**Тема 12. Показания и противопоказания для проведения иммунокорригирующей терапии.**

**Направления воздействия на иммунную систему, терапия:**

-заместительная

-иммуномодулирующая

-имуностимулирующая

-иммунодепрессивная

-иммунизация

-системная адаптация организма к условиям внешней среды

**Заместительная, показания:**

Генетические дефекты, приводящие к дефициту (количественному или функциональному) или полному отсутствию АТ, клеток, генов, также функциональная или анатомическая утрата какой-либо ткани вследствие травмы (ожога, кровопотери, ионизир.излучения, химиотерапии и пр.) и вызванное этим нарушение функции органа.

Методы заместительной терапии:

-трансплантация донорских клеток (костного мозга, стволовых кроветворных клеток (СКК), лимфоцитов)

-регулярная пожизненная терапия (препараты внутривенных иммуноглобулинов)

-введению ростовых факторов, препаратов интерферонов (ИФН), С1-ингибитора, аденозиндезаминазы

-заместительной терапии (препараты крови, гормоны)

**Иммуномодулирующая:**

-иммуностимуляторы

-иммунодепрессанты

Иммуномодуляторы бактериального происхождения усиливают фагоцитоз и внутриклеточный килинг бактерий, повышают образование провоспалительных цитокинов, которые инициируют гуморальный и клеточный иммунитет. Таким образом усиливается образование АТ, активация и дифференцировка Т-хелперов и Ткиллеров.

Иммуномодуляторы тимического происхождения-повышают количество и функциональную активность Т-клеток.

Иммуномодуляторы костномозгового происхождения- усиливают митотическую активность клеток костного мозга и направляют их дифференцировки в сторону зрелых В-лимфоцитов, способствуют повышению количества Т- и В-клеток и фагоцитов периферической крови, повышению антителообразования.

Цитокины-оказывают плейотропное действие: воздействуют на клетки, участвующие в воспалении, регенерации, иммунном ответе.

Нуклеиновые кислоты-стимуляторылейкопоэза, регенерации, репарации, функции всех клеток иммунной системы (моноциты/макрофаги, Т-, В-клеток, индукторы интерферонов, антиоксиданты).

**Показания для назначения иммуномодуляторов**-клинические признаки иммунодефицита, т.е.наличие хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающееся адекватному противоинфекционному лечению.

**Принципы иммуномодулирующей терапии:**

1. применяются одновременно с этиотропной терапией (антибиотиками, противогрибковыми, противовирусными препаратами), целесообразно применение их с 1 дня лечения,
2. препараты, воздействующие на фагоцитарное звено можно применять без исследования иммунограммы, показаниями являются клинические признаки иммунодефицита,
3. целесообразен иммунологический мониторинг лечения,
4. важно, что изменениеодного параметра в иммунном статусе у практически здорового человека не является показанием к иммунокорекции.
5. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапиис целью реабилитации:

– у людей с неполным выздоровлением после перенесенного острого инфекционного заболевания;

– у часто и длительно болеющих людей, перед началом осеннее-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах;

– у онкологических больных для улучшения качества жизни.

**Противопоказания к иммуностимуляции(наиболее частые):**

1. Гиперчувствительность
2. Беременность
3. Период грудного вскармливания
4. Аутоиммунные заболевания
5. Состояния, при заболеваниях, сопровождающихся высокой лихорадкой или гипертермией (>38°).

Главной мишенью иммуномодулирующих препаратов являются **вторичные иммунодефицитные состояния**, которые проявляются в виде частых, рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний всех локализаций и любой этиологии. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному иммуномодулирующие препараты, даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе.

Как правило, назначение иммуномодуляторов не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить их течение. Например, при вирусной инфекции активация Т-киллеров может вызвать фатальный исход за счет массивного разрушения тканей, инфицированных вирусом. Это, особенно, нужно иметь в виду при назначении тимических препаратов, а также препаратов бактериального происхождения, являющихся мощными индукторами провоспалительных цитокинов. Применение иммуномодуляторов при острых инфекционных процессах, особенно бронхо-легочного аппарата, может быть оправдано у иммунологически компрометированных людей, т.е. с клиническими признаками иммунодефицита. Предпочтение отдается применению иммуномодуляторов с антиоксидантными свойствами.

**Вторичный иммунодефицит (ВИД)** – приобретенный клинико-иммунологический синдром, характеризующийся снижением функций иммунной системы, неспецифических факторов защиты и являющийся фактором риска развития и звеном патогенеза затяжных и хронических воспалительных заболеваний разной этиологии и локализации.

ВИД - это не самостоятельное заболевание, а симптомокомплекс, сопровождающий различные заболевания.

Классификация ВИД (Р.М.Хаитов и Б.В.Пинегин, 2001 год): выделяют три формы ВИД: приобретенную, индуцированную и спонтанную.

Индуцированные ВИД возникают в связи с физическими, химическими или лекарственными воздействиями, а также на фоне большинства хронических заболеваний. Наиболее ярким примером приобретенной формы является ВИЧ. Спонтанная форма ВИД характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунологической реактивности. Эта форма иммунодефицита проявляется острыми, нетипично протекающими, хроническими вялотекущими, или хроническими рецидивирующими бактериальными инфекциями, латентными, персистирующими, возвратными вирусными инфекциями, плохо поддающимися традиционной терапии, инфекциями, вызванными грибами и условно-патогенной микрофлорой.

**ВИД могут быть обусловлены различными причинами (Ширинский В.С., 1993):**

* Длительные стрессовые воздействия (хронические социальные проблемы, значимые жизненные события, физические стрессоры)
* Эндокринопатии (сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа в поздних стадиях, гипотиреоз, тиреотоксикоз (первичный – болезнь Грейвса, токсический зоб, одиночные токсические узлы; вторичный), гипоэстрогенемия (овариэктомия, менопауза, дисфункции яичников), гиперандрогенемия (гиперплазия надпочечников, опухоли клеток Лейдига), гиперкортицизм (синдром или болезнь Кушинга)
* Острые и хронические инфекции (внеклеточные, внутриклеточные)
* Нарушение обмена веществ и баланса микроэлементов
* Интоксикации ксенобиотиками (промышленные и бытовые яды, пестициды и инсектициды, некоторые лекарства и др.)
* Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, цитостатики)
* Механическая и термическая травма
* Хирургическое лечение (полостные операции)
* Опухолевый рост
* Физические факторы (радиоактивные, СВЧ-воздействия и др.)
* Неуточненные причины.

*По иммунопатогенезу выделяют:*

1. Функциональный иммунодефицит
2. Структурный иммунодефицит
	1. селективный, с преимущественным нарушением:
* Т-лимфоцитов,
* В-лимфоцитов,
* моноцитов-макрофагов
* неспецифических факторов защиты
	1. комбинированный

*По течению выделяют:*

1. Транзиторное (<1.5 месяцев)
2. Перманентное (>1.5 месяцев)

*Клинико-иммунологические критерии диагностики ВИД (1993г):*

*Клинические критерии:*

1. Наличие причинного фактора ВИД
2. Затяжной или хронический воспалительный процесс, безотносительно к локализации, с частыми рецидивами
3. Активация условно-патогенной флоры, микст инфекция, смена инфекта в динамике болезни, вовлечение в процесс других органов
4. Устойчивость в антибактериальной терапии.

*Критерии структурного иммунодефицита:*

1. Наличие клинических признаков
2. Снижение лабораторных показателей, характеризующих содержание и функцию популяций Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и их субпопуляций, неспецифических факторов защиты ниже нормативных значений

Диагностически значимым является снижение 2-3 показателей для одного звена иммунной системы или комбинированные нарушения.

*Критерии функционального иммунодефицита:*

1.Наличие клинических признаков

2.Лабораторные иммунологические показатели в пределах нормативных значений или повышены.

**При аллергических заболеваниях** использование иммуномодуляторов является целесообразным только в тех случаях, когда эти заболевания осложнены какими-либо проявлениями вторичной иммунной недостаточности: например, атопический дерматит с пиодермией, бронхиальная астма с явлениями хронического гнойно-обструктивного бронхита, рецидивирующей герпетической или ЦМВ-инфекцией и т.д.

**Приаутоиммунных заболеваниях** широко применяются иммунотропные препараты, относящиеся к группе иммунодепрессантов, подавляющие аутоиммунный воспалительный процесс, являющиеся симптоматическими. При аутоиммунных процессахиммуномодуляторы применяются в исключительных случаях, при выраженных клинических признаках иммунодефицитного состояния, осложняющих течение основного заболевания.

**Первичные иммунодефициты (ПИД).**

Возможно применение иммуномодуляторов при некоторых ПИДс надеждой на то, что повышение функциональной активности нормально работающего компонента иммунной системы будет компенсировать, хотя бы частично, «плохую работу» дефектного звена.

**Иммунодепрессивная терапия -** необходима реципиентам аллогенных трансплантатов, при аутоиммунных заболеваниях и хроническом воспалении.

1. Глюкокортикостериоиды (ГКС) -вызывают апоптоз активированных лимфоцитов, влияют на эндотелиоциты сосудов, индуцируют синтез ингибиторов метаболизма арахидоновой кислоты. Оказывают противовоспалительное действие. Применяются при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.
2. Антиметаболиты

Азатиоприн-останавливает биосинтез РНК и ДНК, тормозит функциональную активность Т-лимфоцитов гранулоцитов. Применяется в трансплантологии.

Метотрексат - подавляет биосинтез только ДНК и, следовательно, пролиферацию клеток.

1. Цитотоксические препаратыблокируют синтез ДНК в премитотической фазе цикла.

Циклофосфамид – применяется при системных заболеваниях соединительной ткани, тяжелых васкулитах (СКВ, гранулематозВегенера), при трансплантации костного мозга.

Хлорамбуцилактивно воздействует на В-лимфоциты. Применяется при лимфомах.

1. Иммунодепрессанты грибкового и бактериального происхождения

ЦиклоспоринА-подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и образование многих цитокинови снижает воспаление. Применяется при трансплантациях, тяжелых стероидорезистентныхформах аутоиммунных заболеваний.

Такролимус - подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и образование многих цитокинов, мощнее циклоспорина А.

Пимекролимус – применяется в трансплантологии, при тяжелом атопическом дерматите.

Стиролимус- блокирует проведение сигнала внутрь клетки от рецепторов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6.

Микофенолатамофетил - блокирует синтез пуринов, подавляет гликозилирование молекул адгезии, пролиферацию гладкомышечных клеток.

15-дезоксиспергуалин - подавляет пролиферацию В-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов.

Бриквинар натрия-подавляет синтез пиримидинов и следовательно, ДНК.