

ОТ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ К ИММУНОПАТОЛОГИИ ПРИНЦИПЫ ИММУНОТЕРАПИИ

И.Г. Козлов

- Кафедра фармакологии и Отдел иммунологии, Российский государственный медицинский университет
- Лаборатория экспериментальной иммунологии и иммунофармакологии, ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии

Исследования иммунной системы

Кафедра онкологии и гематологии ПФ РНИМУ им Н.И.Пирогова

Электив «Значение исследований крови в клинической практике»

д.м.н., профессор И.Г.Козлов

д.м.н., профессор С.А.Румянцев



«Дети – это не маленькие взрослые»

*американский педиатр Абрахам Жакоби,
начало прошлого века*

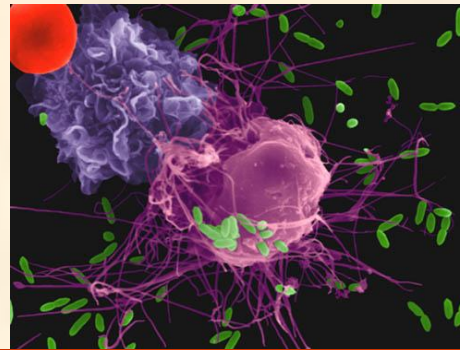
Первые 2 медицинские манипуляции в жизни каждого человека:

- **Хирургическая** – обрезание пуповины
- **Иммунотерапевтическая** – индукция направленного иммунного ответа против *M. tuberculosis* (прививка БЦЖ)



ИММУННАЯ СИСТЕМА

третья глобальная регуляторная система, обеспечивающая поддержание гомеостаза и согласованную работу органов и систем



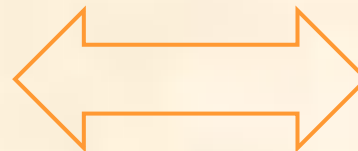
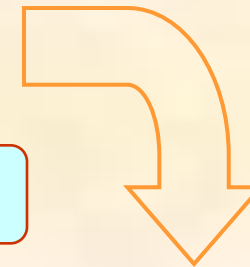
ИММУННАЯ СИСТЕМА



НЕРВНАЯ СИСТЕМА

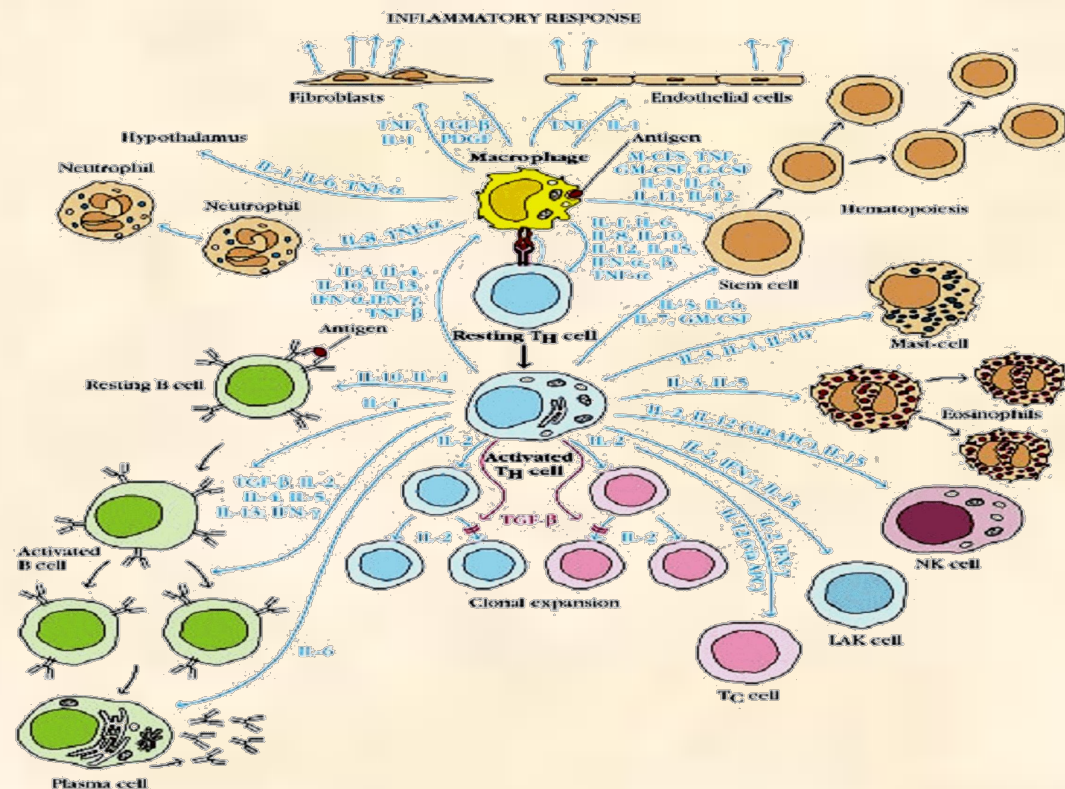


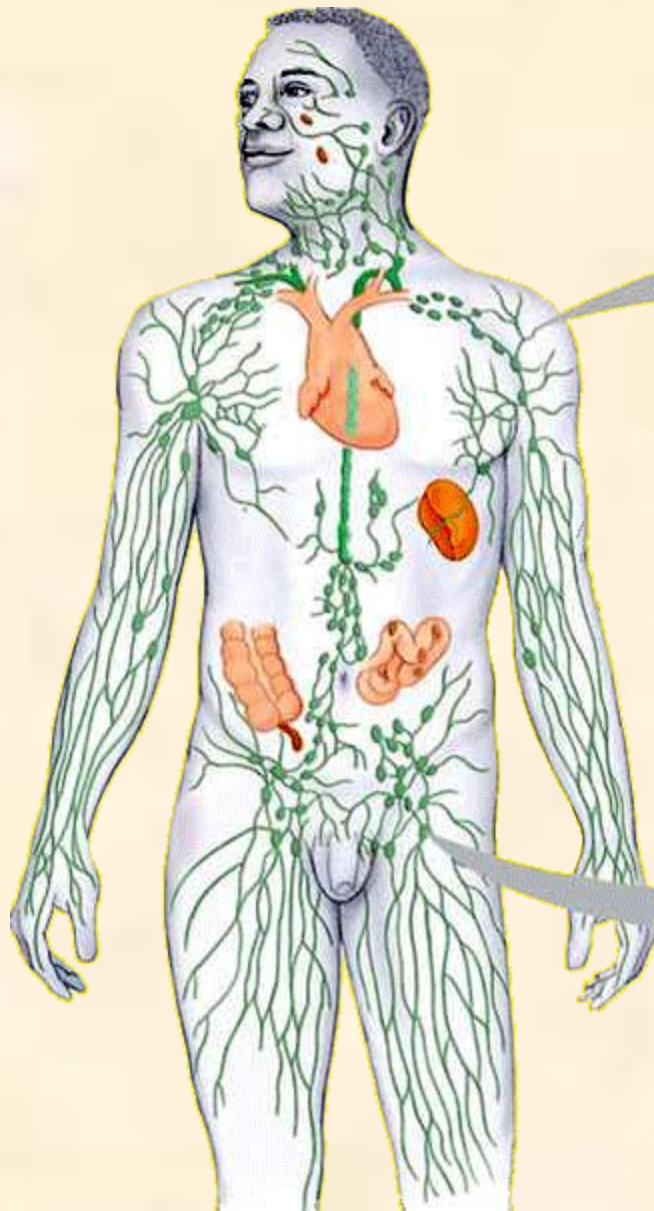
ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

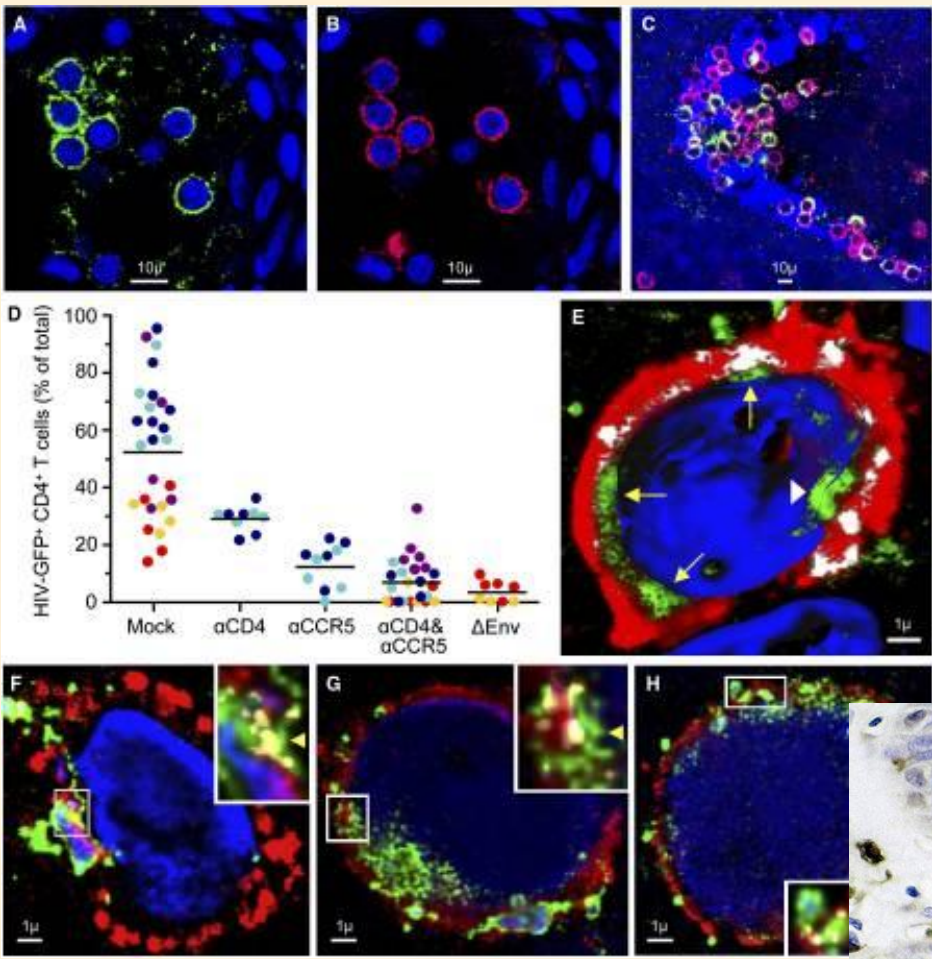
- В «старом» понимании – набор тканевых реакций, направленных на элиминацию чужеродного
- В «новом» понимании – набор воздействий, направленных на регуляцию жизнедеятельности паренхиматозных и стромальных клеток практически любой ткани (пролиферация и апоптоз, специфические функции и т.д.)
- Реализуется через цитокиновую сеть и контактные взаимодействия (рецепторы адгезии)





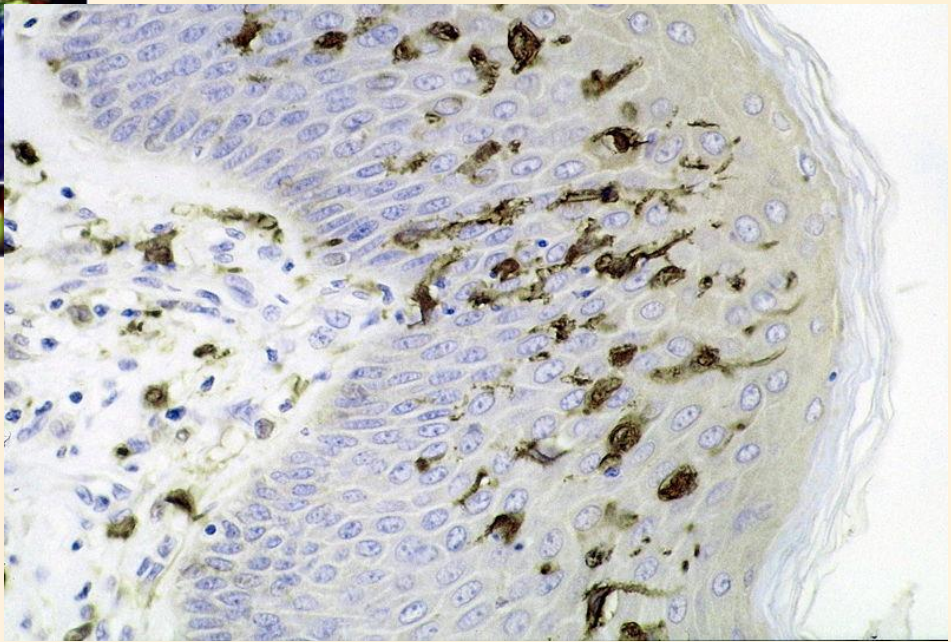
Внутриэпителиальные Т лимфоциты в слизистой влагалища

(до 40 лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток)



Дендритные клетки (Лангерганса) в коже

Immunity, 2007, Feb. 23, 26 (2), 257-270.



ИММУННЫЕ (ЗАЩИТНЫЕ) РЕАКЦИИ



ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ
быстрый АГ-неспецифический ответ
на любое вторжение

Внешняя защита

- ▶ Кожа
- ▶ Слизистые
- ▶ Секреты

Внутренняя защита

- ▶ Фагоциты
- ▶ Антимикробные белки
- ▶ Воспал. каскад
- ▶ Натуральные киллеры

АДОПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ:
медленный ответ,
направленный на
определенный АГ

- ▶ Гуморальный (антитела)
- ▶ Клеточный (цитотоксические лимфоциты)



«Все чуждое»

1

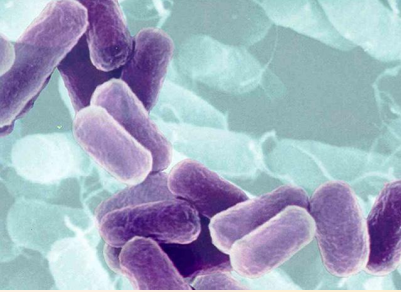
2

3

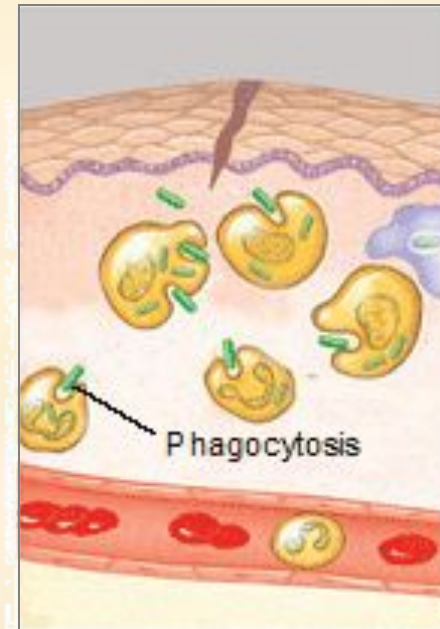
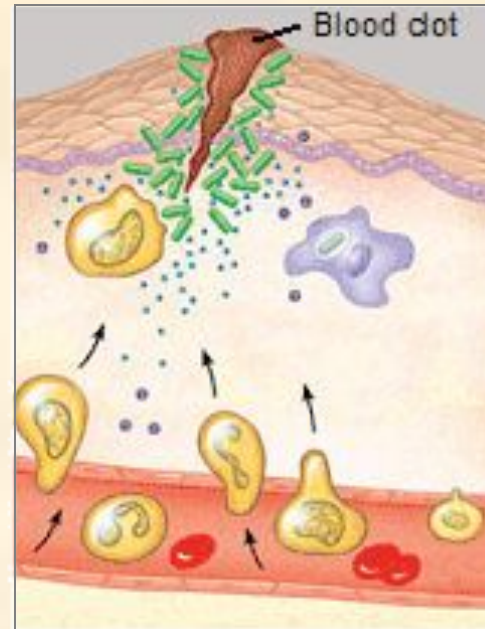
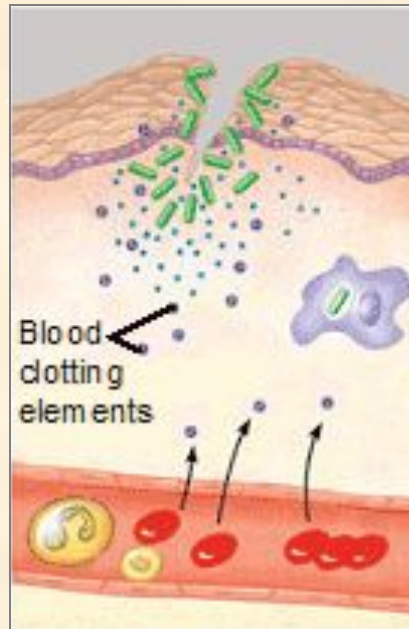
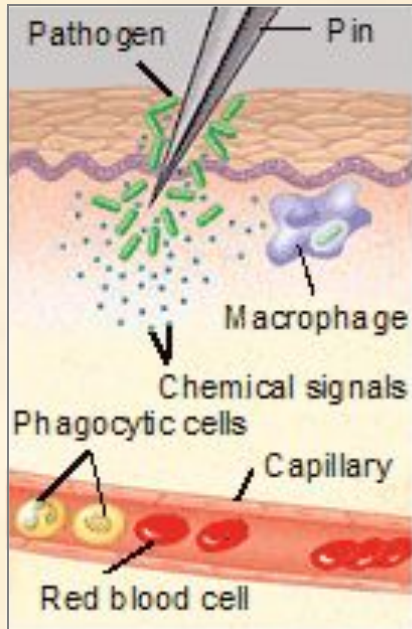
1 - >90 %

2 - >9,9 %

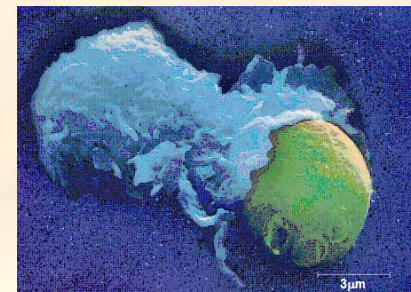
3 - <0,1 %

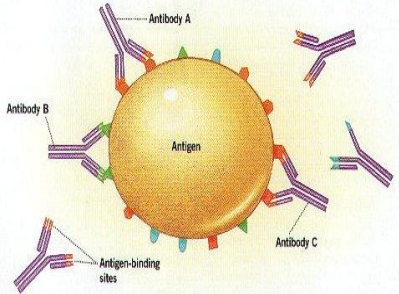


ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ



- **Непрерывно** работающая система (пограничные конфликты)
- Максимальная концентрация **локальных** клеточных и гуморальных **эффektorных** (элиминирующих) **механизмов**
- Эффективность **>99%**





АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

- «Интеллектуальная система» – начальные значительные вложения под высокие дивиденды
- Первичный ответ – всегда системный, от 7 до 21 дня, требует $n \times 10^9$ новых клеток, из которых $0,999... \times 10^9$ погибает после окончания
- Вторичный ответ – $n \times 10^6$ специфических клеток, реализация 3-14 дней
- Система «окупается» за 10 циклов. Реально в течении жизни их $n \times 10^4$



ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА

- Макрофаги могут быть обнаружены уже на 4 неделе гестации (первые элементы иммунной системы)
- Натуральные клетки (NK) - первые клетки лимфоидной природы определяются после 6 недели гестации в печени
- Зрелые нейтрофилы не определяются ранее 14-16 недели гестации
- К 12 неделе все основные антиген-презентирующие клетки уже присутствуют и экспрессия МНС II на них почти не отличается от таковой у взрослых
- Предшественники Т- и В-клеток образуются в печени на 7-8 неделе гестации
- Рудименты тимуса заселяются пре-Т-клетками на 8,5 неделе гестации
- Пре-В-клетки обнаруживаются в косном мозге к 13 неделе гестации

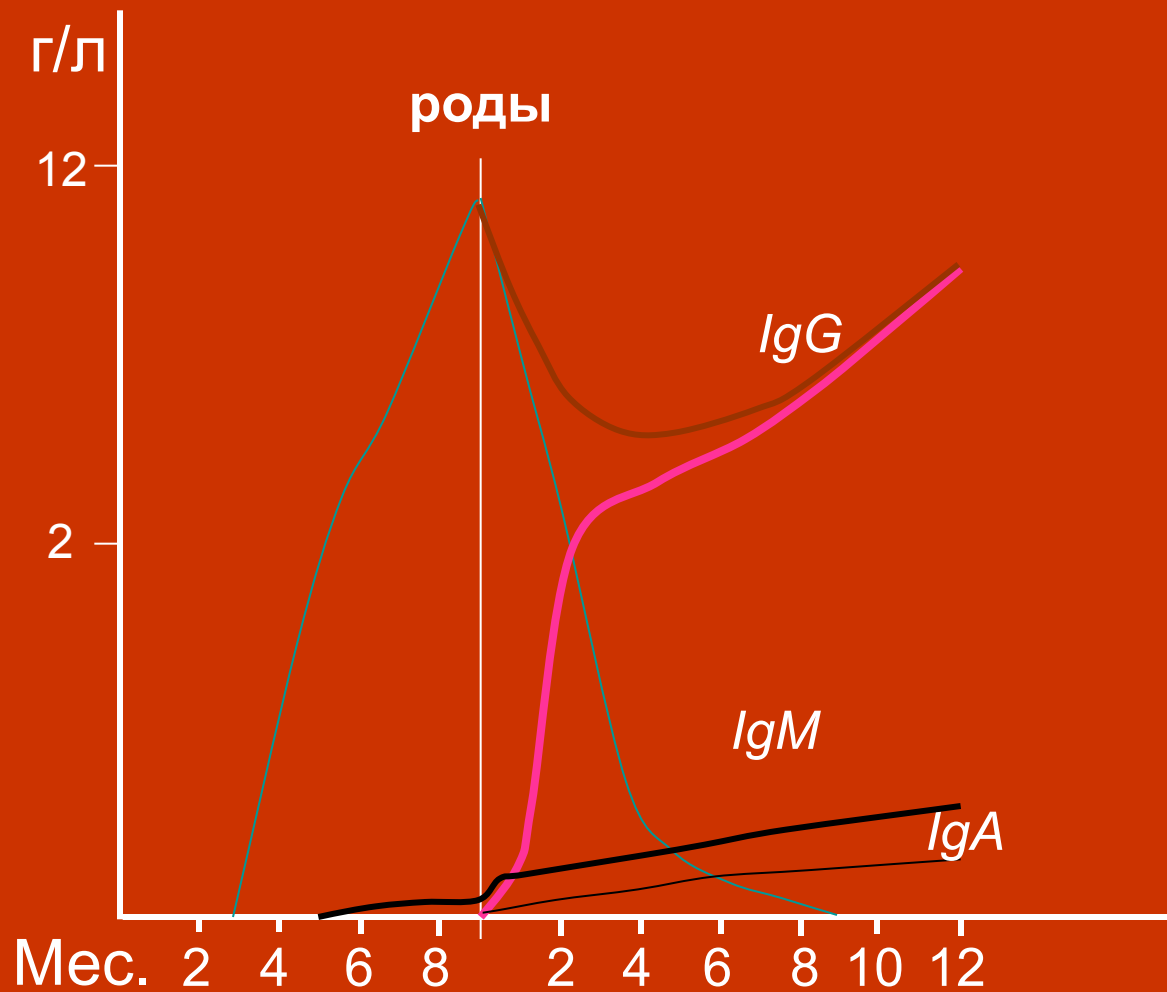
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- В течении первых месяцев жизни недостаточно развиты барьерные противомикробные функции слизистых и кожи
- Снижены хемотаксис, миграция и килинг гранулоцитами. Не сформировано депо гранулоцитов.
- Большая чувствительность новорожденных к невирусным внутриклеточным патогенам объясняется незрелостью НК клеток, дефицитом продукции интерферона-гамма и ФНО-а
- Снижена активность альтернативного пути комплемента, дефицит С8 и С9 компонентов

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

- У новорожденных практически отсутствует реакция гиперчувствительности замедленного типа (недостаточность функции антигенспецифических CD4+ клеток). Такое состояние может сохраняться вплоть до 12 месяцев.
- Затруднена кооперация Т- и В-лимфоцитов в адаптивном иммунном ответе
- Высокий уровень спонтанной пролиферации и большая доля наивных лимфоцитов
- Усиление цитотоксичности в ответ на ИЛ-2, высокая функциональная активность ЛАК

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ В-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА



ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА

- Лабораторные признаки системного воспаления отмечаются у здоровых доношенных новорожденных детей, по-видимому, вследствие колонизации микрофлорой кожи и слизистых оболочек в раннем периоде адаптации.
- Отсутствие клинических симптомов системного воспаления у здоровых доношенных новорожденных детей обеспечивается параллельным увеличением продукции противовоспалительных медиаторов (IL-1ra, IL-4, TGF- β).

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИЙ

- Более 90% так называемых «невоспалительных» хронических заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз, болезнь Альцгеймера и др.) имеет в патогенезе «воспалительный/иммунный» компонент
- Наличие «иммунного» компонента в патогенезе приводит к утяжелению течения заболевания, его хронизации и резистентности к традиционной терапии



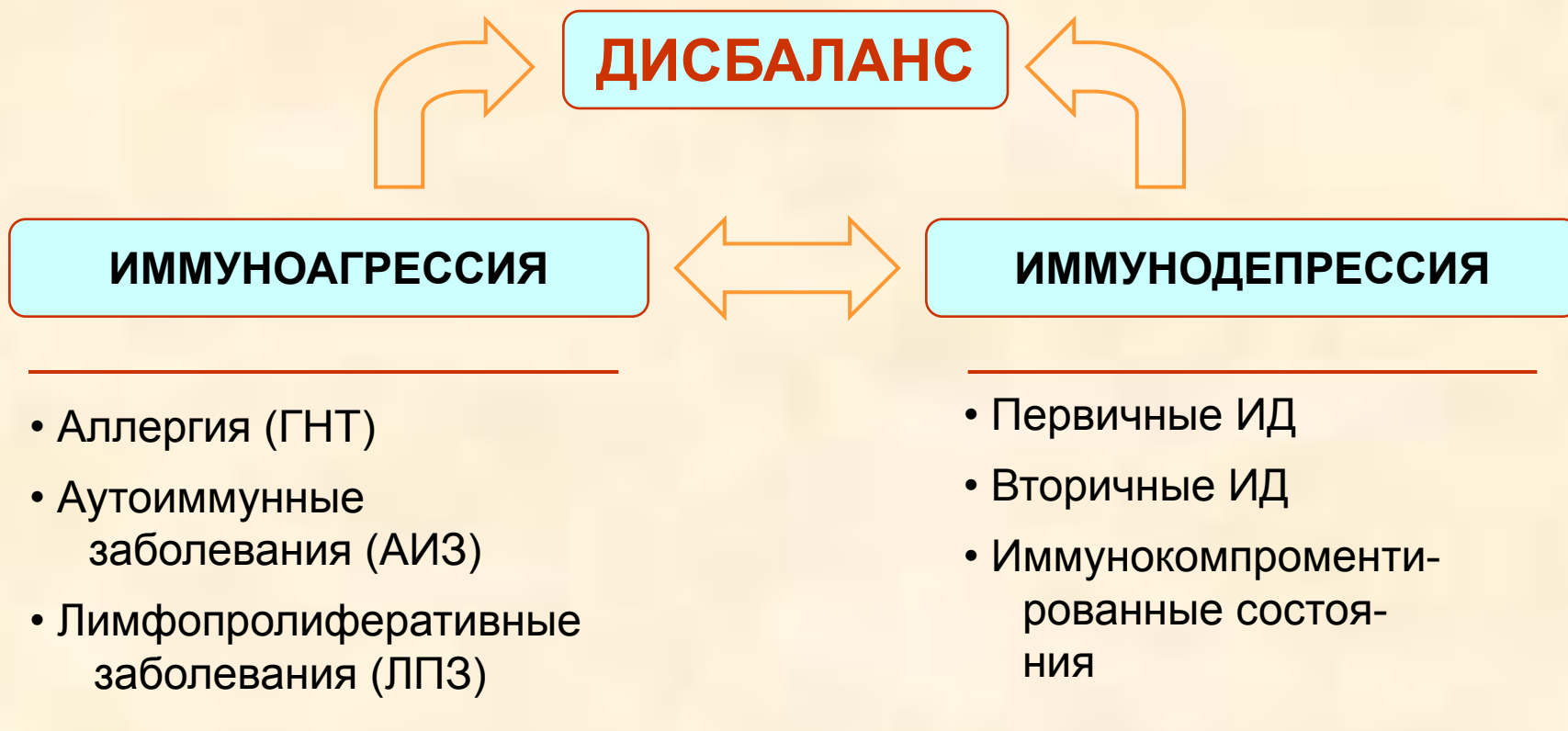
ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИЙ

- **«Молодость» и быстрое развитие иммунологии** – изменение диагностической значимости маркеров и «гуляющая» норма
- **Позднее обращение к врачу** – нарушения в иммунной системе долгое время не сопровождаются субъективными ощущениями у больного
- **Имунопатология проявляется через нарушение функции различных органов и систем** – пациент попадает к «слабо подготовленному» врачу-специалисту – загадочные диагнозы и неадекватная терапия
- **Первичный дефект в иммунной системе приводит к полиорганной патологии**

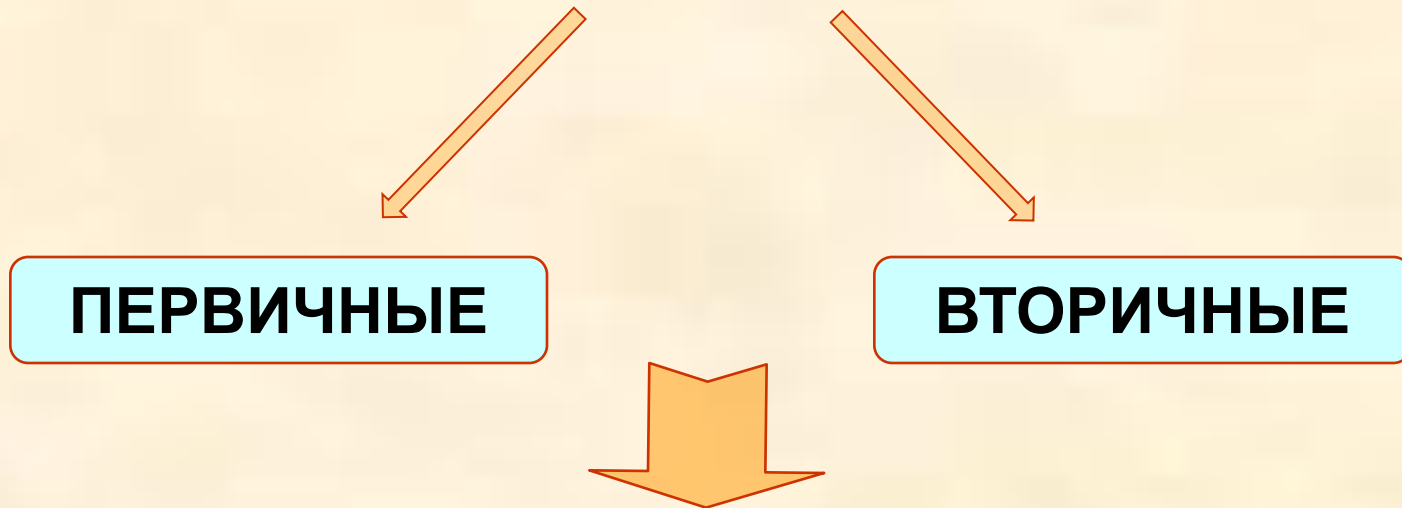


ВИДЫ ИММУНОПАТОЛОГИЙ

множество заболеваний и множество локализаций, но ограниченное количество иммунологических нарушений



ИММУНОДЕФИЦИТЫ



- **Повышенная чувствительность к инфекциям**
- Опухоли
- Аутоиммунные заболевания (АИЗ)
- Аллергия (ГНТ)

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНФЕКЦИЯМ

- **Социально-бытовые факторы:** увеличение контактов детей между собой и с взрослым населением, смена места жительства
- **Морфологические дефекты закладки органов:** стеноз уретры, деформация бронхов и др.
- **Инородные тела:** венозные катетеры, искусственные сердечные клапаны, аспирированное инородное тело и др.
- **Нарушения микроциркуляции:** диабет, пороки сердца, васкулит...
- **Нарушенные защитные барьеры:** ожоги, экзема, дефекты мукоцилиарного механизма и др.
- **Необычные инфекционные факторы:** хронические очаги инфекции при отсутствии адекватной терапии, постоянное реинфицирование (контаминированная вода, ингаляционное оборудование)

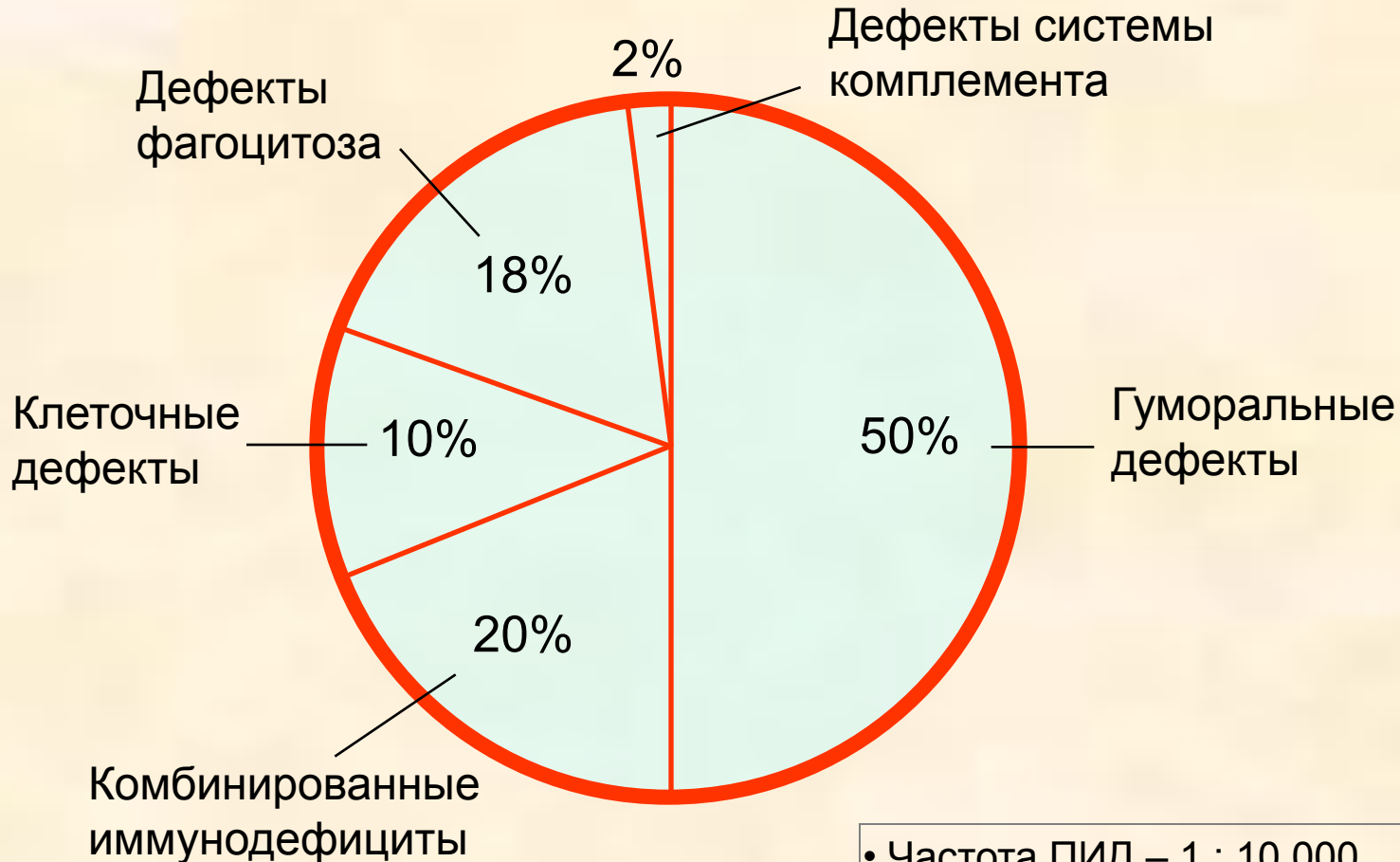
ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

более 70 нозологий, связанных с нарушением ключевых генов, обеспечивающих функционирование иммунной системы

В 2007 году включены в МКБ-10 по инициативе Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee; International Union of Immunological Societies

- Группа 1 – комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты
- Группа 2 – преимущественный дефицит антител
- Группа 3 – синдромы иммунодефицитов с хорошо охарактеризованными клиническими признаками
- Группа 4 – генетические нарушения иммунной регуляции
- Группа 5 – врожденные дефекты фагоцитов (числа, функций и/или того и другого)
- Группа 6 – дефекты врожденного иммунитета
- Группа 7 – **аутовоспалительные заболевания**
- Группа 8 – дефициты комплемента

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ



- Частота ПИД – 1 : 10,000
- Частота муковисцидоза – 1 : 2,500
- Частота фенилкетонурии – 1 : 14,000
- Частота ПИД в России – 1 : 970,000

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

За рубежом вторичные ИД рассматриваются как весьма редкие заболевания, не включены в МКБ-10

У НАС

Иммунокомпрометированные состояния

Вирусы: ВПГ, ЦМВ, ЭБ, энтеровирусы, TORCH-комплекс

Внутриклеточные патогены: микоплазмы, хламидии, уреаплазмы

Иммуносупрессивные патогены: ерсинии, клебсиеллы, протей, стафилококки

У НИХ

- Дефицит и потери белка
- Спленэктомия
- Противоопухолевая химио- и иммуносупрессивная терапии
- Пострадиационные ИД
- **Инфекции (СПИД)**
- **Опухоли**

?

- **Транзиторные ИД:** отставание в развитии компонентов иммунной системы у детей раннего возраста

СОСТОЯНИЯ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ НОВОРОЖДЕННОГО

- Внутриутробная задержка роста в основном выражается функциональными нарушениями Т клеточного иммунитета.
- Внутриутробные инфекции вирусно-бактериальной природы угнетают экспрессию рецепторов врожденного иммунитета на гранулоцитах и моноцитах (нарушение распознавания патогенов)
- Значительная гипербилирубинемия приводит к нарушениям микробицидной активности нейтрофилов и снижению пролиферативной активности лимфоцитов
- Прием медикаментозных препаратов: назначение коротких курсов глюкокортикоидных препаратов для предотвращения РДС не влияет на иммунную систему новорожденного
- Внутривенные наркотики и алкоголизм матерей ведут к Т-клеточным нарушениям (CD4+), которые сохраняются вплоть до подросткового возраста
- Курение матерей не ассоциируется с значимыми нарушениями иммунного ответа новорожденного.

ИММУНОТЕРАПИЯ

ИММУНОТЕРАПИЯ – НАЧАЛО, 1796-1908

2008 г. – 100-летие Нобелевской премии И.И. Мечникова и П. Эрлиха

Э. Дженнер



Вакцинация

Э. Беринг



Пассивная иммуноТРП

П. Эрлих



Рецепторная теория

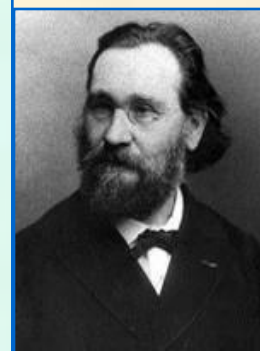
В. Колей



Иммунотерапия опухолей



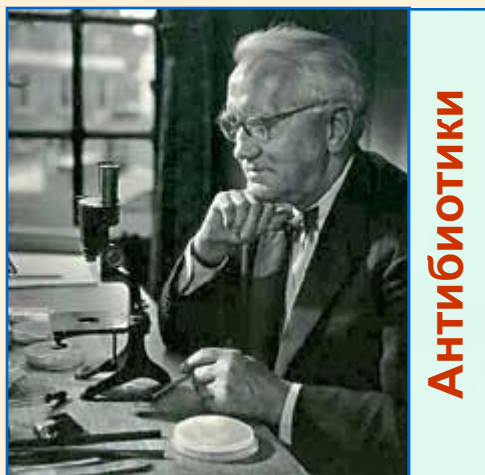
Р. Кох



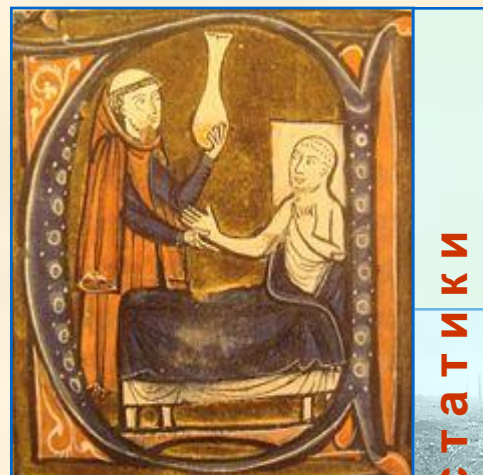
И. Мечников

ИММУНОТЕРАПИЯ – КРИЗИС, 1930-е

А. Флеминг



М. Захария Рази



Всего за 3 десятилетия заложенное в течении 100-летия первое и очень перспективное направление в фармакотерапии инфекций и опухолей практически прекратило свое существование.

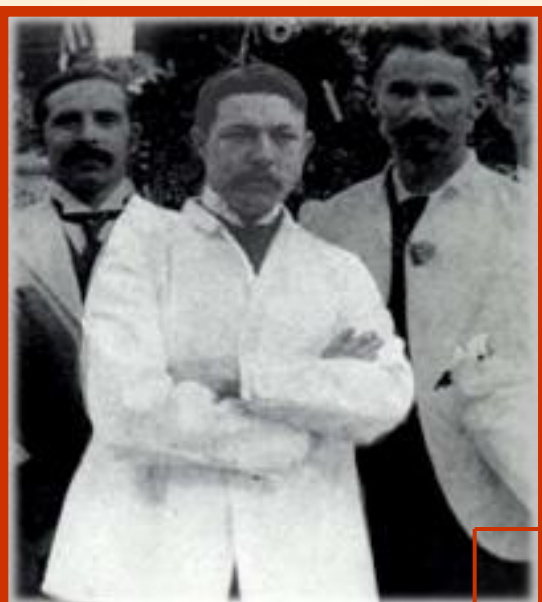
Так продолжалось более 50 лет!



I Мировая война

ИММУНОТЕРАПИЯ – РЕНЕССАНС, 1990-е





В 1893 году американский хирург Вильям Колей (William Coley) впервые использовал в медицинской практике неочищенный экстракт лизированных бактерий, получивший впоследствии название «Колей-токсин».

С помощью данного препарата Колей провел курс терапии 894 пациентам с подтвержденным диагнозом «карцинома» или «саркома» и добился 45% увеличения пятилетней выживаемости больных.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИМП)

взгляд через столетие

- **0 поколение – живые бактерии**

- # Колей-токсин (Вильям Колей, США, 1893-2004 гг.)

- # БЦЖ (рак мочевого пузыря)

опухо-
ли

- **I поколение – лизаты микроорганизмов**

- # Полипатогенные (бронхомунал, имудон, ИРС-19, паспат)

- # Монопатогенные (рузам, постеризан)

- **II поколение – частично очищенные компоненты**

- # Липополисахариды (продигиозан, пирогенал, лентинан)

- # Пептидогликаны (рибомунил, иммуномакс)

- # Рибосомы (рибомунил)

- # Нуклеиновые кислоты (нуклеинат натрия, ридостин)

инфек-
ции

НЕДОСТАТКИ ИМП I и II ПОКОЛЕНИЯ

- **Отсутствие четкого понимания механизмов воздействия на иммунную систему**
- **Лизаты микроорганизмов (I поколение)** – содержат значительное количество компонентов, подобранных эмпирическим путем. Отсутствует фармакокинетика и фармакодинамика.
- **Частично очищенные компоненты (II поколение)** – высокая токсичность при парентеральном введении (ЛПС – патогенетический фактор развития септического шока)



ИМП влияют на иммунную систему иначе, чем вакцины: развитие антиген-специфического иммунного ответа к компонентам препаратов не является лидирующим механизмом их действия

ПРОГРЕСС В ИССЛЕДОВАНИЯХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА: PAMP И PRR

PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные образы (pathogen-associated molecular pattern)

- Липополисахарид – грам[–]
- Липотейхоевые кислоты – грам[+]
- Пептидогликан – грам[–] и грам[+]
- Бактериальная ДНК
- Двуспиральная РНК (вирусы)
- Глюканы (грибы)
- Маннаны

PRR — паттерн-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptor)

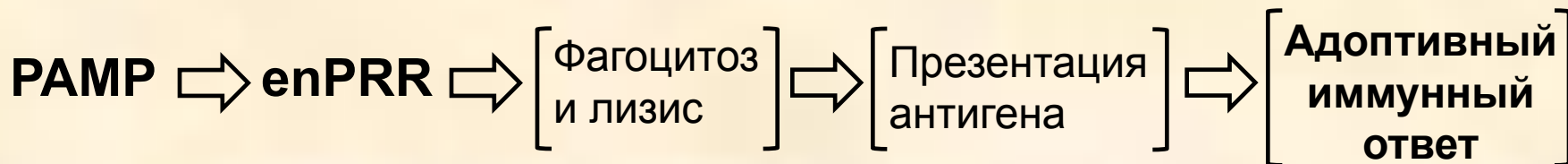
- Эндоцитозные PRR
 - # Скавенджер
 - # Маннозные
 - # Глюкановые
- Сигнальные PRR
 - # Toll-подобные 1-13
 - # NOD 1-2

РЕЦЕПТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (PRR)

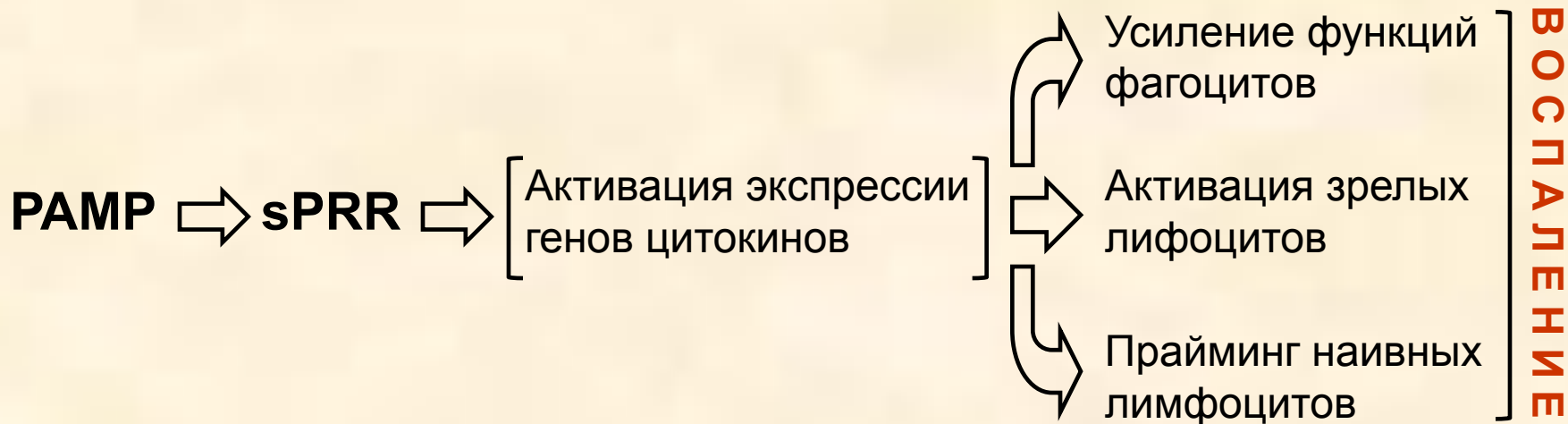
Тип PRR	PRR	Лиганды	Тип патогена
Эндоцитозные	Маннозный	Углеводы и гликопротеиды с высоким содержанием маннозы (маннаны)	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-], грибы
	Скавенджер	ЛПС, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
Сигнальные	TLR-1	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	TLR-2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грам-[-], грибы, вирусы
	TLR-3	Двунитчатая РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-4	ЛПС, HSP60, маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грам-[-], вирусы
	TLR-5	Флагеллин	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]
	TLR-6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грибы
	TLR-7	Однонитчатая GU РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-8	Однонитчатая GU РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-9	Неметилированная CpG ДНК	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	TLR-10, 12, 13	Неизвестны	
	TLR-11	Профилин	
	NOD1	Пептидогликаны (GM-Tri _{Dap})	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	NOD2	Пептидогликаны (ГМДП)	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ЧЕРЕЗ PRR

ЭНДОЦИТОЗНЫЕ PRR (enPRR)



СИГНАЛЬНЫЕ PRR (sPRR)

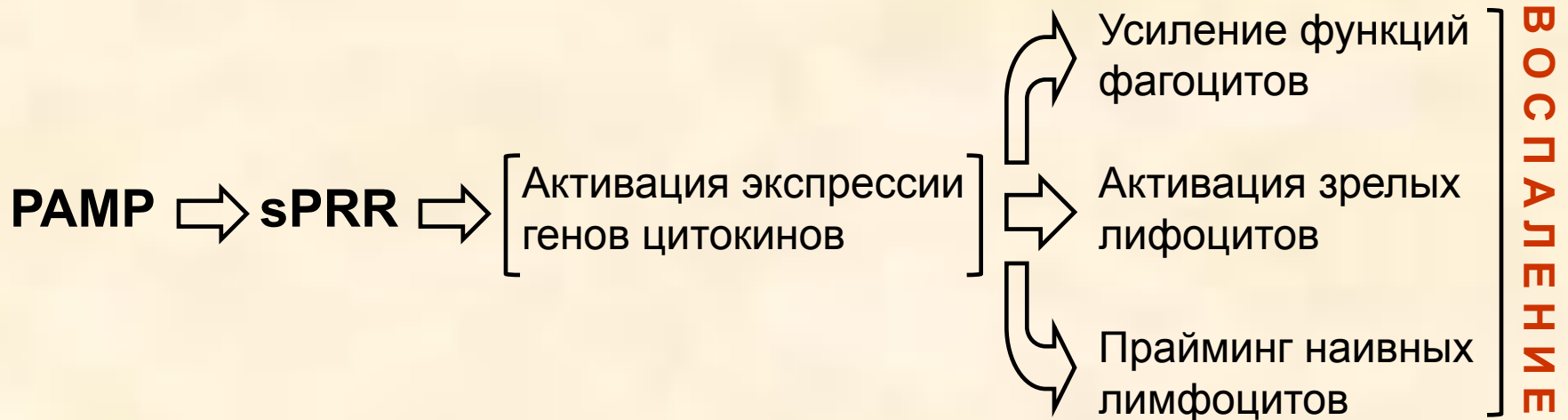


ИМП – АГОНИСТЫ СИГНАЛЬНЫХ PRR

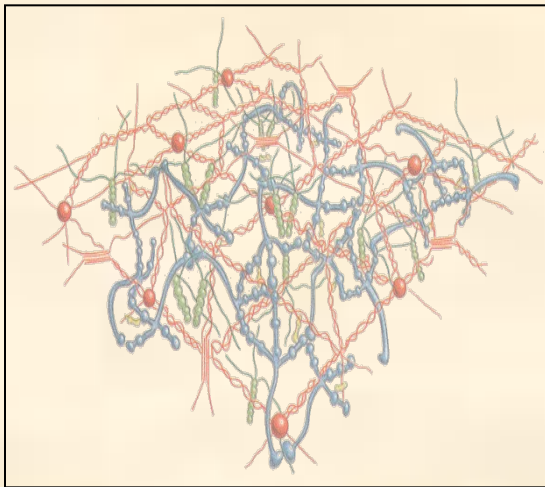
ЭНДОЦИТОЗНЫЕ PRR (enPRR)



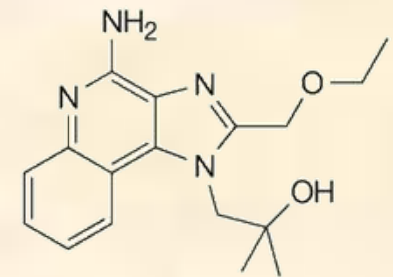
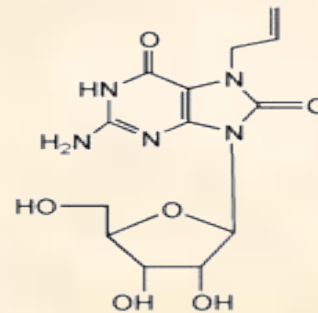
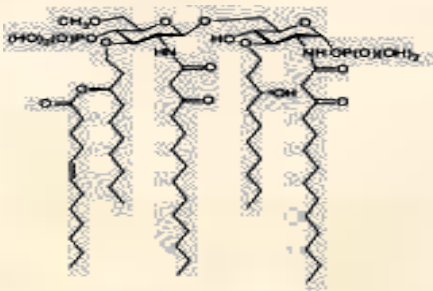
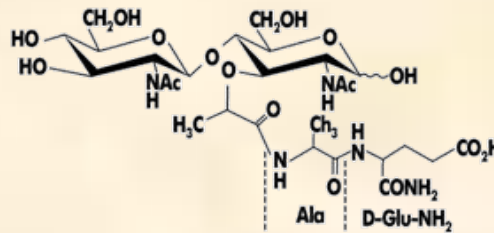
СИГНАЛЬНЫЕ PRR (sPRR)



ПРОГРЕСС В МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИКРОБИОЛОГИИ: ОТ РАМП К МИНИМАЛЬНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ФРАГМЕНТАМ (МБАФ)



GGTGCATCGATGCAGGGGGG
TCCATGGACGTTCCTGAGCGTT
TCGTCGTTCGAACGACCGTTGAT

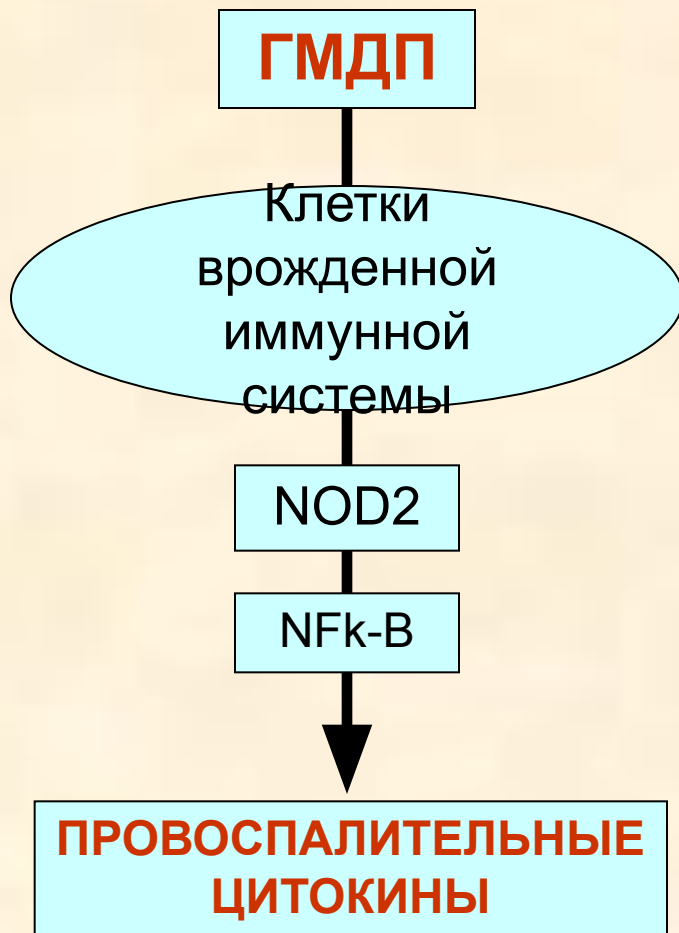


КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ PRR

Тип препарата	PRR	Клиника
Агонисты-МБАФ		
ГМДП (пептидогликан)	NOD2	зарегистрированный ИмСт
GM-TriDap (пептидогликан)	NOD1	клинические испытания
Poly IC-Poly Arg (вир. РНК)	TLR-3	адъювант
MPLA (липополисахарид)	TLR-4	адъювант, ИмСт
CpG ODN (бакт. ДНК)	TLR-9	астма, онкология, адъювант
Химические агонисты		
CRX-675, Ribi529	TLR-4	адъювант, ИмСт
Имиквимод, изатарибин	TLR-7	зарегистр. противовирусные
ANA773	TLR-7	противовирусный
Антагонисты		
Налоксон/налтрексон	TLR-4	нейропатическая боль
Eritoran (E5564)	TLR-4	кардиовоспаление
Modif. CpG ODN	TLR-9	энцефаломиелит (РС)

ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИД

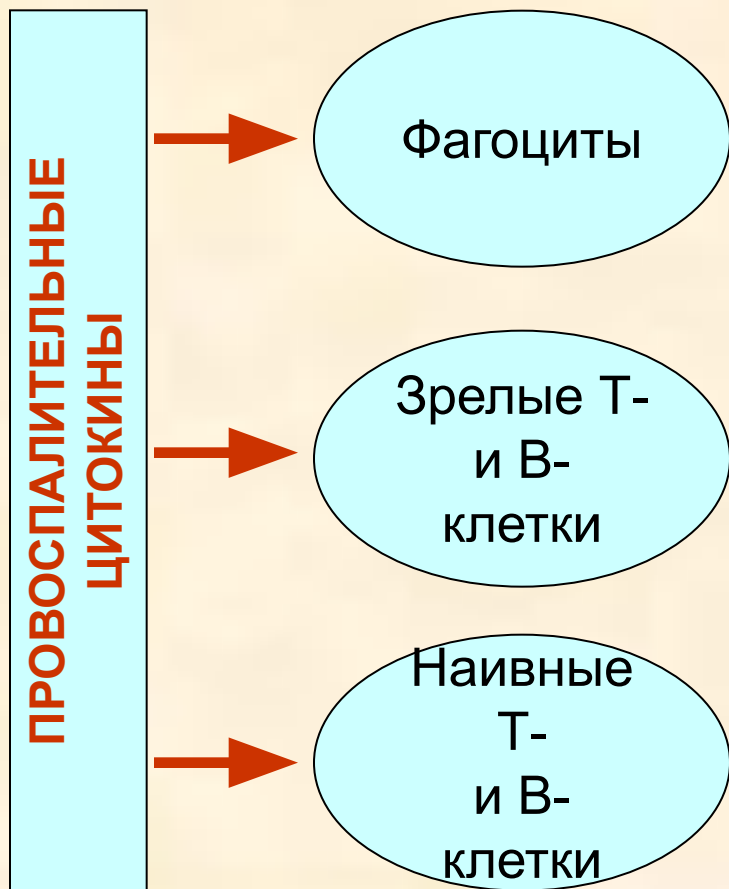
(ГМДП или Ликопид)



- ГМДП – полусинтетический МБАФ (м.м. 695 Да) пептидогликана (500 кДа),
- Безопасен при парентеральном и энтеральном приеме (отсутствие побочных эффектов, характерных для ПГ). Полностью метаболизируется в организме.
- Через специфический цитоплазматический рецептор NOD2 ГМДП активирует фактор NF-κB в фагоцитах, дендритных, эпителиальных и эндотелиальных клетках
- NFκ-B индуцирует продукцию цитокинов воспаления (ИЛ-1, ФНО, ИФН-γ, КСФ)

ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИД

(ГМДП или Ликопид)

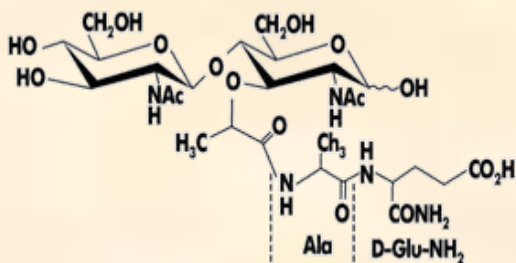


Эффект цитокинов реализуется в трех направлениях:

- **Фагоциты** – активация фагоцитоза, презентация антигена, продукция свободных радикалов
- **Зрелые Т- и В-клетки** – усиление функций (увеличение продукции Ig, активация киллеров)
- **Наивные Т- и В-клетки** – активация и подготовка к иммунному ответу

ЛИКОПИД (ГМДП)

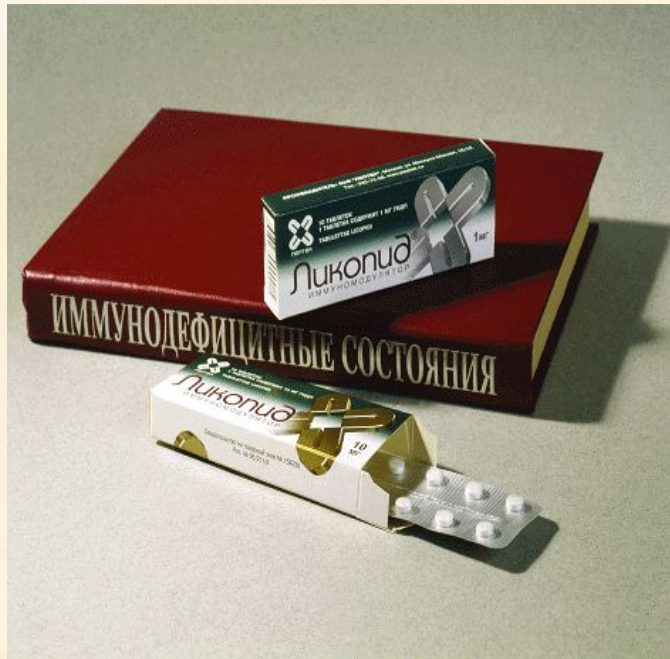
ГМДП (Ликопид)



N-ацетилглюкозамин-
N-ацетимуранил-L-аланин-
D-изоглютамин

- Лекарственная форма ГМДП – препарат Ликопид
 - Препарат разработан в Институте биоорганической химии РАН, в результате совместных исследований ученых России и Великобритании
 - Государственная премия правительства Российской Федерации 1996 года
-
- Выпускается в виде таблеток 1 и 10 мг
 - За 15 лет клинические испытания ликопида проведены более, чем на 1000 больных с различными нозологиями
 - Разрешен в педиатрии с «0 возраста» (только таблетки 1 мг)
 - Значительно повышает эффективность антибактериальных и противовирусных препаратов

ЛИКОПИД: ПОКАЗАНИЯ В ПЕДИАТРИИ



Лечение и профилактика ВИД у детей и взрослых, проявляющихся в виде вялотекущих или часто рецидивирующих заболеваний инфекционной природы:

- Часто болеющие дети
- Хронические тонзиллиты, отиты, бронхиты и пневмонии
- Фурункулез и пиодермии
- Герпесвирусные инфекции, гепатиты А, В, С,
- Реактивные хламидийные артриты
- Аллергии (бронхиальная астма, atopический дерматит)

ИММУНОТЕРАПИЯ –

это не панацея, а лишь еще один эффективный инструмент в лечении широкого спектра воспалительных заболеваний, которому (увы) еще так далеко до совершенства.