

**Профессор А.Ю.Барановский**

# **ИММУНОТЕРАПИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**



*Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И.Мечникова  
Санкт-Петербург*

# Иммунодефицитные состояния



# Клинические синдромы вторичных ИДС

ИНФЕКЦИОННЫЙ

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ

АУТОИММУННЫЙ

МЕТАБОЛИЧЕСКИ  
Й

# *Основные группы патологии иммунной системы*

- 1. Количественная или функциональная недостаточность того или иного звена иммунитета, что ведет к развитию иммунодефицитного состояния.**
- 2. Нарушение в распознавании антигена иммунной системой, что ведет к развитию аутоиммунных процессов (образуются аутоантитела или аутоАг-специфичные CD8 – Т-супрессоры).**
- 3. Гиперреактивный или «извращенный» иммунный ответ, проявляющийся в развитии аллергических заболеваний (участвует Ig E, гистамин-продуцирующие клетки с IgE-рецепторами).**

## *Показания для проведения иммунологического обследования:*

1. Инфекционный синдром (хронические рецидивирующие, часто повторяющиеся, непрерывно текущие бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, длительный субфебрилитет неясного генеза, часто болеющие пациенты)
2. Аллергический синдром (пищевой, нейродермит, тяжелая кишечная и др. реакция на антигенную ирритацию)
3. Аутоиммунный синдром (суставной, коллагенозы, НЯК, БК)
4. Иммунопролиферативный (опухолевые процессы в иммунной системе, например – лимфомы, саркома Капоши).

# Методы иммунодиагностики

- Клинические (данные анамнеза, данные физикального осмотра)
- Лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунограмма)

**Оценка иммунного статуса (иммунограмма) –**  
определение количественных показателей и  
функциональной активности иммунной системы.

Иммунограмма позволяет конкретизировать  
иммунный дефект и служит основанием для  
иммунокоррекции.

# Т-клеточная система иммунитета

## Количественные показатели:

- общее число лимфоцитов
- процентное и абсолютное числа зрелых Т-лимфоцитов – CD 3+ и двух основных субпопуляций – CD4+ (хелперов) и киллеров/супрессоров CD8+
- соотношение CD4+ к CD8+ (ИРИ).



# Т-клеточная система иммунитета

## Функциональные показатели:

- исследование ответа Т-лимфоцитов на ФГА, КОН-А в реакции бластной трансформации (РБТЛ) (пролиферация)
- реакция торможения миграции лейкоцитов
- определение «активационных» маркеров CD 25 и HLA II на Т-лимфоцитах (связывание с АГ)
- исследование продукции цитокинов: гамма-ИФН, интерлейкина-2,-4, 12
- исследование процессов апоптоза Т-лимфоцитов методом определения CD 95

# *В-клеточная система иммунитета*

## *Количественные показатели:*

- определение процентного и абсолютного количества В-лимфоцитов – CD 22, 20 и CD 19
- определение уровней неспецифических иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови
- определение циркулирующих иммунных комплексов

## *В-клеточная система иммунитета*

### *Функциональные показатели:*

- исследование ответа В-лимфоцитов на митоген лаконоса в реакции бластной трансформации (РБТЛ)
- определение продукции интерлейкинов – 4, -5, 6, 10, 13

# Система комплемента

- **количественное определение компонентов комплемента**
- **гемолитический тест (СН 50) – функциональная активность системы комплемента.**

# Система фагоцитов

- оценка абсолютного числа нейтрофилов
- исследование интенсивности поглощения микробов фагоцитами (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс)
- бактерицидность фагоцитов по НСТ тесту (тест восстановления нитросинего тетразолия)
- интенсивность хемотаксиса фагоцитов

# Иммунный статус

(комплексное иммунологическое исследование крови)

## Гуморальный иммунитет

(иммуноглобулины: А, G, М, Е, D)

## Клеточный иммунитет

(В- и Т-лимфоциты)

## Интерфероновый статус крови

(комплекс: ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$ , ИНФ- $\gamma$ )

## Цитокиновый статус крови:

- провоспалительные цитокины (комплекс)
- противовоспалительные цитокины (комплекс)

Исследование субпопуляций лимфоцитов

Функциональная активность нейтрофилов

Компоненты комплемента

# Основные правила интерпретации иммунограмм

Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности, т.к. иммунная система длительно компенсирует дефекты.

- **Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у пациента**
- **Анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера**

# Основные правила интерпретации иммунограмм

- **Первостепенную практическую значимость имеют соотношения разных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток, а не и их абсолютные значения (абсолютные значения меняются от биоритмов, приема пищи, физической нагрузки).**
- **Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.**



# Аутоиммунные заболевания органов пищеварения

Заболевание	Аутоантиген
Хронический аутоиммунный гастрит	Внутренний фактор Касла Микросомы обкладочных клеток желудка
Первичный билиарный цирроз	Митохондрии
Аутоиммунный гепатит	Аутоантигены гладких мышц, компонентов клеточного ядра. Липопротеины клеточной поверхности
Язвенный колит, болезнь Крона	Бактериальный «липополисахарид», ассоциированный с клетками слизистой оболочки толстой кишки

# ИММУНОТЕРАПИЯ –

это разнообразные способы воздействия на иммунную систему с целью прекращения патологического процесса

# Направления иммунотерапии

(см. далее)

## ИММУНО-ТЕРАПИЯ

*Замещение компонентов иммунной системы (иммуноинженеринг):*

*Экстракорпоральные методы воздействия на компоненты иммунной системы.*

*Воздействие на иммунорегуляцию с помощью регуляторных молекул или их индукторов:*

*Фармакологическая коррекция:*

Трансплантация органов иммунной системы;

Трансплантация клеток иммунной системы;

Инфузия эффекторных молекул (иммуноглобулинов)

Тимические регуляторные пептиды и их синтетические аналоги;

Миелопептиды и другие колониестимулирующие или ростовые факторы;

Интерфероны, интерлейкины, другие цитокины.

Вакцины на основе этиопатогенных микроорганизмов

Отдельные компоненты этиопатогенных микроорганизмов (обычно эндотоксины);

Синтетические лекарственные препараты

# ИММУНОТЕРАПИЯ

- *Замещение компонентов иммунной системы (иммуноинженеринг)*
  - Трансплантация органов иммунной системы;
  - Трансплантация клеток иммунной системы;
  - Инфузия эффекторных молекул (иммуноглобулинов)
- *Экстракорпоральные методы воздействия на компоненты иммунной системы*

# ИММУНОТЕРАПИЯ

## ■ *Воздействие на иммунорегуляцию с помощью регуляторных молекул или их индукторов*

- регуляторные пептиды и их синтетические аналоги;
- миелопептиды и другие колониестимулирующие или ростовые факторы;
- Интерфероны, интерлейкины, другие цитокины.

## ■ *Фармакологическая коррекция*

- на основе этиопатогенных микроорганизмов
- компоненты этиопатогенных микроорганизмов (обычно эндотоксины);
- Синтетические лекарственные препараты

# СРЕДСТВА ИММУНОТЕРАПИИ

**Иммуномодуляторы** - лекарственные препараты, модулирующие процессы иммунитета.

**Иммунокорректоры** – средства, обладающие иммуотропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное звено иммунной системы.

**Иммуностимуляторы** – средства, усиливающие иммунный ответ (стимулирующие иммунные процессы).

**Иммунодепрессанты** – средства, подавляющие иммунный ответ.

# Принципы иммунотерапии (1)

1. Назначение иммунопрофилактических препаратов должно проводиться с учетом их конкретного влияния на нарушенные звенья иммунной системы, определения уровня и глубины её поражения.
2. В ходе иммунологического обследования необходимо выявить степень отклонения тех или иных показателей от нормального уровня.
3. Выбрать конкретный препарат, имеющий ту или иную точку приложения в иммунной системе, определить его дозировку и схему применения.

## Принципы иммунотерапии (2)

4. Назначение иммунокорректирующего средства с учетом особенностей его влияния на:
  - клетки костного мозга
  - Т – систему иммунитета
  - В – систему иммунитета
  - систему фагоцитов и неспецифической резистентности
  - общее стимулирующее или ингибирующее действие на иммунитет
  
5. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно со средствами этиотропной терапии.



# Принципы иммунотерапии (3)

6. Целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов, в т.ч. с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства.
7. Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, т.е. основанием для назначения препарата является клиническая картина.

## Принципы иммунотерапии (4)

8. При наличии в данном ЛПУ соответствующей материально-технической базы применения иммуномодуляторов целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга. Этот мониторинг следует проводить вне зависимости от выявленных или нет изменений в иммунной системе.
9. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого или рецидива хронического заболевания.

# Принципы иммунотерапии (5)

0. Наличие понижения какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии. Такие люди должны находиться на учете в соответствующем ЛПУ и составлять группу наблюдения по иммунному статусу.

# Иммуноориентированная терапия

## Иммуноterapia

Этиотропная  
(экстраиммунная)  
терапия

Патогенетическая  
терапия  
(собственно  
иммуноterapia)

- Диета и анаболические препараты (повышение общей резистентности)
- Витаминные препараты и микроэлементы, адаптогены и стресспротекторы (повышение общей резистентности)
- Биокорректирующие препараты (средства коррекции дисбиоза)
- Антимикробные и противопаразитарные препараты
- химиотерапевтические средства (острая и хроническая инфекционная патология)
- Гормонотерапия (эндокринопатии)
- Антигистаминные и антисеротониновые средства (аллергические состояния)

Иммунотропная терапия

Иммунозаместительная терапия

Иммуносупрессия

Иммуностимуляция

Иммуномодуляция

Иммунокоррекция

# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИММУНОСУПРЕССИИ

СРЕДСТВА  
ПОДАВЛЕНИЯ  
ИЗБЫТОЧНЫХ  
ИММУННЫХ  
РЕАКЦИЙ

ПОДАВЛЯЮЩИЕ  
АКТИВИЗАЦИЮ КЛЕТОК  
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

РАЗРУШАЮЩИЕ  
КЛЕТКИ ИММУННОЙ  
СИСТЕМЫ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

ЦИТОСТАТИКИ

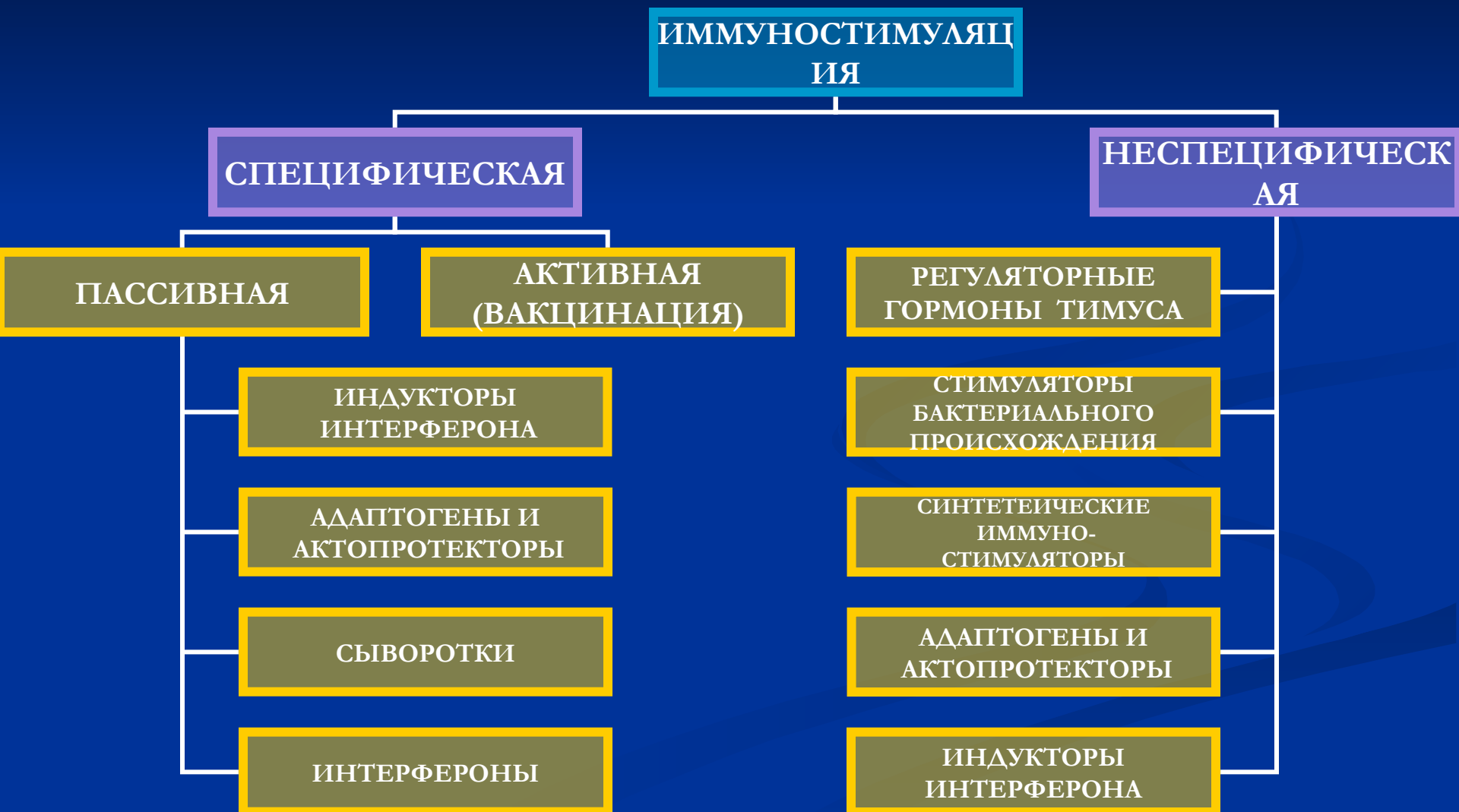
ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА

АНТИЛИМФОЦИТАРН  
БЕ  
СЫВОРОТКИ И  
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ  
АНТИТЕЛА

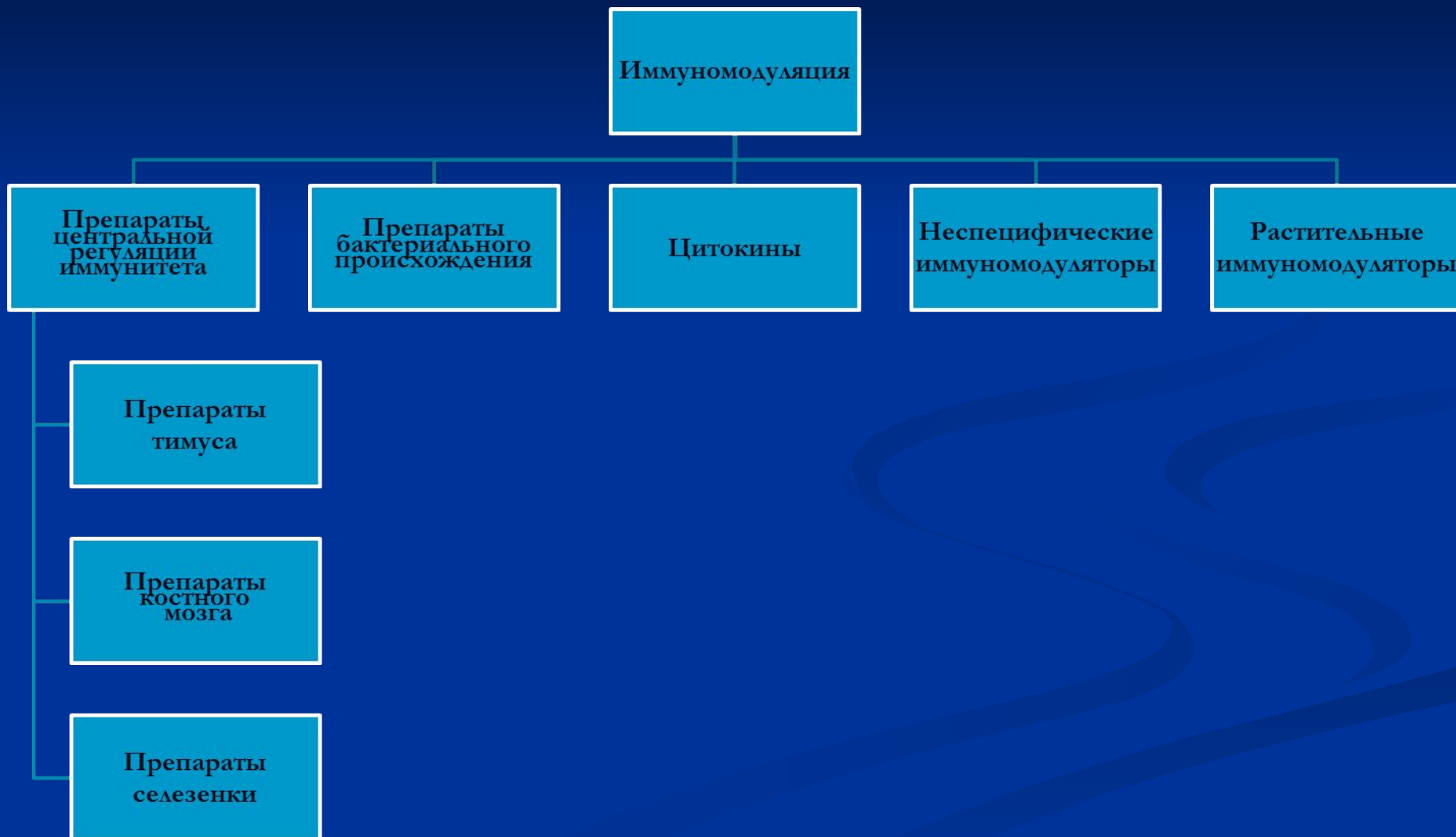
ХИНГАМИН,  
КУПРЕНИЛ, ИМУКИН

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ



# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ



# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ





# Иммуотропные препараты

## А. Тимические факторы

### 1. Гормоноподобные тимические факторы

- Биологические: Т-активин, тималин, тимоптин, вилозен, тимактид;
- Синтетические: имунофан, тимоген, тимомодулин, тимостимулин, бестим, тимопентин ТР-5.

### 2. Синтетические тимомиметики:

- Имидазольные соединения (левамизол-декарис, метронидазол, дибазол и др.);
- Инозины (инозин-пранобекс, инозиплекс, метилинозинмонофосфат);
- Датиокарб (имутиол);
- Диуцифон.

# Тималин®

Тималин является биостимулятором и иммуномодулирующим препаратом.

Тималин:

- восстанавливает иммунологическую реактивность (регулирует количество и соотношение Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов и их субпопуляций,
- стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз),
- стимулирует процессы регенерации тканей и функции кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает процессы клеточного метаболизма.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг

# Тимоген

- Иммуномодулирующий препарат.
- Представляет собой дипептид, оказывающий влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма.
- Стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения,
- улучшает течение процессов клеточного метаболизма.
- Усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, обладает способностью стимулировать колониобразующую активность клеток костного мозга, индуцирует экспрессию дифференцировочных рецепторов на лимфоцитах, нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями.

# Левамизол (декарис®)

- Противогельминтное средство (аскаридоз, анкилостомоз, некатороз, стронгилоидоз, трихостронгилез, трихоцефалез, энтеробиоз, токсоплазмоз)
- Обладает иммуномодулирующим действием:  
увеличивает выработку антител на различные антигены, усиливает Т-клеточный ответ, активируя Т-лимфоциты, стимулирует их пролиферацию, повышает функции моноцитов, макрофагов и нейтрофилов (их способность к хемотаксису, адгезии и фагоцитозу)

# Иммунотропные препараты

## Б. Препараты, восстанавливающие гуморальный иммунитет

### 1. Иммуноглобулины для пассивной иммунотерапии:

- Иммуноглобулины для внутривенного введения (сандоглобулин, интраглобин Ф, октагам, эндобулин, иммуноглобулин G, вигам, биовен, пентаглобин, цитотек, гепатек и др.);
- Иммуноглобулины для местного применения (комплексный иммуноглобулиновый препарат – КИП, чигаин и др.);
- Иммуноглобулины для внутримышечного использования

### 2. Препараты, модулирующие гуморальный иммунитет:

- Костномозговой иммуномодулятор биологического происхождения (миелопид), в т.ч. его синтетические аналоги;
- Синтетические иммунотропные препараты с поливалентным действием (полиоксидоний, ликопад, ромуртид и др.);
- Препараты дрожжевой РНК (нуклеинат натрия);
- Низкоиммуногенные вакцины :
  - Бактериального происхождения, повышающие специфический иммунитет (имудон, ИРС-19, солкотриховак и др.);
  - Рибосомального происхождения (рибомунил и др.).

# Миелопид

(при иммунодефицитных состояниях):

- восстанавливает показатели В- и Т-систем иммунитета
- стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток
- способствует восстановлению ряда других показателей гуморального звена иммунитета
- повышает функциональную активность лейкоцитов периферической крови

# Полиоксидоний

- Оказывает дезинтоксикационное действие
- увеличивает иммунную резистентность организма
- Восстанавливает иммунные реакции при тяжелых формах иммунодефицитов (в т.ч. в результате старения, поражения ионизирующим облучением, терапии стероидными гормонами, цитостатиками, хирургических операций, травм, ожогов, злокачественных новообразований).

# Иммунотропные препараты

## В. Препараты, восстанавливающие систему нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов-макрофагов

1. **Рекомбинантные колониестимулирующие факторы** (лейкомакс, нейпоген, граноцид и др.);
2. **Синтетические препараты** (левамизол-декарис, диуцифон, ликопид, полиоксидоний, метиурацил, пентоксил);
3. **Интерфероны:** человеческие и рекомбинантные;
4. **Цитокиновый коктейль** (лейкинферон);
5. **Соли металлов** (карбонат лития с фолатами);
6. **Препараты микробного, дрожжевого и грибкового происхождения:**
  - Микробного (пирогенал, продигиозан, пицибанил, имудон, ИРС-19, паспат, рибомунил, биостин и др.);
  - Дрожжевого и грибкового (нуклеинат натрия, крестин, биоторин).



# Метиурация

- Обладает анаболической и антикатаболической активностью
- Стимулирует эритро- и, в особенности, лейкопоэз
- Ускоряет процессы регенерации клеток (в т.ч. оказывает содействие заживлению послеоперационных ран)
- стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета
- стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета
- Обладает умеренным противовоспалительным действием

# Пентоксил

- Стимулирует синтез нуклеиновых кислот, лейкопоэз, антителообразование, фагоцитоз
- Ускоряет процессы клеточной регенерации\*
- Способствует заживлению ран, в т.ч. послеоперационных
- Оказывает противовоспалительное действие

\*- эффективен при лечении хронического панкреатита вследствие стимуляции репаративных процессов в поджелудочной железе

# Иммунотропные препараты

## Г. Интерфероны

### 1. Получаемые из человеческой крови (природные)

- ИФН-альфа – лейкоцитарные (вэллферон, эгиферон, человеческий лейкоцитарный интерферон);
- ИФН-бета – фибробластный (человеческий фибробластный ИФН);
- ИФН-гамма: человеческий иммунный ИФН (имукин).

### 2. Получаемые с использованием биотехнологических генноинженерных методов (рекомбинантные)

- ИФН-альфа (реаферон, реалдирон, виферон, роферон, интрон, инрек), в т.ч. пегелированные ИФН (пегасис, пегинтрон);
- ИФН-бета (берофор, бета-ферон);
- ИФН-гамма (ингарон 0,1 млн., 0,5 млн, 1 млн, 2 млн, гамма-ферон).

# Имукин

- Иммунорегуляторное действие
- Противовирусный эффект
- Антинеопластическая активность

Препарат назначают инъекционно три раза в неделю.  
Рекомендуется применение в течении длительного времени.

# Интерферон гамма

- Обладает ярко выраженной иммуномодулирующей активностью
- Активирует макрофаги
- Усиливает активность натуральных киллеров
- Уменьшает продукцию IgE
- Стимулирует рост и дифференцировку В-клеток

# Иммуотропные препараты

## Д. Синтетические препараты с поливалентными эффектами

1. **Производное полиэтиленпипразина** (полиоксидоний);
2. **Производное мурамилдипептидов** (ликопид);
3. **Производные имидазола** (левамизол-декарис, дибазол, метронидазол и др.).

# Иммунотропные препараты

## Е. Препараты нуклеиновых кислот естественного и синтетического происхождения

1. Дрожжевого происхождения (нуклеинат натрия)
2. Пиримидиновые производные (пентаксил, метилурацил)
3. Синтетические двухцепочечные полинуклеотиды:  
искусственно синтезированные РНК  
(полирибоуридиловая кислота – поли а, поли у,  
поли ц, поли и)

# Иммунотропные препараты

## Ж. Цитокины

1. **Интерлейкины рекомбинантные (ИЛ-1 – беталейкин, ИЛ-2 – ронколейкин, ИЛ-8, ФНО и т.д.)**
2. **Колониестимулирующие факторы:**
  - Гранулоцитарный (нейпоген, граноцит);
  - Гранулоцитарно-макрофагальный (лейкомакс).





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**