федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Курский Государственный Медицинский Университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава РФ

Доклад

# Современные принципы лечения аутоиммунной патологии

Выполнил:
В.С.Прибылов
9группа, 3 курс лечебный фак-т

Научный руководитель:
доцент Антопольская Е.В.

Курск, 2019 год

1. Для чего применяется иммунокоррекция?

- Для восстановления функций иммунной системы при болезнях и состояниях, в развитии которых участвуют иммунные процессы: воспаление, аллергия, аутоиммуннизация, опухолевый рост, трансплантации, старение

# Области применения иммунотропных препаратов

- ✔ Первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефицитные состояния
- ✔ Хронические инфекционно-воспалительные процессы
- ✔ Аллергические болезни
- ✔ Аутоиммунные заболевания
- ✔ Онкологические заболевания: профилактика рецидивов, предотвращение инфекционных осложнений, стимуляция лейкопоэза и эритропоэза.
- ✔ Старение
- ✔ Иммунопрофилактика инфекционных и онкологических заболеваний

На первом этапе обследования необходимо оценить иммунный статус больного простым анкетированием. Больному задают ряд вопросов: положительный ответ хотя бы на один из них и свидетельствует о каком-либо нарушении в иммунной системе.

1. Частота инфекций. У взрослого человека с нормально функционирующей иммунной системой частота инфекций составляет не более 4 в год (для ребенка – не более 6).
2. Атипичная температурная реакция при наличии инфекции: отсутствие лихорадки (не наблюдается повышения температуры);
3. Немотивированная лихорадка или длительный субфебрилитет (37,2-37,6град. ) – более 12 суток.
4. Затяжное течение любых заболеваний (более 3 недель).
5. Наличие у пациента любых хронических заболеваний.
6. Наличие у пациента любых аллергических реакций.
7. Аутоиммунные заболевания (тиреоидит, гепатит, артрит и др.).
8. Онкопатология.
9. Аппендо- и тонзиллэктомия.
10. Патология желудочно-кишечного тракта
11. Гнойно-септические заболевания (флегмоны, абсцессы, парапроктит и т.п.)
12. Повторные лимфоаденопатии.
13. Длительное применение цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков и других лекарственных средств, отрицательно влияющих на иммунную систему.
14. Перенесение в последние 6 месяцев тяжелых травм, ожогов, серьезных операций, стрессов.

# Фармакологическая группа декарственных средств-
# Иммунотропные средства

**Терминология иммунотропных препаратов**

**Адаптогены** - неспецифически повышают способность иммунной системы противостоять патогенам (витамины, микроэлементы, биологически активные вещества).

**Вакцины** - создают в организме достаточно стойкий специфический иммунитет, а также неспецифически повышают активность иммунной системы.

**Иммунотропные, иммуноактивные препараты**

**иммуномодуляторы** - избирательно или преимущественно влияют на иммунную систему.

**Иммунокорректоры, иммунорегуляторы** - приближают состояние иммунной системы к норме или восстанавливают ее активность. В этом смысле нередко используют также термин «Иммуномодуляторы».

**Иммуностимуляторы, адьюванты** - повышают активность иммунных процессов.

**Иммуносупрессоры, иммунодепрессоры** - подавляют активность иммунных процессов.

**Иммунозаместительные средства** - восстанавливают недостающее звено в иммунной системе (чаще содержание иммуноглобулинов в крови).

# Основные принципы назначения иммунокорректоров:

- ✔ Оценка характера иммунных нарушений
- ✔ Выбор иммунокорректора
- ✔ Учет возможного побочного действия
- ✔ Иммунокорректор дополняет базисное лечение
- ✔ Контроль за клиническим течением болезни и состоянием системы иммунитета

# Фармакологическая группа - Иммунодепрессанты

Препаратов - **578**, торговых названий – **64.**

В определенных условиях иммунные механизмы, играющие важную роль в защите организма от различных вредных воздействий, могут быть причиной нежелательных реакций. Так, отторжение пересаженных тканей и органов связано с иммунологической несовместимостью. При тканевой несовместимости организм вырабатывает к антигенам чужеродной ткани антитела, которые совместно с лимфоидными клетками вызывают ее повреждение и гибель. По современным данным некоторые заболевания (системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура, узелковый периартериит, аутоиммунный гломерулонефрит, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит и др.) могут рассматриваться как аутоиммунные процессы, возникающие в результате высвобождения содержащихся в организме специфических антигенов. В нормальных условиях эти антигены находятся в связанном состоянии и иммунопатологических реакций не вызывают. В связи с указанными причинами получило развитие новое направление поиска лекарств, тормозящих иммуногенез, подавляющих продукцию антител: поскольку антитела вырабатываются лимфоцитами и плазматическими клетками, иммунодепрессивной активностью должны обладать химические соединения, подавляющие пролиферативные процессы в лимфоидных (иммунокомпетентных) тканях и угнетающие биосинтез нуклеиновых кислот. Как оказалось, иммунодепресивное влияние оказывают многие вещества

- Классифицируют **иммунодепрессанты** следующим образом: подавляющие иммунный ответ в целом (например цитостатики), оказывающие специфическое иммунодепрессивное действие (в т.ч. антилимфоцитарная сыворотка), устраняющие реакции, сопровождающие иммунные процессы, обладающие противовоспалительным и лишь частично иммунодепрессивным действием (например глюкокортикоиды).
- Особенно выраженная иммунодепрессивная активность присуща цитостатикам .Иммунодепрессивные препараты могут снизить тканевую несовместимость и быть весьма эффективными при лечении аутоиммунных заболеваний.
- Однако ныне существующие препараты не обладают достаточной избирательностью действия, и их применение может сопровождаться побочными явлениями. Они подавляют продукцию интерферона, угнетают кроветворение (приводя к лейкопении, тромбоцитопении, анемии и даже панцитопении), возможно понижение общих защитных функций организма, активация вторичной инфекции, развитие септицемии, при длительном применении они могут способствовать развитию злокачественных новообразований. Иммунодепрессанты (цитостатики, в т.ч.
- азатиоприн и др.) должны применяться по строгим показаниям с соблюдением необходимых мер предосторожности.

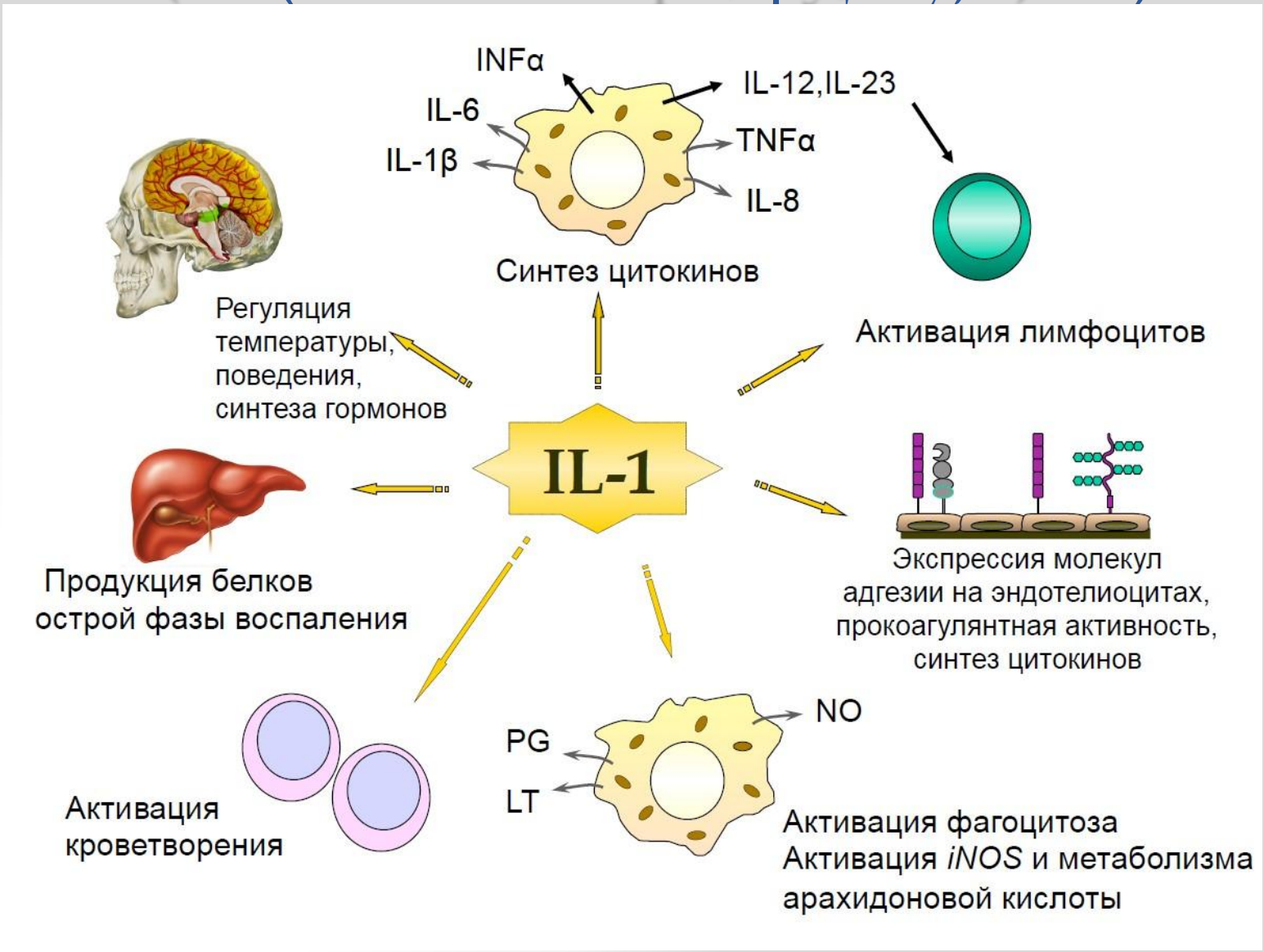
# Цитокины – эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия.

## ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВ:

1. РЕГУЛЯЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА, ЗАКЛАДКИ И РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
2. РЕГУЛЯЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ НОРМАЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ
3. РЕГУЛЯЦИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЕ
4. РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ, в т.ч. АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
5. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЕЙ

# Биологическая активность цитокина IL-1

## (по А.С.Симбирцеву, 2015)



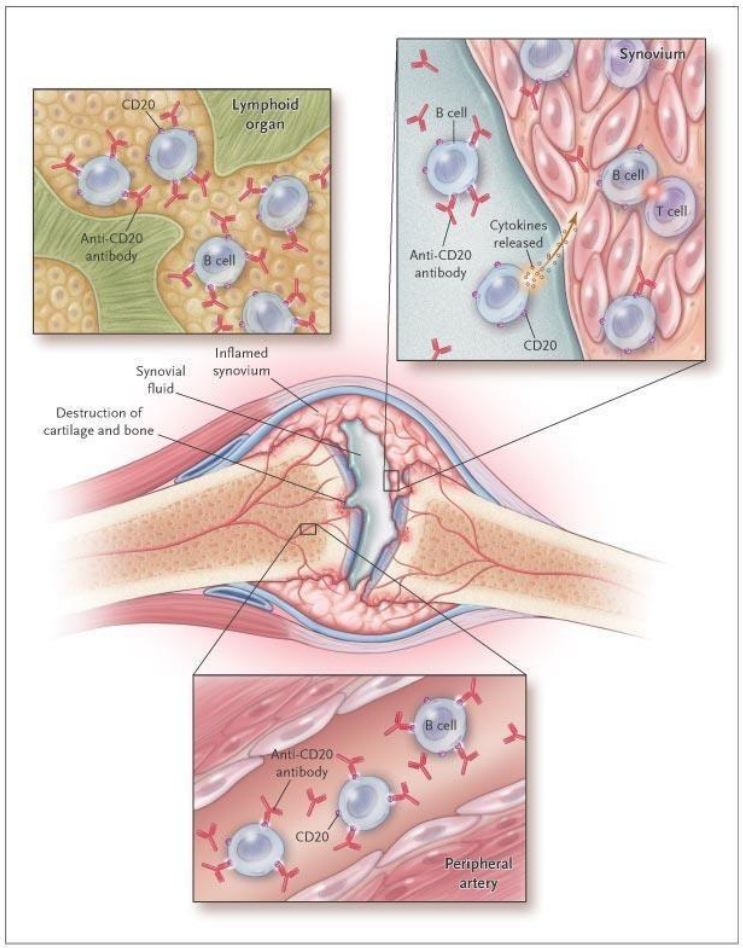
# Токсическое влияние цитокинов при избыточной концентрации в крови (по А.С.Симбирцеву, 2015)

| Местное воспаление | Системная воспалительная реакция | Септический шок |
|---|---|---|
| Активация фагоцитоза и продукции кислородных радикалов. Усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелии. Стимуляция синтеза цитокинов и хемокинов. Увеличение метаболизма соединительной ткани. | Лихорадка. Увеличение уровней стероидных гормонов. Лейкоцитоз. Увеличение синтеза остро-фазовых белков. | Снижение сократимости миокарда и гладкомышечных клеток сосудов. Увеличение проницаемости эндотелия. Нарушение микроциркуляции. Падение артериального давления. Гипогликемия. |

# Основные результаты антицитокиновой терапии заболеваний человека

- Значительное снижение клинических проявлений заболеваний
- Патогенетическая направленность терапии
- Известные механизмы действия препаратов
- Существенное улучшение результатов при персонализированном подходе к терапии

# Механизмы действия моноклональных антител против CD20 , снижающих количество В-клеток у больных ревматоидным артритом



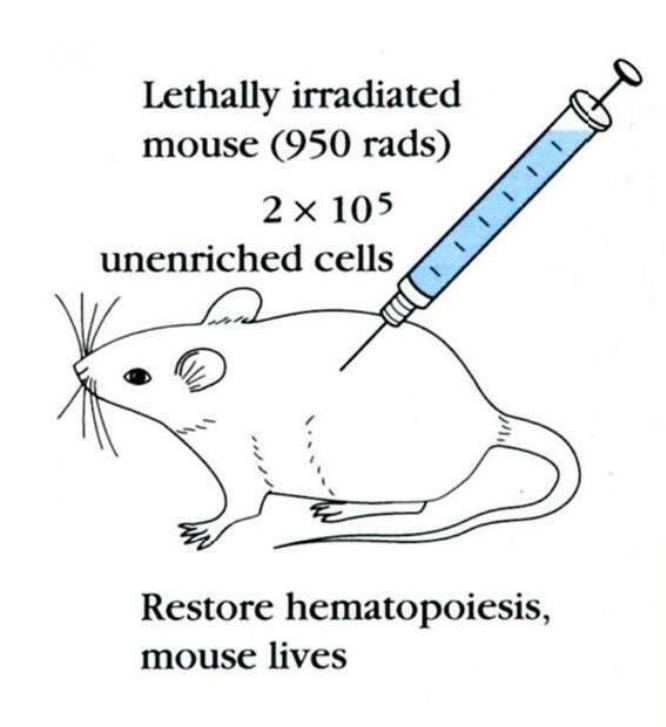
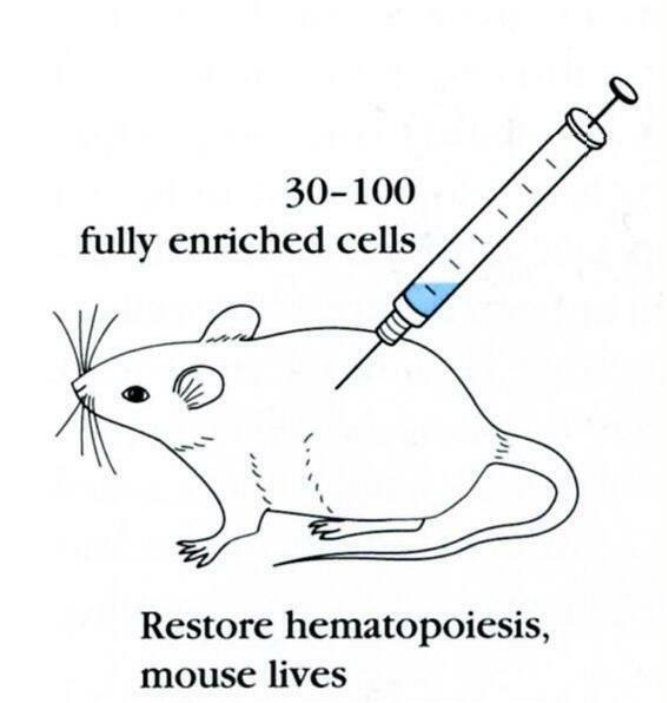

1. После присоединения моноклональных антител к CD20 происходит активация комплемента и разрушение В-клеток.
2. Через моноклональные антитела к В-клеткам через Fc-рецептор присоедняются другие цитотоксические клетки, которые и убивают ее.
3. Антитела блокируют рецепторы В-клеток, в результате чего она становится неспособной реагировать на антигены и на цитокины.
4. В итоге, антитела против CD20 могут инициировать апоптоз В-клеток.

# Примеры мутации генов, приводящие к аутоиммунитету

| Гены | Фенотип нокаутированных мышей.Механизм срыва толерант. | Болезни человека |
|---|---|---|
| AIRE | Деструкция эндокринных органов лимфоцитами<br>Срыв центральной толерантности | Аутоиммуный полиэндокр. синдром |
| C4 | SLE - системная красная волчанка<br>Нарушение клиренса иммунных комплексов | SLE |
| CTLA4 | Лимфопролиферация, Т-клеточная инфильтрация множества органов, в основном, сердца, и летальность | CTLA4 полиморфизм, ассоц.аутоимм. забол. |
| Fas/FasL | Анти-ДНК и другие аутоантитела, иммунокомплексный нефрит, артрит, лимфопролиферация | Аутоиммунный лимфопролиферат. синдром (HLPC) |
| Fox P3 | Множественная органная лимфоцитарная инфильтрация, истощение, воспаление кишечника, антиэритроцитарные и анти-ДНК аутоантитела. Срыв анергии CD4+ Т-клеток | IPEX |
| ИЛ2 | Множественные аутоантитела<br>Дефективные AICD в CD4+ Т-клетках | Неизвестно |
| ИЛ2R αβ | Дефицит регуляторных Т-клеток | Неизвестно |

AICD - активация индукции клеточной смерти

AIRE - это аутоиммунный регуляторный ген

IPEX - иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия

# Восстановление гемопоэза стволовыми клетками из костного мозга