

УДК 612.017.1:615.37-085

**Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова**

ДУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

# Особенности современной иммуномодулирующей терапии

**Ключевые слова:** иммуномодулирующая терапия, иммуномодуляторы, классификация.

Иммуотропные препараты — лекарственные средства, лечебный эффект которых связан с преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему. К ним можно отнести: иммуномодуляторы (восстанавливающие функции иммунной системы, что зависит от ее исходного состояния), иммуностимуляторы, иммунодепрессанты. В настоящее время врачи многих специальностей при лечении больных назначают иммуномодулирующие препараты, которые на фармацевтическом рынке Украины представлены в большом количестве, и ориентироваться в них бывает непросто.

Для определения показаний к проведению иммуномодулирующей терапии необходимо принять во внимание следующие положения.

1. Поскольку нет заболеваний человека, которые не сопровождались бы реакциями иммунной системы, неправомерно любое патологическое состояние организма классифицировать как «заболевание иммунной системы» и рассматривать его как показание для вмешательства в работу иммунной системы.

2. На практике невозможно классифицировать иммунологические реакции в организме исключительно как недостаточные, избыточные или «нормальные» из-за паутинных взаимодействий различных звеньев иммунной системы. К примеру, многие первичные иммунодефициты, при которых вследствие генетических нарушений один или несколько компонентов иммунной системы неактивны, могут проявляться не только классическими признаками иммунологической недостаточности (с частыми, тяжелыми, затяжными инфекционными процессами), но и выраженными гипериммунными состояниями (аллергическими реакциями, аутоиммунными заболеваниями), а также онкологическими процессами, которые рассматриваются как следствие ослабление иммунного контроля в организме.

3. Адекватность иммунной реакции определяется ее клинической эффективностью, а именно — способностью полноценно восстановить функционирование организма с полным излечением от болезни. Поэтому клиническая оценка симптомов заболевания является основной при назначении иммуномодуляторов, и углубление знаний о функционировании иммунной системы, об этиологии и патогенезе основного заболевания позволяет эти показания значительно сузить.

При назначении иммуномодулирующего препарата необходимо определить следующие факторы.

1. Установить точный клинический диагноз заболевания, часто — с привлечением узких специалистов (в частности, при подозрении на активную вирусную инфекцию необходима консультация инфекциониста, при фурункулезе — дерматолога, эндокринолога, при рецидивирующем стоматите — стоматолога, ревматолога и др.).

2. Определить клинический вид иммунодефицита:

- вторичный (понятие более клиническое, чем лабораторное, характеризуется частыми инфекциями, хронизацией основного процесса);
- первичный (подтверждается генетическими исследованиями, здесь часто наиболее эффективна заместительная терапия иммуноглобулинами);
- аллергическая патология (ее недооценка может приводить к необоснованному назначению антибиотиков и иммуномодуляторов, игнорированию эффективной специфической иммунотерапии);
- аутоиммунные изменения (иммуномодуляторы могут резко ухудшить состояние);
- онкологический процесс (при наличии доказанных данных эффективности и безопасности возможно назначение иммуномодуляторов).

3. При вторичном (возникшем постнатально) иммунодефицитном состоянии желательно установить:

- причину (инфекционный фактор, облучение, эндогенные причины и пр.);

- преобладающее звено иммунных нарушений (по иммунограмме);

- необходимость иммунокоррекции.

4. Иммунотерапия обычно используется в комбинации с традиционными методами лечения больных (при неполном выздоровлении после острого инфекционного заболевания возможна монотерапия иммуномодулятором).

5. Каждый иммуномодулятор имеет особенности и непригоден для всех случаев иммунокоррекции (данные о его эффективности в отношении конкретной болезни и ее фазы должны быть отражены в инструкции по медицинскому применению препарата, а также освещаются в новых публикациях ведущих специалистов, опыте коллег), поскольку каждое конкретное заболевание имеет свои иммунологические особенности, что определяет успех лишь определенного иммуномодулятора, и желательно воздействовать только на определенные звенья иммунитета, эффективные для защиты от конкретной инфекции (на практике точечный эффект недостижим): при гриппе наиболее эффективна защита антителами, при инфицированности вирусом простого герпеса — защита Т-хелперными лимфоцитами 1-го типа (и неэффективна активация антителообразования) (Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И., 2012). При других вирусных инфекциях может быть наиболее эффективной защита Т-киллерными клетками (но не Т-хелперами и не антителами). При туберкулезе эффективная иммуномодуляция основана на активации Т-хелперных лимфоцитов 1-го типа, стимулирующих фагоцитоз микобактерий макрофагами. При этом активация Т-хелперных лимфоцитов 2-го типа способствует повышению уровней противотуберкулезных антител, не способных защитить от инфекции (так как микобактерии, «скрывающиеся» внутри макрофагов, для антител недоступны).

6. Поскольку «любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет) помимо эффекта на этот компонент иммунитета будет в той или иной степени оказывать воздействие и на все другие компоненты иммунной системы» (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2005), одновременное использование двух и более иммуномодуляторов может быть опасно (возможен неожиданный конечный эффект из-за их разного воздействия на одни и те же звенья иммунитета). Однако существуют и исключения — например, бактериальные иммуномодуляторы (мукозальные вакцины), применение которых возможно вместе с иммуностимулирующими препаратами с другим механизмом действия.

7. Дозировка иммуномодуляторов зависит, в большой степени, от состояния иммунной системы, фазы процесса (обострение—ремиссия), при этом для некоторых иммуномодуляторов возможна значительно меньшая зависимость от возраста и массы тела пациента.

8. Лабораторные отклонения в иммунном статусе без клинических признаков вторичного иммунодефицитного состояния не являются показанием к иммунотерапии (но требуют наблюдения за пациентом).

9. При наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса, при подверженности частым простудным заболеваниям, даже если нет существенных отклонений в иммунограмме больного, возможно применение иммуномодулирующих препаратов (с преимущественным воздействием на фагоцитарное звено) под контролем специалиста.

10. Длительное бесконтрольное назначение и высокие дозы иммуномодуляторов могут привести к иммунодепрессивному эффекту. Их применение должно контролироваться квалифицированными специалистами с позиций доказательной медицины (Чернушенко Е. Ф., 2005; Маркова Т. П., 2011).

Существует множество постоянно совершенствуемых классификаций иммуностимулирующих препаратов, среди которых, по нашему мнению, для практического применения наиболее применимы те, что основаны на разделении препаратов по их происхождению (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2005; Дранник Г. Н., 2010), которое отражает, в некоторой степени, патогенез иммунного ответа. В западных классификациях рассматриваются, в основном, наиболее современные рекомбинантные препараты более узконаправленного действия, разрешенные к использованию FDA (Khan M. M., 2008; Little M., 2009; Simon H.-U., 2012).

Опираясь на опыт ведущих специалистов-иммунологов, современные иммуномодуляторы целесообразно условно разделить на две группы.

I. Препараты широкого спектра действия:

а) экзогенные (бактериальные, растительные, нуклеиновые кислоты, химически синтезированные, индукторы интерферонов);

б) эндогенные (смеси эндогенных факторов — костномозговые, тимические, селезеночные, лейкоцитарные, эмбриональные, иммуноглобулины) (табл. 1).

II. Отдельные компоненты иммунной системы и моноклональные антитела (цитокины, в том числе интерфероны, растворимые рецепторы, моноклональные антитела к клеточным и растворимым рецепторам, их лигандам, цитокинам, антителам и пр.) — рекомбинантные препараты, полученные с применением методов генной инженерии — их специфическая фармакологическая активность выше, чем у аналогичных природных препаратов (табл. 2). Препараты этой группы могут обладать не столько иммуномодулирующей, сколько нейтрализующей, заместительной, иммуностимулирующей или иммунодепрессивной активностью, что соответствует конкретным задачам, поставленным при их создании, и основано на понимании функционирования отдельных компонентов иммунной системы.

Препараты бактериального происхождения I поколения Пирогенал и Продигиозан (бактериальные полисахариды) — высокопирогенны; БЦЖ — в прошлом применялась для лечения рака, но хорошие результаты были получены только при интратуморозном введении

Таблиця 1

| Современные иммуномодуляторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Препараты широкого спектра действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| А. Экзогенные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1. Бактериальные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><i>Получены из бактерий</i></p> <p>1-е поколение: БЦЖ (вакцина Имунорон) (живые микобактерии штамма БЦЖ-1) (внутрипузырно), Пирогенал (в/м, ректально) – липополисахарид <i>P. aeruginosa</i>, Продигиозан (в/м) – липополисахарид <i>Bac. prodigiosum</i></p> <p>Лизаты бактерий, 2-е поколение: Рибомунил (табл., гранулы) (бактериальные рибосомы), Бронхо-Ваксом (капс.), Бронхомунал (капс.), Респирон (табл. сублингвальные), ИРС19 (спрей интраназальный), Имудон (табл. для рассасывания) и др.</p> <p>Бактериофаги лечебно-профилактические (жидкий, табл., свечи, мази, линименты) – стерильный фильтрат бактериальных фаголизатов (с содержанием поликлональных вирулентных бактериофагов)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><i>Полусинтетические</i></p> <p>3-е поколение (производные мурамилпептида): Бластомунил (в/м, п/к), Ликопид (табл.), Лиастен (п/к, в/м) (фрагменты клеточной стенки лактобактерий) и др.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2. Растительные – «адаптогены»                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Получены из растений: Иммунофлазид (жидкий) и др.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3. Нуклеиновые кислоты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><i>Получены из натурального сырья</i> (грибкового, животного)</p> <p>Нуклеинат натрия (табл.) – препарат из дрожжевой РНК (хлебопекарских дрожжей)</p> <p>Ридостин (в/м, п/к) – препарат дрожжевой двуспиральной РНК – индуктор интерферона раннего типа</p> <p>Деринат (в/м, п/к, ингал., назальные капли) – препарат нативной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб</p> <p>Полидан (натрия нуклеоспермат) (в/м, п/к) – смесь ДНК и РНК, выделенных из молок осетровых рыб, стимулятор лейкопоэза</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><i>Синтетические</i></p> <p>Пранобекс (Гропринозин, Изопринозин) (табл.) – комплекс инозина (пурин) с пара-ацетиламинобензойной кислотой</p> <p>Инозин (Рибоксин) (табл., в/в) – предшественник нуклеотида ДНК аденозина и АТФ</p> <p>Метилурацил (табл., мазь, свечи) – производное пиримидина (основа для нуклеотидов ДНК, витамина В1, коферментов, антибиотиков)</p> <p>Полудан (в/в, назальные, глазные капли) – поли-РНК-комплекс со сложными кислотами со свойствами интерферона</p> |
| 4. Химически синтезированные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><i>Низкомолекулярные синтетические</i></p> <p>Левамизол (табл.) – + противогельминтное</p> <p>Дибазол (табл.) – + вазодилатор (в/в, в/м, п/к)</p> <p>Диуцифон (табл., в/м) – + противотуберкулезное, противолепрозное (сульфоновая кислота с метилурацилом)</p> <p>Макролиды – антибиотики, стимулирующие фагоцитоз, синтез цитокинов</p> <p>Галавит (табл. подъязычно, суппозитории ректальные, в/м) – + противовоспалительные свойства</p> <p><i>Олигопептиды</i></p> <p>Глутоксим (в/в, в/м, п/к) (из 3 аминокислот) – «регулятор защитных систем организма»</p> <p>Пидотимод (Иммунорикс) (раствор для приема внутрь) – монопептид – относится к группе регуляторных олигопептидов</p> <p>Гепон (порошок для приема внутрь и наружно) (из 14 аминокислот), + противовирусные свойства</p> <p>Алломедин (гель) (на основе синтетического пептида аллостатина), + противовирусные свойства</p> <p>Аллокин-альфа (п/к) (из 14 аминокислот) – индуктор синтеза эндогенных интерферонов раннего типа + противовирусные свойства</p> | <p><i>Высокомолекулярные синтетические</i></p> <p>Полиоксидоний (табл., в/м, в/в, местно, суппозитории), + детоксицирующее, антиоксидантное</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5. Индукторы интерферонов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><i>Низкомолекулярные синтетические</i></p> <p>Меглюмина акридонацетат (Циклоферон) (табл., в/м, в/в) – с пролонгированным противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием</p> <p>Тилорон (Амиксин, Лавомакс) (табл.) – мягкий иммуномодулятор + стимулирует рост стволовых клеток + прямое противовирусное действие</p> <p>Производное изоникотиновой кислоты (Амизон) (табл.) – йод-содержащий ненаркотический анальгетик + противовирусное действие</p> <p>Арбидол (табл., капс.) – умеренный иммуномодулятор + противовирусное действие</p> <p><i>Низкомолекулярные природные</i></p> <p>Кагоцел (табл.) – полифенол из семян хлопчатника, индуцирует поздний тип интерферона</p> <p>Аллокин-альфа (п/к) (из 14 аминокислот) – индуктор синтеза эндогенных интерферонов раннего типа + противовирусные свойства</p>                                                                                                                                                                                       | <p><i>Высокомолекулярные синтетические</i></p> <p>Полудан (в/в, назальные, глазные капли) – поли-РНК-комплекс со сложными кислотами + индуктор интерферона</p> <p><i>Природные полимеры (двуспиральные РНК)</i></p> <p>Ридостин (в/м, п/к) (из лизата дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i>) – стимулирует продукцию раннего интерферона</p> <p>Ларифан (из фага f2) (спрей, мазь, п/к, суппозитории) – стимулирует ранний и поздний интерферон</p>                                          |

Таблица 1 (Продолжение)

| Современные иммуномодуляторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Б. Эндогенного происхождения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| 1. Тимические                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| 1-е поколения – экстракты тимуса<br>Тактивин (п/к), Тималин (в/м), Вилозен (ингал., назальные капли, ректальные свечи) и др.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                   | 2-е, 3-е поколения – синтетические (фрагменты гормонов)<br>Бестим (D-глутамил-триптофан) (в/м) и Тимоген (α-глутамил-триптофан) (в/м, спрей назальный), Иммунофан (гексапептид) (суппозитории ректальные, в/м, п/к) и др. |
| 2. Костномозговые                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| Смесь миелопептидов, продуцируемых культурой клеток костного мозга<br>Миелопид (в/м) – комплекс из 5 пептидов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| 3. Селезеночные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| Пептидный комплекс 1 (табл.) – из селезенки свиньи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| 4. Эмбриональные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| Эрбисол (в/в, в/м) (из эмбриональной ткани крупного рогатого скота, кур) – низкомолекулярные фрагменты мембранных гликопротеинов негормонального происхождения                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| 5. Лейкоцитарные (естественного происхождения)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Препараты общего действия</b><br>Иммодин (п/к) – диализат гомогената лейкоцитов крови здоровых доноров (комплекс низкомолекулярных биологически активных веществ)<br>Аффинолейкин (табл., п/к) – низкомолекулярный белковый комплекс из лейкоцитов человека с глицином<br>Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой (ИФН $\alpha$ ) (местно, ингал., свечи, п/к, в/м, в/в) – смесь различных подтипов натурального интерферона альфа из лейкоцитов крови человека |                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Для местного применения</b><br>Суперлимф (в ректальных, вагинальных суппозиториях, для наружного применения) – комплекс цитокинов, индуцированных ФГА <i>in vitro</i> на мононуклеарах крови свиней                    |
| 6. Иммуноглобулины (из донорской крови)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| а. Иммуноглобулины поливалентного действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Внутривенные</b><br>Иммуноглобулин человека нормальный, Биовен, Интраглобин, Сандоглобулин, Октагам и др. – содержат поливалентный иммуноглобулин (96 % IgG)<br>Пентаглобин – обогащен IgM                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Внутримышечные, подкожные</b><br>Иммуноглобулин человека нормальный, донорский                                                                                                                                         |
| б. Иммуноглобулины для специфической терапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Противовирусные</b><br>Для внутривенного введения<br>Гепатект – I G с антителами к вирусу гепатита В<br>Цитотект – с повышенным количеством антител к цитомегаловирусам<br><br>Для внутримышечного введения<br>Иммуноглобулины: противогриппозный, против вируса герпеса человека простого 1-го типа, 2-го типа, 6-го типа, Эпштейна–Барр, <i>Varicella zoster</i><br><br>Для энтерального введения<br>Иммуноглобулин человека донорский антиротавирусный           | <b>Противобактериальные</b><br>Для внутримышечного введения<br>Иммуноглобулины: антистафилококковый, антихламидийный, к уреоплазме, микоплазме<br><br><b>Противопаразитарные</b><br>Для внутримышечного введения<br>Иммуноглобулины к токсоплазме | <b>Другие</b><br>Для внутримышечного введения<br>Иммуноглобулин G анти-резус Rho – IgG с неполными анти-Rho (D)-антителами<br>Иммуноглобулин противоаллергический – фракция белка IgG                                     |

Примечания: табл. – таблетки, в/м – внутримышечно, п/к – подкожно, в/в – внутривенно, ингал. – ингаляционно, капс. – капсулы.

у больных с некоторыми формами рака мочевого пузыря. Препараты 2-го поколения проявляют как специфическое противомикробное действие (вакцинирующее), так и неспецифическое (иммуностимулирующее). К ним можно отнести также Бактериофаги лечебно-профилактические (включая стафилококковый, стрептококковый, синегнойный, протейный, клебсиеллезный, колифаг, пиобактериофаг и др.), представляющие собой стерильный фильтрат бактериальных

фаголизатов, основная функция которых – специфическое противомикробное действие (АТХ V03A «Другие лечебные средства»), однако как бактериальные лизаты они обладают и иммуномодулирующими свойствами. У препаратов 3-го поколения – производных мурамилпептида, являющегося минимальным структурным компонентом пептидогликана клеточной стенки всех бактерий, – пирогенная активность минимальна.

Таблица 2

## Современные иммуномодуляторы

## II. Отдельные компоненты иммунной системы и моноклональные антитела (рекомбинантные)

## 1. Цитокины

Интерлейкин-1 $\beta$  (Беталейкин) – стимулятор лейкопоза, при противолучевой терапии  
 Интерлейкин-2 (Ронколейкин) – при септических состояниях различной этиологии, раке почки и пр.  
 Интерлейкин-10 – при псориазе, болезни Крона и пр.  
 Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКФ) (Филграстин, Лейкомакс, Ленограстим и др.) – стимулятор лейкопоза, при нейтропении  
 Фактор некроза опухолей (ФНО) – тимозин альфа-1 (Рефнот) – при раке молочной железы  
 Индуцирующий апоптоз лиганд, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL – Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) – противоопухолевый

## 2. Интерфероны (ИФН)

ИФН $\alpha$ -2 $\alpha$ : Роферон (п/к, в/м) и др. Пегасис (п/к) – ИФН $\alpha$ -2 $\alpha$  объединен с молекулой полиэтиленгликоля  
 ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ : Лаферобион (местно, ингал., свечи, п/к, в/м), Реаферон (в/м, субконъюнктивально, местно, суспензия внутрь)  
 Интераль ( в/м), Интрон (п/к, в/м) и др. Виферон (суппозитории, мазь) – ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + витамины Е, С  
 ИФН  $\beta$ -1 $\beta$ : Бетаферон (п/к)и др. – при рассеянном склерозе  
 ИФН $\gamma$ : Ингарон (п/к, в/м) и др. – при гепатитах, ВИЧ-инфекции, туберкулезе легких, в онкологии и пр.

## 3. Растворимые рецепторы

Растворимый рецептор к ФНО (sTNF-receptor) – при ревматоидном артрите, псориазе  
 Анти-IL-1Ra (рецептор-антагонист) – при ревматоидном артрите  
 Анти-CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4) – при ревматоидном артрите  
 Анти-LFA-3 (Lymphocyte Function-Associated Antigen 3) (CD58) (Alefacept) – при псориазе

## 4. Моноклональные антитела

Анти-ФНО- $\alpha$  (Инфликсимаб, Адалimumаб) – при ревматоидном артрите, псориазе  
 Анти-IgE (Омализумаб) – противоаллергическое средство  
 Анти-CD20 (Ритуксимаб) – при неходжкинской лимфоме, аутоиммунных заболеваниях  
 Анти-CD33 (Gemtuzumab) – при острой миелогенной лейкемии  
 Анти-CD52 (Alemtuzumab) – при хронической лимфоцитарной лейкемии, реакции «трансплантат против хозяина»  
 Анти-CD3 (Muromonad) – при отторжении трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина»  
 Анти-CD25 (Daclizumab, Basilixumab) – при отторжении трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина»  
 Анти-CD11a (Efalizumab) – при псориазе  
 Анти-VEGF (Vascular endothelial growth factor) (Bevacizumab) – при раке толстого кишечника, почек, легких  
 Анти-EGFR (The Epidermal Growth Factor Receptor) (Cetuximab) – при раке толстого кишечника  
 Анти-HER2 (The Human Epidermal Growth Factor Receptor) (Trastuzumab) – при раке груди

Препараты растительного происхождения называют «мягкими» иммуномодуляторами. Их получают из растительного сырья – эхинацеи, шиповника, алоэ, коша-чьего когтя и пр.

Нуклеиновые кислоты, не имеющие антигенных детерминант, являются неспецифическими стимуляторами иммунологической системы организма, что, в основном, связывают с трофическим обеспечением иммуногенеза.

Химически синтезированные препараты характеризуются полиморфизмом эффектов и могут обладать также противобактериальными, противогельминтными, вазодилатирующими, противовирусными, противовоспалительными, антиоксидантными, детоксицирующими и другими свойствами. Некоторые олигопептиды по строению аналогичны важным метаболитам человеческого организма (Глутоксим – антиоксиданту глутатиону). Аллокин-альфа и Алломедин являются синтетическим аналогом биологически активных пептидов, выделенных из клеток иммунной

системы насекомых, используемых как «хирургические личинки».

В подгруппу индукторов интерферонов входят препараты и из других подгрупп (химически синтезированных, нуклеиновых кислот). Они не только стимулируют выработку собственных интерферонов, но обладают противовирусным действием. Наиболее удобно их также подразделять по химическому строению (низко- и высокомолекулярные) и происхождению (синтетические, природные) (Ершов Ф. И., 2006).

Тимус и костный мозг являются центральными органами иммунитета, где происходит формирование и созревание иммуноцитов. Тимические иммуномодуляторы 1-го поколения представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов тимуса, а синтетические препараты 2-го, 3-го поколения являются их аналогами и обладают хорошей биологической активностью.

Миелопид – смесь иммунорегуляторных пептидов, продуцируемых культурой клеток костного мозга свиньи – применяется чаще при вторичных иммунодефицитных



состояниях с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета. Полусинтетические препараты костного мозга Серамил, Бивален произведены в России, но не представлены на фармацевтическом рынке Украины.

Селезенка (периферический орган иммунной системы), помимо функции «уборщика» (с утилизацией поврежденных клеточных элементов крови, фагоцитозом инородных субстанций и микроорганизмов), обеспечивает созревание иммуноцитов. Лекарственные препараты селезеночного происхождения, широко и с успехом применявшиеся ранее (украинский Спленин из селезенки убойного скота, снятый с производства), имеют хорошую перспективу в настоящем. Российский Спленин (препарат из перфузата селезенки животных) пока недоступен для применения в Украине. В Японии получен полусинтетический аналог препаратов селезенки — Спленин.

Украинский препарат Эрбисол имеет эмбриональное происхождение и широко применяется при различных заболеваниях.

Препараты лейкоцитарного происхождения подвергаются в процессе производства ультрафильтрации, содержат комплекс биологически активных веществ, включая антиген-специфичные цитокины («трансфер-факторы»), и обладают высокой имунотропной активностью.

Имуноглобулины получают, в основном, путем фракционирования белков человеческой (донорской) крови различными методами, в результате чего достигается их максимальное насыщение поливалентным IgG, но могут содержать следы IgA и IgM. Одним из показаний для применения внутривенных иммуноглобулинов является заместительная терапия при первичных и приобретенном иммунодефицитах (кроме наследственного дефицита IgA, при котором возможен анафилактический шок при введении внутривенных иммуноглобулинов из-за содержания в крови больных антител к IgA). Внутримышечное введение иммуноглобулинов может применяться также для экстренной профилактики инфекционных заболеваний, а препараты со специфическим противомикробным действием, получаемые из донорской крови, — в комплексной терапии соответствующих инфекций. Российские препараты Чигаин (сыворотка молозивная человеческая) и Кипферон (комплексный Ig-препарат из протеинов плазмы, содержащий человеческий рекомбинантный интерферон-альфа 2 в суппозиториях) применяются местно.

Показания к применению рекомбинантных цитокинов коротко перечислены в таблице 2. На практике активно используется противовирусная эффективность интерферонов при острых и хронических вирусных инфекциях. В частности, интерфероны альфа применяют при гепатитах В, С, а также в онкологии, при синдроме Черджа—Стросс, гиперэозинофильном синдроме, тяжелой астме и пр. Среди препаратов растворимых рецепторов и моноклональных антител приведены те, что утверждены в FDA, однако продолжают исследования по их применению при других заболеваниях с соответствующими показаниями. В стадии разработки

находятся Анти-CD2, Анти-CD40L, Анти-IL-1, Анти-IL-2, Анти-IL-5 (Mepolizumab), Анти-CD19, Анти- $\alpha$ -интегрин и другие (Simon H.-U., 2012).

В процессе иммунотерапии при активации иммунной системы иногда может возникнуть обострение не выявленных ранее (из скрытых очагов) других инфекций, например, туберкулеза, гонореи, хламидиоза, герпесвирусной инфекции и др. (Малашенкова И. К. и др., 2006). Временное усиление воспалительного процесса на фоне восстановления и активации иммунитета направлено на элиминацию инфекции.

Аналогично, при успешной терапии некоторых инфекционных заболеваний в начале лечения возможно ухудшение состояния больного, связанное с восстановлением иммунитета, поскольку уничтожение инфекционного агента, угнетающего иммунные реакции, приводит к активизации. Так, в начале противотуберкулезной терапии у 10 % больных туберкулезом легких возможно возникновение парадоксальных реакций (ухудшение состояния, лимфаденит), связанных с восстановлением иммунитета. Особенно ярко этот синдром может проявляться на фоне выраженного иммунодефицитного состояния. В частности, он наблюдается у 5—25 % больных СПИДом с количеством CD4-лимфоцитов в крови менее 200 мкл<sup>-1</sup> и получил название «Синдром иммунной реконституции» (или Синдром реактивации иммунитета, Болезнь восстановления иммунитета, Синдром воспалительного восстановления иммунитета) (DeSimone J. A. et al., 2000; Breen R. A. M. et al., 2004). Это комплекс симптомов, которые могут возникнуть после начала антиретровирусной терапии в связи с уничтожением вируса иммунодефицита в организме больного, частичным восстановлением количества CD4-лимфоцитов с активизацией атаки на персистирующие в организме микроорганизмы (с повышением температуры тела, увеличением желез, появлением слабости, потливости, утомляемости и даже развитием туберкулезного процесса в легких).

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что развитие иммунологии за последние десятилетия позволяет создавать новые высокоэффективные иммуномодуляторы, что дает возможность более активно и осознанно влиять на процесс терапии многих заболеваний. И мы только начинаем постигать этот потенциал.

## Литература

1. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей [Текст]. — 4-е изд., доп. — К. : ООО «Полиграф плюс», 2010. — 552 с.
2. Ершов, Ф. И. Антивирусные препараты // Ф. И. Ершов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 312 с.
3. Иммунотерапия: руководство [Текст] / Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 672 с.
4. Малашенкова, И. К. Индивидуальная иммунокоррекция в комплексном лечении вторичного бесплодия [Текст] / Малашенкова И. К., Ледов А. В., Зуйкова И. Н. и др. // Лечащий врач. — 2006. — № 3. — С. 38—43.
5. Маркова, Т. П. Иммуностропные препараты. За и против 2011 [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://lymphology.soram.ru/labs/clinimmungen/forspecialists/lekci\\_dlya\\_vrachej/immunokorrigiruyuschaya\\_terapiya/immunotropnye\\_preparaty.htm](http://lymphology.soram.ru/labs/clinimmungen/forspecialists/lekci_dlya_vrachej/immunokorrigiruyuschaya_terapiya/immunotropnye_preparaty.htm).

6. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин. — М. : Фармарус Принт, 2005. — 27 с.

7. Чернушенко, Е. Ф. Варианты нарушений иммунной системы при заболеваниях легких и целесообразность их коррекции [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Иммунология та алергологія. — 2005. — № 3. — С. 63–64.

8. Breen, R. A. M. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection // R. A. M. Breen [et al.] / Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 704–777.

9. DeSimon, J. A. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy // J. A. DeSimone, R. J. Pomerantz, T. J. Babinchak / Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 133. — P. 447–454.

10. Khan, M. M. Immunopharmacology [Text] / M. M. Khan. — Springer Science+Business Media, LLC, 2008. — 266 p.

11. Recombinant Antibodies For Immunotherapy [Text] / Ed. by Melvyn Little Cambridge University Press. — 2009. — 419 p.

12. Simon, H.-U. Immunomodulators and immune response modifiers. Cellular and Molecular Immunology: Bern, 2012 [Electronic resource] Mode of access: <http://www.immunology.unibe.ch/wiki/Files/PhilNat-Immunomodulators2012-handout.pdf>.

### ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

Ю. І. Феценко, О. М. Рекалова

**Резюме.** У статті наведено загальні показання, протипоказання, особливості використання імуномодуляторів лікарями різних спеціальностей, побічні ефекти (в тому числі синдром імунної реконституції). Підкреслено необхідність встановлення точного клінічного

діагнозу захворювання і визначення клінічного виду імунодефіциту. Наведено класифікацію сучасних імуномодуляторів з їх розподілом на: I. Препарати широкого спектра дії (А. Екзогенні: бактеріальні, рослинні, нуклеїнові кислоти, хімічно синтезовані, індуктори інтерферонів; Б. Ендогенні, включаючи суміші ендогенних факторів — кістково-мозкові, тимічні, селезінкові, лейкоцитарні, ембріональні, імуноглобуліни). II. Окремі компоненти імунної системи та моноклональні антитіла (цитокіни, в тому числі інтерферони, розчинні рецептори, моноклональні антитіла до клітинних і розчинних рецепторів, їх лігандів, цитокінів, антитіл тощо).

**Ключові слова:** імуномодуюча терапія, імуномодулятори, класифікація.

### THE PECULIARITIES OF MODERN IMMUNOMODULATING THERAPY

Yu. J. Feshchenko, E. M. Rekalova

**Summary.** There are indications, contraindications, the peculiarities of immunomodulators use by doctors of various specialties, side effects (including the immune reconstitution syndrome) in the article. The need for accurate clinical diagnosis of the disease and the clinical form of immunodeficiency determination are emphasized. The classification of modern immunomodulators includes: I. Broad-spectrum drugs (A. Exogenous: bacterial, plant, nucleic acids, chemically synthesized medications, interferon inducers; B. Endogenous, including mixtures of endogenous factors: derived from bone marrow, thymus, spleen, human leukocytes, embryos, immunoglobulins). II. The various components of the immune system and monoclonal antibodies (cytokines, including interferon, soluble receptors, monoclonal antibodies to cellular and soluble receptors and their ligands, cytokines, antibodies, etc.).

**Key words:** immunomodulating therapy, immunomodulators, classification.