



ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Медико-биологический факультет
Кафедра иммунологии

ИММУНОТЕРАПИЯ

Подготовила:
Мелькова Анастасия
3.4.01

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

Выделяют специальные формы лечения и профилактики в клинической иммунологии:

- ? Иммуностимуляция (иммунокоррекция, иммуномодуляция)
- ? Иммуносупрессия
- ? Заместительная терапия
- ? АСИТ
- ? Вакцинация, иммунизация

Показания к иммунотерапии:

- ? Первичные и приобретенные (вторичные) иммунодефициты;
- ? Аллергопатология;
- ? Аутоиммунные заболевания;
- ? Онкологические заболевания (в том числе лимфопролиферативные);
- ? Инфекционные заболевания;
- ? Состояния после аллотрансплантации (в том числе при реакции «трансплантат против хозяина»);
- ? Заболевания, сопровождающиеся нарушением регенерации;
- ? другие

Основные принципы иммунотерапии:

- ? Выявление нарушенного звена в иммунной системе (по клиническим и лабораторным показателям);
- ? Применение соответствующих иммуностропных средств;
- ? Проведение клинического и иммунологического контроля эффективности лечения;
- ? Оценка отдаленных результатов лечения;
- ? Регистрация и анализ побочных эффектов иммуностропных средств.

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

```
graph TD; A[Иммуотропные лекарственные средства] --> B[Иммуномодуляторы]; A --> C[Иммуностимуляторы]; A --> D[Иммунодепрессанты];
```

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.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иммуномодуляторы

```
graph TD; A[Иммуномодуляторы] --> B[Эндогенные]; A --> C[Синтетические]; A --> D[Экзогенные];
```

Эндогенные

- ✓ Пептиды тимуса (тимозин, тималин, тактивин, тимоптин, тимоген и др.);
- ✓ Пептиды костного мозга (миелопид);
- ✓ Цитокины: ИЛ-2 (ронколейкин), ИФН- $\alpha\beta$ [реаферон4 (интерферон альфа-2 β), виферон, роферон (интерферон альфа-2 α) и др.], ИЛ-1 (бетаферон4), колониестимулирующий фактор (лейкостим), естественный комплекс цитокинов (суперлимф) и др.;
- ✓ Иммуноглобулины внутривенные (пентаглобин, имбиоглобин, октагам, сандоглобулин4 и др.).

Синтетические

Экзогенные

- ✓ Препараты на основе бактерий, вирусов, грибов, растений и т.п. (бронхомунал, рибомунил, бестим, имудон и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иммуномодуляторы

Эндогенные

Другие

Экзогенные

Синтетические

- ✓ Агонисты TLR и других рецепторов врожденного иммунитета
- ✓ Интерфероногены (пирогенал, продигиозан, полудан и др.),
- ✓ Витамины (С, А, Д),
- ✓ Адаптогены
- ✓ Препараты, содержащие цинк, селен, и многие другие микроэлементы.

- (Аналоги эндогенных иммуномодуляторов, иммуномодуляторы направленного синтеза, известные препараты со свойствами иммуномодуляторов):
- ✓ Полиоксидоний (N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина)
 - ✓ Ликопид (глюкозаминил-мурамилдипептид — ГМДП)
 - ✓ Иммунофан (гексопептид)
 - ✓ Натрия нуклеинат (производное дрожжевой РНК)
 - ✓ Синтетические пептиды, полученные на основе миелопептида

Главные мишени действия ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Тип иммуномодулятора	Мишень	Фармакологическое действие
Микробного происхождения	Фагоциты	Усиление фагоцитоза и внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий, усиление образования провоспалительных цитокинов, участвующих в инициации клеточного и гуморального иммунитета. Результат-усиление синтеза антител и активация антигенспецифических Т-хелперов и Т-киллеров.
Тимического происхождения	Т-лимфоциты	Стимуляция дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые Т-лимфоциты, нормализация иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, усиление образования цитокинов. Опосредованно-повышение функциональной активности клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, ИК-клеток).

Главные мишени действия ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

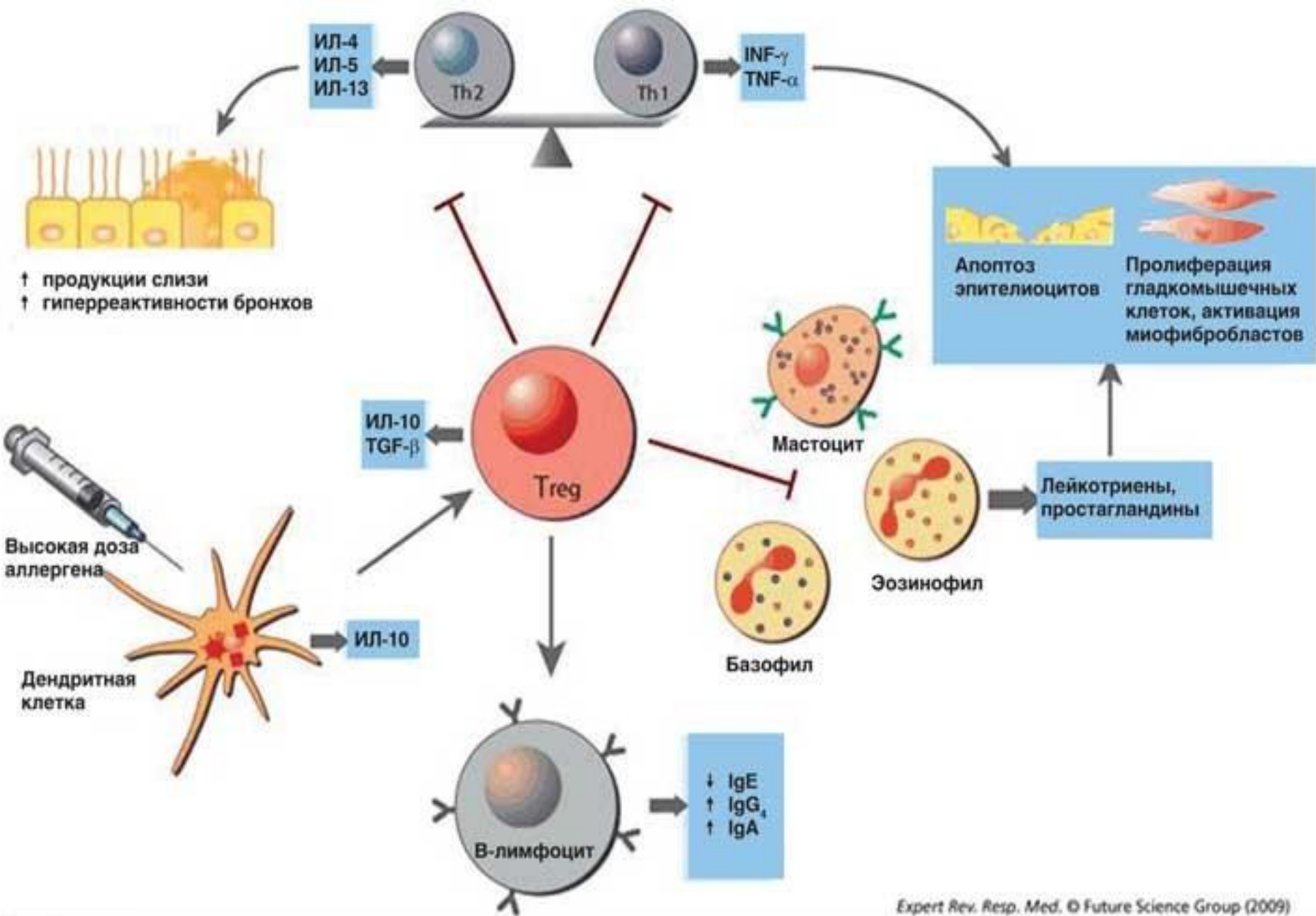
Тип иммуномодулятора	Мишень	Фармакологическое действие
Костномозгового происхождения	В-лимфоциты	Усиление митотической активности клеток костного мозга и дифференцировка их в зрелые В-лимфоциты.
Цитокины	Оказывают многогранный эффект на клетки, участвующие в воспалении, регенерации, иммунном ответе (врожденном и приобретенном)	
Химически чистые	Воздействуют на все звенья иммунной системы	

Основные механизмы действия иммуностропных средств

- ? Стимулирование дифференцировки иммунных клеток за счет влияния на систему гемопоэза (колониестимулирующие факторы);
- ? Взаимодействие иммуностропных средств с рецепторами иммунных клеток;
- ? Стимулирование или угнетение секреции цитокинов;
- ? Формирование специфического противоинфекционного иммунитета: активного (вакцины), пассивного (сыворотки, иммуноглобулины);
- ? Заместительная терапия (препараты тимуса);
- ? Сочетанное иммунокорригирующее действие и прямое воздействие на антиген (противовирусное действие).

АСИТ

- ? Этиопатогенетический метод лечения atopических заболеваний — аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).
- ? АСИТ — введение аллергенов в постепенно возрастающей концентрации пациенту, страдающему IgE-опосредованной аллергией, с целью устранить симптомы заболеваний, возникающие при контакте с этим причинно-значимым аллергеном. АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет длительный эффект и предотвращает прогрессирование аллергического заболевания.
- ? Показания:
- ? контролируемое течение atopической астмы легкой и среднетяжелой форм, при этом показатель ОФВ₁ должен быть больше 70% от должного на фоне лечения;
- ? аллергический ринит или конъюнктивит;
- ? сочетание симптомов астмы и ринита;
- ? atopический дерматит, особенно при реакции на антигены клещей домашней пыли;
- ? перенесенные анафилактические реакции (шок, отек Квинке) на укусы насекомых (пчел, ос).



Expert Rev. Resp. Med. © Future Science Group (2009)

Механизм действия АСИТ

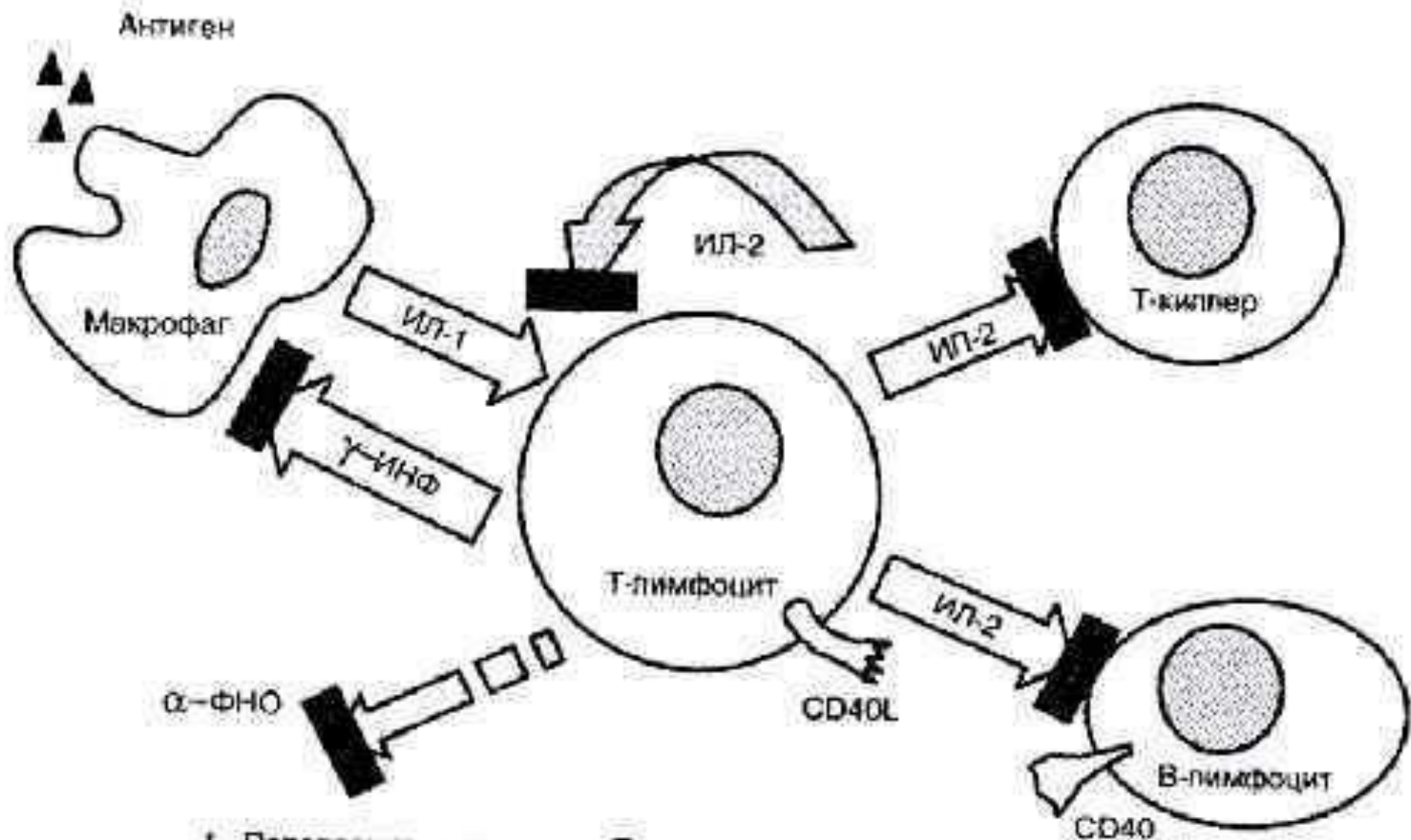
Иммunosупрессивная терапия

- ? Современные подходы к иммуносупрессивной терапии предусматривают одновременное использование нескольких иммунодепрессантов и их назначение до и после трансплантации для профилактики и лечения отторжения трансплантата. В настоящее время в качестве иммунодепрессантов применяются кортикостероиды , азатиоприн , циклоsporин , моно- и поликлональные антитела. Эти препараты препятствуют активации иммунного ответа или блокируют эффекторные механизмы иммунитета.
- ? Циклоспорин - один из новых, но уже нашедших широкое применение иммунодепрессантов. Его назначают до, во время и после трансплантации. Препарат ингибирует синтез ИЛ-2, подавляя таким образом пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов. В высоких дозах циклоспорин обладает нефротоксическим действием, а при длительном применении вызывает пневмоцироз . Несмотря на это, по сравнению с комбинацией преднизона и азатиоприна циклоспорин снизил отторжение трансплантированной почки в течение 1-го года на 10-15%. Отторжение трансплантатов в течение 1-го года при применении циклоспорина составляет 10-20%. На отторжение трансплантата в более поздние сроки циклоспорин не влияет.

Механизм действия иммунодепрессантов

Препараты	Механизм действия
Циклоспорин А (ЦиА) <ul style="list-style-type: none">• сандиимун• неорал	Ингибция транскрипции ДНК
Мофетила микофенолат (ММФ) <ul style="list-style-type: none">• селлсепт Лефлюномид Мизорибин Бреквинар	Ингибция синтеза нуклеотидов
Сиролимус <ul style="list-style-type: none">• рапамицин Лефлюномид	Ингибция передачи сигнала от рецепторов фактора роста
Дезоксипергулин	Ингибция дифференцировки клеток

Механизм действия циклоспорина



1. Подавление активности Т-лимфоцитов;
2. Снижение активности Т-киллеров;
3. Подавление продукции провоспалительных цитокинов;
4. Снижение продукции антигенов

Иммуносупрессоры

- ✓ Антиметаболиты (торможение синтеза РНК и ДНК вследствие включения в обмен нуклеотидов) — азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптоэтанол.
- ✓ Алкилирующие соединения (присоединение алкилирующих групп к ДНК, нарушение репликации) — циклофосфамид, циклофосфан
- ✓ Алкалоиды (блок митоза, нарушение цитоскелета опухолевых клеток) — винбластин, винкристин.
- ✓ Антибиотики (связываются с ДНК, образуя стойкий комплекс, вызывают фрагментацию ДНК) — блеомицин, дактиномицин.
- ✓ Глюкокортикоиды (вызывают множественные эффекты) — преднизолон, дексаметазон и др.
- ✓ Циклоспорины:
 - обратимо блокирующие кальцийзависимый белок кальцийневрин — циклоспорин А, сандиммун неорал;
 - обратимо блокирующие кальцийзависимый белок циклофиллин — такролимус (элидел);
 - Рапамицин
- ✓ Антитела и их конструкторы (химерные антитела, антитело + токсин, гуманизированные антитела и др.) — анти-CD3, анти-CD8, анти-CD40 и др. Антитимоцитарная сыворотка и др. Антитела к ФНО-α, растворимые рецепторы ФНО-α.

Заместительная иммуноterapia

- ? Представляет собой восполнение недостающих функций иммунитета за счет, главным образом, **антител**, которые содержатся в препаратах гамма-глобулина, иммунных сыворотках, плазме.
- ? Действие факторов заместительной иммунотерапии имеет барьер гистосовместимости, поэтому применение гамма-глобулинов является главным методом заместительной иммунотерапии.
- ? Гамма-глобулин представляет собой фракцию сывороточного глобулина, состоящую преимущественно из антител.
- ? Пример: внутривенное введение иммуноглобулинов при наследственных и приобретенных гипо- и агаммаглобулинемиях.
- ? Иммунные сыворотки (антистафилококковая и др.) применяются при лечении вялотекущих инфекций и гнойно-септических осложнениях.
- ? Взвесь лейкоцитов применяется при синдроме Чедиака-Хигаси (врожденном дефекте фагоцитоза),
- ? трансфузия гемопоэтической ткани — при гипопластических и апластических состояниях костного мозга, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями.

Иммуностимулирующая терапия

- ? Представляет вид активации иммунной системы с помощью специализированных средств, а также с помощью активной или пассивной иммунизации. В практике с одинаковой частотой применяются как специфические, так и неспецифические способы иммуностимуляции. Способ иммуностимуляции определяется характером заболевания и видом нарушений в иммунной системе.
- ? Показания:
- ? хронические идиопатические заболевания,
- ? рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей, околоносовых придаточных пазух, пищеварительного тракта, выделительной системы, кожи, мягких тканей,
- ? лечение хирургических гнойно-воспалительных заболеваний, гнойных ран, ожогов, отморожений, послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Иммуностимулирующая терапия

- ? Механизм действия: неспецифическая защита, которая осуществляется посредством фагоцитоза, синтеза комплемента, интерферона и лизоцима, стимуляции активности макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, синтеза иммуноглобулинов. Во многом зависит от вида препарата, его дозы, характера патологии, иммунного фона, на котором используется препарат.
- ? Основные иммуномодуляторы: витамины, микроэлементы (I, Se, Co, Zn, Fe), иммуноглобулины, адаптагены, пробиотики, цитомедины, в том числе препараты тимуса, интерфероны, интерлейкины, препараты костного мозга, адъюванты.

Вакцинация

- ? **Активная иммунизация** – в организм вводят сильно ослабленные или убитые инфекционные агенты (бактерии, вирусы или их частицы). В ответ иммунная система организма самостоятельно вырабатывает антитела. Если в будущем организм проникают дикие штаммы инфекционных агентов, уже имеющиеся антитела уничтожают инфекцию.
- ? **Пассивная иммунизация** – введение в организм готовых антител для борьбы с инфекцией.

Вакцины лечебные и профилактические

Классические (с адъювантами или без них).

- ? Микроорганизмы: убитые и живые, ослабленные.
- ? Фрагменты микроорганизмов, синтетические пептидные эпитопы.
- ? Рекомбинантные формы.

Форсифицированные вакцины

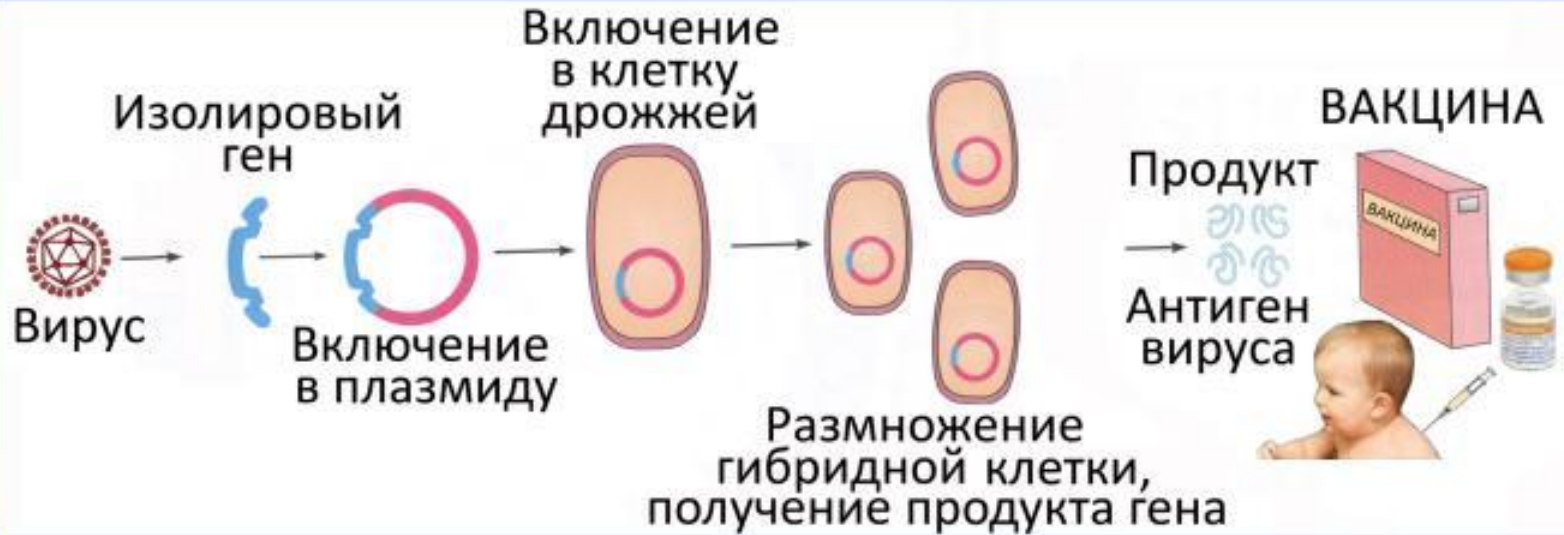
- ? Природные или синтетические аналоги в комбинации с иммуномодуляторами, например вакцина гриппол, состоящая из антигенов вируса гриппа и полиоксидония; комплекс антигена с цитокинами.

ДНК-вакцины. Получение и перенос гена в экспрессионную систему, продуцирующую антиген.

Вакцины на основе дендритных клеток (ДК): получение фракций ДК путем культивирования моноцитов периферической крови нагрузка их антигеном (чаще связанным с опухолью), введение нагруженных антигеном ДК аутологичному больному

ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ВАКЦИН

Рекомбинантная вакцина



ДНК-вакцина

