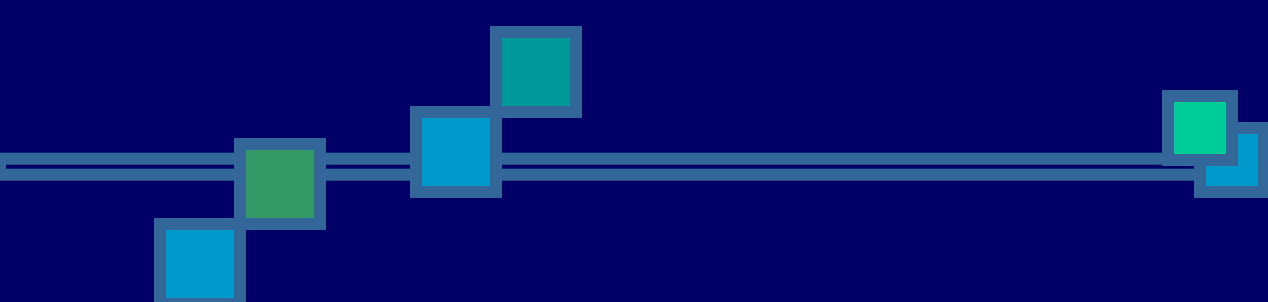
Восстановительные способности иммунной системы велики, поэтому устранение причины иммунодефицита, как правило, приводит к восстановлению иммунной системы.





Для ускорения выздоровления и специфической стимуляции иммунитета проводят курс лечения иммуностимулирующими препаратами. На данный момент известно большое количество различных иммуностимулирующих препаратов, с различными механизмами действия. Препараты Рибомунил, Кристин и Биостим содержат антигены различных бактерий и будучи введенными в организм, стимулируют выработку антител и дифференциацию активных клонов лимфоцитов.





Тималин, Тактивин – содержат биологически активные вещества, экстрагированные из вилочковой железы животных. Кордицепс - является наиболее эффективным иммуномодулятором, нормализующим иммунитет в целом как систему. Эти препараты оказывают выборочное стимулирующее действие на субпопуляцию Т-лимфоцитов. Нуклеинат натрия стимулирует синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), деление и дифференциацию клеток.





**Различные виды интерферонов
повышают общую сопротивляемость
организма и с успехом используются в
лечении различных вирусных
заболеваний.**

**Заслуживают особого внимания
иммуномодулирующие вещества
растительного происхождения:
Иммунал, экстракт Эхинацеи розовой,
и особенно Кордицепс.**





Вакцинопрофилактика



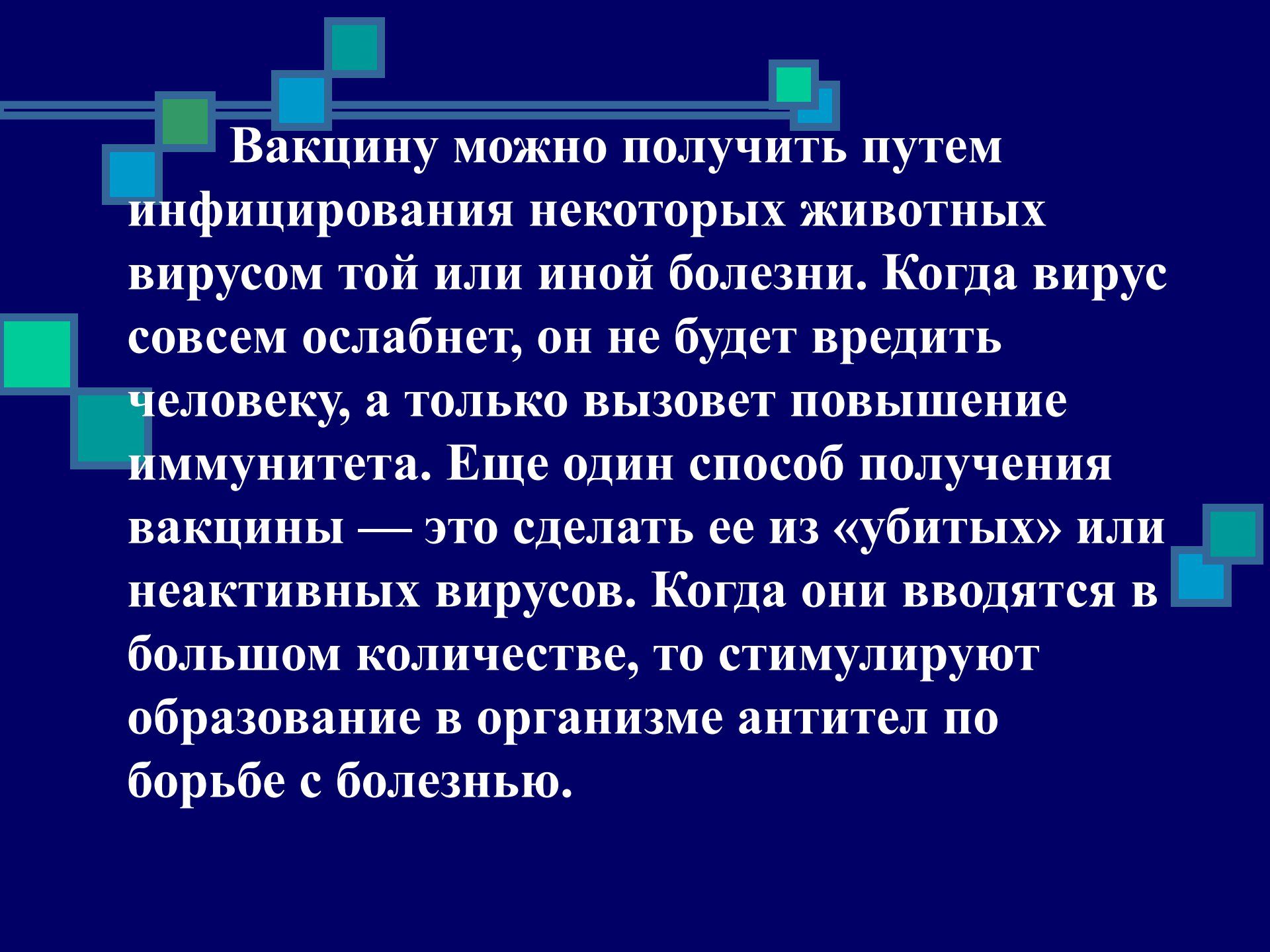
Вакцина – это медикамент, с помощью которого осуществляется профилактика. К тому же вакцинация – это один из основных и самых эффективных способов профилактики здоровья, и в целом она всегда дешевле и выгоднее лечения и реабилитации.





В состав вакцины входит активное вещество, которое, создавая антитела, вызывает ответную реакцию (но не болезнь) иммунной системы. Встречаясь с агентом конкретной инфекции, антитела ее нейтрализуют. Каждая вакцина предусмотрена для определенной болезни – ее состав сложен и таков, что может эффективно действовать против возбудителя конкретной инфекции.





Вакцину можно получить путем инфицирования некоторых животных вирусом той или иной болезни. Когда вирус совсем ослабнет, он не будет вредить человеку, а только вызовет повышение иммунитета. Еще один способ получения вакцины — это сделать ее из «убитых» или неактивных вирусов. Когда они вводятся в большом количестве, то стимулируют образование в организме антител по борьбе с болезнью.



Вакцины будущего

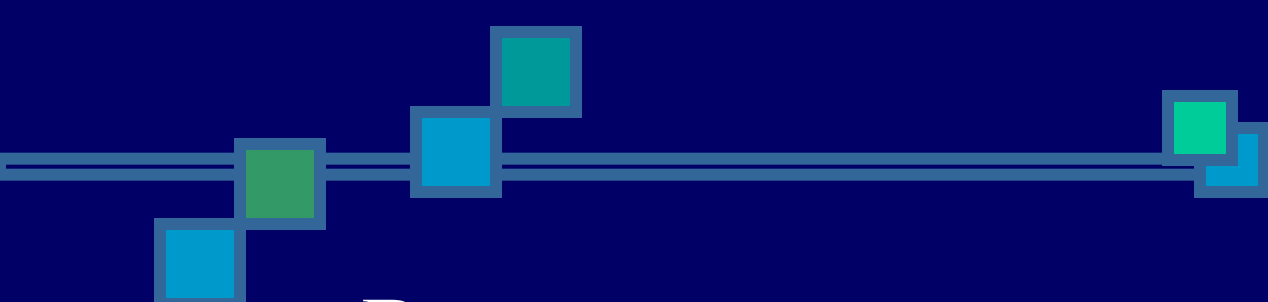
- Генноинженерные вакцины,
 - Синтетические пептидные вакцины,
 - ДНК-вакцины,
 - Антиидиотипические вакцины,
 - Съедобные вакцины (растительные вакцины),
 - Микрокапсулированные вакцины,
 - Вакцины-леденцы,
 - Чрезкожная иммунизация.
- 



Генноинженерные вакцины

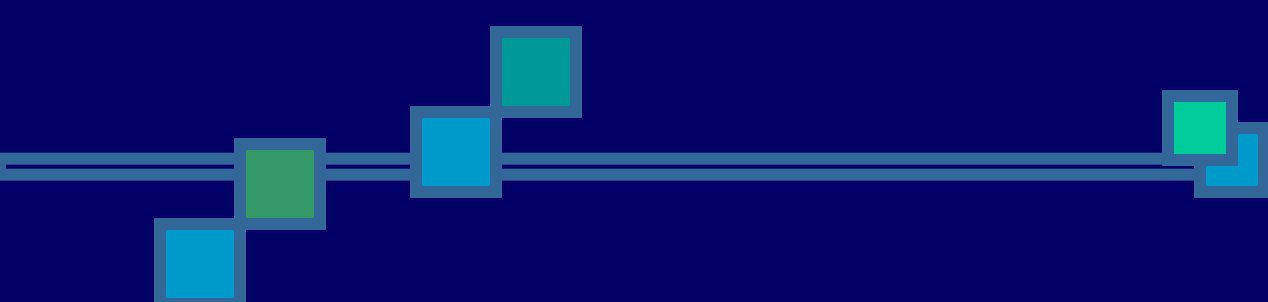
**Принцип создания
генноинженерных вакцин заключается
в том, что в структуру ослабленных
вирусов, бактерий, дрожжей или клеток
высших организмов встраивается ген,
который отвечает за образование
антигена того возбудителя, против
которого будет направлена вакцина.**





В качестве вакцин могут использоваться как и сами модифицированные микроорганизмы (например, антирабическая вакцина), так и очищенный антиген, который образовался при культивировании микроорганизма *in vitro* (например, вакцина против гепатита В).





В перспективе предполагается использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролирующие синтез антигенов возбудителя, но и гены, кодирующие различные медиаторы (белки) иммунного ответа (интерфероны, интерлейкины и т.д.)



Синтетические пептидные вакцины

Идея использования синтетических пептидов в качестве вакцин родилась при изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета.

В 1974 г. М.Села впервые описал искусственно полученный пептид, вызывающий образование антител к белку лизоциму. При определенных условиях синтетические пептиды могут обладать такими же свойствами, как и естественные антигены, выделенные из возбудителей инфекционных заболеваний.



Синтезированы и испытаны полисахариды, аналогичные естественным антигенам, например, сальмонеллезным полисахаридам. Молекула синтетических вакцин может содержать разнородные участки (эпитопы), которые способны формировать иммунитет к разным видам инфекций.





У синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (возврат патогенности, остаточная вирулентность, неполная инаktivация и т.п.). Синтетические вакцины обладают высокой степенью стандартности, обладают слабой реактогенностью, они безопасны.



ДНК-вакцины

В настоящее время интенсивно разрабатываются вакцины из плазмидных (внеядерных) ДНК, кодирующих антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Идея таких вакцин состоит в том, чтобы встроить гены микроорганизма, ответственные за синтез микробного белка, в геном человека. При этом клетки человека начинают продукцию этого чужеродного для них белка, а иммунная система станет вырабатывать антитела к нему. Эти антитела и будут нейтрализовать возбудителя в случае попадания его в организм.



Доставка вакцины в ядра клеток может осуществляться разными путями:

"выстреливанием" безыгольным инжектором микробной ДНК в кожу и мышцу, с помощью жировых шариков-липосом, содержащих вакцину, которые будут активно поглощаться клетками.

В опытах на животных было показано, что таким путем возможно выработать не только антитела, но и специфический цитотоксичный ответ (клеточный иммунитет), который ранее считался достижимым только с помощью живых вакцин.



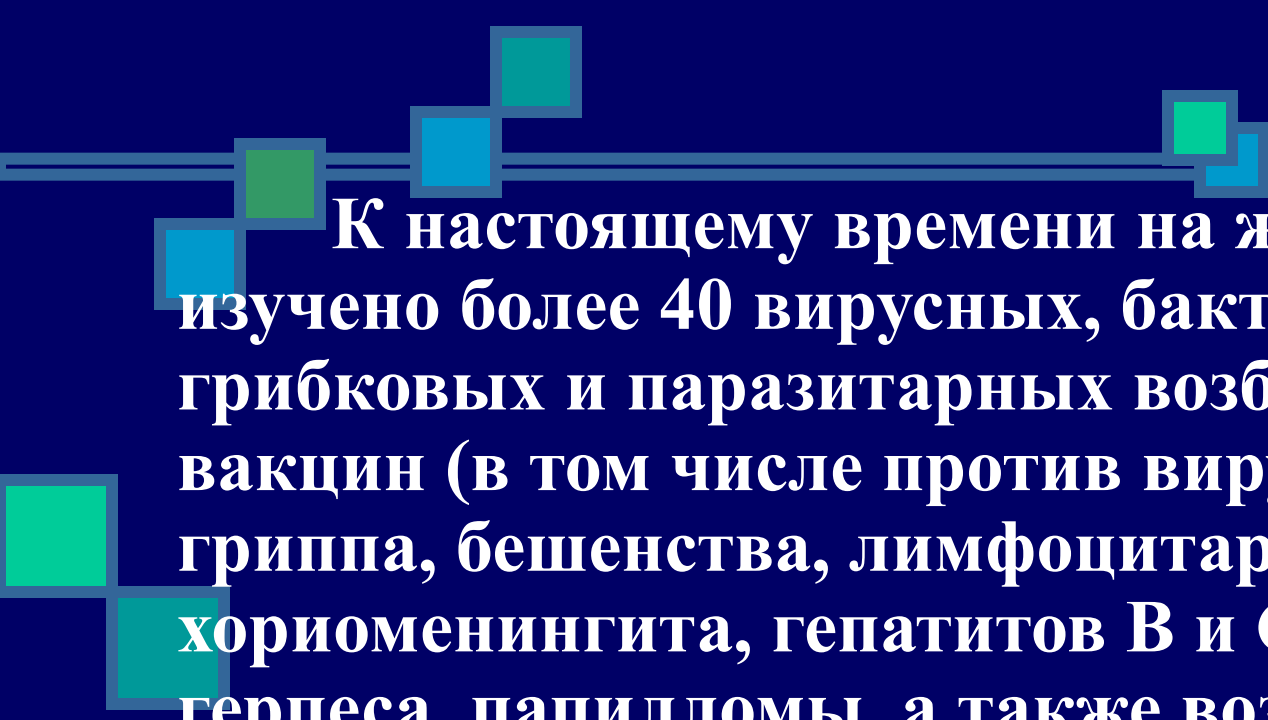


ДНК-вакцины могут быть получены в большом количестве, они стабильны и лишены инфекционности.



Перспективным направлением является разработка многокомпонентных вакцин, содержащих две или несколько плазмидных форм, которые кодируют разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы.



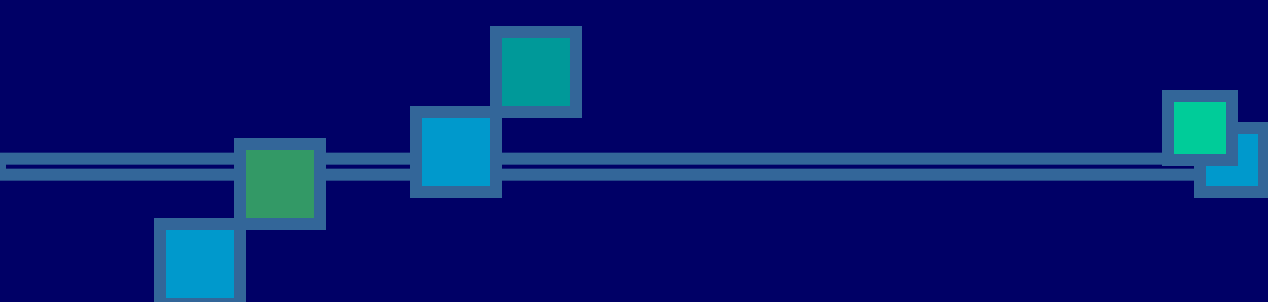
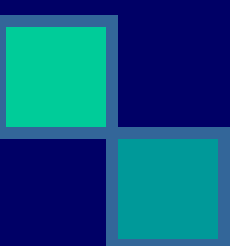


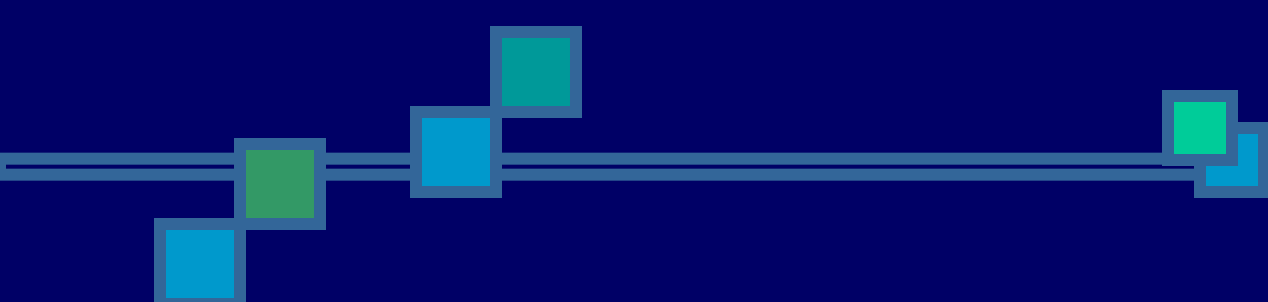
К настоящему времени на животных изучено более 40 вирусных, бактериальный, грибковых и паразитарных возбудителей вакцин (в том числе против вируса СПИД, гриппа, бешенства, лимфоцитарного хориоменингита, гепатитов В и С, простого герпеса, папилломы, а также возбудителей малярии, лейшманиоза, туберкулеза).

Однако, в опытах на добровольцах до сих пор удовлетворительного иммунного ответа получено не было. Также, при использовании ДНК-вакцин существует несколько неясных моментов:



- 
- неизвестны сроки, в течение которых клетки организма будут вырабатывать антигенный белок,
 - необходимо исключить онкогенную опасность,
 - образование антигена в организме может продолжаться длительное время, это может привести к развитию различных форм иммуносупрессии,
- 

- 
- 
- 
- чужеродная ДНК может вызвать образование анти-ДНК-антител, которые способны индуцировать различные формы аутоагрессии и иммунопатологии
 - сам образующийся антиген может обладать побочным биологическим действием.



**Меньше вопросов вызывает
использование живых векторов -
непатогенных микроорганизмов
(осопвакцина, вирусы птичьей оспы,
аденовирусы), продуцирующих
вакцинный антиген. К настоящему
времени создано около 60 таких вакцин,
40 из них проходят испытания.**





Антиидиотипические вакцины

Идиотипом называют структуру, характеризующую индивидуальные антигенные свойства молекулы антитела и клеточных рецепторов.



Антиидиотипические антитела являются "зеркальным отражением" антигена и поэтому способны вызывать образование антител, реагирующих с антигеном.





Экспериментальные вакцины на основе идиотипов получены к многочисленным возбудителям вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний. Было показано, что их введение вызывает образование как антител, так и клеток иммунологической памяти. Вакцины безопасны, так как идиотипы являются естественными эндогенными регуляторами иммунного ответа. Производство таких вакцин удобно в тех случаях, когда трудно получить достаточное количество антигена и он слабо иммуногенен.





**При всем этом, надежда,
которую возлагали на
антиидиотипические вакцины,
пока не оправдалась - интерес к
вакцинам данного типа падает,
так как с помощью них не удастся
достичь необходимого уровня
нейтрализующих антител и
напряженного иммунитета.**



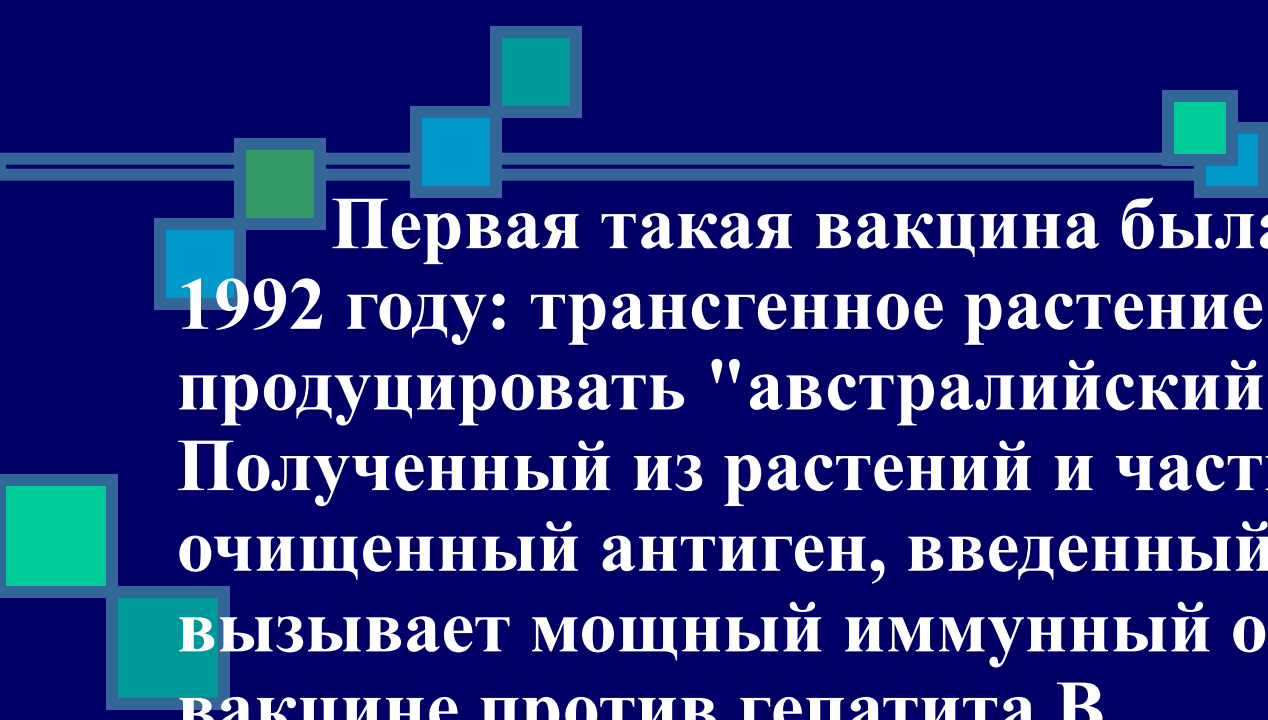


Съедобные вакцины (растительные вакцины)



Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о широкой перспективе в разработке и практическом использовании таких вакцин. Оральный способ иммунизации является самым безопасным и доступным. Ассортимент пищевых источников растительных вакцин не ограничен. Немаловажное значение имеет высокая экономичность растительных вакцин с учетом,





Первая такая вакцина была получена в 1992 году: трансгенное растение табака стало продуцировать "австралийский" антиген. Полученный из растений и частично очищенный антиген, введенный мышам, вызывает мощный иммунный ответ подобно вакцине против гепатита В.

В 1998 году с помощью картофеля, продуцирующего В-субъединицу холерного анатоксина, была получена выраженная защита у поедавших его мышей при заражении их холерой. Аналогичная вакцина против кори была получена на табаке.



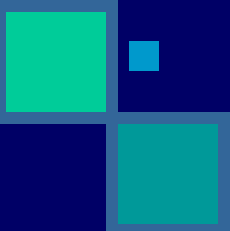


В том же 1998 году 10 из 11 добровольцев, получивших по 100 гр сырого картофеля, продуцирующего антигены энтеропатогенной кишечной палочки, начали вырабатывать в слизистой кишечника антитела к этому возбудителю. Сейчас испытываются "картофельные" вакцины к вирусу Ньюарк (возбудителю диареи) и гепатиту В с обнадеживающими результатами. На животных испытываются вакцины против бешенства, выращенные на помидорах.





Существует также немало опасений и сомнений в отношении "съедобных вакцин":

- 
- **в отношении иммунного ответа на пищевые продукты**
 - **сохранность антигена в кислой среде желудка**
 - **время "созревания" вакцин**
 - **способнорсть переносить хранение**
 - **оптимальное дозирование**
- 



Новые комплексные вакцины

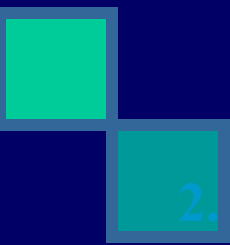
Одной из актуальных проблем современной вакцинологии является разработка комплексных вакцин, с помощью которых возможна иммунизация против нескольких инфекций.

Вакцинировать против всех инфекций с помощью одной инъекции препарата - требование к идеальной вакцине.





Трудности создания многокомпонентных вакцин заключаются в:

- **1. физико-химической несовместимости некоторых антигенов, стабилизаторов, консервантов, адъювантов и пр.;**
 - 2. недостаточной стабильности многокомпонентных комбинаций из антигенов;**
 - 3. различной длительности приобретенного иммунитета к отдельным компонентам комплексной вакцине и сроков ревакцинаций.**
- 

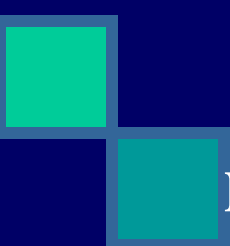


В исследованиях на людях показана возможность создания активных комбинированных вакцин, состоящих из инаktivированных и живых компонентов. Они могут быть сгруппированы в соответствии с совместимостью антигенов и вакцинных штаммов. Более вероятно, что в недалеком будущем в практической вакцинологии будут использоваться две основные многокомпонентные вакцины: одна живая, другая химическая (инаktivированная).





Микрокапсулированные вакцины



Для получения таких вакцин используются биodeградирующие микросферы, которые с одной стороны предохраняют антиген от вредного влияния окружающей среды, а с другой стороны распадаются и освобождают антиген в заданное время.





Микрокапсулы состоят из нетоксичных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров. Микросферы могут быть разной величины, максимальный диаметр обычно не превышает 10 микрон. Вакцины можно вводить любым способом (парентерально, орально, интраназально и пр.).





**В экспериментальных условиях
испытано несколько десятков таких
вакцин. С помощью микросфер можно
проводить комплексную вакцинацию
против нескольких инфекций
одновременно: каждая капсула может
содержать несколько антигенов, а для
иммунизации можно брать смесь
различных микрокапсул. Таким
образом, микрокапсулирование
позволяет значительно сократить
количество инъекций при вакцинации.**





Вакцины-леденцы



Речь идет о способности сахара трегалозы сохранять живыми клетки при крайней степени обезвоживания. Трегалоза, как и другие сахара, встречается в тканях многих организмов - от грибов, до млекопитающих. Ее особенно много в растениях пустынь. Трегалоза обладает способностью при охлаждении насыщенного раствора постепенно переходить в состояние "леденца", которое иммобилизует, защищает и сохраняет белковые молекулы. При контакте с водой леденец быстро тает, высвобождая белки.



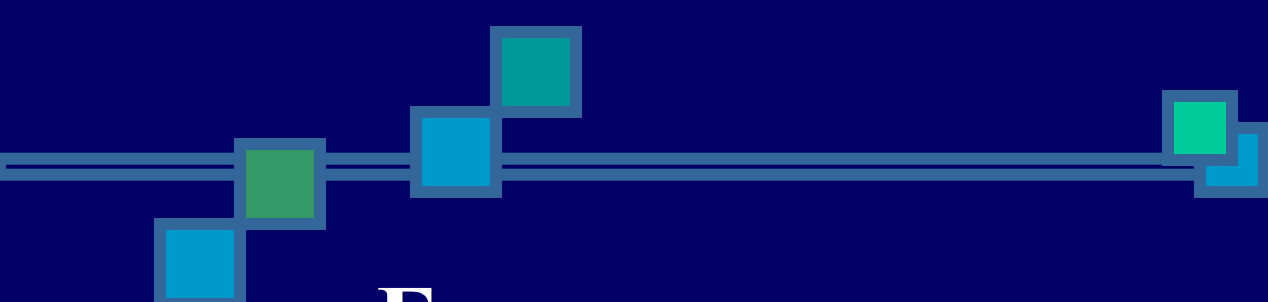


Использование подобной технологии для сохранения вакцин позволит, прежде всего, сократить расходы на ее транспортировку и хранение, повысив термостабильность. Но с ее помощью можно создать и новые их формы, например, вакцинные иглы, которые, будучи введены в кожу, будут растворятся и высвобождать вакцину с определенной скоростью. Возможно приготовление вакцины в виде быстрорастворимого порошка, содержащего вакцину, для ингаляции или для инъекции в кожу.



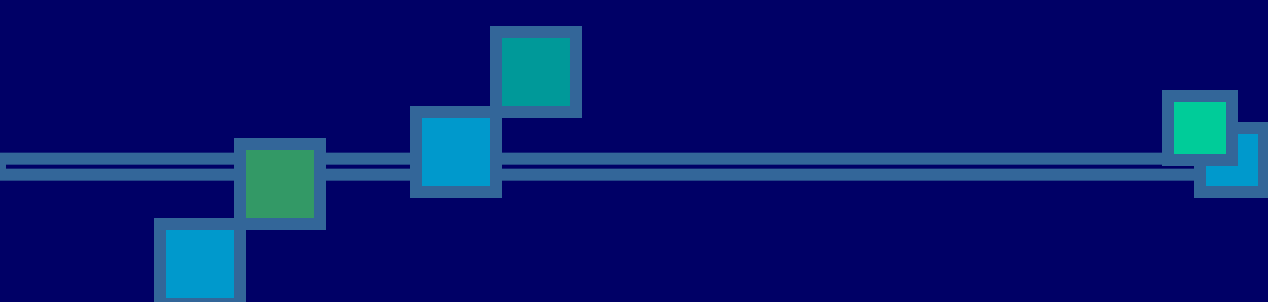
Чрезкожная иммунизация

Это еще одно новшество в производстве вакцин. Было показано, что кожные пластыри, пропитанные В-субъединицей холерного токсина, не вызывают токсического эффекта. В то же время, они активируют антиген-презентирующие клетки, находящиеся в изобилии в коже. При этом развивается мощный иммунный ответ - как антительный, так и клеточный.



Если в пластыре холерный токсин смешать с другим вакцинным антигеном, то иммунный ответ развивается и к нему. Такой путь испытывается для иммунизации против столбняка, бешенства, дифтерии, гриппа.





**Выполнила: студентка 405 группы
лечебного факультета
Мукашева А.**

Проверил: Ягофаров Ф. Ф.

