

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России

Кафедра микробиологии, вирусологии
с курсом иммунологии

Р.В. Майоров, Е.В. Нусинов

Иммунотропная терапия.

Методические рекомендации
для студентов лечебного, педиатрического и
стоматологического факультетов

Тверь
2012

Под редакцией В.М. Червенца – д-ра мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии.

Рецензенты:

В.К. Макаров – доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней БГОУ ВПО Тверской ГМА Минздравсоцразвития России;

А.Ф. Виноградова – доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой Педиатрии лечебного и стоматологического факультетов БГОУ ВПО Тверской ГМА Минздравсоцразвития России.

Методическое пособие одобрено на заседании ЦКМС ТГМА от _____, протокол № _____

Майоров, Р.В., Нусинов, Е.В.

Методические рекомендации для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. / Е.В. Нусинов; под ред. В.М. Червенца. – Тверь: редакция «Алквист», 2012 – 22 с.

В рекомендациях с современных позиций изложены основные принципы иммунокорригирующей терапии, дана классификация иммунотропных средств, приведены примеры схем назначения иммунотропных препаратов. Методические рекомендации предназначены для студентов лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов, проходящих цикл клинической иммунологии с аллергологией, а также всех кто интересуется вопросами иммунологии.

Авторы:

Роман Владимирович Майоров – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог.

Нусинов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, доцент, заведующий курсом иммунологии кафедры микробиологии, вирусологии, врач аллерголог-иммунолог.

УДК 615-37 ББК 52.54

Майоров Р.В., Нусинов Е.В., 2012
Оформление, оригинал-макет
редакция «Алквист», 2012

Цель: Изучение основных групп иммуотропных лекарственных средств и методов иммунокорригирующего воздействия на систему иммунитета человека.

Учебные элементы темы

1. Определение терминов иммунотерапия, иммунопрофилактика, иммуностимулятор, иммуномодулятор, иммунодепрессант.
2. Основные принципы иммунокорригирующей терапии.
3. Классификация иммунокорригирующих препаратов.
4. Иммунокорригирующие препараты разных групп (показания и противопоказания к применению, основные побочные действия).

После усвоения материала студент должен знать:

1. Определение терминов иммунотерапия, иммуностимулятор, иммуномодулятор, иммунодепрессант.
2. Основные варианты иммунокорригирующего воздействия на организм человека.
3. Основные механизмы воздействия иммунокорригирующих препаратов на организм человека.
4. Основные принципы иммунотерапии.
5. Различия между иммуномодуляторами, иммуностимуляторами и иммунодепрессантами.
6. Классификацию основных иммуотропных препаратов.
7. Свойства и показания к применению различных классов иммунокорригирующих средств.
8. Основные принципы применения иммунокорригирующих препаратов.
9. Возможности иммунокоррекции при различных типах иммунологической патологии: иммунодефицитах, аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Студент должен уметь:

1. Разбираться в основных группах иммунокорригирующих препаратов.
2. Назначать иммунокорригирующие средства, с учетом патогенеза, фазы и стадии заболевания, и механизм действия иммунокорригирующего лекарственного средства.

3. Уметь обосновать назначение иммунокорригирующего лекарственного препарата.

Контрольные вопросы знаний студентов:

1. Что такое иммунотерапия?
2. Какие основные показания к иммунотерапии вы знаете?
3. Какие виды иммунокорригирующего воздействия вы знаете?
4. Что такое иммуностимулятор?
5. Какие принципы иммунотерапии вы знаете?
6. На какие группы можно разделить иммуотропные лекарственные средства?
7. Назовите основные классы иммуотропных препаратов, показания к применению, побочные действия и противопоказания.

Список сокращений

CD4 - Т-лимфоциты хелперы
CD8 - Т-лимфоциты киллеры
Ig - иммуноглобулин
NK - клетки - натуральные киллеры
ВВИГ - препараты внутривенных иммуноглобулинов
Г-КСФ - человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИЛ - интерлейкин
ИФН - интерфероны
КИП - комплексный иммуноглобулиновый препарат
КСФ - колониестимулирующий фактор
ФНО - фактор некроза опухоли

Основные термины

Иммунотерапия – способ лечения и/или предупреждения развития заболевания человека при помощи лекарственных и немедикаментозных средств направленных на усиление, подавление и замещение функций системы иммунитета.

Имуностимуляторы – лекарственные препараты, преимущественно усиливающие иммунный ответ, доводя пониженные показатели до

нормы, активирующие иммунные реакции или отдельные их звенья, как поврежденные, так и неповрежденные.

Иммунодепрессанты – это лекарственные препараты, подавляющие иммунный ответ.

В соответствии с рекомендациями WHO/IUIS/IAACI (Всемирной организации здравоохранения, международных иммунологических обществ) выделены **формы лечения и профилактики в клинической иммунологии:**

- Иммуностимуляция.
- Иммуносупрессия.
- Заместительная терапия.
- АСИТ.
- Вакцинация, иммунизация.

Современная иммунотерапия имеет несколько способов воздействия:

- I. Применение иммуномодуляторов.
- II. Заместительная терапия - введение в организм факторов иммунитета в случае генетически или фенотипически обусловленной их недостаточности (введение иммуноглобулинов, цитокинов и т.д.).
- III. Введение высокоспецифичных препаратов экзогенных лечебных антител.
- IV. Антибактериальная и противовирусная терапия.
- V. Иммунизация заданным антигеном:
 - вакцинация;
 - аллергенспецифическая иммунотерапия.
- VI. Системная адаптация - комплекс мероприятий направленный на адаптацию организма к условиям среды обитания (лечебная физическая культура, закаливание, диета, витаминотерапия и т.п.).
- VII. Эфферентные методы воздействия: гемосорбция, плазма -, цитоферез и др.
- VIII. Физические методы: лазерное, ультрафиолетовое и инфракрасное облучение лимфоидных органов и крови.
- IX. Иммунная и генная инженерия: трансплантация органов, тканей и клеток иммунной системы, костного мозга, стволовых, дендритных и эмбриональных клеток, генотерапия.

X. Иммунодепрессивная терапия.

Основные механизмы действия иммулотропных средств:

1. Стимулирование дифференцировки иммунокомпетентных клеток за счет влияния на систему гемопоза.
2. Взаимодействие иммулотропных средств с рецепторами иммунокомпетентных клеток.
3. Стимулирование или угнетение синтеза цитокинов.
4. Формирование специфического активного и пассивного иммунитета.
5. Заместительная терапия.
6. Сочетанное иммунокоригирующее действие и прямое воздействие на антиген (противовирусное действие).

Показания к иммунотерапии:

1. Первичные и приобретенные иммунодефициты.
2. Аллергические заболевания.
3. Аутоиммунные заболевания.
4. Онкологические заболевания.
5. Инфекционные заболевания.
6. Состояния после аллотрансплантации.
7. Заболевания, сопровождающиеся нарушением регенерации.
8. Другие.

Основные принципы иммунотерапии:

1. Иммунотерапия назначается на основании выявленных нарушений в звеньях системы иммунитета (данные иммунологического и аллергологического анамнеза, клинико-лабораторных результатов обследования с учетом сопутствующих соматических заболеваний).
2. Выбор вида иммунотерапии осуществляется с учетом характера микрофлоры (бактериальной, вирусной, грибковой) и особенностей нозологических форм пациента, его возраста, стадии процесса. Так, например, подбор иммунокоррекции зависит от того какая стадия у пациента острая, подострая, хроническое течение и т.д.
3. В тех случаях, когда обнаружены лишь изменения отдельных лабораторных показателей, но нет клинических признаков иммунной недостаточности, от введения иммуномодуляторов следует воздержаться.

4. Иммуноterapia обычно дополняет базисное лечение. Относительно редко иммунокорректирующий препарат назначается в качестве монотерапии, как при первичном иммунодефиците. Например, назначение пациенту с хроническим инфекционным заболеванием применение адекватной иммунокоррекции совместно с этиотропными противoinфекционными препаратами приводит к значительно лучшему эффекту, чем назначение тех же лекарственных средств по отдельности.
5. Учет, регистрация и анализ возможного и выявленного побочного действия иммунотерапии.
6. Оценка отдаленных результатов лечения.

В настоящее время не существует единой общепризнанной классификации иммунотропных лекарственных средств. Поэтому в данном методическом пособии приводится лишь один из многочисленных вариантов и преимущественно будут рассмотрены способы фармакологической иммунокоррекции и вакцинация. Прочие методы воздействия на иммунную систему человека подробно освещаются на элективных занятиях кафедры и других циклах обучения медицинского ВУЗа.

Фармакологическая иммунокоррекция.

Классификация иммунокорректирующих средств:

I. Иммуномодуляторы

1. Препараты эндогенного происхождения.

- Иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы (тимуса, костного мозга).
- Цитокины (интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, монокины).
- Иммуноглобулины (специфические и неспецифические).

2. Препараты экзогенного происхождения.

- Препараты микробного происхождения на основе вирусов, бактерий, грибов
- Синтетические (аналоги эндогенных иммуномодуляторов, иммуномодуляторы направленного синтеза, известные препараты со свойствами иммуномодуляторов): ликолипид, иммунофан, полиоксидоний, нуклеинат натрия и др.

- Другие: интерферогены, адаптогены, поливитаминные препараты, препараты содержащие цинк, селен и др. и другие микроэлементы.

II. Иммуносупрессоры

- Антиметаболиты
- Алкилирующие соединения
- Антибиотики
- Глюкокортикоиды
- Циклоспорины
- Антитела и их конструкторы

N.B. Любой иммунотропный препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), будет в той или иной степени воздействовать на другие компоненты иммунной системы.

Учитывая это положение, тем не менее, можно выделить ведущие направления фармакологического действия основных иммуномодулирующих препаратов, относящихся по представленной классификации к различным группам.

Иммуномодулирующие лекарственные средства

Опыт применения иммунотропных средств в медицине насчитывает несколько десятков лет и на сегодняшний день окончательные взгляды на общепризнанные международные рекомендации по применению большей их части не сформулированы. В связи с этим необходимо руководствоваться основными принципами применения иммунотерапии.

1. Иммуномодуляторы тимического происхождения.

Данные препараты делятся по происхождению на 2 группы:

1. Препараты естественного происхождения (Т-активин, тималин, тимостимулин).
2. Синтетического происхождения (тимоген, иммунофан).

Применяются в основном при тяжелом, рецидивирующем, торпидном к лечению течении инфекционных (чаще вирусных, таких как герпесвирусные, папилловирусные инфекции) и онкологических заболеваний. Их главной мишенью в организме являются Т-лимфоциты и клеточный иммунный ответ. При исходно пониженных показателях Т-клеточного звена иммунитета препараты этого ряда повышают количе-

ство Т-клеток и их функциональную активность. При этом происходит нормализация иммунорегуляторного индекса (соотношения CD4/CD8), повышение способности Т-клеток давать пролиферативный ответ на Т-митогены и повышение продукции соответствующих цитокинов. Одновременно повышается функциональная активность факторов врожденного иммунитета: нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и NK-клеток.

2. Иммуномодуляторы костномозгового происхождения.

Основной мишенью воздействия являются В-лимфоциты. Данные препараты при иммунодефицитах восстанавливают показатели Т- и В-иммунитета стимулируя синтез антител, дифференцировку клеток костного мозга в зрелые В-лимфоциты. В основе их действия лежат биологические эффекты миелопептидов (МП) костного мозга. Так МП-1 восстанавливает баланс активности Т-хелперов и Т-супрессоров, МП-2 обладает противоопухолевым действием, МП-3 стимулирует активность фагоцитарного звена, МП-4 стимулирует процесс дифференцировки гемопоэтических клеток. Представителями данной группы лекарственных препаратов являются миелопид и серамил.

3. Цитокины

- **Интерфероны (ИФН).** Это биологически активные белки, обладающие преимущественно противовирусным, иммуностимулирующим и антипролиферативным действием (табл. 1), хотя окончательно спектр их биологической активности не определен. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяют на ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ.

В России препараты ИФН применяются в первую очередь при вирусных инфекциях от острых и хронических вирусных гепатитов, герпетических поражений до ОРВИ. Активно используется терапия интерферонами в комплексном лечении онкологических заболеваний.

Таблица 1 Биологические свойства интерферонов

Вид интерферона	Механизм действия	Препараты
ИФН-α	Усиливает фагоцитарную активность макрофагов, цитотоксичность CD16+ и CD8+, экспрессию антигенов клеточной мембраны. Подавляет репродукцию вируса в клетке, бак-	Роферон-А, реалди-рон, реаферон-ЕС, интераль, альтевир, ви-ферон и др. Препараты пролонги-

	терий, хламидий, простейших, риккетсий. Снижает антителообразование, дифференцировку и пролиферацию клеток, синтез ДНК и белков, ГЗТ и ангиогенез, что дополнительно обуславливает противоаллергические и противоопухолевые свойства.	рованного действия: пегасис, пегинтрон.
ИФН-β	Аналогично действию ИФН-α, но слабее выражен иммуномодулирующий эффект. Используются в терапии рассеянного склероза.	Авонекс, бетаферон, ребифом.
ИФН-γ	Цитокин, обладающий выраженным иммунорегуляторным и антипролиферативным действием на всех этапах иммунного ответа.	Имукин.

Примеры схем применения препаратов группы:

Виферон суппозитории ректальные по 150 тыс. ЕД., 500 тыс. ЕД, 1 млн. ЕД.

У детей в возрасте до 7 лет применяют Виферон, содержащий в 1 суппозитории 150 тыс. ЕД ИФН; у детей старше 7 лет и у взрослых применяют Виферон, содержащий в 1 суппозитории 500 тыс. ЕД ИФН.

В составе комплексной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний (в т.ч. осложненных бактериальной инфекцией) применяют Виферон в возрастных дозировках по 2 суппозитория/сут. с интервалом 12 ч ежедневно. Курс лечения составляет 5 дней.

Существует группа препаратов индукторов синтеза интерферона амиксин, циклоферон, неовир. Данная группа при введении стимулирует образование эндогенного ИНФ не обладающего антигенностью и обеспечивающего достаточно длительную его циркуляцию и лишены многих побочных эффектов рекомбинантных ИНФ.

- **Интерлейкины.**

В клинической практике наиболее активное применение нашли два рекомбинантных препарата: *беталейкин* и *ронколейкин*.

Беталейкин - лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-1β человека. Препарат стимулирует кроветворение, иммунитет и раннее постлучевое восстановление. Кроме того, препарат ускоряет восстановле-

ние костномозгового кроветворения, особенно гранулопоэза, после поражающего действия цитостатиков и ионизирующей радиации. Иммуномодулирующее действие препарата реализуется путем повышения функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукции дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, усиления пролиферации лимфоцитов, активации продукции цитокинов и увеличения антителообразования.

Ронколейкин - рекомбинантный ИЛ-2 человека. Препарат стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, активирует цитотоксические киллеры, что приводит к повышению противовирусных и противоопухолевых защитных реакций. Опосредованная активация В-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов обуславливают его противобактериальную и противогрибковую активность.

Примеры схем применения препаратов группы:

Ронколейкин – раствор для п/к или в/в введения в ампулах по 250 и 500 мкг. Препарат вводят п/к или в/в капельно 1 раз/сут. в дозах до 2 мг.

Курс лечения при септических состояниях различной этиологии (при посттравматическом, хирургическом, акушерско-гинекологическом, ожоговом, раневом и других видах сепсиса): проводят 1-3 п/к или в/в введения по 0.5-1 мг с перерывами в 1-3 дня.

• **Колонистимулирующие факторы**

Человеческий гранулоцитарный колонистимулирующий фактор (Г-КСФ) — гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Г-КСФ, значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 ч после введения. Препараты на основе Г-КСФ: *филграстим, ленограстим, нейпоген, грастим, граностим, лейкостим, граноцит*.

Основные показания к применению:

1. Нейтропения, у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний, при миелоаблативной терапии с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга;
2. Мобилизация периферических стволовых клеток крови;
3. Тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения у детей и взрослых с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе, у пациентов с развернутой стадией ВИЧ – инфек-

ции для снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов лечения.

• **Другие цитокины.**

Зарегистрированных фармацевтических препаратов данной группы в нашей стране нет. Ожидается выход на рынок двух новых отечественных рекомбинантных препаратов ФНО- α (*альнорин*) и ФНО- β (*бефнорин*). Также клинические испытания проходит комбинированный препарат *рефонт* - на основе ФНО- α и тимозина. Препарат обладает прямым (апоптоз опухолевых клеток) противоопухолевым действием. По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат соответствует ФНО- α человека, однако имеет в 10—100 раз меньшую общую токсичность.

4. Иммуностимуляторы микробного происхождения.

Действие данной группы препаратов направлено преимущественно на фагоцитарные клетки. В результате происходит усиление функциональных свойств фагоцитов: повышается фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных бактерий. Кроме этого отмечается повышение гуморального и клеточного иммунного ответа: повышается синтез IgA, IgG, IgM, повышается активность NK-клеток, усиливается продукция цитокинов ИНФ- α , ИНФ- γ , ИЛ-2, ФНО- α .

К препаратам естественного происхождения относятся лизаты бактерий (бронхомунал, IRS-19, иммудон, рибомунил). Препараты данной группы представляют собой протеогликановые комплексы, идентичные поверхностным антигенам бактерий, чаще всего вызывающим инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей.

Основные показания к назначению лизатов бактерий:

1. Профилактика и лечение рецидивирующих инфекций ЛОР-органов, (отит, ринит, синусит, фарингит, ларингит, ангина), дыхательных путей у пациентов старше 6 месяцев;
2. Профилактика рецидивирующих инфекций у пациентов групп риска (часто и длительно болеющие, перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, больные хроническими заболеваниями ЛОР-органов, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, в т.ч. дети старше 6 месяцев и лица пожилого возраста).
3. Комплексная терапия состояний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами, в том числе при хронических инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей; при острых и хронических гнойно-

воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей (в т.ч. гнойно-септических послеоперационных осложнениях); герпетическая инфекция, папилломовирусной инфекции, хронических вирусных гепатитах В и С, псориаз, туберкулез легких.

Примеры схем применения препаратов группы:

Ликопид таблетки по 1 и 10 мг для сублингвального применения.

Взрослым

При хронических инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей Ликопид назначают сублингвально по 1-2 мг 1 раз/сут в течение 10 дней.

5. Синтетические экзогенные иммуномодуляторы

• Нуклеиновые кислоты.

Главным фармакологическим действием нуклеиновых кислот является стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности практически всех клеток иммунной системы. Препараты этой группы стимулируют функциональную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, повышают антиинфекционную устойчивость к заражению патогенными микроорганизмами, вероятно, за счет активации фагоцитоза, повышают функциональную активность Т-хелперов и Т-киллеров, повышают пролиферацию В-клеток и синтез антител. Препараты нуклеиновых кислот обладают антиоксидантным эффектом, что проявляется в их способности удалять из организма свободные радикалы. В силу этих свойств, препараты нуклеиновых кислот могут снижать повреждающее действие на организм радио- и химиотерапии. Примером таких препаратов является нуклеинат натрия.

• Препараты растительного происхождения.

В настоящее время для стимуляции иммунитета довольно широко используются препараты растительного происхождения. Некоторые из этих препаратов зарегистрированы в России как иммуностимуляторы: иммунал, эхинацея, тонзилгон и т.д. Считается, что препараты подобного рода более целесообразно относить к адаптогенам типа корня женьшеня, элеутерококка, пантокринина и др. Препараты этой группы в той или иной степени обладают иммуностимулирующим эффектом, в виде стимуляции фагоцитоза, повышение синтеза ИНФ, но их нельзя отнести к лекарственным средствам, обладающим селективным действием на иммунную систему человека и доказательная медицина высказывается о их использовании крайне осторожно.

• Химически чистые иммуномодуляторы.

Разнородная группа лекарственных препаратов, представители которой обладают разнонаправленным влиянием на иммунную систему человека.

В этом разделе представлены данные о фармакологической активности иммуномодуляторах последнего поколения: галавите, гроприносине, полиоксидонии.

Например: Низкомолекулярный иммуномодулятор **галавит** обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом. Его главные фармакологические эффекты связаны с воздействием на функциональную активность макрофагов. Происходит нормализация их функционального состояния, восстанавливается продукция цитокинов и презентация антигена. Галавит также стимулирует функциональную активность нейтрофилов, естественных киллеров. Следствием этого является повышение неспецифической устойчивости организма к инфекциям. **Показания к применению:** Острые и хронические воспалительные заболевания ЖКТ, сопровождающихся интоксикацией и/или диареей (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.), заболевания урогенитального тракта (генитальный герпес, хламидиоз и т.д.), гнойно-септические процессы в до- и послеоперационном периоде, для профилактики хирургических осложнений, хронический и часто рецидивирующий фурункулез, хронические воспалительные заболевания, возникшие на фоне вторичной иммунологической недостаточности, при онкологических заболеваниях.

Гроприносин (инозин пранобекс) - иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Иммуностимулирующее действие обусловлено влиянием на функцию Т-лимфоцитов (активация синтеза цитокинов), повышением фагоцитарной активности макрофагов. Противовирусное влияние связано с нарушением репликации как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов, выраженной интерфероногенной активностью. **Показания к применению:** вирусные инфекции, особенно в сочетании с иммуносупрессивными состояниями (герпесвирусы, корь, ветряная оспа, грипп, парагрипп и т.д.).

Полиоксидоний – иммуномодулятор, обладающий широким спектром фармакологического воздействия на организм. Это воздействие состоит из иммуномодулирующего, антиоксидантного, детоксицирующего и мембранопротекторного эффектов. Иммуномодулирующий эффект полиоксидония заключается в способности активировать мак-

рофаги, усиливать кооперативное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами, повышать их функциональную активность, значительно усиливать антителогенез.

6. Иммуноглобулины.

Большое распространение получили препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, так называемые внутривенные иммуноглобулины. Применение их показано либо в качестве заместительной терапии при первичных и вторичных иммунодефицитах, либо для иммуномодулирующего лечения при аутоиммунных заболеваниях (табл. 2). Механизм действия ВВИГ связан с нейтрализацией антигена и циркулирующих антител, блокадой Fc-рецепторов на макрофагах и классического пути активации комплемента, элиминацией циркулирующих иммунных комплексов и модуляция образования провоспалительных цитокинов. Кроме того получены данные о изменении баланса Th1/Th2 в сторону Th1 и подавление синтеза алло- и аутоантител по принципу обратной связи. Основными показаниями к их назначению являются первичные и вторичные иммунодефициты, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тяжелые инфекционные заболевания, профилактика инфекций после трансплантаций органов, синдром Гийена-Барре и др. С целью пассивной специфической иммунотерапии традиционно используются специфический иммуноглобулин или его фракция — гамма-глобулин для внутримышечного введения: антистафилококковый, антистрептококковый, антидифтерийный, против *Pseudomonas aeruginosa* и др..

Например: *Иммуноглобулин антистафилококковый человеческий* содержит антитоксические Ig в концентрации не менее 20 МЕ/мл, что в 3—10 раз превышает их содержание в сыворотке крови в норме. **Показания к применению:** гнойно-септические процессы, заболевания опорно-двигательного аппарата (остеомиелит) и других органов и систем.

Таблица 2 Примеры алгоритма выбора препаратов внутривенных иммуноглобулинов

Клинические показания	Группа	Названия
Первичные иммунодефициты (X-сцепленная агаммаглобулинемия), идиопатическая тромбоцитопениче-	Содержащие IgG	Интрафект, Гаммун, Интраглобин, Октагам

ская пурпура		
Сепсис	IgG, IgM	Пентаглобин
Острая цитомегаловирусная инфекция	Специфические иммуноглобулины	Неоцитотект

Клиническое применение иммуномодуляторов.

Не смотря на часто встречающуюся точку зрения о необходимости дополнения лечебных мероприятий воздействием на иммунитет, в клинической практике иммуностимулирующие препараты включаются в программу лечения достаточно редко.

Целесообразность назначения иммуномодулирующей терапии определяется следующими факторами:

1. Наличие у больных недостаточности антиинфекционной защиты (например, рецидивирующие инфекционные заболевания).
2. Заболевания с выраженными проявлениями эндотоксикоза (хирургические заболевания с гнойно-септическими осложнениями, панкреатит, ожоговая болезнь, онкопатология и др.).
3. Необходимость в устранении последствий ятрогенных воздействий (иммуносупрессивной терапии и т.п.).
4. Выбор иммуномодулирующего препарата определяется стадией заболевания (ремиссией или обострением воспалительного процесса). Например, при остро выраженных воспалительных процессах, септическом состоянии рекомендованы такие иммуномодуляторы, как полиоксидоний, галавит, заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулинов. В период ремиссии или при вялотекущем течении оправдано лечение ликолипидом, рибомунилом, бронхомуналом, т.е. иммуномодуляторов микробного происхождения
5. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с этиотропным лечением.
6. Выбор иммуномодулирующего препарата и схема его применения определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от степени тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии, типа выявленного иммунологического дефекта.
7. Основными критериями назначения иммуномодулирующих препаратов являются клинические проявления иммунодефицита.

8. Наличие снижения какого-либо показателя иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не является обязательным основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии. Такие люди должны находиться на учете в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении (группа наблюдения).
9. При проведении иммунореабилитационных мероприятий иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания или в онкологической практике.
10. При назначении иммуноотропной терапии целесообразно проведение иммунологического мониторинга.

Заместительная терапия

Заместительная терапия представляет собой метод воздействия, при котором проводится введение в организм экзогенных субстанций, которых в организме не хватает или отсутствуют. Данные методы лечения относятся к достаточно агрессивным методам воздействия на организм человека и проводятся в основном в двух клинических ситуациях:

1. Генетический дефект, при котором в организме отмечается стабильное отсутствие или резкое снижение замещаемой субстанции;
2. Фенотипическое повреждение организма, сопровождающееся выраженным дефектом системы иммунитета или других тканей организма (массивные ожоги, инфекции и др.).

К методам заместительной терапии относятся, например, переливание иммуноглобулинов применяемых ежемесячно при X-сцепленной агаммаглобулинемии, или иных иммунодефицитах и состояниях сопровождающихся нехваткой антител; введение C1-ингибитора при врожденном ангионевротическом отеке, трансплантация красного костного мозга и т.п.

Пример: Применение интратекта в лечении X-сцепленной агаммаглобулинемии.

При проведении данных мероприятий нужно помнить, что заместительная терапия проводится по жизненным показаниям, в связи, с чем необходимо добиться документированного согласия на вмешательство, тщательно объяснив пациенту возможные осложнения и последствия воздействия.

При этом зачастую присутствует риск заражения пациента вирусами и прионами из лечебного препарата. Поэтому при проведении заместительной терапии необходимо свести данный риск к минимуму, например, использовать иммуноглобулины имеющие сертификат о прионной безопасности или интерфероны рекомбинантного происхождения не имеющих в составе альбуминов человеческой крови.

Высокоспецифические экзогенные антитела лечебного назначения

Данный метод лечения представляет собой введение человеку высокоспецифических антител лечебного назначения. Отличаясь научной новизной, имеет разнообразный спектр клинических ситуаций, когда он востребован достаточно широко.

1. Трансплантология

Пример: Ортоклон ОКТ3 – моноклональное антитело, которое, взаимодействуя с CD3, блокирует активность Т-лимфоцитов. Данный препарат нашел свое применение в профилактике острого отторжения трансплантата почки.

2. Аутоиммунные заболевания

Ремикейд – блокирует активность фактора некроза опухолей. Применяется в лечении болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита.

3. Инфекционные заболевания

Паливизумаб – взаимодействуя с гликопротеином F респираторного синцитий-образующего вируса нейтрализует его активность и применяется при профилактике у детей группы риска.

4. Онкология

Ритуксан – взаимодействуя с CD20 вызывает индукцию апоптоза, антитело- и комплементзависимой клеточной цитотоксичности. Применяется в лечении неходжкинских лимфом.

5. Аллергические заболевания

Омализумаб – взаимодействуя с IgE, связывает его, предотвращая дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Используется в лечении атопической бронхиальной астмы.

Антибактериальные и противовирусные лекарственные средства

Вводя адекватные дозы противовирусных или антибактериальных лекарственных средств, происходит снижение, как количества, так и негативного воздействия инфекционных патогенов на систему иммунитета и организм в целом. Это благоприятно сказывается на функционировании системы иммунитета и повышает качество медицинской помощи (например: лечение ВИЧ-инфекции).

Системная адаптация

К элементам положительного воздействия на систему иммунитета и организм в целом является ведение здорового образа жизни, закаливание, полноценное питание, адекватный режим физических нагрузок, витаминотерапия, психотерапия и т.п. Адекватное использование данных методов позволяет поддерживать гармонию между внутренним миром человека и окружающей средой.

Возможные темы УИРС:

1. Противопоказания к проведению вакцинации.
2. Принципы назначения иммуноотропных препаратов.
3. Иммунокорректирующая терапия при рецидивирующей герпетической инфекции.
4. Иммунокоррекция при хроническом бронхите.
5. Современные подходы к иммунокоррекции частоболеющих детей.
6. Иммунная и генная инженерия, как способ воздействия на иммунную систему.
7. Физические методы иммунокоррекции.
8. Иммуномодуляторы тимического происхождения. Препараты, показания, противопоказания, способы получения.
9. Моноклональные антитела в клинической практике.
10. Иммуномодуляторы микробного происхождения. Препараты, показания, противопоказания, способы получения.

11. Биологические свойства и фармацевтические возможности использования цитокинов.

Список рекомендуемой литературы по теме.

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство [Текст] / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии [Текст] : учебник / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская Р.Я. Мешкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 768 с.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология [Текст] : учебник / Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. – 3-е изд., испр. - – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 752 с.
4. Ярилин, А.А. Иммунология [Текст] : учебник / А.А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.