

**ИММУНОТРОПНЫЕ
(ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Минск БГМУ 2021

**ИММУНОТРОПНЫЕ
(ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Минск БГМУ 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

ИММУНОТРОПНЫЕ (ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2021

УДК 615.37(075.8)
ББК 52.81я73
И53

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 23.06.2021 г., протокол № 6

Авторы: проф. Н. А. Бизунок, ассист. О. С. Рашкевич, доц. Б. А. Волынец, проф. В. Г. Крючок

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. А. В. Хапалюк; канд. мед. наук, доц. А. В. Чантурия

И53 **Иммуотропные** (иммуномодулирующие) лекарственные средства : учебно-методическое пособие / Н. А. Бизунок [и др.]. – Минск : БГМУ, 2021. – 56 с.

ISBN 978-985-21-0924-6.

Содержит сведения о фармакокинетике и фармакодинамике иммуотропных средств, областях их применения, побочных и токсических эффектах, а также задания для самостоятельной работы студентов.

Предназначено для студентов 3-го курса лечебного, педиатрического факультетов и 4-го курса фармацевтического факультета.

УДК 615.37(075.8)

ББК 52.81я73

ISBN 978-985-21-0924-6

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — антиген
ГКС — глюкокортикостероиды
ИДС — иммунодефицитные состояния
ИЛ — интерлейкин
ИНФ — интерферон
КСФ — колониестимулирующий фактор
ЛС — лекарственное средство
МКА — моноклональные антитела
РА — ревматоидный артрит
СКВ — системная красная волчанка
ФНО- α (TNF- α) — фактор некроза опухолей альфа
МНС — белки главного комплекса гистосовместимости
FKBP — FK506-связывающие белки
NF- κ B — ядерный фактор κ B
Th — Т-хелперные клетки

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 3 ч.

Болезни иммунной системы, как самостоятельные нозологические формы, так и в виде сопутствующих патологических процессов, остаются актуальной медицинской проблемой XXI в. Они значительно снижают качество и продолжительность жизни пациента, часто приводят к инвалидности или являются причиной летального исхода.

С целью коррекции разнообразных нарушений иммунитета в медицине используется отдельная группа лекарственных средств (ЛС), получившая название «иммуотропные лекарственные средства». Эти средства представляют собой класс ЛС, оказывающих специфическое влияние на иммунные реакции за счет воздействия на иммунокомпетентные клетки. Иммуотропные ЛС подразделяются на иммуностимуляторы, иммуносупрессоры, а также иммуномодуляторы, способные корректировать отдельные звенья иммунного ответа.

Первым ЛС с доказанным *in vitro* и *in vivo* влиянием на иммунный ответ у животных и человека стал левамизол, изучение которого началось в 1960-х гг. В последующие 60 лет по мере накопления сведений об особенностях функционирования иммунной системы арсенал данной группы ЛС значительно расширился.

В настоящее время этот процесс приобрел стремительные темпы благодаря разработке новых технологий создания ЛС, обладающих ранее неиз-

вестными механизмами влияния на иммунный ответ. В частности, все больше разрабатывается средств на основе антител, созданы таргетные средства, показавшие свою высокую эффективность в лечении онкологических и аутоиммунных заболеваний, непрерывно расширяется арсенал синтетических иммуномодуляторов.

Учитывая сложность механизмов фармакологического управления иммунным ответом и непрерывное пополнение класса иммуотропных ЛС, будущие врачи нуждаются в надежных источниках актуальной информации о принципах действия и клинического применения данных ЛС. Настоящее издание, рассчитанное на одно лабораторное занятие, не является исчерпывающим руководством, однако оно содержит базовую информацию о свойствах ЛС этой группы, опираясь на которую каждый студент сможет самостоятельно расширить собственный кругозор по данному вопросу.

Цель занятия: приобрести специальные знания о классификации, фармакокинетике и фармакодинамике различных групп иммуотропных ЛС, об особенностях их действия и медицинском применении.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с основными иммуотропными ЛС, принципами их классификации.
2. Изучить фармакокинетические и фармакодинамические свойства, принципы применения, побочные и токсические эффекты иммуотропных ЛС.
3. Закрепить практические навыки по составлению рецептов и выписыванию широко используемых иммуотропных ЛС в различных лекарственных формах (приложение).

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного усвоения темы следует повторить:

- из анатомии и гистологии: строение и морфофункциональные особенности тимуса, лимфатической системы и красного костного мозга;
- нормальной физиологии: характеристику физиологической системы крови (плазма, форменные элементы, органы кроветворения); физиологические основы функционирования клеточных и гуморальных факторов иммунной системы (Т-, В-лимфоциты, иммуноглобулины, фагоцитоз);
- микробиологии и иммунологии: иммунную систему организма (органы, клетки, молекулы); врожденный иммунитет; факторы врожденного иммунитета; систему комплемента (состав, активаторы и пути активации, функции фрагментов); естественные киллеры и механизмы цитотоксичности; классификацию фагоцитов; иммунный ответ организма (определение, условия развития); гуморальный иммунный ответ; Т-лимфоциты (развитие, маркеры, субпопуляции); Т-хелперы первого и второго типов, спектр продуцируемых цитокинов; клеточный иммунный ответ; иммунологическую память.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение и функции иммунной системы.
2. Основы функционирования клеточных и гуморальных факторов иммунной системы организма.
3. Иммунологическая память.
4. Механизмы нарушения иммунного ответа организма, условия развития.
5. Иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Классификация иммуотропных ЛС.
2. Фармадинамика отдельных групп иммуотропных ЛС (иммуностимуляторов, иммуносупрессантов, иммуномодуляторов).
3. Способы применения, пути введения, основные фармакокинетические характеристики и режимы дозирования эталонных средств из подгрупп иммуностимуляторов, иммуносупрессантов, иммуномодуляторов.
4. Принципы клинического применения иммуотропных ЛС.
5. Основные побочные и токсические эффекты иммуотропных ЛС и способы их минимизации.
6. Абсолютные противопоказания к назначению иммуотропных ЛС.

ИММУНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Иммуотропные средства представляют собой класс ЛС, оказывающих специфическое влияние на иммунные реакции путем воздействия на иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки и др.), а также молекулярные модуляторы их активности. В классе иммуотропных средств выделяют три подкласса (группы): иммунодепрессанты, иммуностимуляторы, иммуномодуляторы.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) — ЛС, которые подавляют иммунный ответ из-за обратимого угнетения функций иммунокомпетентных клеток и гуморальных иммунных реакций. Иммунодепрессанты применяются, в основном, для профилактики отторжения пересаженных тканей (трансплантата) и лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний (например, ревматических процессов).

Иммуностимуляторы — ЛС, стимулирующие функции клеточного и гуморального звеньев иммунитета и усиливающие за счет этого иммунный ответ. Иммуностимуляторы применяются, как правило, при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях (ИДС) (уменьшение количества Т- и В- лимфоцитов, иммуноглобулинов разных классов, угнетение реакций неспецифического иммунитета).

Иммуномодуляторы (иммунокорректирующие средства) — ЛС, регулирующие иммунные реакции организма преимущественно за счет коррекции отдельных звеньев иммунного ответа, что ведет к восстановлению нарушенной иммунореактивности.

NB! Поскольку общепринятой классификации средств, регулирующих иммунный ответ, до сих пор не существует, в отечественной и зарубежной медицинской литературе иммуномодуляторы часто относят к иммуностимуляторам, а термин «иммуномодуляторы» используют как синоним понятия «иммуотропные средства».

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (ИММУНОСУПРЕССОРЫ). КЛАССИФИКАЦИЯ

Цель иммуносупрессивной терапии — создание (восстановление) и поддержание специфической иммунологической толерантности.

NB! Каждое иммуотропное средство, избирательно воздействующее на определенный компонент иммунитета (фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет), в определенной степени будет воздействовать и на другие компоненты иммунитета.

Классификация иммунодепрессантов следующая:

1. Глюкокортикостероиды¹ (ГКС):

- 1) для системного применения (гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон; триамцинолон; дексаметазон, бетаметазон);
- 2) для местного применения (триамцинолон, флуоцинолона ацетонид, бетаметазон, мометазон).

2. Цитотоксические иммуносупрессоры:

- 1) алкилирующие агенты (циклофосфамид);
- 2) антиметаболиты:
 - ингибиторы биосинтеза пуринов (азатиоприн, метотрексат, кладрибин, микофенолата мофетил);
 - ингибиторы биосинтеза пиримидинов (лефлуномид, терифлуномид).

3. Антицитокиновые средства — препараты антител:

- 1) ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб);
- 2) ингибиторы эффектов интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2 (даклизумаб, базиликсимаб); ИЛ-1 (анакинра); ИЛ-1-бета (канакинумаб); ИЛ-6 (силтуксимаб, левилимаб, барицитиниб, тоцилизумаб); ИЛ-17 (иксекизумаб); ИЛ-23 (гуселкумаб, рисанкизумаб);

¹ Характеристика ГКС приводится в других разделах фармакологии (гормональные и противовоспалительные средства).

- 3) модуляторы Т-клеточной костимуляции (абатацепт, белатацепт);
- 4) селективный ингибитор молекул адгезии (натализумаб);
- 5) моноклональные антитела (МКА) к CD-52 лимфоцитов (алемтузумаб);
- 6) анти-В-клеточный агент, антагонист CD-20 (окрелизумаб).

4. Другие иммунодепрессанты — ингибиторы лимфоцитов, иммуноглобулинов, комплемента:

- 1) иммунофилин-связывающие ЛС:
 - ингибиторы кальцинейрина/кальциневрина (циклоспорин, такролимус);
 - кальцинейрин-независимые средства (сиролимус, эверолимус);
- 2) модуляторы S1P-рецепторов лимфоцитов (финголимод);
- 3) ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (апремилласт);
- 4) ингибиторы активности B_LyS (белимумаб);
- 5) ингибиторы IgE (омализумаб);
- 6) ингибитор терминальной активности комплемента (C5) (экулизумаб).

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ИММУНОСУПРЕССОРЫ

Цитотоксические ЛС (цитотоксины) индуцируют повреждение оболочки, ядра, других компонентов клетки, что приводит к ее гибели. Различают **алкилирующие агенты** (циклофосфамид) и **антиметаболиты** (азатиоприн, метотрексат, кладрибин, микофенолата мофетил, лефлуномид, терифлуномид). Цитотоксические средства, прежде всего, блокируют деление как нормальных, так и перерожденных клеток с высоким митотическим индексом за счет либо прямого воздействия на ДНК клеток, либо ингибирования обмена азотистых оснований, участвующих в биосинтезе нуклеиновых кислот (рис. 1).

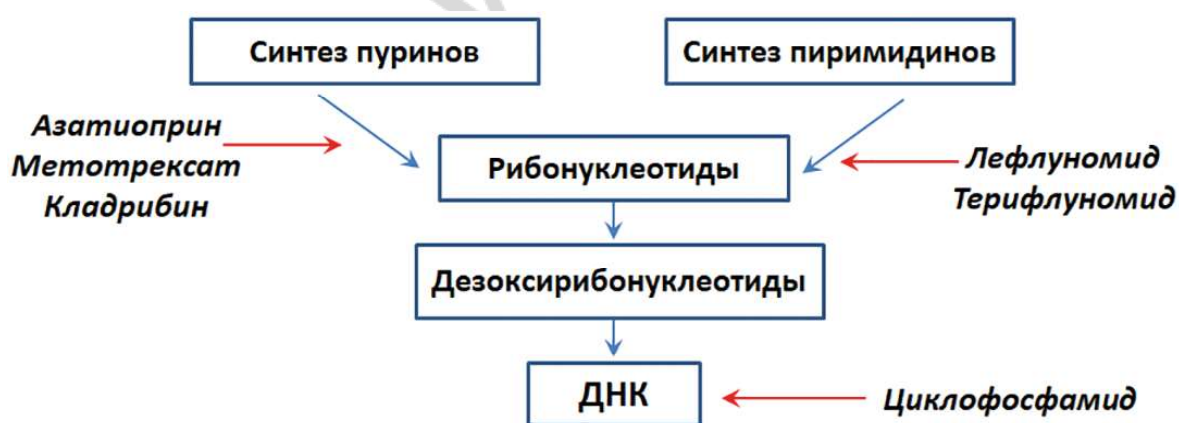


Рис. 1. Механизм действия цитотоксических средств и антипролиферативных агентов [19, С. 22, с изменениями]

К основным мишеням цитотоксических средств относятся быстро делящиеся клетки костного мозга, клетки волосяных фолликулов, половых желез, эпителия ЖКТ и мочевыделительной системы, опухолевые клетки. В практической медицине цитотоксические ЛС применяют для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний, при трансплантации тканей и органов.

К побочным эффектам относятся проявления их основного действия (ингибирование деления клеточных линий, отличающихся высокой скоростью пролиферации): иммуносупрессия, бесплодие, алопеция, угнетение кроветворения, гепатото-, нефротоксичность, гастроинтестинальная токсичность.

Иммуносупрессия обусловлена снижением числа иммунокомпетентных клеток, угнетением синтеза иммуноглобулинов и, как результат, низкой резистентностью организма к инфекциям. *Бесплодие* вызывается сильнейшим гонадотоксическим эффектом: длительной азооспермией, повреждением ДНК сперматозоидов (характерно для алкилирующих агентов). *Алопеция* связана с подавлением пролиферации клеток волосяных фолликулов. *Угнетение гемопоэза* носит дозозависимый характер для большинства цитотоксических средств и проявляется лейкопенией (лейкоциты ниже $3 \cdot 10^9/\text{л}$) или нейтропенией (нейтрофилы ниже $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенией (тромбоциты ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$), анемией (гемоглобин ниже 80–90 г/л). *Гепатотоксичность* чаще проявляется гипербилирубинемией, повышением уровня трансаминаз. *Нефротоксичность* обусловлена поражением проксимальных или дистальных канальцев нефрона высокой концентрацией цитотоксических средств и их метаболитов в гломерулярном фильтрате, страдают и сами гломерулы. *Токсическое воздействие на ЖКТ* проявляется тошнотой, рвотой, диареей, ухудшением аппетита, анорексией. Эти симптомы в том числе обусловлены раздражающим действием на разные типы клеток, в результате чего увеличивается секреция серотонина энтерохромафиноподобными клетками слизистой оболочки кишечника, происходит стимуляция афферентных волокон n. vagus, рефлекторная активация рвотного центра.

Алкилирующие агенты (алкилаторы)

Алкилирующие агенты (циклофосфамид, адриамицин, цисплатин) — химические соединения, которые образуют ковалентные связи с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот, замещая атом водорода на алкильную группу. При этом в молекуле ДНК образуются межмолекулярные и внутримолекулярные мостики, изменяющие изгиб спирали (рис. 2), что приводит к нарушению репликации ДНК, возникновению мутаций и гибели клетки. В этой связи алкилаторы обладают противоопухолевым и иммуносупрессивным действием, а также высоким мутагенным и тератогенным потенциалом; используются в противоопухолевой терапии и для лечения аутоиммунных заболеваний.

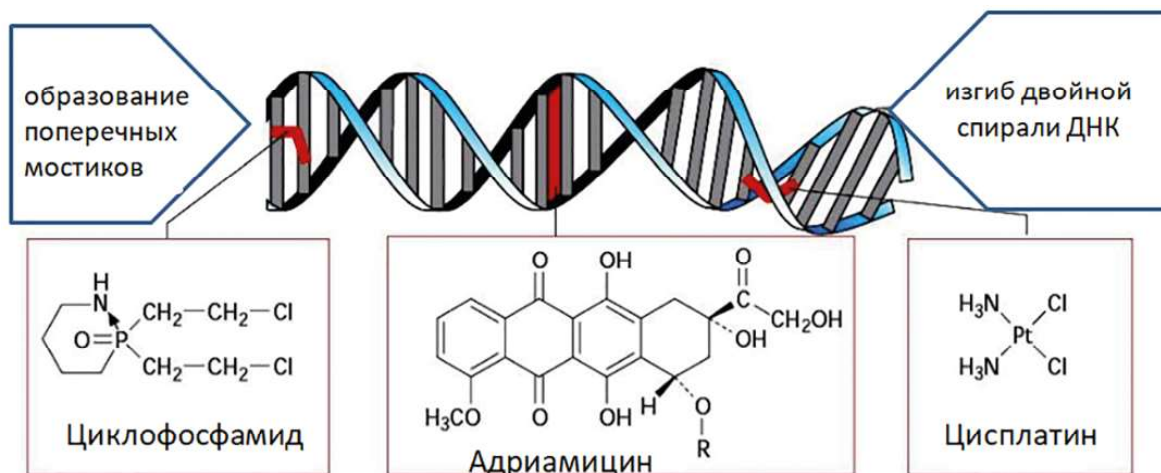


Рис. 2. Алкилирующие агенты и их мишени [20, С. 10, с изменениями]

Циклофосфамид — алкилирующее цитостатическое средство, азот-содержащий аналог иприта. Препарат метаболизируется в печени при участии микросомальной системы до алкилирующих метаболитов. Активный метаболит циклофосфамида (фосфорамид) образует ковалентные связи с азотистыми основаниями ДНК, нарушая структуру и функции ДНК, ингибирует синтез белка (рис. 3).

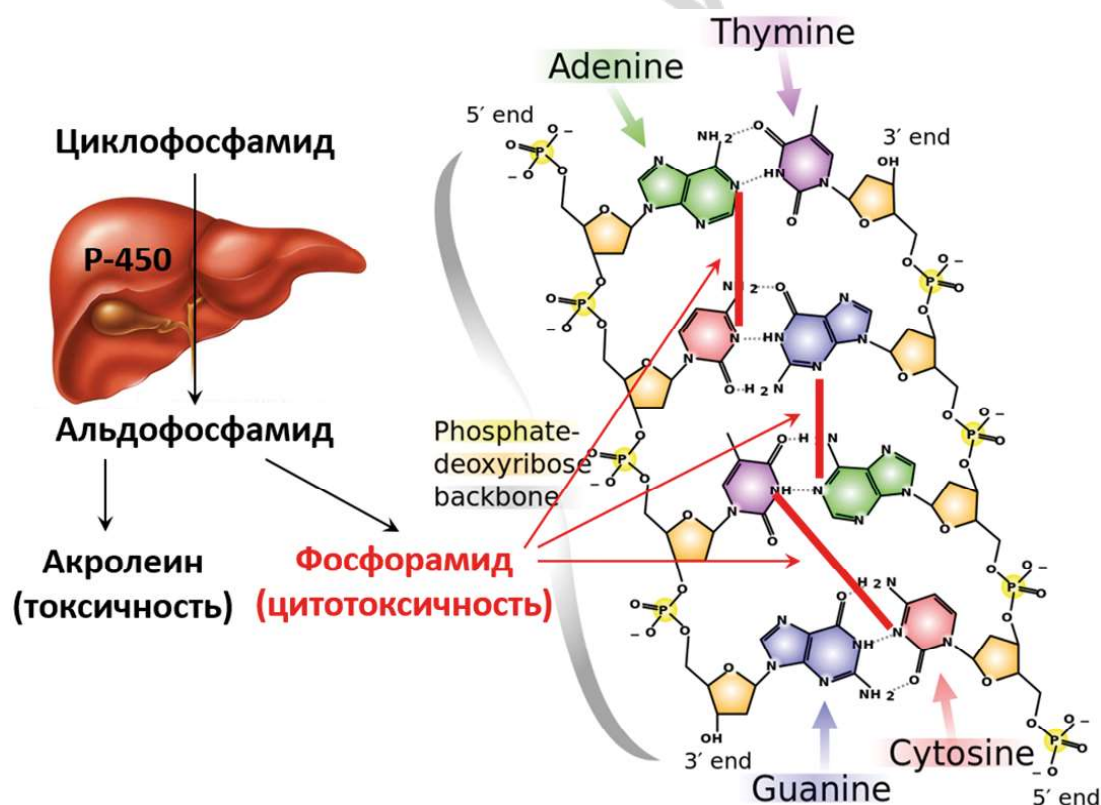


Рис. 3. Механизм действия циклофосфамида [19, С. 24, с изменениями]

Максимальная концентрация метаболитов циклофосфида в плазме достигается через 2 ч при внутривенном введении. С белками плазмы крови ЛС связывается незначительно (12 %), $T_{1/2}$ составляет 10 ч. Через гематоэнцефалический барьер циклофосфамид и метаболиты проникают слабо, экскретируются почками. Мишень цитотоксического действия циклофосфида — лимфоидное (клеточный иммунитет) и миелоидное (эритроциты, гранулоциты, тромбоциты, моноциты/агранулоциты) кроветворение, эффект — подавление функций Т-, В-лимфоцитов и фагоцитов.

В медицине циклофосфамид используется для лечения аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ) и др. Побочные эффекты проявляются бесплодием, угнетением кроветворения, геморрагическим циститом, развитием злокачественных опухолей мочевого пузыря (редко).

Антиметаболиты

Антиметаболиты — ингибиторы ферментов, поддерживающих активность тех или иных метаболических путей, избирательное блокирование этих путей ведет к гибели клеток. Среди таких агентов выделяют **ингибиторы биосинтеза пуринов** (азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил) и **ингибиторы биосинтеза пиримидинов** (лефлуномид, терифлуномид). Обе группы проявляют максимальную активность в быстро делящихся клетках, фазоспецифически нарушая в них синтез ДНК [10], обладают противоопухолевым и иммуносупрессивным действием. Вместе с тем антиметаболиты угнетают костномозговое кроветворение, нарушают функции ЖКТ, вызывают гиперурикемию и подагру.

Ингибиторы биосинтеза пуринов

Метотрексат — цитостатик, антиметаболит, синтезированный в 1940 г. Метотрексат состоит из парааминобензойной кислоты и птеридиновых групп. От фолиевой кислоты метотрексат по структуре отличается наличием дополнительного метильного радикала ($-CH_3$) и отсутствием гидроксильной группы ($-OH$) (рис. 4).

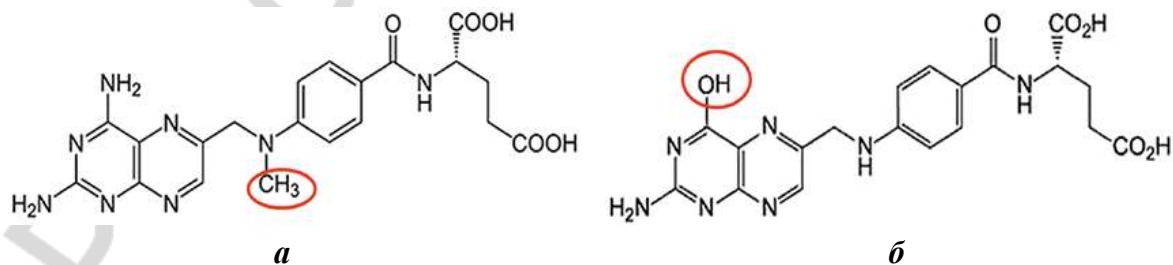


Рис. 4. Структурные формулы метотрексата (а) и фолиевой кислоты (б) [10, с изменениями]

Эти структурные изменения позволяют метотрексату ингибировать дигидрофолатредуктазу и нарушать образование пуриновых оснований, что ведет к подавлению синтеза нуклеиновых кислот. Повышенной чувствительностью к метотрексату обладают ткани с высокой митотической активностью. Являясь антагонистом фолиевой кислоты, метотрексат проявляет дозозависимое противобластомное, а также противовоспалительное, иммуносупрессивное действие. Определенный вклад вносит и способность метотрексата усиливать высвобождение аденозина. Противовоспалительное и иммунодепрессивное действие проявляется уже при низких дозах, которые назначаются для иммуносупрессорной терапии. В этих дозах метотрексат не обладает выраженным гематотоксическим действием, что является его преимуществом перед другими цитостатиками. Биодоступность метотрексата при назначении внутрь составляет около 70 %, в дальнейшем метаболизируется полиглутаминированием, метаболиты выводятся с мочой (в большей степени) и желчью (C_{\max} — 2–4 ч, $T_{1/2}$ — 2–6 ч).

Применяют метотрексат для лечения некоторых опухолевых заболеваний (по схеме), а также РА, СКВ, псориатического артрита (как правило, в режиме низкодозовой пульс-терапии). В последнем случае среди побочных эффектов доминирует нарушение функции ЖКТ (тошнота, рвота, изъязвление слизистой), а также печени (дозозависимая гепатотоксичность).

Азатиоприн — имидазольное производное 6-меркаптопурина, которое под воздействием нуклеофильных агентов (таких как глутатион) частично расщепляется до меркаптопурина, метаболизируемого в дальнейшем в тиоинозиновую кислоту. При метилировании тиоинозиновой кислоты образуется соединение, блокирующее фермент, иницирующий путь пуринового синтеза за рибонуклеотидов. Другие активные метаболиты азатиоприна, отличающиеся от меркаптопурина как фармакокинетикой (включая проникновение в клетки разных типов), так и фармакодинамикой, отвечают за его усиленное иммуносупрессивное действие. В частности, 6-тиоинозинмонофосфат, трансформируясь в 6-тиогуанинтрифосфат, приобретает способность встраиваться в ДНК и препятствовать экспрессии ряда генов в лимфоцитах, что подавляет их функции и пролиферацию.

Как и другие цитостатики, азатиоприн токсичен, он угнетает прежде всего лимфоидное, в меньшей степени миелоидное кроветворение. ЛС применяют при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, РА, анкилозирующий спондилит, полимиозит/дерматомиозит), трансплантации тканей и органов. Азатиоприн назначают внутрь, суточную дозу подбирают индивидуально (с учетом переносимости) и делят на два приема.

Микофенолата мофетил — селективный, обратимый ингибитор инозинмонофосфат-дегидрогеназы, подавляющий синтез гуанозинового нуклеотида.

При пероральном применении ЛС быстро всасывается и почти полностью превращается в активный метаболит — микофеноловую кислоту ($T_{1/2}$ — 16 ч). Поскольку лимфоциты сильно зависят от синтеза пуринов *de novo*, на них микофеноловая кислота оказывает более выраженное цитостатическое действие, чем на другие клетки. Микофенолата мофетил выводится почками в виде глюкуронида.

Препарат применяется в трансплантологии (в комбинации с ГКС и циклоспорином), в ревматологии рекомендуется для лечения СКВ при неэффективности и непереносимости циклофосфида. Микофенолата мофетил назначают по схеме, дозу наращивают с учетом эффективности и переносимости. Токсическое действие ЛС оказывает в основном на ЖКТ и костный мозг, что проявляется лейкопенией, диареей и рвотой; возможны нефротоксичность, артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперхолестеринемия.

Ингибиторы биосинтеза пиримидинов

Лефлуномид быстро и полностью превращается в активный метаболит (A771726), который ингибирует фермент дигидрооротат-дегидрогеназу, участвующий в синтезе пиримидина, необходимого для обмена ДНК. Следствием является угнетение клеточного цикла в ранней G1-фазе, особенно в активных иммунных клетках, прежде всего Т-лимфоцитах. Кроме того, ЛС ингибирует циклооксигеназу, синтез иРНК рецепторов для ИЛ-8 и ИЛ-10, активность ядерного фактора κB (NF κB). При приеме внутрь лефлуномид быстро адсорбируется в ЖКТ, метаболизируется, метаболит интенсивно связывается с альбумином (99,5 %), элиминируется с мочой и желчью примерно в равных долях (средний $T_{1/2}$ — 15 сут, возможны вариации от 5 до 40 сут).

Лефлуномид обладает антипролиферативным, иммуносупрессивным, противовоспалительным действием. Препарат рекомендуется при РА в качестве базисного средства пациентам, у которых лечение метотрексатом недостаточно эффективно или невозможно. Назначается ЛС по схеме. По эффективности лефлуномид сопоставим с метотрексатом. Побочными эффектами являются: нарушение функции ЖКТ, включая изменение вкуса, афтозный стоматит, хейлит, диарея. Возможно нарушение функции печени, кожные высыпания, алопеция, миелосупрессия, аллергические реакции.

Терифлуномид — иммунодепрессант, антиметаболит, ингибитор биосинтеза пиримидинов, активный метаболит лефлуномида. Препарат используется для лечения рецидивирующего ремиттирующего рассеянного склероза из-за способности подавлять пролиферацию лимфоцитов, вовлеченных в патологический процесс развития заболевания (рис. 5).

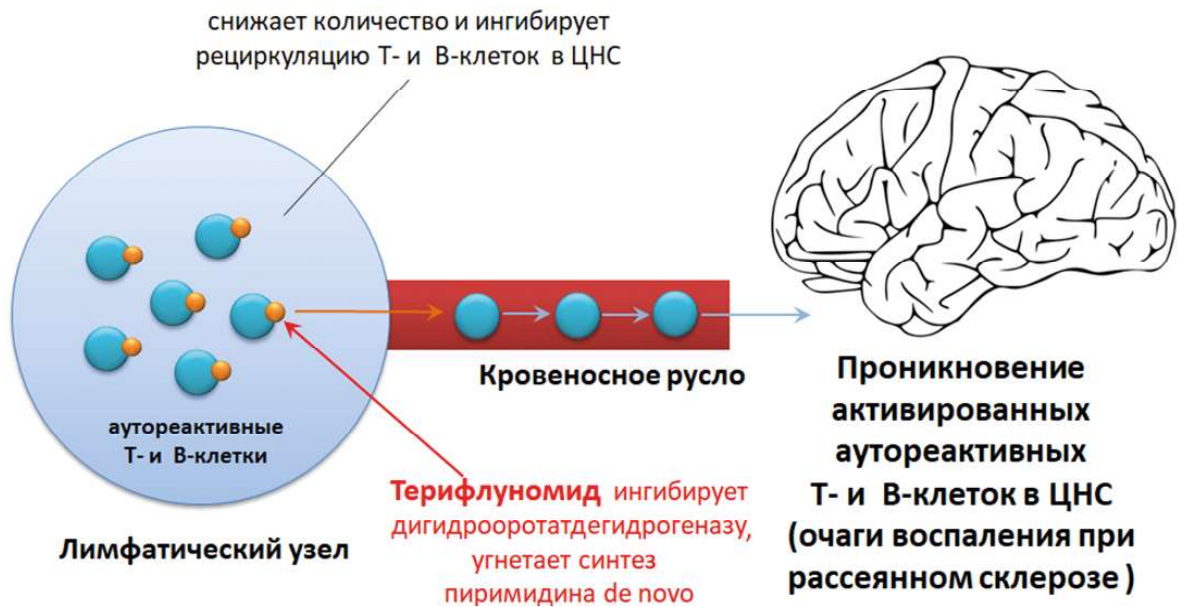


Рис. 5. Механизм действия терифлуномида [19, С. 29, с изменениями]

АНТИЦИТОКИНОВЫЕ СРЕДСТВА — ПРЕПАРАТЫ АНТИТЕЛ

Иммунный ответ инициируется поглощением антигена (АГ) макрофагами, которые трансформируются при этом в антигенпрезентирующие клетки, представляя комплекс переработанного АГ и белков главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС-II) на своей поверхности. Комплекс распознается рецептором Т-хелперных (Th) лимфоцитов, что приводит к активации последних. Активированные Т-хелперы секретируют цитокины, такие как ИЛ-2, которые вызывают пролиферацию и активацию Th1- и Th2-типов клеток. Th1-клетки продуцируют ИНФ- γ и ФНО- β , которые активируют макрофаги и естественные киллеры.

Гуморальный ответ запускается, когда лимфоциты связывают АГ через свои поверхностные иммуноглобулины. Затем они индуцируются цитокинами, производимыми Th2-клетками (например, ИЛ-4, ИЛ-5) для пролиферации и дифференцировки в клетки памяти и секретирующие антитела плазматические клетки (рис. 6). Очевидно, что цитокины играют важнейшую роль в реализации клеточного и гуморального иммунного ответа.

Цитокины — это гликопротеины или низкомолекулярные регуляторные белки, которые секретируются в ответ на ряд стимулов клетками иммунной системы (моноцитами, макрофагами, Т-, В-лимфоцитами, клетками-киллерами, эндотелиоцитами, эпителиальными клетками, фибробластами). Цитокины регулируют образование эффекторных иммунных клеток, а некоторые из них обладают собственным регуляторным потенциалом (табл. 1).

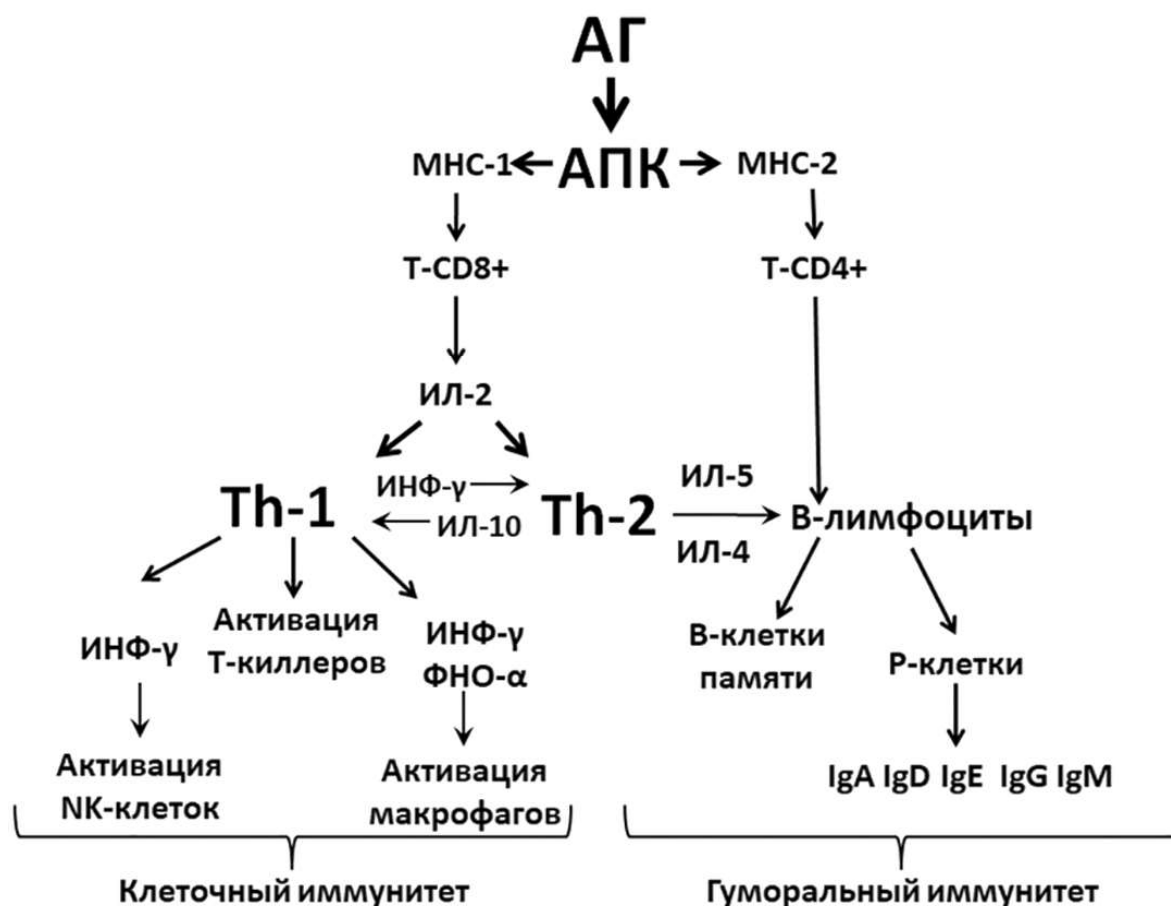


Рис. 6. Схема клеточно-опосредованных и гуморальных иммунных реакций: АПК — антигенпрезентирующая клетка, Р — плазматические клетки [19, С. 18, с изменениями]

Таблица 1

Функциональная классификация цитокинов [21, с изменениями]

Цитокин	Основные продуценты	Основные функции
ИЛ-1	Макрофаги, моноциты	Усиливает хемотаксис гранулоцитов, индуцирует лихорадку, наработку белков острой фазы гепатоцитами, пролиферацию фибробластов, инициирует синтез других цитокинов
ИЛ-2	Т-лимфоциты	Стимулирует дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, синтез иных цитокинов макрофагами, активирует естественные киллеры
ИЛ-6	Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты	Ингибирует активацию макрофагов и пролиферацию. Индуцирует лихорадку, синтез белков острой фазы гепатоцитами
ИЛ-8	Моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки	Усиливает ангиогенез. Индуцирует дегрануляцию гранулоцитов и хемотаксис

Цитокин	Основные продуценты	Основные функции
ИЛ-12	В-лимфоциты, макрофаги, моноциты	Активирует функции и пролиферацию натуральных киллеров, продукцию ИФН- γ
ФНО- α	Т-, В-лимфоциты, макрофаги, моноциты	Индукцирует продукцию ИЛ-6, обладает противоопухолевой активностью, индуцирует воспаление, миграцию моноцитов и нейтрофилов
ИФН- α	Макрофаги, моноциты, гранулоциты	Обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Активирует естественные киллеры. Увеличивает экспрессию класса МНС-I
ИФН- γ	Естественные киллеры, Т-лимфоциты	Активирует моноциты и естественные киллеры, стимулирует их дифференцировку, увеличивает экспрессию МНС-I и МНС-II. Стимулирует образование провоспалительных цитокинов

Антицитокиновые ЛС — биотехнологические препараты на основе белковых молекул, которые высокоселективно взаимодействуют с отдельными веществами (цитокинами, иногда клетками или группами клеток, их продуцирующими), осуществляя целенаправленное (таргетное) ингибирование их функций, что приводит к желаемому терапевтическому действию (цитотоксическому, противовоспалительному, иммуносупрессивному, нейрозащитному и т. д.). Важнейшим достижением медицины за последние десятилетия стало открытие МКА, освоение технологии их промышленного производства и внедрение антицитокиновой терапии в клиническую практику лечения аутоиммунных, онкологических, инфекционных заболеваний.

Моноклональные антитела — антитела, которые вырабатываются одним В-клеточным клоном и специфичны к одному эпитопу АГ. МКА присущи два основных фармакологических свойства: высокая степень специфичности в связывании с АГ и, как следствие, таргетное (как правило, угнетающее) действие на определенное звено иммунной системы, что обеспечивает высокую терапевтическую эффективность.

МКА получают с использованием гибридной технологии из селезенки мышей, иммунизированных определенным АГ: выделяют антителообразующие клетки (короткоживущие В-лимфоциты) и соединяют их с клетками миеломы. Образующиеся гибридные клетки обладают способностью к непрерывному делению и продукции антител (рис. 7).

Преимуществами такого биотехнологического производства являются: возможность получить высокоспецифические соединения, которые не удастся создать с помощью химического синтеза, проведение биотехнологических процессов в мягких условиях (при относительно невысоких температурах и давлениях), экологичность. Главный недостаток — дороговизна.

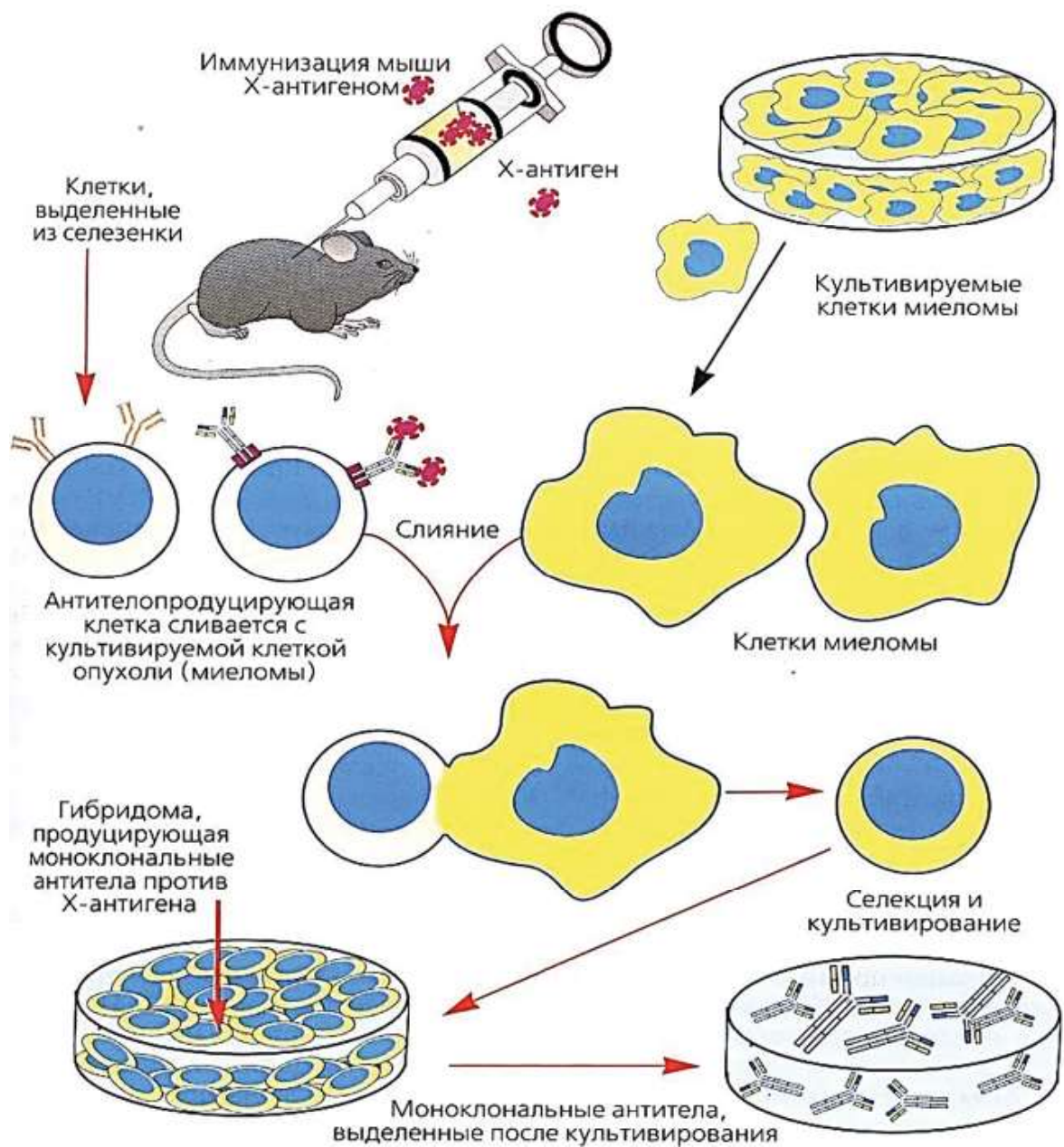


Рис. 7. Схема получения МКА [22, С. 229]

По происхождению МКА подразделяются на гуманизированные и химерические. Гуманизированные МКА — это рекомбинантные антитела, которые по строению практически идентичны человеческим и поэтому не аллергенны. Их названия заканчиваются на -умаб или -зумаб. Химерические антитела имеют значительно меньшее сходство с человеческими и могут вызывать аллергические реакции. Названия таких МКА заканчиваются на -имаб или -ксимаб (рис. 8).

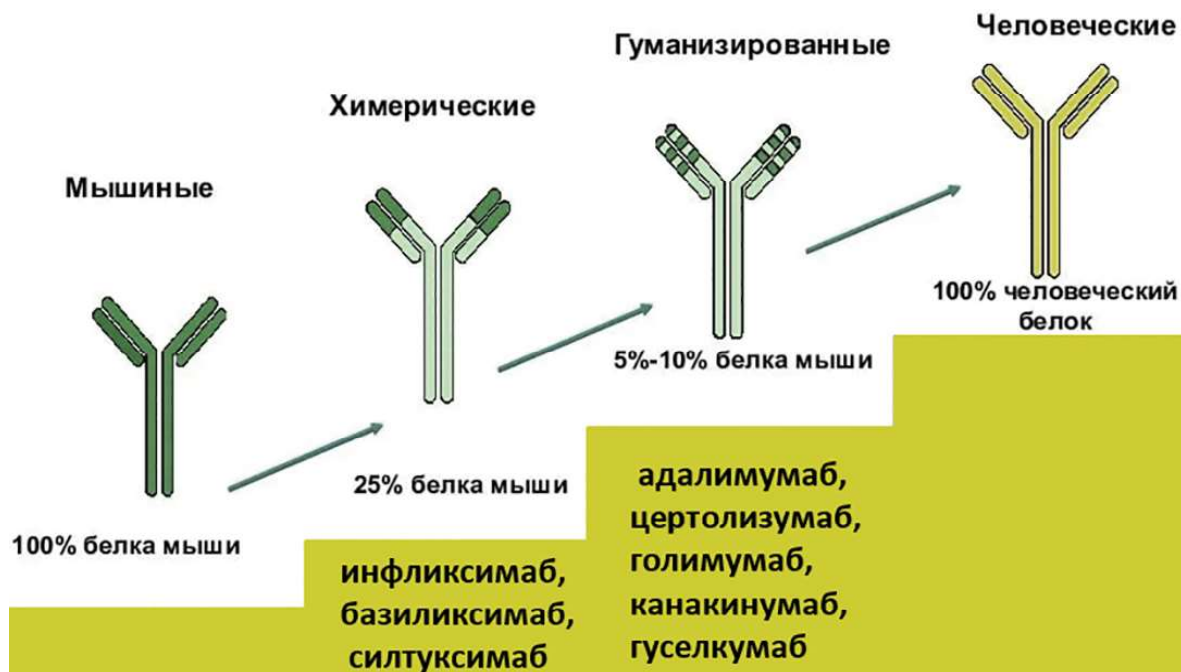


Рис. 8. Химерические и гуманизированные МКА к ФНО- α [23, С. 9, с изменениями]

Благодаря возможности получения разнообразных антител, высоко специфичных к широкому спектру АГ, МКА нашли успешное применение в фундаментальных исследованиях, биотехнологии, при создании тест-систем и в клинической практике. МКА отличаются рядом фармакокинетических особенностей, которые приведены в табл. 2.

Таблица 2

Особенности фармакокинетики МКА [15]

Параметр	Характеристика МКА
Молекулярная масса	Приблизительно 150 кДа
Пути введения	Внутривенно или подкожно (реже внутримышечно)
Абсорбция	Пиноцитоз, рецепторный захват
Метаболизм	Лизосомальная деградация до пептидов и аминокислот
Клиренс	Может быть нелинейным уже при малых дозах, зависит как от степени связывания с мишенями, так и от количества мишеней в организме
Период полувыведения	Длинный, измеряется днями и неделями. Введение может осуществляться раз в неделю, раз в две недели, ежемесячно
Экскреция	Незначительная (< 2 %) экскреция в неизменном виде. Циркуляция, зависящая от FcRn-рецепторов

На рис. 9 показаны мишени антицитокиновых средств, используемых в качестве иммуносупрессантов, а в табл. 3 приводятся основные характеристики этих ЛС. В следующем подразделе издания обсуждаются их отличительные особенности и применение.

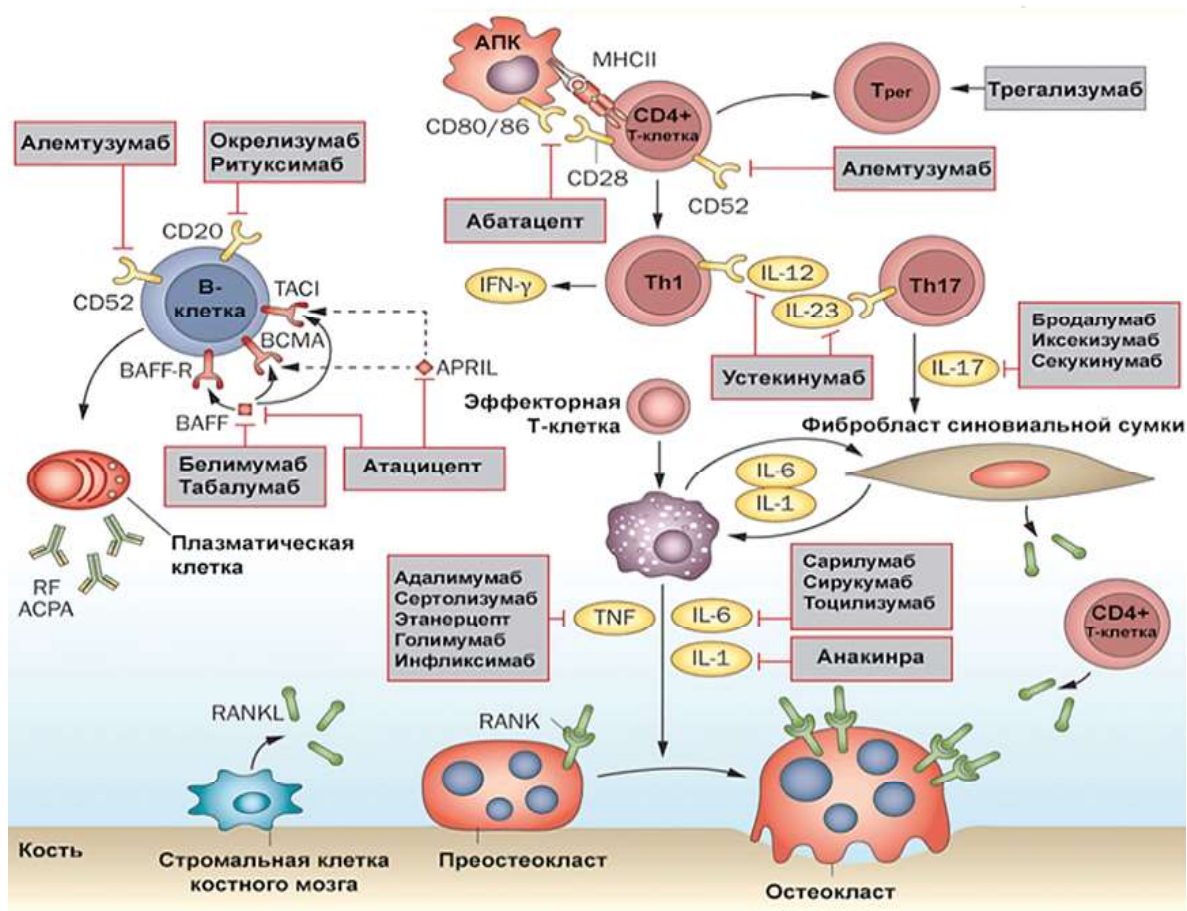


Рис. 9. Мишени антицитокиновых средств [24]

Таблица 3

Общая характеристика МКА [25]

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Показания
Инфликсимаб	Химерное МКА к ФНО-α	Ингибирование связывания ФНО-α с рецептором	В/в	РА, болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
Адалимумаб	Человеческое МКА к ФНО-α	Ингибирование связывания ФНО-α с рецептором	П/к	РА, болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз, ЮИА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Показания
Голимумаб	Человеческое МКА к ФНО- α	Ингибирование связывания ФНО- α с рецептором	П/к	РА, АС, ПсА
Цертолизумаб	Пегилированный Fab-фрагмент гуманизированных МКА к ФНО- α	Ингибирование связывания ФНО- α с рецептором	П/к	РА, АС, болезнь Крона
Этанерцепт	Рекомбинантный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	Ингибирование связывания ФНО- α с рецептором	П/к	РА, АС, ПсА, ЮИА
Абатацепт	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2 и CH3 доменом IgG1	Ингибирование костимуляции Т-клеток	В/в	РА, ЮИА
Тоцилизумаб	Гуманизированные МКА к ИЛ-6	Блокирование сигнализации ИЛ-6	В/в	РА, полиартикулярный и системный ЮИА
Ритуксимаб	Химерное МКА к АГ CD20 В-клеток	Истощение CD20 В-клеток	В/в	РА, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит; СКВ и другие аутоиммунные ревматические заболевания
Белимумаб	Человеческое МКА к B γ S	Блокада активации В-клеток	В/в	СКВ
Устекинумаб	Человеческое МКА к ИЛ-12 или ИЛ-23	Ингибирование связывания ИЛ-12 и ИЛ-23 с рецептором	П/к	Псориаз, ПсА
Канакинумаб	Человеческое МКА к ИЛ-1 β	Ингибирование связывания ИЛ-1 β с рецептором	П/к	Системный ЮИА, острый подагрический артрит

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Ингибиторы фактора некроза опухолей альфа

ФНО- α получил свое название за способность ингибировать рост и развитие некоторых опухолей. ФНО- α является ключевым индуктором воспалительной реакции при РА (рис. 10).

Вследствие высокой эффективности, низкой токсичности и способности замедлять прогрессирование патологического процесса ингибиторы ФНО- α инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб имеют шанс стать средствами базисной терапии РА и ряда других хронических воспалительных заболеваний. В настоящее время ингибиторы ФНО- α применяют в комбинации с метотрексатом, что потенцирует их терапевтическое действие. Для всех ингибиторов ФНО- α характерны такие побочные эффекты, как снижение свертываемости крови (кровотечения), флебиты, манифестация инфекционных процессов и глубоких микозов.



Рис. 10. Роль ФНО- α в патогенезе РА [26, С. 17]

Инфликсимаб — химерное МКА, которое связывается с обеими (трансмембранной и растворимой) формами ФНО- α и блокирует его действие. Тем самым инфликсимаб ингибирует моноцитарный хемоаттрактант — белок-1, а также NO, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 и другие индукторы воспаления. Инфликсимаб в комбинации с метотрексатом используется для лечения РА, резистентного к базисной фармакотерапии. Помимо терапии РА, препарат применяется для лечения псориаза, саркоидоза, болезни Крона, склеродермии. Специфические

побочные эффекты инфликсимаба следующие: анемия, гипертензия, рак легких (у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких), увеличение риска активации латентного туберкулеза вследствие подавления функции макрофагов.

Этанерцепт — конкурентный ингибитор связывания ФНО- α с клеточными рецепторами, который блокирует биологическую активность ФНО- α . Этанерцепт используют для лечения РА, а также гранулематоза Вегенера, гигантоклеточного артериита, саркоидоза, склеродермии. Побочными эффектами являются аутоиммунный гепатит и гипогликемия, вероятность которой выше при сахарном диабете.

Характеристика других ингибиторов ФНО- α приводится в табл. 3.

Ингибиторы эффектов интерлейкинов

Антагонисты ИЛ-2

Даклизумаб специфично связывает α -субъединицу (Тас) аффинного рецепторного комплекса ИЛ-2 (экспрессируется на активированных Т-клетках). ЛС ингибирует индуцированную ИЛ-2 активацию лимфоцитов, ослабляет иммунную реакцию отторжения почечного трансплантата. Даклизумаб применяют для профилактики отторжения трансплантата в комбинации с циклоспином и ГКС.

Базиликсимаб — химерное МКА (IgG1-антитело), которое блокирует рецептор ИЛ-2 (CD25) на мембране лимфоцита (экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию). Препарат предотвращает связывание ИЛ-2, ингибирует пролиферацию Т-клеток в вовлеченном клеточном иммунном ответе, используется для профилактики острого отторжения органа при трансплантации почки в комбинации с циклоспином, ГКС и азатиоприном. Базиликсимаб может вызывать головную боль, бессонницу, артралгию, тремор, миалгию, судороги, снижение иммунного статуса. ЛС не вызывает миелосупрессии.

Блокатор эффектов ИЛ-1

Анакинра — рекомбинантный ингибитор рецептора ИЛ-1, который, ингибируя биологическую активность ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , блокирует их провоспалительное и иммуностимулирующее действие (индукцию синтеза NO, простагландина E₂, коллагеназы). ЛС применяют в клинике для лечения системного и ювенильного РА, болезни Стилла, криопирин-ассоциированного периодического синдрома, мультисистемной воспалительной болезни новорожденных. К побочным действиям относятся: нейтропения, тромбоцитопения, головная боль, гепатит. Анакинра может назначаться как для монотерапии, так и в комбинации с другими противоревматическими средствами (например, метотрексатом), исключением являются ингибиторы ФНО- α из-за высокого риска нейтропении и тяжелых инфекций [15].

Блокатор эффектов ИЛ-1-бета

Канакинумаб — человеческое МКА к ИЛ-1 β . ЛС конкурентно ингибирует продукцию таких медиаторов воспаления, как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2, подавляет активирующее действие ИЛ-1 β на геном. Канакинумаб применяется в основном при подагрическом артрите. Побочными действиями являются: тромбоцитопения, лейкопения, выраженная иммуносупрессия, головокружение.

Блокаторы эффектов ИЛ-6

Силтуксимаб — химерное МКА человека и мыши, которое с высокой аффинностью образует стабильные комплексы с растворимыми биоактивными формами человеческого ИЛ-6. Силтуксимаб имеет статус орфанного (для лечения редких заболеваний) препарата. ЛС используют при метастазирующей многоочаговой болезни Кастанмана, раке предстательной железы, раке почки. Препарат вызывает гипертонию, гипертриглицеридемию, нейтропению, почечную недостаточность, тромбоцитопению, способствует повышению массы тела.

Левилимаб — рекомбинантное МКА к рецептору ИЛ-6, которое ингибирует растворимые и мембранные рецепторы этого цитокина. Ингибирование двух видов рецепторов предотвращает развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада, угнетает активацию антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, фибробластов, макрофагов, моноцитов, эндотелиальных клеток. Левилимаб используется при остром респираторном дистресс-синдроме, оказывает антипролиферативное действие, вызывает нейтропению, гиперхолестеринемию, повышение аланинаминотрансферазы.

Барицитиниб — ингибитор ферментов янус-киназы, активация которых инициируется рядом цитокинов и факторов роста. Подавление янус-киназ ведет к угнетению функций активаторов транскрипции и различных преобразователей сигнала, регулирующих экспрессию генов и внутриклеточный транспорт — процессы, необходимые, в частности, для интенсификации кроветворения и иммунного ответа (синтеза сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA и С-реактивного белка). Барицитиниб используют в клинике для лечения РА. Среди побочных эффектов доминируют тромбоцитоз, нейтропения, частые инфекции верхних дыхательных путей.

Тоцилизумаб — гуманизированное антитело, которое, связываясь с циркулирующими и мембранными рецепторами ИЛ-6, блокирует его многочисленные эффекты, включая стимуляцию секреции Ig, активацию Т-клеток, стимуляцию наработки белков острой фазы в печени и стимуляцию гемопоэза. Препарат используют в виде монотерапии и в комбинации с другими ЛС у пациентов с РА при неэффективности ингибиторов ФНО- α (курсовая терапия). Ответ на терапию возникает быстро (уже на 2-й нед.), в дальнейшем

усиливается и сохраняется длительное время. Побочные эффекты проявляются в виде иммуносупрессии, респираторных инфекций, повышения уровня печеночных ферментов, липидов крови, повышения артериального давления. При совместном применении тоцилизумаба и ГКС высока вероятность образования язв в ЖКТ, возможно их прободение.

Блокатор эффектов ИЛ-17

Иксекизумаб — гуманизированное МКА, которое селективно связывает ИЛ-17, ингибируя его взаимодействие с рецептором и предотвращая высвобождение провоспалительных хемокинов и цитокинов. Препарат применяется для лечения анкилозирующего спондилита, бляшечного псориаза, псориатического артрита. Побочными эффектами являются: нейтропения, тромбоцитопения, иммуносупрессия, назофарингит.

Блокаторы эффектов ИЛ-23

Гуселкумаб и **рисанкизумаб** — человеческие МКА, которые высоко-селективно связывают белок ИЛ-23, ингибируя его биологическую активность (нарушая ИЛ-23-опосредованный каскад передачи сигналов). Препараты применяются для лечения бляшечного псориаза, псориатического артрита (уменьшают толщину эпидермиса, ингибируют воспалительную инфильтрацию и синтез маркеров псориаза). К побочным эффектам относятся: иммуносупрессия, дерматомикозы, диарея, крапивница, артралгия [11].

Модуляторы Т-клеточной костимуляции

Абатацепт — рекомбинантный препарат, который состоит из внеклеточного домена АГ-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и связан с модифицированным Fc-фрагментом IgG1. Абатацепт ингибирует главный костимуляторный сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28; подавляет зависимый от Т-лимфоцитов синтез антител, цитокинов (ФНО- α , ИНФ- γ и ИЛ-2), подавляет воспаление и пролиферацию. ЛС может вызывать нейтропению (противопоказаны сочетания с ингибиторами ФНО- α), астению, головокружение, гипертонию [12].

Белатацепт — рекомбинантный блокатор костимуляции, который представляет собой растворимый белок, состоящий из модифицированного внеклеточного домена человеческого CTLA-4, слитого с частью домена Fc IgG1. Он связывается с белками CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках, блокируя опосредованную CD28 костимуляцию Т-клеток. В сочетании с ГКС и микофеноловой кислотой белатацепт применяют для профилактики отторжения трансплантата почек. Побочными эффектами являются: ацидоз, алоpecia, анемия, стенокардия, аритмии, артериальный фиброз, катаракта.

Селективный ингибитор молекул адгезии

Натализумаб — гуманизированное IgG4 МКА, специфичное к $\alpha 4\beta 1$ - и $\alpha 4\beta 7$ -интегринам на поверхности лейкоцитов (за исключением нейтрофилов). Связываясь с интегрином $\alpha 4\beta 1$, препарат подавляет его взаимодействие с родственным рецептором — молекулой адгезии сосудистых клеток 1-го типа (VCAM-1), а блокируя действие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, натализумаб подавляет взаимодействие с молекулой адгезии, названной адрессином 1-го типа (MAdCAM-1). В результате предотвращается миграция мононуклеарных лейкоцитов через эндотелий в воспаленную паренхиматозную ткань.

Натализумаб применяют при болезни Крона, рассеянном склерозе. Тяжелое осложнение терапии — острый некроз сетчатки, также вероятны эозинофилия, гемолитическая анемия, гипербилирубинемия. Препарат противопоказан при оппортунистических инфекциях и злокачественных новообразованиях.

Моноклональные антитела к CD-52 лимфоцитов

Алемтузумаб — генно-инженерное гуманизированное МКА к гликопротеину CD-52. Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с АГ CD52, который не подвержен модуляции и экспрессируется на поверхности всех В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов, тимоцитов, макрофагов. Лизис лимфоцитов, опосредованный антителами, обусловлен фиксацией комплемента и антителозависимым клеточным цитотоксическим эффектом. При рассеянном склерозе механизм действия может быть связан с иммуномодулирующим эффектом после истощения популяции лимфоцитов и их последующей репопуляции, включая изменение количества, процентного соотношения и свойств некоторых субпопуляций лимфоцитов после лечения, увеличение количества субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов, увеличение количества Т- и В-лимфоцитов памяти, транзитное влияние на врожденную иммунную систему (например, на нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры).

Алемтузумаб применяют при хроническом лимфобластном лейкозе и рассеянном склерозе. ЛС не повреждает стволовые кроветворные клетки и клетки-предшественники, но вызывает анемию, нейтропению, тромбоцитопению, гипертензию, ринит, диспноэ, кашель.

Анти-В-клеточный агент, антагонист CD-20

Окрелизумаб — рекомбинантное гуманизированное МКА с иммунодепрессивным действием. Препарат связывается с рецепторами CD-20 на поверхности В-лимфоцитов и индуцирует их разрушение путем антителозависимого цитолиза, опосредованного системой комплемента. Сниженное

количество пре-В и зрелых форм В-лимфоцитов подавляет гуморальный иммунитет. Препарат используют для лечения рассеянного склероза. Окрелизумаб вызывает кашель, синусит, бронхит, нейтропению, тахикардию, судороги, крапивницу.

ИНГИБИТОРЫ

ЛИМФОЦИТОВ, ИММУНОГЛОБУЛИНОВ, КОМПЛЕМЕНТА

Иммунофилин-связывающие лекарственные средства

Иммунофилины — группа внутриклеточных белков, обнаруженная в Т-клетках иммунной системы. Иммунофилины представляют собой эндогенные цитозольные пептидил-пролил-изомеразы (PPI), которые катализируют взаимопревращение цис/транс-изомеров пептидных молекул, содержащих аминокислоту пролин (Pro). Иными словами, это молекулы-шапероны, помогающие правильно сворачиваться различным белкам.

По селективности к различным лигандам выделяют два семейства иммунофилинов: циклоспорин-связывающие циклофилины (CyPs) и FK506-связывающие белки (FKBP). Иммунофилины являются рецепторами для таких иммунодепрессантов, как такролимус (FK506), сиролимус (рапамицин), циклоспорин (CsA), которые ингибируют изомеразную активность иммунофилинов. Комплекс ЛС + иммунофилин (CsA-CyP и FK506-FKBP) взаимодействует с кальциневрином, ингибируя фосфатазную активность последнего. Кальциневрин — протеин, который в активированных Т-лимфоцитах регулирует перемещение ядерного фактора (NF-каппа-В) из цитозоля в ядро клетки, управляя образованием и высвобождением различных провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-10. Кроме того, образуя белковый комплекс с рианодином и инозитолтрифосфатом (IP₃), лиганды иммунофилинов нарушают внутри клетки кальций-зависимые процессы, необходимые для высвобождения перечисленных цитокинов. При этом наибольшее патогенетическое значение имеет влияние этих средств на ИЛ-2.

Интерлейкин-2 — ростовой фактор из группы цитокинов-гемопоэтинов, который оказывает влияние на механизмы врожденного иммунитета и на адаптивный антиген-зависимый иммунный ответ, реализующийся через Т- и В-лимфоциты. В качестве примера на рис. 11 показано влияние ИЛ-2 на тканевые перестройки, сопровождающие процессы ремоделирования соединительной ткани. Ингибирование синтеза и активности ИЛ-2 подавляет, прежде всего, клеточный иммунитет, при этом практически не страдает миелоидное кроветворение, гуморальный иммунитет, благодаря чему вторичные инфекции не характерны.

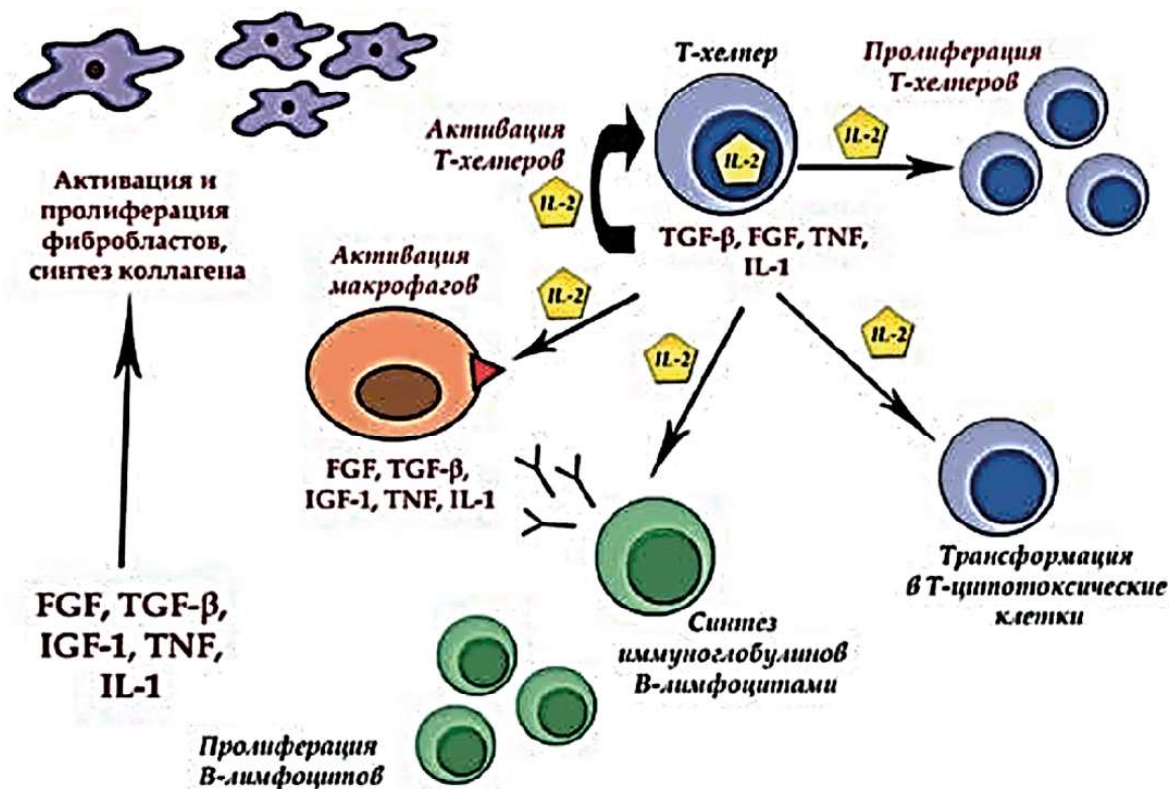


Рис. 11. Влияние ИЛ-2 на рубцевание и ремоделирование соединительной ткани [27, С. 97]

Ингибиторы кальцинейрина

Кальцинейрин (кальциневрин) — цитоплазматическая фосфатаза, необходимая для активации фактора транскрипции, специфичного для Т-лимфоцитов. Когда антигенпрезентирующая клетка взаимодействует с Т-клеткой, в цитоплазме последней повышается концентрация свободного кальция, который активирует кальцинейрин. Кальцинейрин дефосфорилирует ядерный фактор, что приводит к его транслокации в ядро и увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ФНО-α и др.). ИЛ-2, в частности, активирует Т-хелперные лимфоциты и индуцирует выработку других цитокинов. В результате стимулируется рост Т-клеток и их участие в иммунном ответе.

Кальцинейрин является мишенью для класса ЛС, называемых ингибиторами кальцинейрина, которые включают **циклоспорин** и **такролимус** (рис. 12).

Циклоспорин — это циклический полипептид (продукт жизнедеятельности мицелиальных грибов), который образует комплекс с цитоплазматическим белком иммунофилином, способный ингибировать кальцинейрин и все зависимые от него процессы. Одним из важнейших следствий является обратимое угнетение синтеза ИЛ-2 и ассоциированные с этим эффекты: подавление

ние роста и активации Т-хелперов, угнетение пролиферации фибробластов, торможение процессов тканевого ремоделирования и рубцевания.

Циклоспорин используется в трансплантологии, применяется для лечения аутоиммунных процессов. ЛС обладает гепато-, нефро-, нейротоксичностью (в частности, индуцирует судороги), может нарушать функции ЖКТ, вызывает гирсутизм, аллергические реакции, артериальную гипертензию.

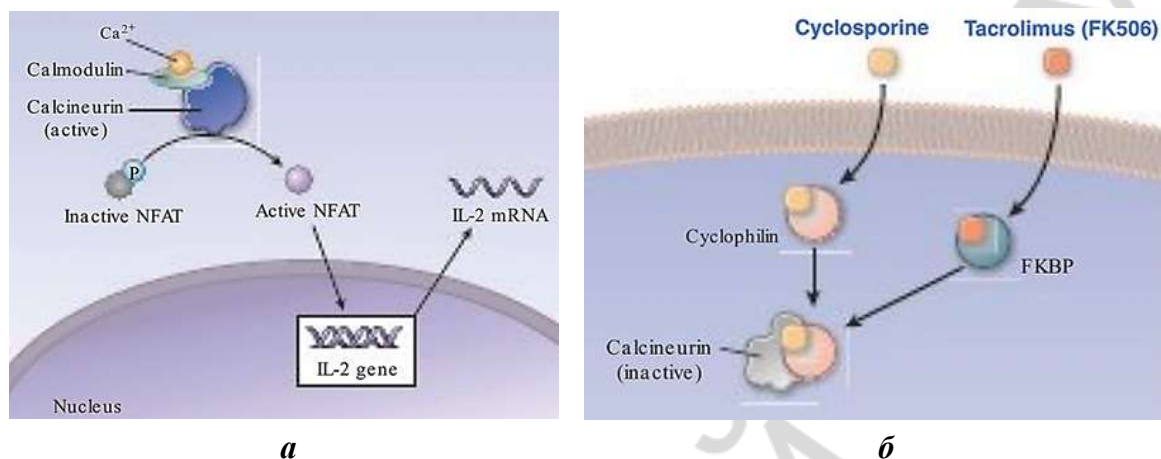


Рис. 12. Биологическая роль кальцинейрина (а) и механизм действия ингибиторов кальцинейрина (б) [18, С. 851, с изменениями]

Такролимус (FK-506) — структурный аналог циклоспорина, макролид, более активный в сравнении с прототипом. Отличие от циклоспорина заключается в молекулярных особенностях ингибирования кальцинейрина. В качестве иммуносупрессора ЛС применяется при трансплантации сердца, печени, почек. В сравнении с циклоспорином, у такролимуса более выражены нейро- и нефротоксичность, тогда как гирсутизм и артериальная гипертензия проявляются редко.

Кальцинейрин-независимые средства (ингибиторы mTOR)

Сиролимус так же, как и такролимус, относится к макроциклическим соединениям. Несмотря на структурное сходство, такролимус и сиролимус имеют разные механизмы действия. Оба взаимодействуют с FK-связывающим протеином (FKBP), но комплекс сиролимус + FKBP не ингибирует кальцинейрин, вместо этого он блокирует передачу сигналов с рецептора ИЛ-2, необходимую для пролиферации Т-клеток. Эта передача осуществляется с участием серин-треониновой киназы mTOR, являющейся ключевым ферментом активации ряда других киназ, ответственных за управление трансляцией. Ингибируя mTOR, комплекс сиролимус + FKBP подавляет синтез белка и останавливает деление клеток (Th1-лимфоцитов) в фазе G1 (рис. 13).

Сиролимус применяется в клинике при трансплантации почек, назначается, как правило, перорально один раз в сутки в комбинации с такролимусом

и циклоспорином. К главным побочным эффектам сиролимуса относятся артериальная гипертензия, интерстициальная пневмония, лейкопения, тогда как нефротоксичность, присущая циклоспориину и такролимусу, не характерна.

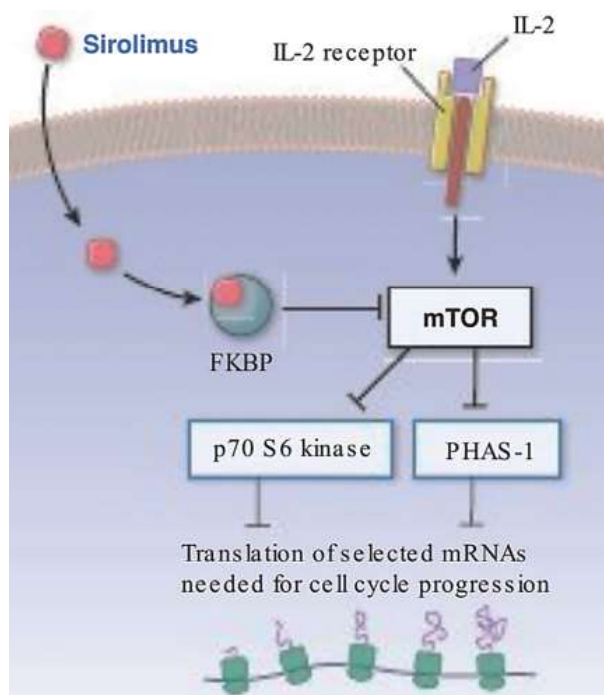


Рис. 13. Механизм действия сиролимуса [18, С. 852]

Эверолимус — противоопухолевое средство, селективный ингибитор mTOR. Эверолимус связывается с внутриклеточным белком FKBP-12, образуя комплекс, который ингибирует активность mTOR. Ингибирование сигнального пути mTOR препятствует трансляции и синтезу белков путем снижения активности рибосомальной протеинкиназы S6 (S6K1) и эукариотического фактора элонгации — 4E-связывающего белка (4EBP-1). Одним из последствий является снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что, в свою очередь, ведет к подавлению ангиогенеза в опухолях. Помимо этого эверолимус является мощным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток, клеток гладких мышц кровеносных сосудов, а также угнетает гликолиз в солидных опухолях. Эверолимус применяют для лечения неоперабельных или метастатических нейроэндокринных опухолей панкреатического происхождения. Среди побочных эффектов наиболее характерны алопеция, анемия, артралгии, астения.

Модуляторы S1P-рецепторов лимфоцитов

Финголимод — иммуносупрессант, применяемый для лечения рассеянного склероза. Препарат метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимода фосфата и связывается с S1P-рецепторами

(сфингозин-1-фосфатными) лимфоцитов 1, 3, 4-го типов, что блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы. В результате происходит перераспределение лимфоцитов в организме, что, в частности, снижает лимфоцитарную инфильтрацию ЦНС, уменьшает интенсивность воспаления и степень повреждения нервной ткани. Финголимод может вызывать развитие инфекционных процессов, лимфопению, лейкопению, депрессию.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа

Апремиласт ингибирует фосфодиэстеразу 4-го типа, что ведет к увеличению циклического аденозинмонофосфата в клетках воспалительного очага, в которых уровнем последнего определяется индукция экспрессии провоспалительных (ИЛ-23, ИЛ-17, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Апремиласт смещает баланс их синтеза в пользу последних.

Поскольку указанные цитокины управляют развитием патологического процесса при псориазе, препарат применяют для его лечения, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими иммунодепрессантами. У пациентов с псориазом апремиласт уменьшает очаговые эпидермальные утолщения пораженных участков кожи, инфильтрацию клетками воспаления и экспрессию провоспалительных генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ-12/ИЛ-23p40, ИЛ-17A, ИЛ-22 и ИЛ-8.

Эффективность ЛС проявляется быстро (уже на второй неделе лечения) в отношении комплекса клинических проявлений псориаза, включая зуд, поражение ногтей и волосистой части головы, а также качества жизни. К наиболее вероятным побочным эффектам апремиласта относятся снижение аппетита, диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли, гастроэзофагеальный рефлюкс, головная боль, бессонница, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, кашель, назофарингит.

Ингибиторы активности B_LyS

Белимумаб — селективный иммунодепрессант, человеческое МКА, IgG1 λ , специфическое для растворимого белка-стимулятора лимфоцитов человека (B_LyS). Белимумаб блокирует связывание растворимого B_LyS, фактора выживания В-клеток, с его рецепторами на В-клетках, что подавляет дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины. Уровни B_LyS повышены у пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями.

Применяют белимумаб как дополнительную терапию пациентов с активной СКВ. К побочным эффектам ЛС относятся нарушение функции и вирусные инфекции ЖКТ, назофарингит, бронхит, бессонница, депрессия, головная боль, возможны тяжелые аллергические реакции.

Ингибиторы IgE

Омализумаб — гуманизированное МКА против IgE. Препарат разработан на основе человеческого IgG1, связывание IgE осуществляется участками мышиного антитела. На присутствие IgE, связанных с аллергенами, отвечают высокоаффинные FcεRI-рецепторы (представлены на поверхности тучных клеток и базофилов). В результате происходит дегрануляция и высвобождение медиаторов аллергии (гистамина, цитокинов, лейкотриенов), что индуцирует бронхоспазм. Омализумаб связывается с IgE, ингибирует его взаимодействие с FcεRI-рецепторами, предотвращая последствия этого взаимодействия (рис. 14). Со временем ЛС снижает экспрессию FcεRI-рецепторов на базофилах, его используют для лечения бронхиальной астмы.

При назначении омализумаба возможны многочисленные побочные эффекты со стороны иммунной (обострение инфекционных процессов), нервной (головная боль), сердечно-сосудистой (гипотензия) системы, артралгия, миалгия, повышение температуры тела, местные реакции в зоне инъекции.

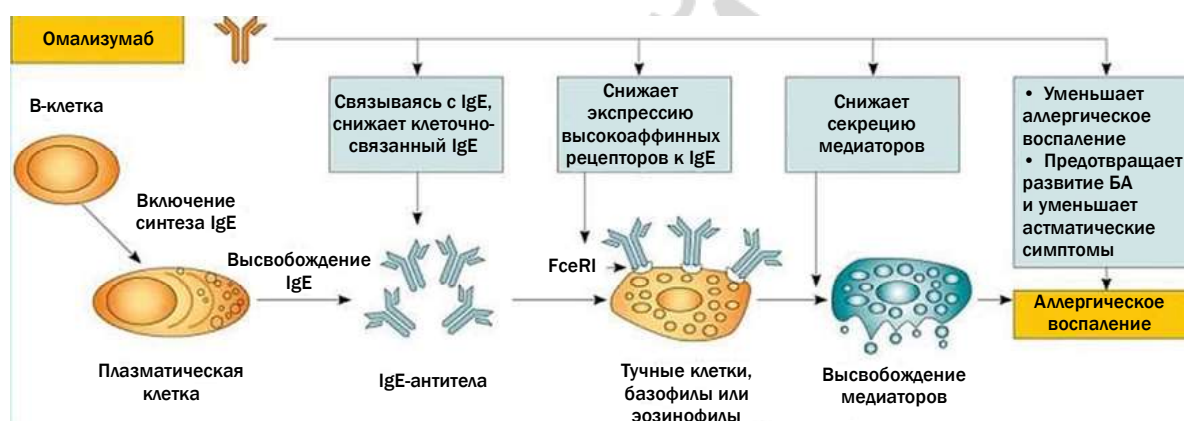


Рис. 14. Механизм действия омализумаба [28]

Ингибитор терминальной активности комплемента (C5)

Экулизумаб — рекомбинантное гуманизированное МКА против белка комплемента C5. Препарат блокирует расщепление компонента C5 на C5a и C5b, что предотвращает образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Результатом является восстановление активности системы комплемента, предотвращение внутрисосудистого гемолиза у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и гемолитическим уремическим синдромом, для лечения которых используют экулизумаб. Вместе с тем дефицит терминального комплемента увеличивает вероятность заражения инкапсулированными организмами, поэтому получающие экулизумаб пациенты имеют высокий риск развития менингококковой инфекции.

ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Иммуностимуляторы — ЛС, принадлежащие к различным фармакологическим группам, восстанавливающие функции угнетенных звеньев гуморального и клеточного иммунитета. Высокоэффективными являются средства, способные стимулировать фагоцитарную активность макрофагов (макрофагоцитоз) и гранулоцитов (микрофагоцитоз), а также высвобождение лизосомальных ферментов, лимфокинов, интерферонов (ИНФ) и простагландинов, способствуя, таким образом, повышению неспецифической иммунологической резистентности (рис. 15).



Рис. 15. Мишени неспецифической иммуностимулирующей активности [29]

При первичных (врожденных) ИДС иммуностимуляторы не столь эффективны, как правило, они применяются при вторичных ИДС. Основными причинами вторичных ИДС являются: стресс, травмы, вирусные, грибковые, бактериальные инфекции, оперативные вмешательства, опухолевые заболевания. Эти состояния сопровождаются снижением числа различных классов иммуноглобулинов, уменьшением числа и соотношения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, подавлением механизмов неспецифического иммунитета (табл. 4).

Основными критериями при выборе иммуностимулирующего средства являются: дозозависимое (управляемое) иммуностимулирующее действие,

наличие таргетного действия в отношении определенного звена иммунной системы, возможность длительного применения (предпочтителен пероральный прием), хорошая переносимость и низкая токсичность.

К основным критериям эффективности иммуностимуляторов относятся: общее состояние и самочувствие пациента, лабораторные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Классификация иммуностимуляторов следующая:

1. Иммуностимуляторы экзогенной природы:

1) колониестимулирующие факторы (КСФ) (филграстим, пе(э)гфилграстим, липе(э)гфилграстим, эмпе(э)гфилграстим, ленограстим, молграмо-стим);

2) интерфероны (интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, пе(э)гинтерферон бета-1а, интерферон гамма) и интерфероногены (тилорон);

3) интерлейкины (Беталейкин, альдеслейкин);

4) препараты иммуноглобулинов (нормальный иммуноглобулин человека);

5) прочие иммуностимуляторы (глатирамера ацетат, плериксафор, мифамуртид).

2. Средства, обладающие иммуномодулирующей активностью:

1) микробные препараты (ИРС-19, Бронхо-мунал, Рибомунил);

2) растительные иммуностимуляторы: препараты эхинацеи (Иммунал), фитопрепараты комбинированного состава (Эхингин, Тримунал и др.);

3) иммунорегуляторные пептиды эндогенной природы — препараты тимических пептидов (Тималин, Тактивин);

4) синтетические иммуномодуляторы (Тимоген, инозин пранобекс, левамизол);

5) витамин D.

Таблица 4

Избирательность действия отдельных групп иммуностимуляторов

Группа / препарат	Мишени стимулирующего действия
Препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги	Моноциты/макрофаги
Синтетические иммуностимуляторы, препараты тимуса и их синтетические аналоги, ИЛ-2, ИЛ-1b	Т-лимфоциты
Миелопид, спленин	В-лимфоциты
Адаптогены и препараты растительного происхождения	Неспецифический иммунный ответ
ИНФ	Естественные киллеры и К-клетки

ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ ЭКЗОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

Краткая сравнительная характеристика иммуностимуляторов растительного и микробного происхождения представлена в табл. 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика иммуностимуляторов

Растительные препараты	Микробные препараты
<i>Механизм действия</i>	
Активируют макрофаги, усиливая клеточное звено иммунного ответа. Оказывают бактерицидное и иммуномодулирующее действие за счет содержания комплекса биологически активных веществ (фитостеринов, бетаина, рутина и др.)	Активируют синтез антител, клеток памяти. Активируют цитотоксическую функцию иммунной системы. Активируют макрофаги
<i>Применение</i>	
Острые инфекционные заболевания (лечение и профилактика)	
<i>Побочные эффекты</i>	
Нейтропении (при длительном применении). Аллергические реакции	Гиперпирексия. Аллергические реакции. Головная боль, диспепсия
<i>Противопоказания</i>	
Аутоиммунные процессы. Злокачественные заболевания. Артериальная гипертензия. Детский возраст (до года)	Беременность. Аутоиммунные заболевания. Гиперчувствительность

Колониестимулирующие факторы

Ростовые факторы миелопоэза — это высокомолекулярные соединения полипептидной структуры (КСФ), которые связываются с рецепторами гемопоэтических стволовых клеток и стимулируют дифференцировку миелоидной линии (лейкопоэтическое действие), что приводит к повышению продукции моноцитов и нейтрофилов.

Таблица 6

Функциональная классификация КСФ миелопоэза

Фактор	Продуценты	Функции
Гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ)	Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелий	Стимулирует рост и дифференцировку клеток-предшественников нейтрофилов и моноцитов
Гранулоцитарный (Г-КСФ)	Макрофаги, фибробласты	Стимулирует рост и дифференцировку предшественников нейтрофилов
Макрофагальный (М-КСФ)	Фибробласты, моноциты	Стимулирует рост и дифференцировку предшественников моноцитов

В медицине применяют рекомбинантные аналоги ростовых факторов миелопоэза при выраженном его угнетении и необходимости быстро усилить продукцию лейкоцитов: в ситуации аутотрансплантации костного мозга, при заготовке стволовых клеток крови, высокодозной химиотерапии (укорачивают период нейтропении, снижают летальность), апластической анемии, миелодиспластических синдромах различного генеза, нейтропении при СПИДе и т. д.

Препараты этой группы назначаются парентерально (подкожно или внутривенно) по схемам. Ответ на терапию развивается быстро.

Наиболее характерны следующие побочные эффекты: недомогание, боль в костях, гриппоподобный синдром, лихорадка, одышка, повышение проницаемости капилляров (отеки), возможны местные реакции в зоне инъекции.

К КСФ миелопоэза относятся молграмостим, ленограстим, филграстим, пе(э)гфилграстим, липе(э)гфилграстим, эмпе(э)гфилграстим².

Молграмостим — рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального КСФ. Препарат стимулирует лейкопоэз (повышает количество зрелых клеток в периферической крови, стимулирует рост моноцитов, гранулоцитов, макрофагов), усиливает иммунный ответ. Кроме того, молграмостим повышает функциональную активность зрелых фагоцитов, активизирует захват чужеродных объектов и их окислительное разрушение (стимулятор НАДФН-оксидазы).

Ленограстим — рекомбинантный препарат человеческого гликозилированного гранулоцитарного КСФ, обладающий иммуномодулирующим и стимулирующим лейкопоэз действием за счет усиления пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников нейтрофилов. Препарат вызывает быстрое (в течение 24 ч) повышение числа нейтрофилов в периферической крови, увеличивает их функциональную активность (хемотаксис, способность фагоцитировать и уничтожать чужеродные агенты).

Филграстим — высокоочищенный негликозилированный рекомбинантный препарат гранулоцитарного КСФ, который от ленограстима отличается фармакокинетикой и переносимостью.

Пе(э)г-, липе(э)г-, эмпе(э)гфилграстим — ковалентные конъюгаты филграстима с инертными молекулами (полиэтиленгликоль, метоксиполиэтиленгликоль и т. д.). Такие комплексы приводят к снижению почечного клиренса и пролонгированию стимулирующего действия филграстима в отношении гранулоцитопоэза (часто курс ограничен одной инъекцией).

² Подробнее указанные и другие препараты КСФ обсуждаются при изучении темы «Средства, влияющие на гемопоэз».

Интерфероны и индукторы интерферонов (интерфероногены)

Интерфероны — группа гликопротеидов или биологически активных белков, синтезируемых клеткой в ответ на чужеродные агенты (митогенное, антигенное воздействие, вирусная инфекция). Лейкоциты продуцируют ИНФ- α , фибробласты и эпителиальные клетки — ИНФ- β , лимфоциты — ИНФ- γ (табл. 7).

Таблица 7

Функциональная классификация ИНФ

Тип ИНФ	Продуценты	Функции
ИНФ- α	Моноциты/ макрофаги, В-лимфоциты	Противовирусное (ингибируют репликацию вирусов), антипролиферативное действие, стимуляция естественных киллеров, увеличение синтеза ИЛ-12 и Th1
ИНФ- β	Фибробласты, эндотелиоциты, макрофаги	Антипролиферативное действие (ингибируют пролиферацию клеток), усиливают литическое действие естественных киллеров
ИНФ- γ	Естественные киллеры, Т-лимфоциты	Активация моноцитов, макрофагов, естественных киллеров, усиление образования NO, внутриклеточного уничтожения патогенов

ИНФ изменяют экспрессию мембранных рецепторов и АГ, секрецию внутриклеточных белков, модифицируют функциональную активность иммунокомпетентных клеток, изменяют количественный и качественный состав секретируемых цитокинов. ИНФ оказывают противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие (рис. 16).

Природные ИНФ получают из донорской крови (в культуре клеток лейкоцитов) под воздействием вируса-индуктора, рекомбинантные ИНФ — генно-инженерным методом (культивированием бактериальных штаммов с внедренным в их генетический аппарат рекомбинантной плазмиды геном ИНФ человека).

В клинике используют *рекомбинантные парентеральные препараты* (интерферон бета-1а, интерферон бета-1b) и *пе(э)гинтерфероны* (пе(э)гинтерферон бета-1а). ИНФ назначают подкожно или внутримышечно, при внутривенном введении действуют несколько минут. Для пе(э)гинтерферонов (полученных за счет присоединения к молекуле ИНФ молекулы полиэтиленгликоля 1/1) характерно более длительное действие по сравнению с обычными ИНФ.

ИНФ- α широко применяется в практике: для лечения различных видов злокачественных опухолей, острого и хронического гепатита С, хронического гепатита В. ИНФ- β используют для лечения рецидивирующего рассеянного склероза, ИНФ- γ — при тяжелых инфекциях на фоне хронического гранулематоза.

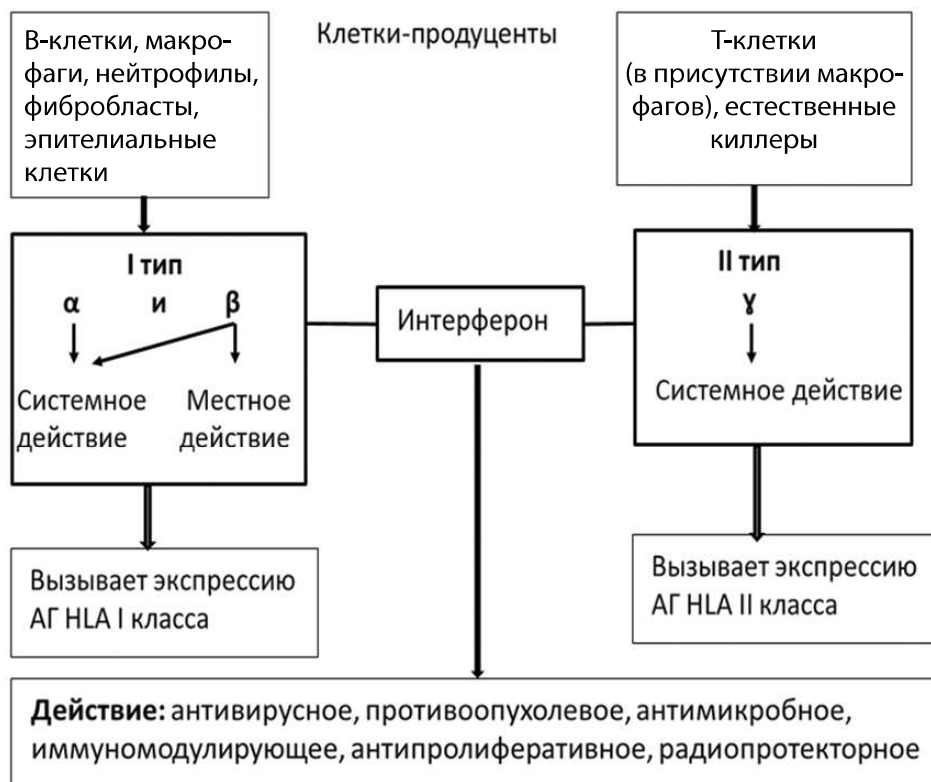


Рис. 16. Особенности действия ИФ разных типов

Как правило, ИФ хорошо переносятся. Наиболее характерными побочными эффектами являются: слабость, гриппоподобный синдром, анорексия, боли в мышцах, анемия, нейтропения.

Интерферон бета-1b — негликозилированная форма человеческого ИФ-β, стерильный лиофилизированный рекомбинантный белковый препарат. Интерферон бета-1b оказывает тормозящее влияние на репликацию вирусов, образование ИФ-γ и стимулирующее действие в отношении Т-супрессоров. ЛС применяется для лечения рассеянного склероза, поскольку ослабляет действие антител против основных компонентов миелина, предотвращает развитие воспалительных и деструктивных процессов в миелине.

Интерферон бета-1a — рекомбинантный гликозилированный человеческий ИФ-β. Препарат обладает антипролиферативным, иммуномодулирующим, противовирусным действием, ограничивает повреждение ЦНС, используется для лечения рассеянного склероза.

Пе(э)гинтерферон бета-1a — аналог интерферона бета-1a (конъюгирован по N-концевому аминокислотному остатку с одной линейной молекулой метоксиполиэтиленгликоля), обладающий пролонгированным действием.

Интерферон гамма — важнейший провоспалительный цитокин, который в организме человека синтезируется естественными киллерами, CD8 цитотоксическими супрессорными клетками и CD4 Th1-клетками. Интерферон

гамма активирует фагоциты, усиливает генерацию в них активных форм кислорода. Рекомбинантный препарат интерферона гамма производят в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора, вводят внутримышечно, подкожно, интраназально. Препарат назначают при хронической гранулематозной болезни, рассеянном склерозе, псориатическом артрите, инфекционных заболеваниях, врожденных Т-клеточных иммунодефицитах, онкологических заболеваниях. ЛС противопоказано при гиперчувствительности, аутоиммунных заболеваниях, сахарном диабете, беременности.

Индукторы интерферонов — это вещества синтетического или природного происхождения, стимулирующие образование собственных ИНФ в организме человека. Индукторы ИНФ имеют преимущества по сравнению с рекомбинантными ИНФ: не обладают антигенной активностью, не вызывают гиперинтерферонемии.

Тилорон — синтетическое низкомолекулярное соединение, которое избирательно стимулирует образование в клетках человека ИНФ- α , ИНФ- β , ИНФ- γ . Тилорон проявляет иммуномодулирующую активность: стимулирует стволовые клетки костного мозга, повышает антителообразование, снижает степень иммуносупрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. ЛС назначают перорально в виде капсул. В составе комплексной терапии препарат назначают при вирусных гепатитах А, В и С, хламидиозе, Herpes simplex типа 1 и 2, Varicella zoster, цитомегаловирусных инфекциях, туберкулезе, энцефаломиелитах, гриппе и ОРВИ. Побочные эффекты следующие: кратковременный озноб, аллергические реакции, диспептические расстройства. Тилорон противопоказан при беременности и лактации.

Интерлейкины (цитокины)

Цитокины — низкомолекулярные белки (гликопротеины или полипептиды), посредники межклеточных взаимодействий при формировании иммунного ответа, воспаления, в регуляции гемопоза. Их синтезируют многие клетки иммунной системы. К цитокинам относятся: ИЛ, ИНФ- γ , ФНО, лимфокины, хемокины.

Альдеслейкин — рекомбинантный негликозилированный аналог ИЛ-2. ЛС активирует клеточный иммунитет, усиливает пролиферацию ИЛ-2-зависимых клеточных популяций (Т-лимфоцитов, клеток-киллеров), повышает их цитотоксичность, усиливает продукцию ИНФ- γ , ФНО, ИЛ-1. Препарат оказывает иммуномодулирующее и противоопухолевое действие: его используют в качестве дополнительной терапии метастатической почечно-клеточной карциномы и меланомы. Назначается альдеслейкин внутримышечно или подкожно, дозируется с учетом массы тела по схемам.

Препарат может вызвать лихорадку, тромбоцитопению, лейкопению, нарушения коагуляции, артериальную гипертензию, аритмию, флебит, гипер-

гликемию, депрессию, галлюцинации, судороги, кожные сыпи. Ограничивают применение альдеслейкина при метастатическом процессе, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, состояниях, требующих антибиотикотерапии, аутоиммунных заболеваниях, лейкопении, тромбоцитопении, беременности, лактации, в детском возрасте.

Беталейкин — рекомбинантный аналог ИЛ-1 — индуцибельного белка, продуцируемого моноцитами и макрофагами. Беталейкин стимулирует кроветворение (в особенности гранулоцитопоз), обладает противовирусным и иммуностимулирующим действием: повышает функциональную активность нейтрофилов, индуцирует дифференцировку предшественников иммунокомпетентных клеток, усиливает пролиферацию лимфоцитов, активизирует продукцию цитокинов и антител.

ЛС назначается внутримышечно или подкожно по схемам с учетом массы тела при вторичных ИДС, инфекционных заболеваниях, хронических септических состояниях, для стимуляции лейкопоза. В первые 2–3 ч после введения Беталейкина могут наблюдаться озноб, головная боль, гипертермия, в течение 4–6 ч развиваются местные реакции на подкожное введение, редко генерализованные аллергические реакции. К противопоказаниям относятся: индивидуальная непереносимость, шок (в том числе септический), выраженная лихорадка, комбинированные радиационно-термические поражения, тяжелая артериальная гипотензия, выраженная тканевая деструкция при туберкулезном процессе, беременность и лактация.

Препараты иммуноглобулинов

Имуноглобулины — белки человека или животных, активные антитела. Защитная функция иммуноглобулинов обусловлена их способностью специфически взаимодействовать с АГ.

Классификация иммуноглобулинов следующая:

– IgM — «ранние» антитела, которые синтезируются при первичном контакте организма с АГ. При выявлении иммуноглобулинов этого класса (например, к вирусу ветряной оспы) можно утверждать, что пациент недавно впервые столкнулся с этой инфекцией;

– IgG — «поздние» антитела, отвечающие за длительный иммунитет (основной по количеству и по многофункциональности иммуноглобулинов в крови человека). Это единственный иммуноглобулин, проникающий через плаценту и формирующий иммунитет новорожденного ребенка в первые месяцы жизни;

– IgA — иммуноглобулины, которые содержатся в слюне, слезной жидкости, на слизистой половых органов и дыхательных путей, осуществляют первичную местную защиту организма;

- IgD — иммуноглобулины, которые участвуют в «специализации» лимфоцитов, «настраивая» их на разные АГ;
 - IgE — антитела, запускающие механизмы аллергии и воспаления.
- В норме содержание IgE в сыворотке минимально, но при аллергических заболеваниях их уровень резко возрастает.

Иммуноглобулин человека нормальный — препарат гамма-глобулиновой фракции (антитела класса IgG) сывороточных белков, который освобожден от балластных сывороточных белков, низкотоксичен, обеспечивает быстрый терапевтический эффект (прочное связывание с АГ). Иммуноглобулин человека нормальный вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно. Раннее введение препарата при контакте или начальных признаках заболевания является главным условием эффективности.

Препарат обладает широким спектром нейтрализующих антител, которые осуществляют борьбу с бактериями, вирусами и другими возбудителями. Пассивный иммунитет возникает быстро (в течение нескольких часов). Пациентам с ИДС назначают иммуноглобулин человека нормальный для профилактики менингококковой инфекции, коклюша, кори, гепатита А, полиомиелита, для повышения сопротивляемости организма при инфекционных заболеваниях. Препарат может вызывать аллергические реакции, головную боль, артралгии, снижение артериального давления. ЛС противопоказано при системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелых аллергических реакциях.

Прочие иммуностимуляторы

Глатирамера ацетат — препарат синтетических полипептидов (по химическому строению похож на основной белок миелина). ЛС конкурирует с белками миелина за взаимодействие с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II на поверхности клеток, несущих АГ, и стимулирует синтез антигенспецифических Т-лимфоцитов. Глатирамера ацетат ингибирует аутоиммунные реакции, разрушающие миелиновые оболочки нервных волокон при рассеянном склерозе. Препарат может вызывать гриппоподобный синдром, одышку, гипертензию, тошноту и рвоту [2].

Плериксафор — антагонист рецепторов α -хемокинов CXCR4, который индуцирует лейкоцитоз, повышает количество циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток. Плериксафор используют для стимуляции гемопоэтических стволовых клеток и их мобилизации в периферический кровоток. ЛС применяют при проведении аутотрансплантации пациентам с лимфомой, а также для лечения множественной миеломы.

Мифамуртид — синтетическое производное мурамилдипептида, оказывающее иммуностимулирующее и противоопухолевое действие. Препарат является специфическим лигандом NOD2 (рецептор, локализованный на макро-

фагах, моноцитах, дендритных клетках). Мифамуртид активирует макрофаги и моноциты, индуцирует продукцию цитокинов: ИЛ-1 (в особенности ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , молекул адгезии. ЛС применяется при высокодифференцированной неметапластической остеосаркоме, поскольку ингибирует опухолевый рост, подавляет рецидивирование опухолевого процесса.

СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Микробные препараты

Иммуностимуляторы микробного происхождения — очищенные бактериальные лизаты — фрагменты разрушенных клеток бактерий, которые утратили жизнеспособность (не могут вызвать инфекционные заболевания), но сохранили способность активировать иммунитет (Бронхо-мунал, ИРС-19), бактериальные рибосомы и их комбинации с мембранными фракциями (Рибомунил).

Бронхо-мунал — это лиофилизированный лизат бактерий, которые чаще всего вызывают инфекции дыхательных путей. Бронхо-мунал производят в капсулах для приема внутрь. После приема ЛС бактериальный лизат накапливается в пейеровых бляшках слизистой оболочки ЖКТ (в тонкой кишке). Это приводит к активации антигенпрезентирующих клеток, увеличивает количество Т-лимфоцитов (Т-хелперов), В-лимфоцитов, что стимулирует системную продукцию иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), которые в том числе секретируются слизистой оболочкой дыхательных путей. Кроме того, повышается синтез цитокинов: ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО.

Бронхо-мунал показан для иммунотерапии, вспомогательной терапии при острых инфекционных заболеваниях дыхательных путей, а также для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и инфекционных обострений хронического бронхита. Препарат отличается хорошей переносимостью, однако вероятны реакции гиперчувствительности.

ИРС-19 — это смесь лизатов бактерий, назальный спрей. Препарат формирует неспецифическую иммунологическую защиту, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, стимулирует продукцию лизоцима. Эффект развивается за счет локального образования антител иммуноглобулинов типа А (IgA), что предотвращает фиксацию и размножение возбудителей на поверхности слизистой дыхательных путей. Распыление ИРС-19 на слизистую оболочку носа приводит к быстрому развитию местного иммунного ответа. Показания к назначению и побочные эффекты ИРС-19 подобны таковым у Бронхо-мунала.

Рибомунил содержит рибосомы возбудителей, которые в основном вызывают респираторные инфекции (*K. pneumoniae*, *Str. pneumoniae*,

Str. pyogenes, *H. influenzae*). Препарат индуцирует выработку иммунной системой специфических антител к указанным возбудителям. Рибомунил активизирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, индуцируя активацию CD4+ и естественных киллеров, стимулируя продукцию иммуноглобулинов, ИЛ-1, ИНФ- α .

ЛС назначают внутрь. Характерно двухфазное действие, состоящее из быстрой, но кратковременной защиты от различных патогенов и из специфической продолжительной защиты от основных возбудителей респираторных инфекций. По показаниям к применению, эффективности и переносимости Рибомунил подобен двум указанным выше ЛС.

Растительные препараты

Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*) усиливает иммунитет за счет содержащихся в ней активных веществ (рутин, фитостерин, полисахариды, бетаин), действующих как стимуляторы неспецифического иммунитета (разнообразных функций фагоцитов). В частности, препараты эхинацеи повышают число лейкоцитов (гранулоцитов) и активизируют фагоцитоз, стимулируют продукцию антител, ингибируют размножение микроорганизмов. В отношении возбудителей герпеса и гриппа доказано противовирусное действие.

На основе эхинацеи пурпурной создан ряд растительных иммуностимуляторов, выпускаемых в различных лекарственных формах. Примером является **Иммунал** — препарат, изготовленный из сока эхинацеи пурпурной, применяемый перорально в виде таблеток и раствора для профилактики гриппа и ОРВИ.

Кроме того, существует ряд комбинированных ЛС, содержащих эхинацею пурпурную. Чаще всего ее комбинируют с корнем женьшеня (адаптоген) и/или корнем солодки (отхаркивающее средство, иммуностимулятор). Примерами среди отечественных препаратов являются **Эхингин** (эхинацея + женьшень) и **Тримунал** (эхинацея + женьшень + солодка), каждый из которых представляет собой синергическую растительную комбинацию, обладающую иммуностимулирующим действием. Препараты выпускаются в таблетках, назначаются внутрь. Другим примером является российское средство **Герботон**, представляющее собой эликсир, включающий, помимо эхинацеи, такие адаптогены, как боярышник, шиповник, элеутерококк и др.

Растительные иммуномодуляторы, как правило, хорошо переносятся, но имеют ряд противопоказаний, включая аутоиммунные процессы, заболевания нервной системы, печени, беременность, период лактации, детский возраст и др.

Иммунорегуляторные пептиды эндогенной природы

Эндогенные иммуномодуляторы — это олигопептиды, активирующие иммунную систему за счет усиления пролиферации и стимуляции функций иммунокомпетентных клеток (рис. 17).

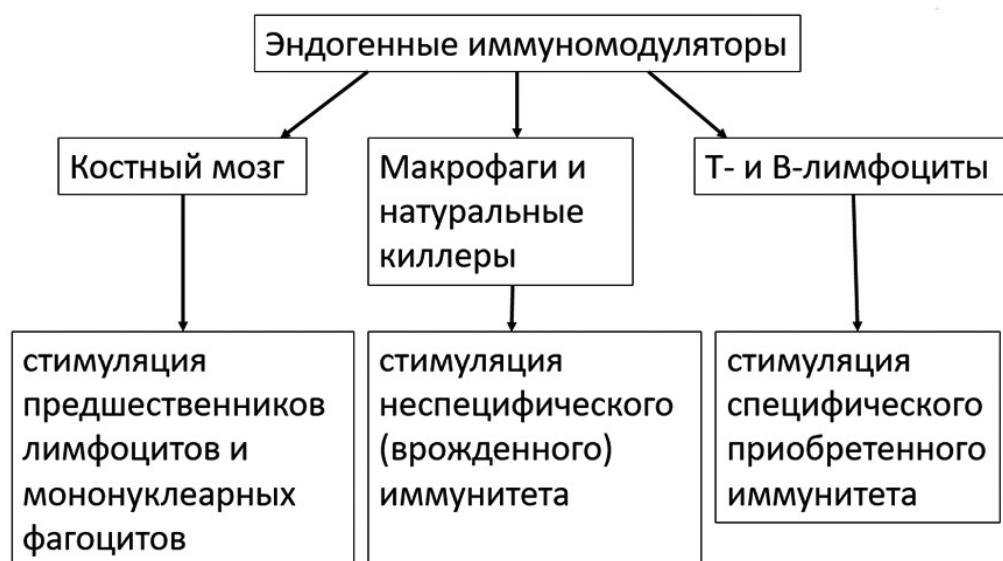


Рис. 17. Мишени действия эндогенных иммуномодуляторов

Препараты тимических пептидов (экстракт тимуса) — Тималин, Тактивин — являются функциональными аналогами естественных тимических факторов, которые вырабатываются в организме. Они представлены семействами тимопоэтинов, тимозинов и сывороточным тимическим фактором (тимулином).

Препараты тимических пептидов специфически связываются с иммунокомпетентными клетками, изменяют концентрацию вторичных мессенджеров (циклический аденозинмонофосфат, диацилглицерола и Ca^{2+}). За счет этого они модифицируют внутриклеточные сигналы, регулирующие процессы дифференцировки и пролиферации. Иммуностимулирующее действие пептидов тимуса проявляется в восстановлении баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, стимуляции продукции ИФН- α и ИФН- γ . Вторично активируется гуморальное звено иммунитета, повышается активность макрофагов и естественных киллеров. Результатом является нормализация иммунного ответа при гипо- и гиперреактивности иммунной системы (иммуномодулирующее действие).

Препараты тимических пептидов применяют при ожоговой болезни, трофических язвах, туберкулезе, псориазе, рецидивирующем офтальмогерпесе, после лучевой терапии и химиотерапии в онкологии. ЛС могут вызывать провокацию гипериммунного цитолиза, обострение гнойных инфекций. Препараты противопоказаны при гиперчувствительности, бронхиальной астме, беременности.

Тактивин — полипептидный препарат, экстракт тимуса крупного рогатого скота, иммуностимулятор (дополнительно восстанавливает функциональную активность стволовых клеток). При вторичных ИДС Тактивин нормализует функциональные и количественные показатели Т-системы иммунитета, активизирует продукцию лимфокинов, в том числе ИФН- α и ИФН- γ , повышает активность Т-киллеров, стимулирует функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток.

Препарат применяют подкожно при ИДС с поражением Т-системы иммунитета, при инфекционных, септических процессах, туберкулезе, лимфо-пролиферативных заболеваниях, псориазе, рассеянном склерозе. Тактивин противопоказан при атопической форме бронхиальной астмы, беременности.

Тималин — комплекс полипептидных фракций из тимуса крупного рогатого скота. Как и Тактивин, Тималин восстанавливает количество и функцию Т-лимфоцитов, нормализует соотношение Т- и В-лимфоцитов, поддерживает активность естественных киллеров, активизирует продукцию лимфокинов и фагоцитоз.

Препарат производится в виде лиофилизата для приготовления раствора во флаконах для внутримышечного введения. По эффективности и переносимости ЛС мало отличается от Тактивина.

Синтетические иммуномодуляторы

Данная группа иммуномодуляторов представлена различными по своей химической структуре ЛС, среди которых наибольшее клиническое значение имеют Тимоген, инозин пранобекс, левамизол.

Тимоген (альфа-глутамил-триптофан) — синтетический препарат, оказывающий влияние на неспецифическую резистентность организма и реакции клеточного иммунитета. ЛС усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение при различных ИДС. Тимоген стимулирует процессы регенерации, клеточный метаболизм. ЛС производится в виде порошка для внутримышечного введения и раствора для интраназального введения.

Препарат применяют при вторичных ИДС, ассоциированных с хроническими бактериальными и вирусными инфекциями. Тимоген может вызывать аллергические реакции. ЛС противопоказано при лактации, беременности, в детском возрасте (до года), при появлении аллергической реакции на него.

Инозин пранобекс (Гроприносин) — иммуномодулятор с выраженным противовирусным действием. Препарат повышает суммарное число Т-лимфоцитов (в том числе за счет усиления продукции ИЛ-2 и ИЛ-1), естественных киллеров и Т-хелперов, поддерживает соотношение хелпер/супрессор. Инозин пранобекс стимулирует фагоцитоз и хемотаксис моноцитов и макрофагов, усиливает синтез РНК и рибосомального белка. ЛС, помимо

иммуностимулирующего, проявляет противовирусное действие: связываясь с рибосомами клетки и изменяя их стереохимическое строение, ингибирует репликацию РНК и ДНК вирусов.

Инозин пранобекс производят в виде таблеток для перорального приема, назначают при папилломавирусной инфекции, кори, паротите, цитомегаловирусе, вирусных гепатитах В и С, подостром склерозирующем панэнцефалите. Препарат может вызывать диспептические явления, головную боль, головокружение, артралгию, аллергические реакции, повышение уровней печеночных трансаминаз, концентрации мочевой кислоты в крови и моче. Инозин пранобекс противопоказан при подагре, гиперурикемии, уролитиазе, аутоиммунных заболеваниях, почечной недостаточности.

Левамизол — производное имидазола, проявляющее противоглистное и иммуномодулирующее действие. ЛС способствует дифференцировке Т-лимфоцитов, активирует их, повышает продукцию лимфокинов, увеличивает цитотоксичность Т-клеток, регулирует кооперацию Т-клеток с В-лимфоцитами, что инициирует синтез иммуноглобулинов. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, проникает во все ткани. В клинике левамизол используют как средство для лечения РА, индуктор ИНФ при гриппе, раке толстой кишки, при опухолях шеи, головы, меланоме. Препарат обладает широким спектром побочных эффектов в отношении ЖКТ, ЦНС, кроветворной системы и др.

Витамин D как иммуномодулятор

Витамин D играет важную роль в функционировании иммунной системы. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в различных иммунокомпетентных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, В- и Т-лимфоциты.

Активный метаболит витамина D — $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ — модулирует работу иммунной системы: подавляет презентацию АГ дендритными клетками, поддерживает нормальное соотношение между Т-хелперами I и II типов (Th1, Th2), снижает Th1-клеточную дифференцировку и синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , индуцирует дифференцировку моноцитов до макрофагов, а также увеличивает фагоцитарную активность и активность лизосомальных ферментов макрофагов. При назначении витамина D усиливается продукция кателицидина hCAP18 (hCAP — human Cathelicidin Antimicrobial Protein), обозначаемого LL-37 по своему активному фрагменту. Кателицидины представляют собой семейство антимикробных пептидов, являющихся частью системы врожденного иммунитета, активных в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов [1]. Метаболит $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17, участвующие в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, например ювенильного идиопатического артрита и болезни Крона.

Назначение витамина D облегчает течение аутоиммунной патологии (рассеянного склероза, сахарного диабета 1-го типа, РА и воспалительных заболеваний кишечника), аллергических и атопических заболеваний (аллергического ринита, атопического дерматита, псориаза и других дерматитов). Адекватная обеспеченность организма витамином D ассоциирована с более низкой восприимчивостью к инфекциям верхних дыхательных путей, а дефицит витамина D увеличивает риск заболевания гриппом и другими острыми инфекциями дыхательных путей.

Выпускается витамин D в лекарственных формах для приема внутрь. Внекостные эффекты витамина, включая иммуномодулирующее действие, проявляются только при дозах, обеспечивающих уровни 25-гидроксивитамина D в крови не ниже 50–125 нМ/л (20–50 нг/мл), с увеличением дозы эти эффекты нарастают. В этой связи иммуномодулирующие дозы витамина D должны подбираться индивидуально с учетом пола, возраста, наличия либо отсутствия его дефицита, питания и образа жизни [1, 2].

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. К иммунодепрессантам относятся:

- а) ИНФ;
- б) ИЛ;
- в) КСФ;
- г) антицитокиновые средства.

2. К ингибиторам кальцинейрина относятся:

- а) циклоспорин;
- б) такролимус;
- в) даклизумаб;
- г) базиликсимаб.

3. К антицитокиновым средствам относятся:

- а) антагонисты ФНО- α ;
- б) антагонисты ИЛ-2;
- в) ингибиторы кальцинейрина;
- г) антиметаболиты.

4. Причинами первичных ИДС являются:

- а) применение ЛС, угнетающих лимфоидную ткань;
- б) тяжелые травмы, включая оперативные вмешательства;
- в) стрессовые воздействия;
- г) врожденные дефекты иммунной системы.

5. Причинами вторичных ИДС являются:

- а) врожденные дефекты иммунной системы;
- б) стрессовые воздействия, особенно длительно повторяющиеся;
- в) применение ЛС, угнетающих лимфоидную ткань;
- г) вирусная инфекция (грипп, корь, инфекционный гепатит).

6. К цитотоксическим средствам относятся:

- а) антиметаболиты;
- б) антагонисты ФНО- α ;
- в) антагонисты ИЛ-2;
- г) ингибиторы кальцинейрина.

7. К цитотоксическим средствам — ингибиторам биосинтеза пуринов — относятся:

- а) азатиоприн;
- б) метотрексат;
- в) микофенолата мофетил;
- г) базиликсимаб.

8. Выберите микробные препараты экзогенной природы:

- а) Беталейкин;
- б) Тималин;
- в) ИРС-19;
- г) Рибомунил.

9. Выберите микробные препараты, в состав которых входит смесь бактериальных лизатов:

- а) Бронхо-мунал;
- б) Тималин;
- в) ИРС-19;
- г) Рибомунил.

10. Выберите микробные препараты, в состав которых входит смесь бактериальных рибосом:

- а) Беталейкин;
- б) Тималин;
- в) ИРС-19;
- г) Рибомунил.

11. Выберите растительные препараты экзогенной природы:

- а) Иммунал;
- б) Рибомунил;
- в) Тимоген;
- г) Тримунал.

- 12. Выберите отечественные фитопрепараты комбинированного состава:**
- а) Иммунал;
 - б) Тимоген;
 - в) Рибомунил;
 - г) Эхингин;
 - д) Тримунал.
- 13. В состав Тримунала входят следующие компоненты:**
- а) корень женьшеня;
 - б) трава эхинацеи пурпурной;
 - в) корень солодки;
 - г) микроводоросль спирулина.
- 14. В состав Эхингина входят следующие компоненты:**
- а) микроводоросль спирулина;
 - б) трава эхинацеи пурпурной;
 - в) корень солодки;
 - г) корень женьшеня.
- 15. Выберите препараты тимических пептидов:**
- а) Тималин;
 - б) ИРС-19;
 - в) Беталейкин;
 - г) инозин пранобекс.
- 16. Выберите препараты цитокинов:**
- а) Беталейкин;
 - б) альдеслейкин;
 - в) Тимоген;
 - г) Тималин.
- 17. Выберите препараты ИНФ:**
- а) нормальный иммуноглобулин человека;
 - б) ИРС-19;
 - в) тилорон;
 - г) интерферон гамма.
- 18. Выберите препараты иммуноглобулинов:**
- а) нормальный иммуноглобулин человека;
 - б) интерферон гамма;
 - в) Тимоген;
 - г) Тималин.

19. Выберите синтетические иммуномодуляторы:

- а) Тимоген;
- б) инозин пранобекс;
- в) ИРС-19;
- г) Тималин.

20. Выберите торговые названия инозина пранобекса:

- а) Гроприносин;
- б) Изопринозин;
- в) Афлубин;
- г) Арпетол.

21. Выберите ингибиторы биосинтеза пиримидинов:

- а) лефлуномид;
- б) терифлуномид;
- в) кладрибин;
- г) микофенолата мофетил.

22. Выберите ингибиторы IgE:

- а) азатиоприн;
- б) метотрексат;
- в) омализумаб;
- г) микофенолата мофетил.

23. Выберите ингибиторы эффектов ИЛ-2:

- а) даклизумаб;
- б) базиликсимаб;
- в) анакинра;
- г) канакинумаб.

24. Выберите ингибиторы эффектов ИЛ-1:

- а) анакинра;
- б) силтуксимаб;
- в) левилимаб;
- г) барицитиниб.

25. Выберите ингибиторы эффектов ИЛ-1-бета:

- а) анакинра;
- б) силтуксимаб;
- в) левилимаб;
- г) канакинумаб.

26. Выберите модуляторы Т-клеточной костимуляции:

- а) абатацепт;
- б) белатацепт;
- в) натализумаб;
- г) алемтузумаб.

27. Выберите селективный ингибитор молекул адгезии:

- а) натализумаб;
- б) силтуксимаб;
- в) левилимаб;
- г) канакинумаб.

28. Выберите ингибиторы активности V_LγS:

- а) циклоспорин;
- б) белимумаб;
- в) сиролимус;
- г) эверолимус.

29. Выберите модулятор S1P-рецепторов лимфоцитов:

- а) белимумаб;
- б) апремиласт;
- в) экулизумаб;
- г) финголимод.

30. Выберите ингибиторы ФНО-α:

- а) левилимаб;
- б) барицитиниб;
- в) цертолизумаб;
- г) голимумаб.

Ответы:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
г	аб	аб	г	бвг	а	абв	вг	ав	г	аг	гд	абв	бг	а
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
аб	вг	а	аб	аб	аб	в	аб	а	в	аб	а	б	г	вг

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агейчик, О. Г.* Современные представления о дефиците витамина D, средствах его профилактики и лечения / О. Г. Агейчик, Н. А. Бизунок, В. Г. Крючок // Лечебное дело. 2017. № 2 (54). С. 14–24.
2. *Крючок, В. Г.* Современные представления о биологической активности и режимах дозирования витамина D / В. Г. Крючок, Н. А. Бизунок, О. Г. Агейчик // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 березня 2020 року) : у 2 т. Харків : НФаУ, 2020. Т. 1. 540 с. С. 256–269.
3. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая волна, 2017. 1216 с.
4. *Справочник Видаль.* Лекарственные препараты в России. Москва : АстраФарм-Сервис, 2020.
5. *Энциклопедия лекарств.* Регистр лекарственных средств России. Ежегодный сборник. Москва, 2020.
6. *Katzung, B. G.* Basic and Clinical Pharmacology / B. G. Katzung, A. J. Trevor. 14th ed. New York : McGraw-Hill Education, 2017. 1264 p.
7. *Brunton, L. L.* Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. L. Brunton. 12th ed. New York : McGraw-Hill Companies, 2017. 1440 p.
8. *Раднаев, Г. Г.* Клиническая фармакология базисных противовоспалительных препаратов при аутоиммунных заболеваниях : учеб. пособие / Г. Г. Раднаев ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии. Иркутск : ИГМУ, 2017. 64 с.
9. *Базисные* противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога [Электронный ресурс] / С. С. Сологова [и др.] // РМЖ «Медицинское обозрение». 2017. № 14. Режим доступа : <https://www.rmj.ru>. Дата доступа : 30.03.2021.
10. *Огородник, А. П.* Спецагенты по борьбе с аутоиммунным воспалением: место моноклональных антител в современной ревматологии [Электронный ресурс] / А. П. Огородник // Научно-популярный конкурс «Био/мол/текст»-2017. Режим доступа : <https://biomolecula.ru/articles/spetsagenty-po-borbe-s-autoimmunnym-vospaleniem-mesto-monoklonalnykh-antitel-v-sovremennoi-revmatologii#source-7>. Дата доступа : 30.03.2021.
11. *Capal, J.* Profile of everolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex: an evidence-based review of its place in therapy [Электронный ресурс] / J. Capal, D. N. Franz // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2016. Режим доступа : <https://doi.org/10.2147/NDT.S91248>. Дата доступа : 30.03.2021.
12. *Safety* of everolimus in patients younger than 3 years of age: results from EXIST-1, a randomized, controlled clinical trial [Электронный ресурс] / S. Jozwiak [at al.] // J. Pediatr. Epub. 2016. Режим доступа : 10.1016/j.jpeds.2016.01.027. Дата доступа : 30.03.2021.
13. *High Risk* for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine / Lucy A. McNamara [et al.] // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2017. N 7, Vol. 66.
14. *Josiah, Ryman.* Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies [Электронный ресурс] / Ryman Josiah, Bernd Meibohm // Pharmacometrics and Systems Pharmacology. 2017. Режим доступа : 10.1002/psp4.12224. Дата доступа : 30.03.2021.

15. *Талибов, О. Б.* Основы фармакокинетики моноклональных антител [Электронный ресурс] / О. Б. Талибов // Терапия. 2020. Режим доступа : <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.114-122>. Дата доступа : 30.03.2021.
16. *Муравьев, Ю. В.* Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях / Ю. В. Муравьев, Л. А. Муравьева // Научно-практическая ревматология. 2016. № 3. С. 361–366.
17. *Bejan-Angoulvant, Theodora T.* Mechanism of action and adverse effects of monoclonal antibodies [Электронный ресурс] / Theodora T. Bejan-Angoulvant, J. Alexandre // Med Sci. 2019. N 35. P. 1114–1120. Режим доступа : <https://doi.org/10.1051/medsci/2019208>. Дата доступа : 30.03.2021.
18. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy* / editor in chief D. E. Golan ; associate editors Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong. 4th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health, 2017. 1042 p.
19. *Кудряшов, Н. В.* Иммуотропные, противоаллергические и противовоспалительные средства [Электронный ресурс] / Н. В. Кудряшов. Режим доступа : <https://en.ppt-online.org/396952>. Дата доступа : 12.04.2021.
20. *Грицук, А. И.* Биохимия онкогенеза [Электронный ресурс] / А. И. Грицук. Режим доступа : <https://studfile.net/preview/5245387/page:2>. Дата доступа : 12.04.2021.
21. *Черний, В. И.* Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики [Электронный ресурс] / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. 2007. № 3(3). Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/414>. Дата доступа : 12.04.2021.
22. *Воробьева, А. А.* Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии / А. А. Воробьева, А. С. Быков, М. Н. Бойченко. Москва : Медицина, 2003.
23. *Каратаев, Д. Е.* Стандарты биологической терапии ревматоидного артрита [Электронный ресурс] / Д. Е. Каратаев. Режим доступа : <http://www.myshared.ru/slide/313384>. Дата доступа : 12.04.2021.
24. *Щербакова, А. Е.* Ревматоидный артрит [Электронный ресурс] / А. Е. Щербакова. Режим доступа : <https://ocknt48.ru/narodnye-sredstva-dlya-potencii-revmatoidny-arthrit-novye-podhody-k-staroi-probleme-revmatoidny-arthrit>. Дата доступа : 12.04.2021.
25. *Насонов, Е. Л.* Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков // Вестник РАМН. 2015. № 70 (2). С. 169–182.
26. *Лучихина, Е. Л.* Современные стандарты лечения больных ранним артритом [Электронный ресурс] / Е. Л. Лучихина. Режим доступа : <https://www.slideserve.com/hunter/-1415327>. Дата доступа : 12.04.2021.
27. *Germanova, V. N.* Cyclosporine A in glaucoma surgery: perspectives and opportunities / V. N. Germanova, A. V. Volzhanin // Russian journal of glaucoma. 2017. Vol. 16, N 2. P. 92–100.
28. *Ненашева, Н. М.* Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы [Электронный ресурс] / Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. № 2 (29). Режим доступа : https://umedp.ru/articles/omalizumab_v_terapii_tyazheloy-bronkhialnoy_astmy.html. Дата доступа : 12.04.2021.
29. *Юрьев, К. Л.* От частного к общему, или эстафету принимает Имупрет [Электронный ресурс] / К. Л. Юрьев // Лікарю-практику. 2008. № 3 (65). Режим доступа : <https://www.umj.com.ua/article/1277/ot-chastnogo-k-obshhemu-ili-estafetu-prinimaet-imupret>. Дата доступа : 12.04.2021.

**ФОРМЫ ВЫПУСКА И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ
СРЕДСТВ РАЗНЫХ КЛАССОВ**

Международное непатентованное название	Формы выпуска	Средние терапевтические дозы, пути введения
Абатацепт	Флак. 250 мг	В/в трижды с интервалом в 2 нед., затем 1 раз/мес. Пациентам с массой тела < 60 кг вводится 500 мг, 60–100 кг — 750 мг, > 100 кг — 1 г
Адалимумаб	Амп. 40 мг/0,8 мл	По 40 мг п/к каждую 2-ю нед.
Азатиоприн	Табл. 50 мг. Амп. 100 мг/20 мл	2 мг/кг/день внутрь или в/в
Алемтузумаб	Концентрат для приготовления р-ра 10 мг/1 мл	В/в 12 мг/сут
Анакинра	Амп. 100 мг	По 100 мг п/к каждую неделю
Апремиласт	Табл., покр. пленочной оболочкой, 30 мг	Внутрь 30 мг 2 раза/сут утром и вечером
Базиликсимаб	Амп. 20 мг	20 мг в/в за 2 ч до пересадки органа, затем 20 мг в/в на 4-й день
Барицитиниб	Табл., покр. пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг	Внутрь 4 мг 1 раз/сут
Белимумаб	Лиофилизат для пригот. р-ра д/инф. 400 мг: фл. 1 шт	В/в 10 мг/кг 1 раз каждые 4 нед.
Бронхо-мунал	Капс. 7 мг	До еды по 7 мг/день в течение 10 дней/мес. на протяжении 3 мес.
Глатирамера ацетат	Р-р 20 мг/мл, шприц	П/к в дозе 20 мг 1 раз/сут ежедневно
Голимумаб	Амп. 50 мг/0,5 мл	П/к 50 мг 1 раз/мес.; в/в капельно 5 мг/кг, затем то же через 2 и 6 нед.
Гуселкумаб	Р-р 100 мг/мл	П/к 100 мг 1 раз/мес.
Даклизумаб	Амп. 5 мг/мл	В/в 1 мг/кг массы тела за 2 ч до пересадки органа, затем та же доза в 4 раза в течение 14 дней от пересадки органа
Интерферон гамма-1b	Флак. (порошок для инъекций 100 мкг) 3 млн МЕ	П/к 3 раза/нед. 50 мкг/м ² (1,5 млн МЕ/м ²)
Иксекизумаб	Р-р 80 мг/мл	П/к (режим дозирования и схему применения определяют индивидуально)
ИЛ-2	Флак. 22 млн МЕ	В/в болюсно до 600 000 МЕ/кг 3 раза/день в течение 5 дней каждую 2-ю нед.

Международное непатентованное название	Формы выпуска	Средние терапевтические дозы, пути введения
ИРС-19	Интраназальная суспензия	2 впрыскивания в каждую ноздрю 2 нед.
Канакинумаб	Р-р 150 мг/мл: фл. 1 шт.	П/к доза подбирается индивидуально (интервал между введениями 8–12 нед.)
Кладрибин	Р-р 1 мг/мл, флак. 5 мл или 10 мл	В/в 0,12 мг на 1 кг массы тела в сутки. Препарат вводят в течение 2 ч 5 дней, курс повторяют через 28 дней
Интерферон бета-1a	Р-р 22 мкг/0,5 мл в шприцах	П/к по 22–44 мкг 3 раза/нед.
Интерферон бета-1b	Р-р 8 млн МЕ/0,5 мл в шприцах	П/к по 0,25 мг через день
Левелимаб	Р-р 180 мг/мл	П/к 324 мг однократно
Левамизол	Табл. 50 и 150 мг	Внутрь 50 мг 3 раза/день в течение 3 дней каждые 14 дней
Ленограстим	Лиофилизат для пригот. р-ра, 1 флак. 33,6 млн МЕ (263 мкг)	П/к или в/в капельно (в течение 30 мин) по 150 мкг
Лефлуномид	Табл. 10; 20 и 100 мг	Внутрь 100 мг/день в течение 3 дней, затем 10–20 мг/день
Метотрексат	2,5 мг. Амп. 2,5 или 25 мг/мл	Внутрь 7,5 мг внутрь еженедельно за 1 прием или 3 приема с интервалом 12 ч по 2,5 мг
Микофенолата мофетил	Капс. 250 и 500 мг	Внутрь по 1000 мг 2 раза/день натощак
Молграмостим	Лиофилизат для пригот. р-ра, 150 мг в 1 флак.	П/к и в/в, дозу подбирают индивидуально
Пегинтерферон бета-1a	Р-р 125 мг/0,5 мл: шприцы 1 шт. или шприц-ручки 2 шт.	П/к 125 мкг 1 раз в 2 нед. (14 дней)
Натализумаб	Р-р 300 мг/15 мл	В/в капельно (за 1 ч) 300 мг 1 раз/мес.
Окрелизумаб	Концентрат для пригот. р-ра 30 мг/1 мл, флак. 10 мл	В/в 300 мг раз в 2 нед.
Омализумаб	Лиофилизат для пригот. р-ра 150 мг: флак. 1 шт. в компл. с растворителем	П/к 75–600 мг 1 раз в 2 или 4 нед.
Пегфилграстим	Р-р для п/к введения 10 мг/мл: шприц 0,6 мл 1 шт.	П/к в дозе 6 мг через 24 ч после проведения каждого цикла цитотоксической химиотерапии

Международное непатентованное название	Формы выпуска	Средние терапевтические дозы, пути введения
Плерикасфор	Р-р 20 мг/1 мл, флак.	П/к, дозу подбирают индивидуально
Рибомунил	Табл. (1 разовая доза)	До еды 1 разовая доза в день, курс 3 нед. Затем 4 дня подряд в начале месяца в течение 5 мес.
Рисанкизумаб	Р-р (1 шприц) 0,83 мл	П/к 0,83 мл
Сиролимус	Табл. 1 и 2 мг. Р-р внутрь: 1 мг/мл (60 мл)	> 13 лет: до макс. 40 мг/день
Такролимус	Капс. 1 и 5 мг. Амп. 5 мг/мл. Мазь 0,03 и 0,1 %	В/в 25–50 мкг/кг/день (взрослым); внутрь 150–200 мкг/кг/день; 50–100 мкг/кг/день (детям), внутрь 200–300 мкг/кг/день
Терифлуномид	Табл., покр. пленочной оболочкой, 14 мг	Внутрь по 14 мг/сут
Тималин	Флак. 10 мг	По 10–30 мг в/м за 1–3 введения в течение 5–20 дней
Тоцилизумаб	Флак. 20 мг/мл	4 мг/кг 1 раз/мес. (в/в капельно в течение 1 ч)
Цертолизумаб	Амп. 400 мг	П/к 400 мг, затем повторно через 2 и 4 нед., затем 200 мг 1 раз в 2 нед.
Циклоспорин	Капс. 25; 50; 100 мг. Р-р внутрь 100 мг/мл. Амп. 250 мг/5 мл	Внутрь детям и взрослым (при пересадке органов) за сутки до трансплантации и в течение 2 нед. после: в/в 15 мг/кг/день. Затем поддерживающая доза 5–10 мг/кг/день
Циклофосфамид	Драже 50 мг; амп. по 100 и 200 мг; флак. по 100; 200; 500 и 1000 мг	Внутрь по 60–150 мг/м ² в день в течение 4 дней. В/в по 500–1500 мг/м ² в день с интервалами 21 день
Филграстим	Амп. с порошком для инъекций 300 мкг/мл	В/в или п/к 5 мкг 1 раз/день в течение примерно 2 нед.
Эверолимус	Табл. 1; 2,5; 5; 10 мг	Внутрь по 0,5 мг 2 раза/день
Экулизумаб	Концентрат для пригот. р-ра д/инф. 10 мг/мл: флак. 30 мл 1 шт.	В/в капельно (в течение 25–45 мин), 600 мг препарата 1 раз/нед. в течение 4 нед.
Этанерцепт	Амп. 25 мг	П/к 25 мг дважды в нед.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	3
Иммуотропные лекарственные средства	5
Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры). Классификация	6
Цитотоксические иммуносупрессоры	7
Алкилирующие агенты (алкилаторы)	8
Антиметаболиты	10
Антицитокиновые средства — препараты антител	13
Ингибиторы фактора некроза опухолей альфа	20
Ингибиторы эффектов интерлейкинов	21
Модуляторы Т-клеточной костимуляции	23
Селективный ингибитор молекул адгезии	24
Моноклональные антитела к CD-52 лимфоцитов	24
Анти-В-клеточный агент, антагонист CD-20	24
Ингибиторы лимфоцитов, иммуноглобулинов, комплемента	25
Иммунофилин-связывающие лекарственные средства	25
Модуляторы S1P-рецепторов лимфоцитов	28
Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа	29
Ингибиторы активности B _L уS	29
Ингибиторы IgE	30
Ингибитор терминальной активности комплемента (C5)	30
Иммуностимуляторы. Классификация	31
Иммуностимуляторы экзогенной природы	33
Колонистимулирующие факторы	33
Интерфероны и индукторы интерферонов (интерфероногены)	35
Интерлейкины (цитокины)	37
Препараты иммуноглобулинов	38
Прочие иммуностимуляторы	39
Средства, обладающие иммуномодулирующей активностью	40
Микробные препараты	40
Растительные препараты	41
Иммунорегуляторные пептиды эндогенной природы	42
Синтетические иммуномодуляторы	43
Витамин D как иммуномодулятор	44
Самоконтроль усвоения темы	45
Список использованной литературы	50
Приложение	52

Учебное издание

Бизунок Наталья Анатольевна
Рашкевич Ольга Сергеевна
Волынец Борис Александрович
Крючок Владимир Григорьевич

ИММУНОТРОПНЫЕ (ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. А. Бизунок
Редактор О. В. Лавникович

Подписано в печать 26.10.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,25. Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 55 экз. Заказ 527.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.