

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Иммуномодуляторы

– это лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту)

Классификация иммуномодуляторов

1. микробные,
2. тимические,
3. костномозговые,
4. цитокины,
5. интерфероны и индукторы
6. нуклеиновые кислоты и
7. химически чистые.

Иммуномодуляторы микробного

происхождения

Первый препарат - вакцина БЦЖ,

1. первое поколение - **пирогенал и продигиозан** - полисахариды бактериального происхождения. - пирогенность - применяются редко.
2. второе поколение - лизаты (**Бронхо-мунал, ИРС-19, Имудон, Бронхо-Ваксом**) и рибосомы (**Рибомунил**) бактерий, возбудителей респираторных инфекций *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др. - двойное назначение специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее).
3. третье поколение - **Ликопид**, - состоит из природного дисахарида – глюкозаминилмурамила и присоединенному

главной мишенью для ИМ микробного происхождения являются фагоцитарные клетки.

- усиливаются функциональные свойства фагоцитов (фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных МО),**
- возрастает продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета.**
- увеличивается продукция антител,**
- активизируется образование антигенспецифических Т-хелперов и Т-**

ЛИКОПИД



- синтетический аналог мембранных фракций практически всех бактерий

ИРС19 –

- смесь лизатов 19 штаммов бактерий.
- Состав обновляется регулярно в течение 3-5 лет.
- Повышает уровень секреторного иммуноглобулина А, фагоцитоз, усиливает выработку лизоцима, интерферона. **разрешен у детей с 3-мес.**
- В острой стадии заболевания применяется - 5 раз в день до исчезновения симптомов. Затем можно перейти на обучающую дозу.
- **≡ бронхо-муналп** - системный

ИМУДОН

содержит 13 штаммов бактерий.

в состав этого препарата входит лактобактерия. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus sanguinis*, золотистый стафилококк, *Klebsiella pneumoniae*, коринебактерия дифтерии. *Candida albicans* (гепон).

- повышает уровень иммуноглобулина А, фагоцитоз и усиливает выработку лизоцима.
лечение по 6 таблеток в день и с целью профилактики.

На время выработки секреторных антител уходит от 10 до 20 дней. Поэтому от начала применения топического бактериального лизата максимальное нарастание фракции секреторных антител, комплемента, лизоцима наступает на 10 сутки. И будет продолжаться еще в течение 3-х месяцев.

Профилактика 2 раза в году. -в середине августа и затем 2 курс профилактики проводить в начале декабря

тимические препараты

1. Первое поколение - Родоначальник в России – **Тактивин** - комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. комплекс тимических пептидов - **Тималин, Тимактид** и др.,

экстракты тимуса – **Тимостимулин** и **Вилозен**.

Клиническая эффективность высока, но у них есть один недостаток: - неразделенная смесь биологически активных пептидов, достаточно трудно поддающихся стандартизации.

2. препараты II и III поколений – синтетические аналоги природных гормонов тимуса или их фрагментов, обладающих биологической активностью. На основе одного из фрагментов, активного центра тимопоэтина, был создан синтетический гексапептид - **Иммунофан**.

Иммунофан

- создан в ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ .
синтетическое производное тимопоэтина
- (аргинил — α -аспартил — лизил — валил — тирозил — аргинин), обладающее тимической активностью.
- стимулирует выработку ИЛ-2, регулирует синтез ФНО, способствует восстановлению продукции тимулина.
- иммуномодулирующее действие (прямое и опосредованное) практически на все иммунокомпетентные клетки

главной мишенью для ИМ тимического происхождения являются Т-лимфоциты.

При исходно пониженных показателях - повышают количество Т-клеток и их функциональную активность.

Фармакологическое действие синтетического тимусного дипептида **Тимогена** - повышение уровня циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопоэтина, что ведет к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты. повышает уровень иммуноглобулинов в сыворотке и в полости носа

препараты костно-мозгового происхождения

- Родоначальник - МИЕЛОПИД - комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов – миелопептидов (МП).
- Различные МП влияют на разные звенья иммунной системы:
 - i. одни повышают функциональную активность Т-хелперов;
 - ii. другие подавляют пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижают способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции;
 - iii. третьи стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов.

Например, препарат “Серамил”, обладающий

субсидиарными на действии препарат

Фармакологическое действие Миелопида

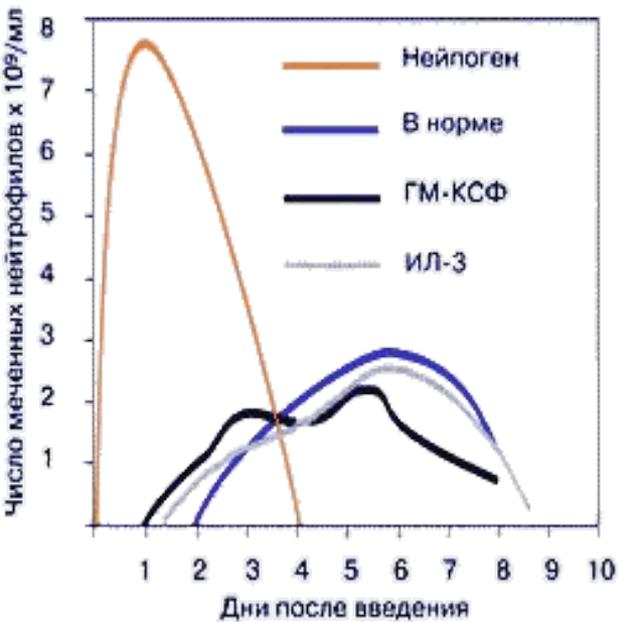
- В организме мишенью этого препарата считаются В-лимфоциты.
- При нарушении иммуно- или гемопоэза введение Миелопида ведет к усилению общей митотической активности клеток костного мозга и направлению их дифференцировки в сторону зрелых В-лимфоцитов
- повышает синтез антител и функциональную активность макрофагов

ЦИТОКИНЫ

- **эндогенные**
иммунорегуляторные молекулы -
основа для создания
1. **Естественных - ЛЕЙКИНФЕРОН и СУПЕРЛИМФ**
 2. **рекомбинантных**
иммуномодулирующих
препаратов– БЕТА-ЛЕЙКИН,
РОНКОЛЕЙКИН и ЛЕЙКОМАКС
(молграмостим).

- Для цитокиновых препаратов естественного происхождения, содержащих достаточно большой набор цитокинов воспаления и первой фазы иммунного ответа, характерно многогранное воздействие на организм человека. Эти препараты действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и иммунном ответе

НЕЙПОГЕН (филиграстим Г-КФС) рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор



5 показания к применению:

- острый миелобластный лейкоз
- нейтропения индуцированная химиотерапией
- трансплантация костного мозга
- мобилизация клеток предшественниц гемопоэза из периферической крови
- тяжелая хроническая нейтропения

НЕЙПОГЕН

- **вызывает быстрое, дозозависимое увеличение числа нейтрофилов в циркулирующей крови за счет:**
 1. укорочения времени созревания нейтрофилов
 2. увеличения числа делений клеток-предшественниц гранулопоэза
 3. ускорения выхода нейтрофилов в периферическую кровь
- **усиливает функции зрелых нейтрофилов:**
 - a) хемотаксис и фагоцитоз
 - b) проникновение в ткани

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОР Ы

- 1. низкомолекулярные и**
- 2. высокомолекулярные.**

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

низкомолекулярные - ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих иммуотропной активностью.

Родоначальник - **леваamisол (Декарис)** – *фенилимидазозол*, противоглистное средство - иммуностимулирующие свойства.

Галавит – производное фталгидразида. - наличие не только иммуномодулирующих, но и выраженных противовоспалительных свойств.

три синтетических олигопептида:

Гепон, Глутоксим и Аллоферон



ГАЛАВИТ

действует на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета:

- повышает уровень **иммуноглобулинов класса G**
- Регулирует пролиферативную активность НК-клеток;
- Стимулирует синтез альфа- и гамма-интерферона;
- Регулирует пролиферативную функцию Т-лимфоцитов;
- Повышает неспецифическую защиту организма.
- Регулирует синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) и лимфоцитами (ИЛ-2);
- Стимулирует бактерицидную активность нейтрофилов крови, усиливает фагоцитоз;
- Регулирует репарацию тканей, уменьшает образование рубцов при заживлении;

Средство местного действия - **Гепон**.

- повышает функциональную активность фибробластов и эпителиоцитов, - устойчивость к инфицированию и повышает способность эпителиальных покровов к регенерации.
- легко всасывается через эпителий, эффективно воздействуя на местную защиту против бактерий, вирусов и грибов.
- тормозит репликацию вируса в инфицированных клетках.
- эффективен и при острых воспалительных процессах - предотвращает переход в хроническое.
- примочки или инстиляции 0,04% раствором Гепона. Сразу после курса терапии исчезают признаки воспаления, споры и мицелий гриба со слизистой почти у всех наблюдаемых пациентов с сохранением эффекта и через месяц после

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ, ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

- направленный химический синтез - **“ПОЛИОКСИДОНИЙ”**. -N-оксидированное производное полиэгиленпиперазина с ММ около 100 kD.

Спектр действия на организм:

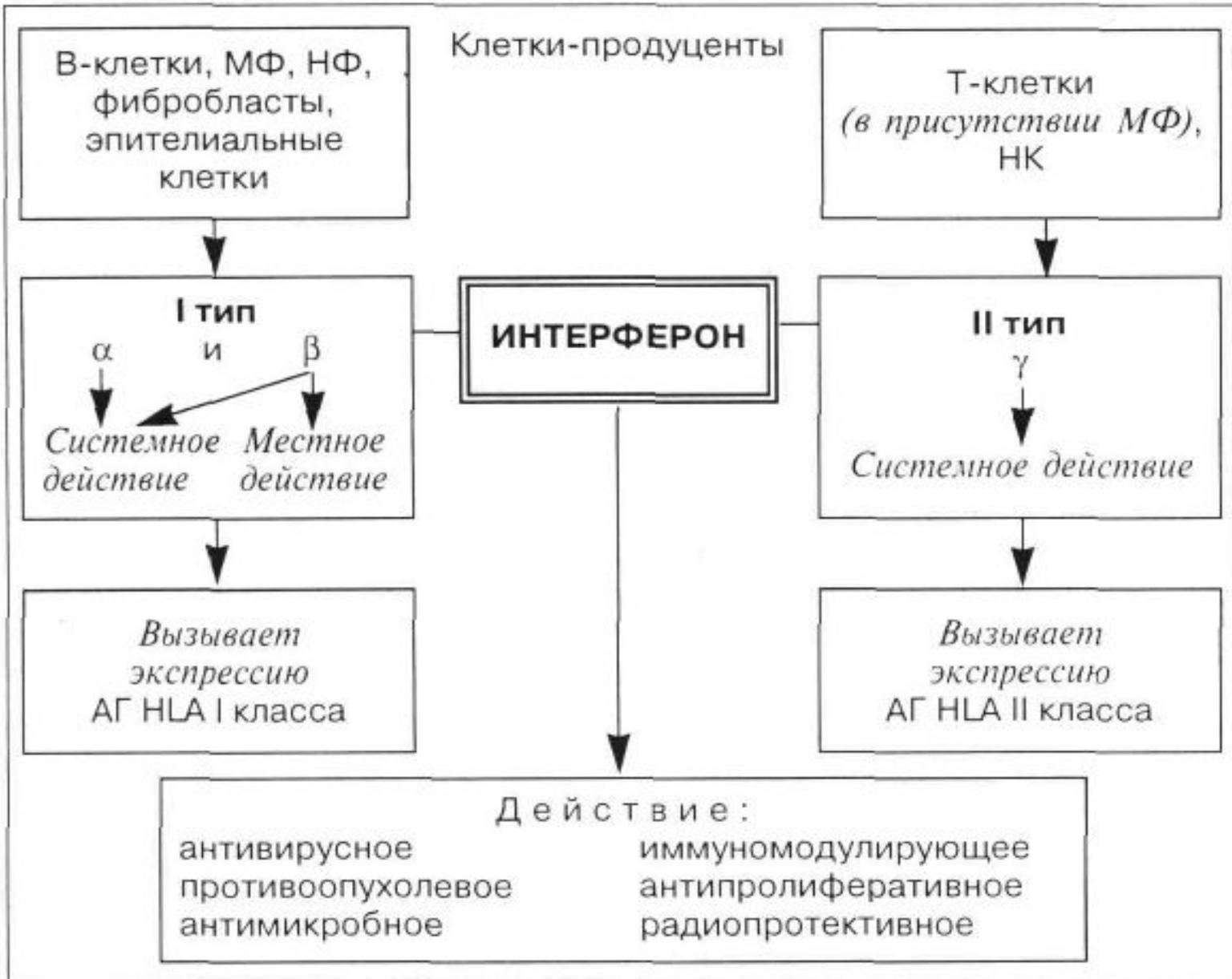
- иммуномодулирующее,
- детоксицирующее,
- антиоксидантное и
- мембрано-протекторное

действие Полиоксидония:

- повышение способности нейтрофилов захватывать и убивать поглощенный *Staphylococcus aureus* (как здоровых доноров, так и больных хронической гранулематозной болезнью);
- эффект на продукцию провоспалительных цитокинов МНФК - понижением повышенных и повышением пониженных уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО;
- усиление цитотоксической активности НК-клеток, особенно при ее исходно пониженном уровне;
- активация резидентных макрофагов РЭС, - быстрой элиминации из организма чужеродных частиц;
- повышение естественной резистентности организма к бактериальным и вирусным инфекциям;
- усиление антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения

интерфероны и индукторы интерферонов.

- главное фармакологическое свойство - противовирусный эффект
- однако интерфероны как составная часть общей цитокиновой сети организма являются иммунорегуляторными молекулами, оказывающими действие на все клетки иммунной системы



Разновидность типов и характер действия ИФН в зависимости от клеток-продуцентов.

Интерферон-а

Интерферон-γ

Стимуляция

- выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-а и др.)
- экспрессии АГ НЛA I класса
- функций МФ

- дифференцировки В-лимфоцитов
- экспрессии АГ НЛA II класса
- всех функций МФ и НФ
 - продукции преимущественно Т-хелперов I типа

- при хронической вирусной инфекции наблюдается глубокое угнетение синтеза ИФН- α и γ ,
- у больных с аутоиммунными заболеваниями нередко подавлена продукция ИФН- α , а
- у онкологических больных —

показания

- ИФН- α - в лечении хронических лейкозов, миеломной болезни, меланомы, рака почки и мочевого пузыря и некоторых других онкологических заболеваний.

При хроническом миелолейкозе и волосатоклеточном лейкозе — первая линия терапии.

- ИФН- α - базисная терапия больных вирусными гепатитами В, С и D

<i>Препараты</i>	<i>Тип ИФН</i>	<i>Фирма</i>	<i>Страна</i>
Роферон-А	а-2а	«Roche»	Швейцария
Интрон А	а-2Б	«Schering-Plough»	США
Реальдирон	а-2Б	«Biofa»	Литва
Альфаферон	а	«Alpha Wassermann»	Италия
Вэллферон	ап-1	«GlaxoWellcome»	Великобритания
Бетаферон	β-tb	«Schering»	Германия
Виферон	а-2	ЗАО «БКИ»	Россия
Реаферон	а-2	НПО «Вектор»	Россия

ПЭ

- лихорадка, головные боли, головокружение, миалгии, артралгии, вегетативные расстройства (изменение АД, ЧСС и др.), депрессия, нарушение аппетита, реже — диспепсические явления. Эти симптомы преходящие и часть из них могут быть сняты назначением НПВС.
- угнетение кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения), кожные реакции (зуд, сыпь разнообразного характера), алопеция. При длительном применении ИФН, особенно в высоких дозах, возможны нарушения иммунного статуса, -фурункулезом, другими гнойничковыми и вирусными поражениями кожи. Реже возникают такие осложнения, как аутоиммунный тиреоидит, острая почечная

Низкомолекулярные индукторы интерферона

Препараты	Клетки- продуценты	Тип ИФН	Время максимального ответа	Путь введения
Кагоцел (госсипол)	НФ, МФ, меньше В- клетки	Поздний α/β	24—48 ч (циркуляция 1 нед)	Внутрь, 1 раз в неделю
Камедон (неовир, циклоферон)	НФ, МФ, меньше В- клетки	Ранний α	2ч (циркуляция 24ч)	Подкожно, внутримышечно через 48 ч
Амиксин (класс флуоренов)	Т-клетки без вспомогательн ых клеток	Поздний α/β	10—18ч (циркуляция 48ч)	Внутрь, ректально; через 3 дня

Высокомолекулярные индукторы интерферона

Ларифан (2-спиральная РНК)	Т-клетки, НФ, МФ	Ранний α/β	4— 6ч (циркуляция до 24 ч)	Наружно — мазь, ежедневно; п\к, в\м через 3—4 дня; интраназально — аэрозоль, ежедневно
Ридостин (2-спиральная РНК)	Т-, В-клетки, НФ, МФ, фибробласты	Ранний α/β	4— 8ч	В\м через 4— 5 дней; интраназально — аэрозоль

стимулируют образование
эндогенного интерферона

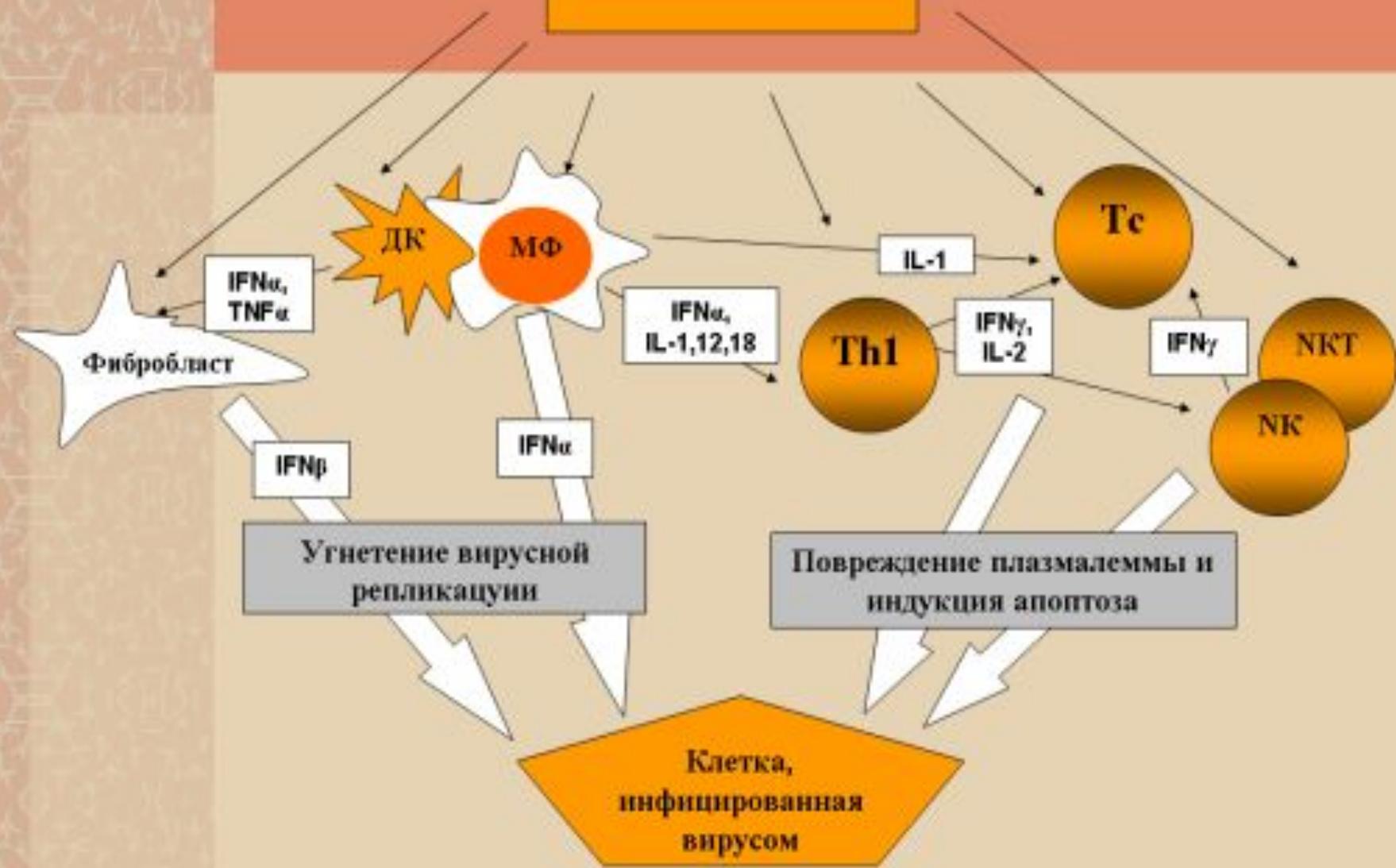
продигиозан,

полудан,

арбидол,

глимурид

ГЛИМУРИД





Циклоферон

эффект сохраняется в течение 3-х суток,

индуцирует высокие титры гамма-ИФН в органах и тканях (слизистая тонкого отдела кишечника, селезенка, печень, легкие),

активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов, преодолевает ГЭБ.

активирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров.

эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ, вируса папилломы и др.

Обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сутки), снижая инфекционность вирусного потомства, - образование дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую

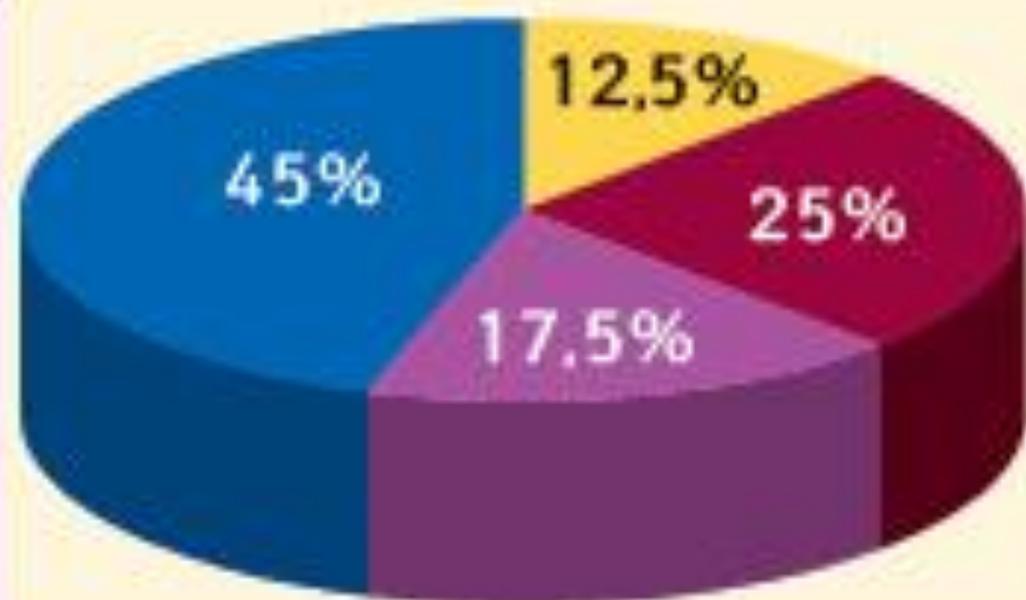
Интерферонсодержащие препараты, но не интерфероногены, как системные средства, оказывают лечебный, и в том числе иммуномодулирующий эффект при вирусной, например, герпетической этиологии воспалительных процессов урогенитальной сферы.

В применении индукторов ИФН

существует два «камня

pretкновения»:

- 1. Фаза гипореактивности (после повторного введения препарата); - длительная и глубокая гипореактивности клеток-продуцентов ИФН (для уменьшения продолжительности фазы гипореактивности - тимические гормоны)
 - 2. «Неотвечаемость» на тот или иной индуктор (при первом введении). — также нередкая ситуация при лечении больных с ИФН-дефицитным синдромом.
- (чередование приема двух разных индукторов ИФН или индуктора и экзогенного ИФН).



- Дефицит Т-звена иммунитета
- Дефицит Т-звена и IgA, IgG
- Дефицит Т-звена и фагоцитоза
- Дефицит Т-звена, фагоцитоза, IgA, IgG

Спектр различных вариантов иммунных нарушений при рецидивирующих инфекционных заболеваниях дыхательных путей у детей с дефектом клеточного звена $n=845$ (Казмирчук В.Е., 2004)

химически чистые ИМ низкомолекулярные

Натуральные киллеры



ИМУНОРИКС



Макрофаги



ИЛ-1



T-супрессор

ИЛ-2
γ-ИФН



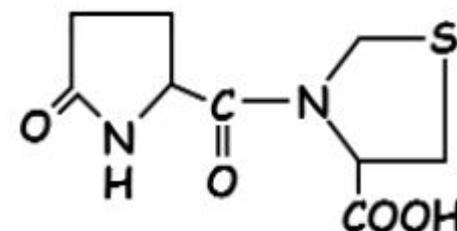
T-хелпер

ПРОДУКЦИЯ АНТИТЕЛ



В-лимфоциты

Мультинаправленное действие препарата ИМУНОРИКС



3-L-пироглютамат-L-тиазолидин-4-карбоксильная кислота

Имунокорригирующее действие препарата Имунорикс

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ

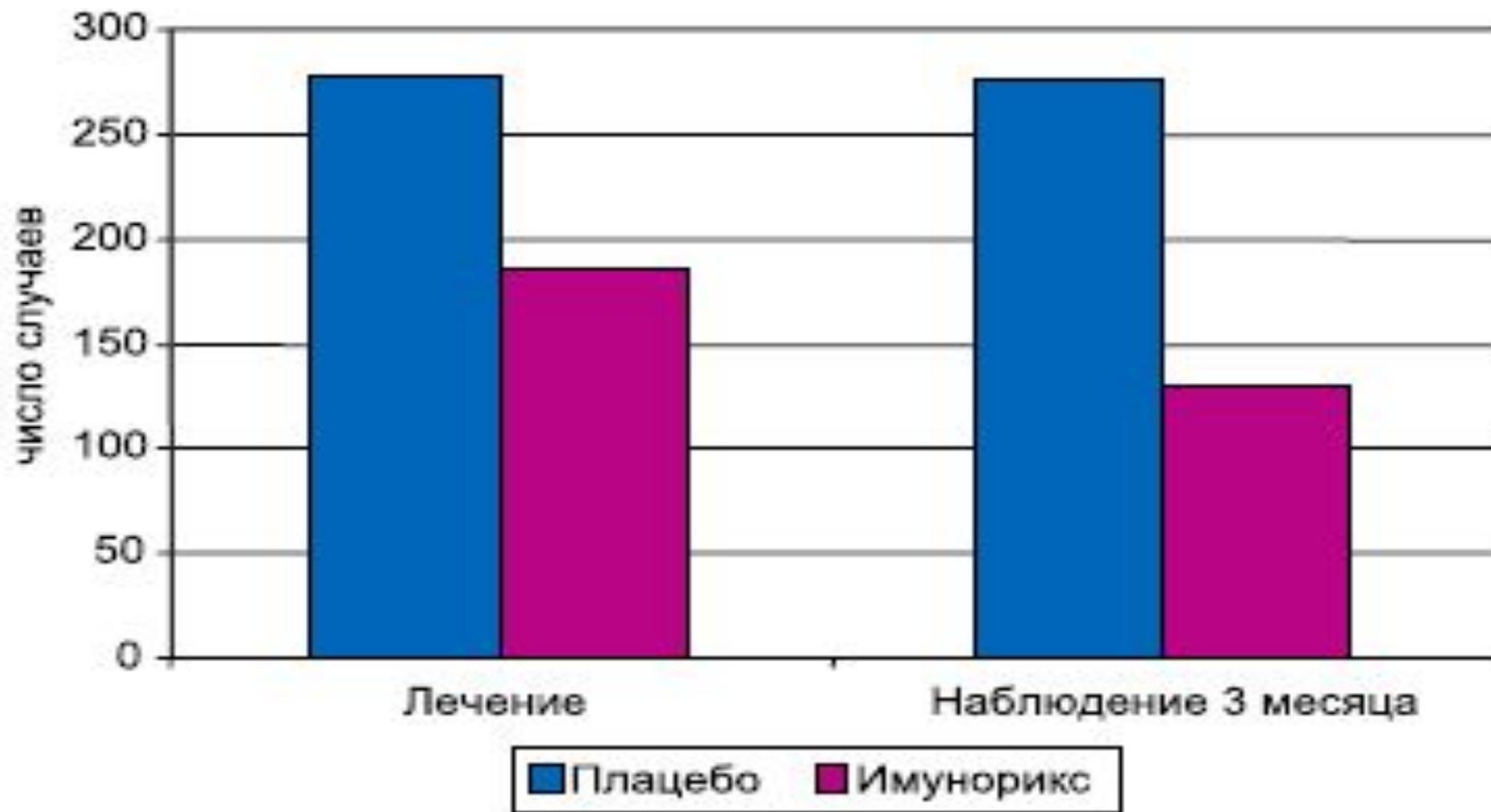
- Активация хемотаксиса и полиморфно-ядерного фагоцитоза
- Активация естественных клеток киллеров
- Стимуляция выработки гамма-интерферона

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ

- Стимуляция выработки Т- и В –лимфоцитов
- Нормализация соотношения Th/Ts
- Стимуляция продукции лимфокинов (IL-2) и экспрессия специфических рецепторов лимфоцитами
- Стимуляция образования антител (IgA)

Имунокорригирующее действие препарата ИМУНОРИКС

применение пидотимода позволило значительно снизить заболеваемость детей - фаринго-тонзиллярные инфекции : в течение 2 месяцев лечения (186 случаев против 278 в группе плацебо, $p < 0,01$) и в контрольный период наблюдения (129 случаев против 276 в группе плацебо, $p < 0,01$)



Клиническое применение
иммуномодуляторов

вторичные иммунодефициты
(частые рецидивирующие, трудно поддающимися лечению и-в заболеваниями всех локализаций и любой этиологии).

Основа хронического и-в процесса - изменения в иммунной системе, которые являются одной из причин персистенции этого процесса.

некоторые общие принципы применения ИМ у больных с вторичной иммунологической недостаточностью

- ИМ назначают в комплексной терапии **одновременно** с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами.
- Целесообразно **как можно раньше**, с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства, назначать ИМ.
- ИМ, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным на основании клинической картины.

- При проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания, иммуномодуляторы можно применять в виде **монотерапии**.
- Понижение какого-либо параметра иммунитета, выявленное при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, **не обязательно** является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии.

Иммуносупрессоры

сильной иммунодепрессивной активностью отличаются цитостатические вещества - противоопухолевые средства (**циклофосфан, хлорбутин, тиофосфамид, проспидин**); к ним же относятся антиметаболиты (**6-меркаптопурин, 5-фторурацил**) и некоторые антибиотики (**актиномицин**). Препараты этих групп применяются в настоящее время как иммунодепрессанты.

Специальным иммунодепрессивным препаратом является **азатиоприм**, который по строению и действию близок к цитостатическому препарату 6-

Иммунодепрессивные препараты эффективны для преодоления тканевой несовместимости и лечения аутоиммунных заболеваний.

Однако существующие в настоящее время препараты не обладают достаточной избирательностью действия, их применение сопровождается выраженными ПЭ:

1. Угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения)
2. активация вторичной инфекции, развитие септицемии, а при длительном применении - развитие злокачественных новообразований.
3. Возможно подавление продукции интерферона.

Иммунодепрессанты должны применяться по строгим показаниям.