



Основные принципы иммунотерапии

Зав. лабораторией АНО "ВЕРА" Б.А. Никулин

Система иммунитета имеет ауторегуляторные клетки и механизмы, участвующие в разных фазах иммунной реакции, поэтому тотальное угнетение иммунитета вызывает ряд серьезных осложнений. Нарушение механизмов иммунитета играет решающую роль в патогенезе следующих групп заболеваний:

- Первичный иммунодефицит;
- Иммунопатологические атопические и неатопические заболевания;
- Болезни, связанные с образованием иммунных комплексов;
- Аутоиммунные заболевания;
- Лимфопролиферативные процессы.

Используя избирательное воздействие на клетки иммунитета различных меди-каментозных препаратов, оказалось возможным использовать их для подавления или стимулирования иммунных реакций. Под иммунотерапией понимают разнообразное воздействие на систему иммунитета с целью прекращения патологического процесса. Иммунокоррекция - это способы терапии, прекращающие или исправляющие дефекты в системе иммунитета, то есть коррекция дефектных звеньев иммунореактивности. Иммуномодуляция - это временное повышение или снижение тех или иных показателей иммунитета.

Основные задачи иммунотерапии:

- Повышение сниженной иммунореактивности;
- Угнетение повышенной иммунореактивности при аллергии;
- Замещение недостающих факторов иммунореактивности.

Решить основные задачи иммунотерапии можно используя специфические и неспецифические средства. С учетом особенностей и механизмов действия средств выделяют 5 подтипов этой терапии. В связи с особенностями иммунотерапии различных заболеваний необходимо выделить следующие ее группы:

- Иммунотерапия заболеваний с повышенной иммунореактивностью;
- Иммунокоррекция первичных и вторичных иммунодефицитов;
- Иммунотерапия опухолей и лимфопролиферативных заболеваний;
- Иммунотерапия посттрансплантационных реакций;
- Иммунокоррекция нарушений репродукции.

Иммунотерапия может быть местной, общей, комбинированной и монотерапией.

Общая терапия - когда препарат вводимый в организм равномерно действует на всю лимфоидную ткань. **Местная терапия** (регионарная) - лечение на очаг поражения - электрофорез, ингаляция, промывание. Целесообразность такого применения обусловлена уменьшением резорбтивного общего или токсического действия и наибольшим влиянием на местные факторы иммунитета, которые нередко играют ведущую роль в прекращении патологического процесса.

Комбинированная терапия - включает применение нескольких препаратов, действующих на разные звенья иммунитета и сочетание разных способов общего и местного воздействия. Успешная иммунотерапия невозможна без применения иммунодиагностики, которая позволяет коррелировать лечение, если оно недостаточно эффективно.

Специфическая иммунотерапия - когда используются препараты антигенов или антитела специфические по отношению к возбудителю или аллергену.

Неспецифическая иммунотерапия, когда используются другие воздействия на иммунную систему, включая химические и физические факторы.

По механизму действия различают *активную*, когда иммунная система активно отвечает на введенный препарат (антиген, вакцина) и *пассивную*, когда в организм вводятся готовые защитные факторы - антитела в виде антисывороток или иммуноглобулинов.

В настоящее время недостаточно средств, которые избирательно действуют на определенные звенья иммунной системы. То или иное терапевтическое средство назначается на основании определения характера нарушений иммунореактивности. При необходимости иммуностимуляции или иммуносупрессии необходимо предварительно испытать назначаемые средства путем кожных проб или в тестах *in vitro* на эффективность для данного больного. Это позволяет прогнозировать эффективность препарата и избежать осложнений.

Иммуномодулирующие препараты могут действовать на разные стадии иммунного ответа - пролиферацию клеток, на взаимодействие лимфоцитов с клетками-мишенями, на выделение ими медиаторов. Наиболее эффективно применение препаратов, действующих на 1 фазу.

Клиническими критериями выбора иммуностимулирующей терапии принято считать: низкую эффективность лечения основного заболевания (воспалительного процесса) общепринятыми средствами; лечение высокими дозами иммунодепрессантов, длительную кортикостероидную и антибактериальную терапию; хроническую гнойную инфекцию. *Иммунологическими критериями (при наличии клинических признаков иммунодефицита):* - снижение содержания и нарушение функциональной активности лимфоцитов, уровня сывороточных иммуноглобулинов, комплемента, активности фагоцитоза (незавершенность фагоцитоза) не менее чем на 30-50%.

Клиническими критериями выбора иммуносупрессирующей терапии считаются -тяжелые формы аллергии с поражением почек, трансплантация органов и тканей. *Иммунологическими критериями* - -появление в крови в высоких титрах аутоантител.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВ ИММУНОТЕРАПИИ.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ.

1. Специфическая активная иммунотерапия (САИ) стимулирующая.

Наиболее древний вид иммунотерапии, который связан с иммунопрофилактикой инфекционных заболеваний. Для нее применяют вакцины, анатоксины, антигены. Например, стафилококковый анатоксин для лечения и профилактики. После иммунизации анатоксином увеличивается уровень антитоксических антител. Стафилококковая вакцина применяется для увеличения уровня антистафилококковых антител. Она активизирует фагоцитоз, стимулирует антителообразование.

Показания к ее применению - хроническая рецидивирующая стафилококковая инфекция. *Противопоказания* - тяжелые аллергические заболевания, первичные иммунодефициты. Эффективность применения стафилококкового анатоксина и вакцины контролируется исходным и последующим определением титра антител.

2. Специфическая активная иммунотерапия (САИ) подавляющая

Основывается на индукции толерантности к антигену, десенсибилизации или гипосенсибилизации. Этот вариант чаще всего используется при поллинозах. Сущность его заключается во введении в организм больного в период ремиссии возрастающих доз аллергена, начиная с минимального количества, не вызывающего аллергической реакции. Аллерген вводится внутрикожно, интраназально или перорально. Происходит образование IgG, что предотвращает при повторном введении (попадании) аллергена связывание его с IgE и дегрануляцию тучных клеток (анафилаксию). При инфекционно-аллергических процессах гипосенсибилизацию проводят аллергеном микробов, роль которых в воспалении доказана. Для этого используют аутовакцины, гомовакцины или различные препараты микроорганизмов.

Основной механизм действия специфической гипосенсибилизирующей терапии - выработка у больных «блокирующих» антител класса IgG, стимуляция Т-супрессоров, активность которых при аллергии снижена. Показания - алергоанамнез. Противопоказания - сопутствующие тяжелые заболевания (туберкулез, ревматизм, онкология, психические, беременность и др.).

3. Специфическая адоптивная иммунотерапия.

При ней иммунокомпетентные клетки получают готовую антиген-специфическую информацию, поэтому ее называют еще «воспринимающей». Это фактор переноса (ФП) и иммунная РНК. ФП - экстракт лейкоцитов сенсibilизированного донора, способный пере-носить

гиперчувствительность замедленного типа несенсибилизированным реципиентам. Стимулирует иммунореактивность, усиливает антителозависимую цитотоксичность, увеличивает число Т-лимфоцитов. И-РНК - выделена из лимфоидных тканей иммунизированных животных. Способна индуцировать иммунный ответ у интактных животных. Функционирует как Т-хелперный фактор, стимулирующий клеточный, трансплантационный и противоопухолевый иммунитет.

4. *Специфическая пассивная иммуноterapia, заместительная.*

Под такой терапией подразумевают введение готовых специфических защитных факторов системы иммунитета. Это специфические антитела в виде иммунных сывороток или очищенные препараты иммуноглобулинов. Особенно эффективна при инфекционных заболеваниях (столбняк, газовая гангрена, дифтерия, ботулизм и др.), при укусах змей, гнойно-септических инфекциях.

5. *Специфическая пассивная иммуноterapia подавляющая.*

Отличается от заместительной тем, что иммунные факторы (антитела) вводятся в организм с целью угнетения иммунологических реакций. Пример - профилактика резус-конфликта при беременности, которая заключается во введении первородящим Rh(-) женщинам в первые 48-72 часа после рождения Rh(+) ребенка антирезусных антител, подавляющих синтез антител у матери в результате связывания Rh-антигена.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ.

1. *Неспецифическая активная иммуноterapia, стимулирующая.*

Активирует иммунный ответ. Используются вещества 3-х групп: биологические, химические, физические.

1. Биологические - адьюванты - неспецифические усилители иммунологических реакций. Они усиливают иммунный ответ на соответствующий антиген, создают депо антигена, способствуют его медленному поступлению в кровь и наиболее эффективной стимуляции ответа. Это ЛПС некоторых бактерий. Они стимулируют В-лимфоциты, фагоцитоз и образование Интерлейкина 1 и лимфокинов. К ним относятся - адьювант Фрейнда - вакцина БЦЖ для стимуляции антителообразования у животных, бактериальные продукты - продигиозан, пирогенал. Применение их показано при недостатке иммуноглобулинов и В-лимфоцитов. Целесообразно их назначение совместно с пенициллином и эритромицином при воспалительных процессах. Противопоказано совместное применение их с цефтриаксом и оксациллином, с которыми они являются антагонистами. Возможно их применение ингаляционно. Мурамилдипептид - пептидогликан, выделенный из микобактерий. Обладает выраженными стимулирующими свойствами, активирует фагоцитоз, Т- В-лимфоциты. Однако он токсичен, вызывает пирогенный лизис тромбоцитов и лейкопению.

Нуклеиновые кислоты или их соли, полинуклеотиды - активируют различные звенья иммунного ответа. Лучше их вводить совместно с антигеном в ранние стадии иммуногенеза. В низких дозах - стимулируя его, в высоких - подавляя. Нуклеинат натрия - натриевая соль дрожжевой РНК. Стимулирует миграцию стволовых клеток, кооперацию Т-, В-лимфоцитов, функциональную активность их популяций, антителогенез. Эффективен при вторичных иммунодефицитах.

Витамины - регуляторы биохимических процессов в клетках и тканях в том числе и иммунной системы. Витамин «С» - обладает антиоксидантной активностью, стимулирует фагоцитоз, миграцию и дифференцировку Т и В-лимфоцитов. Обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием в больших дозах (1-3 г в сутки). Витамин «Е» - усиливает активность Т-хелперов и синтез антител. Витамин «А» - обладает адьювантными свойствами, стимулирует активность комплемента, пропердина, усиливает антителогенез и противоопухолевый иммунитет, уменьшает иммунодепрессивное действие кортико-стероидов и антибиотиков.

2. Химические - искусственные полиэлектролиты. Активируют В-лимфоциты и антителогенез на присутствующий в организме антиген. Это тафцин, диуцифон, пентоксил, метилурацил, дибазол.

3. Физические факторы - в зависимости от дозы энергии и ее вида могут стимулировать иммунологические реакции или подавлять иммунореактивность. *Ультразвук* - стимулирует фагоцитоз, хемотаксис, увеличивает концентрацию и аффинность рецепторов на активированных лимфоцитах. На этом свойстве основано его применение в медицине. *Озвучивание селезенки* через кожу приводит к снижению аллергических проявлений при бронхиальной астме, увеличивает

количество Т-супрессоров. *Озвучивание тимуса* у детей при низком уровне Т-лимфоцитов (до 25%) дает хороший результат. Увеличивает их количество, восстанавливает соотношение популяций Тх/Тс.

2. *Неспецифическая активная иммунотерапия подавляющая.*

Основана на индукции неспецифического активного подавления иммуно-реактивности. Это использование гистамина, серотонина, ацетилхолина по схеме при в/к введении начиная с минимальных доз для выработки блокирующих антител класса IgG. Чаще применяется препарат гистаглобулин - комплекс гистамина на гаммаглобулине. Он стимулирует образование антигистаминных антител, которые связывают гистамин при патохимической фазе анафилаксии. Противопоказания - беременность, острые аллергические реакции.

3. *Адоптивная стимулирующая иммунотерапия.*

Основана на применении и восприятии иммунокомпетентными клетками неспецифических стимулов от гормонов тимуса и других факторов иммунитета, введенных из вне. Эти эффекты свойственны гормонам тимуса, костного мозга, селезенки, лимфоузлов. Тимозин, тималин, тактивин - используют для лечения первичных и вторичных иммунодефицитов, опухолей. Они восстанавливают нарушенные звенья иммунитета, количество Т-лимфоцитов, стимулируют клеточный иммунитет, фагоцитоз, процессы регенерации тканей и кроветворения, улучшают метаболизм.

4. *Неспецифическая пассивная иммунотерапия заместительная.*

Характеризуется тем, что больному вводятся готовые неспецифические факторы иммунитета и ИКК при их недостаточности: пересадка костного мозга, лимфоидной ткани при тяжелых иммунодефицитах; переливание крови и ее препаратов (эффективны, если они не отличаются от донора по антигенам гистосовместимости, иначе эффекта не будет, так как происходит быстрая элиминация клеток); введение иммуноглобулинов для пассивной терапии; введение очищенных гамма-глобулинов различных классов для возмещения из недостаточности; введение комплемента, лизоцима для повышения противомикробной защиты. *Использование препаратов иммуноглобулинов для лечения.*

1. Заместительная терапия (при воспалительных инфекционных процессах наряду с антибактериальной терапией) - усиление иммунного ответа.

2. Для профилактики вирусных инфекций.

3. Для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура) - неспецифическая блокада Fc-рецепторов, подавление активности В-лимфоцитов.

Свойства лечебных препаратов иммуноглобулинов. Препараты должны иметь антикомплементарную активность (АСА) = 0 и иметь период полувыведения из организма как у нативного физиологического иммуноглобулина.

1. Препараты первого поколения - Гаммавенин (АСА=0, короткоживущий), Интраглобулин (АСА=0, T/2- 18-21 день), сандоглобулин (АСА=0, T/2 18-21 день).

2. Препараты второго поколения (химически модифицированные препараты): интраглобин, венилон.

3. Препараты третьего поколения (можно вводить в больших дозах, получают щадящими методами, сохранена структурная целостность и интактность эффекторной функции): сандоглобулин, эндобулин, гамманатив, венглобулин-1, гаммагард, гаммун-Н.

4. *Неспецифическая пассивная иммунотерапия подавляющая.*

Направлена на различные звенья иммунитета. Требуется особых показаний и контроля за иммунологическим статусом больного и клинико-лабораторными данными. Абсолютным показанием к ее назначению является аллотрансплантация органов и тканей.

Кортикостероиды (преднизолон, метипред, гидрокортизон, кенакорт, триамцинолон и др.) вызывают угнетение реакций при экзо и эндо аллергических заболеваниях, отторжении трансплантата. Они угнетают воспалительные реакции, стабилизируют мембраны лейкоцитов и выброс нейтрофилов из костного мозга, удлиняют время их циркуляции в крови, блокируют миграцию, прилипание и накопление в очагах воспаления. Тормозят все фазы иммунного ответа, вызывают лимфоцитолитиз, угнетают фагоцитоз, пролиферацию лимфоцитов и их взаимодействие с другими клетками, тормозят эффекторную функцию лимфоцитов.

Цитостатические препараты:

■ *антиметаболиты - антагонисты пурина* (меркаптопурин, азатиоприн, имуран) - тормозят синтез ДНК и РНК, блокируют размножение клеток; *антагонисты фолиевой кислоты* - (метотрексат) - тормозит синтез и удвоение ДНК.

■ *алкилирующие соединения* (циклофосфан, циклофосфамид, мелфалан, милеран) разрушают молекулу ДНК, тормозят синтез белка, лейкеран - избирательно действует на лимфоидную ткань;

■ *антибиотики* (актиномицин Д и С, пурамицин, хлорамфеникол) - тормозят синтез РНК и белков;

■ *алкалоиды* (винкристин) - блокирует митоз в метафазе, тормозит синтез белка;

■ *метаболиты* (циклоспорин А) - избирательно угнетает Т-хелперы, подавляет ГЧЗТ и образование антител. Эффективен при трансплантации органов. Побочно выражено сильное нефротоксическое действие. Ингибирующий эффект на иммунную систему обратим.

■ *нестероидные противовоспалительные средства* (аспирин-производное салициловой кислоты, ибупрофен - производное пропионовой кислоты, индометацин, метиндол - производные индолуксусной кислоты, вольтарен - производное фенилуксусной кислоты). Подавляют синтез простагландинов, действуют антигистаминно, угнетают миграцию лейкоцитов, снижают хемотаксис, фагоцитоз, отменяют кооперацию Т- и В-лимфоцитов.

■ *хинолиновые препараты* (делагил, плаквенил) - ингибируют активность ферментов, медиаторов воспаления и аллергии, угнетают обмен ДНК. Применяют чаще всего при аутоаллергии (СКВ, ревматоидный артрит и др.).

■ *антилимфоцитарная сыворотка* - разрушает лимфоциты и вызывает лимфопению.

■ *ингибиторы аллергических реакций* (интал, кромолин, задидет) - действуют на пато-химическую фазу аллергии. Антимедиаторные средства: *антигистаминные* (димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил, диазолин, фенкарол), *антисеротониновые* препараты (циннаризин, стугерон, сандостен, линезил, перитол) действуют на патохимическую фазу, поэтому не устраняют причины аллергии, при длительном их применении могут быть не эффективны, и на них может развиваться аллергия.

■ *Физические факторы* - действуют как супрессоры (рентгеновское, ультрафиолетовое излучения);

■ *Плазмафорез, сорбция* - удаление из крови иммунологических факторов (лимфоциты, ЦИК, антигены, антитела, медиаторы) - вызывают временный супрессивный эффект и нормализуют иммунный статус особенно при аллергии.

Влияние антибиотиков на иммунный ответ.

Пенициллин - ослабляет цитотоксическую активность лимфоцитов и способствует нейтропении.

Цефалоспорины - тормозят пролиферацию Т-лимфоцитов.

Аминогликозиды - тормозят хемотаксис гранулоцитов.

Хлорамфеникол - тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов, угнетает метаболизм гранулоцитов, не снижая их фагоцитарной активности.

Тетрациклины - нарушают синтез белка и функцию клеток иммунной системы.

Макролиды и линкостамиды - нарушают синтез белка.

Противогрибковые препараты - обладают сильным иммунодепрессивным действием.

Иммуносупрессивная терапия индивидуальна для каждого больного. Назначение препаратов и их дозировка корректируется в зависимости от состояния больного и показателей иммунитета.

Иммунный ответ всегда связан с накоплением ИКК. Исходя из этого, иммунодепрессанты, блокирующие размножение клеток (имуран, меркаптопурин и др.) следует назначать вместе с антигенной стимуляцией или перед ней. В этом случае антиген стимулирует размножение клеток, а цитостатик выбивает его в следствии своего митотического действия.

Иммунодепрессанты, блокирующие синтез белка (актиномицеты, хлорамфеникол и др.) следует назначать позже, для угнетения выработки иммуноглобулинов и лимфоцитарных рецепторов уже размножившегося клона лимфоцитов.

Эти положения можно распространить не только на случаи депрессии при трансплантации, но и на терапию аутоиммунных заболеваний.

Если изобразить периоды отягощения и ремиссии аутоиммунных заболеваний в виде схематической кривой, то препараты первого ряда (угнетающие размножение клеток) следует назначать при первых признаках-предвестниках ухудшения состояния и в течении развития патологического процесса, прекращая их применение на пике рецидива. После этого при первых признаках ремиссии необходимо назначать препараты второго типа (тормозящие синтез белка). Вещества, нарушающие кооперативные межклеточные процессы (кортикостероиды, гепарин, аспирин, гормоны), можно назначать всегда, поскольку взаимодействие клеток при иммунном ответе происходит во всех фазах (схема 9).

Любая иммунодепрессивная терапия должна назначаться под прикрытием антибиотиков широкого спектра действия, введением препаратов гаммаглобулинов и содержанием больного в асептических условиях.

Схема назначения иммунодепрессантов при аутоиммунных заболеваниях.



ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ.

В токсическом периоде заболеваний возможность иммунокоррекции ограничена иммунодепрессивным действием интоксикации, которой принадлежит определенная роль в иммуносупрессии организма, подавлении функциональных показателей Т-лимфоцитов и фагоцитоза. Компенсация токсигенной иммуносупрессии возможна путем инфузии препаратов низкомолекулярного поливинилпирролидона: гемодез (Россия), перистон-Н (Германия), неоконпенсан (Австрия) и др.

Механизм дезинтоксикационного действия гемодеза основан на способности связывать в кровяном русле токсины и выводить их из организма. В следствии низкой молекулярной массы гемодез быстро выводится из организма. Он предохраняет иммунокомпетентные клетки от иммуносупрессивного действия интоксикации. Его следует применять в сочетании с лекарственными препаратами, используемыми в токсическом периоде: антибактериальными, сердечно-сосудистыми. При этом гемодез усиливает эффективность антибактериальной терапии.

Одним из компонентов крови является плазма, обладающая антитоксическим действием. Действие нативной концентрированной плазмы на иммунную систему проявляется в восполнении недостаточности иммуноглобулинов, медиаторов, цитокинов и компонентов комплемента. Использование ее позволило установить эффект в восстановлении функциональной активности Т-лимфоцитов, особенно при высокой активности воспалительного процесса. Если активность процесса мала, то плазма нередко усугубляет иммунологическую недостаточность. Положительное иммунное влияние плазмы оказывается только в токсическом периоде. Сущность иммунокорректирующего действия плазмы заключается в контрдействии иммуносупрессивным факторам, свойственным острой фазе воспаления. Это микроорганизмы, вторичные продукты воспаления, лекарственные препараты. Иммунокорректирующее влияние плазмы

непродолжительно. Лабораторными критериями показания к трансфузии нативной концентрированной плазмы являются недостаточность Т-иммунитета и иммуноглобулинов.

Иммунотерапия вирусных инфекций основана на нескольких моментах:

1. Активация внутриклеточной противовирусной защиты (интерферон, пентоксил, метилурацил).
2. Активация фагоцитоза и киллеров.
3. Связывание вирусов после разрушения пораженных клеток и выхода вирусных частиц в периферическую кровь (специфические гаммаглобулины, плазма крови совместно с антибиотиками и противовирусными препаратами).
4. Увеличение синтеза противовирусных антител (изопринозин).

Принципы дифференцированной иммунокоррекции.

Актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений с помощью иммунокорректирующих препаратов в настоящее время требует обоснования. Она несомненна, поскольку почти любое заболевание, как правило, сопровождается развитием иммунодефицитных состояний (ИД).

Современные методы оценки иммунного статуса позволяют обнаружить пораженные звенья иммунной системы, однако, как правило, эти показатели являются неспецифическими применительно к конкретной патологии у данного больного. Например, определением соотношения регуляторных субпопуляций лимфоцитов и их функций при неспецифических воспалительных заболеваниях легких тестируются лишь общие, но не конкретные изменения иммунной системы, которые в настоящее время надлежащим образом еще не разработаны. Иммуномодулирующие препараты (ИМ) имеют весьма обширный спектр биологического действия, как специфического, так и неспецифического эффектов. Примером могут служить регуляция липидного обмена препаратами тимуса, эндорфинное действие миелопида, активация регенерации тканей низкомолекулярной РНК и др. К проблеме иммунокоррекции следует подходить основываясь на том, что, если у пациента имеется дефицит Т-звена иммунитета, следует назначать препараты, стимулирующие эти клетки, пусть даже 1% их участвует в защите больного, а 99% эффективности ИМ будет направлено на невыясненные иммунологические и неиммунологические реакции.

Принцип дифференцированного назначения ИМ включает в себя знание основных мишеней ИМ, апробацию активности иммуномодуляторов и их сочетаний при конкретной патологии, определение эффективности иммунокоррекции, принципы назначения монотерапии, комбинированной и альтернативной иммунокорректирующей терапии.

Оценка эффективности иммунокоррекции и степени иммунологической недостаточности.

Существенным минусом диагностики ИД является отсутствие ее четкой градации. По этой причине ИМ назначаются как правило, без учета степени иммунологических расстройств и активности препаратов. Это трудная задача, поскольку установление наличия иммунодефицита еще не является основанием для назначения ИМ. Необходимо определить выраженность ИД или его степень. Для этого целесообразно условное выделение 3 степеней иммунологической недостаточности (СИН) или стимуляции по иммунологическим параметрам:

- 1 степень - снижение показателей на 1-33%;
- 2 степень - на 34-66%;
- 3 степень - на 66-100%.

Так по числу Т-лимфоцитов при пиелонефрите, ревматизме и хронической пневмонии, пациенты имели 3-ю степень, при острой и затяжной пневмонии, хроническом бронхите - 2 степень, при язве желудка и 12-перстной кишки - 1-ю степень. Традиционная терапия лишь при хроническом бронхите и затяжной пневмонии снизила 2-ю до 1-й, а при использовании нуклеината натрия при большинстве заболеваний - с 3-й до 2-й, со 2 до 1-й СИН. Целесообразно использование графического анализа, позволяющего, отбирая 3 наиболее увеличенных (+) или сниженных (-) по сравнению с нормой показателя, получить формулу иммунных расстройств, которая будет единой в пределах одной группы заболеваний:

-бронхолегочные заболевания - Т(-), В(-), IgA(-);

-язва желудка и анастомоза, неспецифическом язвенном колите-IgG(+), Т(-), IgA(-);

-при холецистите -IgA (+), IgG(-), T(-).

Определение степени «ответа» больных на ИМ. Представляется важной оценка эффективности ИМ с учетом не только иммунологических, но и клинических показателей. В Институте Иммунологии разработан метод балльной оценки, когда число баллов возрастает пропорционально выраженности клинических симптомов. Кроме того, предполагается учитывать динамику сразу по иммунологическим, клиническим и лабораторным показателям, измеряя ее в баллах, условно приняв за 1 балл улучшение показателя у 75-100% больных, за 0,5 балла - нормализацию показателя у 50-74% пациентов, за 0 баллов - у 0-49% больных. Иммунологические показатели могут служить маркерами клинического состояния больных. Весьма важно знание основных мишеней действия ИМ и показаний к их применению, которое является определяющим при назначении веществ этого класса. Препараты тимуса, нуклеинат натрия (НН), липополисахариды, левамизол, диауцифон, полиэлектролиты (гемодез) активируют все звенья иммунной системы и поэтому могут в принципе применяться при любых формах вторичной иммунологической недостаточности, обусловленной дефицитом Т-, В-клеток и фагоцитарной системы или их сочетании. Вместе с тем установлен факт, когда избирательность действия ИМ отменяется и зависит от исходного состояния иммунного статуса. Так, изучение динамики Т-лимфоцитов у больных гломерулонефритом и пациентом с рассеянным склерозом, грибовидным микозом, саркомой Капоши и псориазом после комплексного лечения нуклеинатом натрия или тимусными препаратами, не обусловили сколько-нибудь выраженного увеличения содержания Т-клеток. В то же время миелопид вызвал увеличение сниженного уровня Т-лимфоцитов и не влиял на исходно нормальное количество В-лимфоцитов у больных с дизентерией. Таким образом, эффект иммунокоррекции зависит не только от фармакологической профильности использованных препаратов, но и от исходного характера иммунологических расстройств у больных. Можно предположить, что НН, тимусные препараты, миелопид, левамизол, гемодез, продигозан будут служить универсальными стимуляторами любых звеньев иммунной системы в том случае, если они подавлены.

Основные принципы применения иммуномодуляторов:

1. Препараты не применяются самостоятельно, а лишь дополняют традиционную терапию.
2. Перед назначением ИМ обязательна оценка характера иммунологических нарушений у больного.
3. Принимать во внимание зависимость изменений иммунологических показателей от возраста, биологических ритмов больного и других причин.
4. Необходимо определить степени выраженности иммунологических расстройств.
5. Учитывать иммуностропные эффекты традиционных лекарственных средств.
6. Принимать во внимание мишени действия избранных корректоров и их комбинаций.
7. Учитывать побочные реакции препаратов и их комбинаций.
8. Помнить, что профильность действия модуляторов сохраняется при различных заболеваниях, не только при наличии однотипных иммунологических расстройств.
9. Характер иммунологических нарушений у больного может изменить спектр действия ИМ.
10. Выраженность эффекта коррекции в остром периоде выше, чем в стадии ремиссии.
11. Продолжительность устранения иммунологических нарушений составляет от 30 дней до 6-9 месяцев и зависит от свойств препарата, маркерного показателя и характера заболевания.
12. При многократном введении ИМ спектр их действия сохраняется, а выраженность эффекта возрастает.
13. ИМ, как правило, не влияют на неизменные иммунологические показатели.
14. Устранение дефицита одного звена иммунитета, как правило, компенсирует стимуляцию другого звена.
15. Препараты полностью реализуют свои эффекты только при использовании в оптимальных дозах.
16. Проводить определение ответственности больного на те или иные ИМ.

С иммунобиологических позиций состояние здоровья современного человека и человечества в целом характеризуется двумя особенностями: снижением иммунологической

реактивности населения в целом и, как следствие, повышением острой и хронической заболеваемости, связанной с условно-патогенными микроорганизмами.

Результатом этого является необычайно большой интерес врачей практически всех специальностей к проблеме иммунотерапии. Препараты, оказывающие воздействие на иммунитет начинают широко применяться в клинической практике при самых разнообразных заболеваниях, часто квалифицированно и обоснованно, но иногда без достаточного основания. Прежде всего следует определить, что понимается под термином «иммунотропные лекарственные препараты». По М. Д. Машковскому, препараты, коррегирующие процессы иммунитета (иммунокорректоры) делятся на препараты, стимулирующие процессы иммунитета, и иммунодепрессивные препараты (иммуносупрессоры). Но можно выделить и третью группу этого класса - иммуномодуляторы, то есть вещества оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния. При этом подразумевается, что такой препарат повышает пониженные и снижает повышенные показатели иммунного статуса. Таким образом, по эффекту действия на иммунитет препараты можно разделить на иммуносупрессоры, иммуностимуляторы и иммуномодуляторы.

Экстраиммунная и собственно иммунотерапия. Любое вещество, оказывающее какое-то воздействие на организм, в конечном счете будет влиять на иммунную систему, например витамины, микроэлементы и др. Также очевидно, что есть и должны быть препараты с преимущественным воздействием на иммунную систему. В связи с этим условно иммунотерапию можно разделить на экстраиммунную и собственно иммунотерапию. В первом случае применяется комплекс воздействий, направленных на устранение причины иммунодефицита, и комплекс препаратов, вызывающих улучшение общего состояния организма, повышение его неспецифической резистентности. Во втором случае комплекс воздействий и препаратов применяется преимущественно с целью улучшения работы самой иммунной системы. Это разделение условное, как и любое другое, касающееся живой системы. Совершенно очевидно, что препараты, воздействие которых направлено на улучшение общего состояния организма - витамины, адаптогены, микроэлементы и др. - будут влиять на клетки иммунной системы. Очевидно также, что те препараты, которые влияют преимущественно на иммунную систему, будут действовать прямо или опосредованно и на другие органы и ткани организма. Экстраиммунная иммунотерапия имеет целью снижение антигенной нагрузки на организм, например, назначение гипоаллергенной диеты, лечение хронических очагов инфекции: проведение антибактериальной терапии с одновременным использованием лактобифидумбактерина и методов специфической иммунотерапии (стафилококковый анатоксин, антифагин и др.), проведение специфической десенсибилизации (специфическая иммунотерапия), а также неспецифической гипосенсибилизации препаратами гаммаглобулинов, пентоксила, применение витаминов, микроэлементов и т.д.

Таким образом, экстраиммунная терапия заключается в назначении комплекса неспецифических средств и воздействий, направленных на улучшение общего состояния организма, обмена веществ. Ее принцип можно обозначить, перефразировав известную поговорку: «В здоровом теле - здоровая иммунная система». Выделение этого неспецифического комплекса воздействий в самостоятельный раздел иммунотерапии делается только с одной целью: заставить врача перед назначением специфического лечения попытаться выяснить причину иммунологической недоста-точности у данного больного, возможность ее устранения без помощи сильно действующих средств и разработать комплексное лечение, которое при необходимости будет состоять как из экстраиммунной, так и из собственно иммунотерапии.

Все компоненты иммунной системы, как и любой другой признак организма, генетически детерминированы. Но их экспрессия зависит от того антигенного окружения, в котором находится данный организм. В связи с этим существующий в организме уровень функционирования иммунной системы является результатом взаимодействия вспомогательных (макрофагов и моноцитов) и иммунокомпетентных (Т- и В-лимфоцитов) клеток с постоянным потоком антигенов, поступающих в его внутреннюю среду. Эти антигены являются движущей силой развития иммунитета, выполняя роль, как бы первого толчка. Но далее иммунный ответ может развиваться относительно независимо от влияния антигена: вступает в действие второй эшелон регуляторов иммунной системы - цитокины, от которых в значительной степени зависит активация, пролиферация и дифференцировка иммунокомпетентных клеток. Особенно четко это

можно проследить на модели центральной клетки иммунной системы Т-хелпера. Под влиянием антигена и цитокинов - гамма-интерферона, ИЛ-12 и трансформирующего фактора роста - она дифференцируется в Т1-хелперы, под влиянием ИЛ-4 в Т2-хелперы. От цитокинов, синтезируемых этими субпопуляциями и макрофагами, зависит развитие всех иммунологических реакций:

- от INF и ФНО - лимфокинопосредованная клеточная и антителозависимая клеточная цитотоксичность, фагоцитоз и внутриклеточный киллинг;
- от ИЛ-4,5,10,2 - антителообразование;
- от ИЛ-3,4,10 - освобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов.

Очевидно, что практически все природные вещества, обладающие способностью воздействовать на иммунитет, можно разделить на экзогенные и эндогенные. Подавляющее большинство первых - это вещества микробного происхождения, в основном бактериального и грибкового. Известны также препараты растительного происхождения (экстракт коры мыльного дерева, полисахарид из проростков картофеля - вегетан). Вещества эндогенного происхождения в соответствии с историей их появления можно разделить на две группы: на иммунорегуляторные пептиды и на цитокины. Первые являются в основном экстрактом из органов иммунной системы (тимуса, селезенки) или продуктами их жизнедеятельности (костного мозга). Препараты из тимуса могут содержать его гормоны. Под вторыми понимают всю совокупность биологически активных белков, продуцируемых лимфоцитами и макрофагами: интерлейкины, монокины, интерфероны. В иммунотерапии они используются в виде рекомбинантных препаратов.

Следует выделить третью группу препаратов: синтетические и (или) химически чистые. Условно их можно разделить на три подгруппы: аналоги препаратов микробного или животного происхождения; известные лечебные препараты, обладающие дополнительно иммуностропными свойствами; вещества, полученные в результате направленного химического синтеза. Анализируя историческое развитие учения об ИТЛС, нужно отметить, что отечественные исследователи стояли у истоков практически всех направлений этого учения.

Классификация основных видов иммуностропных лекарственных препаратов (ИТЛС). В периодических научных изданиях постоянно появляется информация о наличии у того или иного вещества иммуностропных свойств. Эта информация, без сомнения представляет определенную ценность, но не является основанием для отнесения данного вещества (препарата) в разряд ИТЛС. Для этого нужно, чтобы данное вещество прошло доклинические испытания в соответствии с методическими рекомендациями, утвержденными МЗ России, прошло первую и вторую фазы клинических испытаний как ИТЛС и получило разрешение Государственного фармакологического комитета на его медицинское применение в качестве ИТЛС по соответствующим показаниям. В настоящее время ГФК принято решение проводить клинические испытания новых препаратов в соответствии с правилами GCP с применением двойного слепого контроля. Только последний может дать объективную оценку эффективности действий любого препарата.

Основные критерии назначения иммуномодулирующих препаратов. Представленный краткий анализ отечественных и зарубежных ИТЛС показывает, что врач-иммунолог располагает довольно широким арсеналом препаратов, с помощью которых он может воздействовать на различные звенья иммунной системы человека. Возникает основной вопрос в проблеме иммунотерапии, а именно - клинические показания к ее применению. Основание для проведения иммунотерапии являются результаты клинко-иммунологического исследования. На основании данных этого обследования можно выделить 3 группы людей:

1. Лица, имеющие клинические признаки нарушения иммунитета и изменения иммунологических показателей.
2. Лица, имеющие клинические признаки нарушения иммунной системы при отсутствии изменений иммунологических показателей, выявляемых с помощью обычных лабораторных тестов.
3. Лица, имеющие только изменения иммунологических показателей без клинических признаков недостаточности иммунной системы.

Очевидно, что больные 1 группы должны получать иммунотерапию и научно обоснованный выбор препаратов для лиц этой группы относительно не сложен или, точнее, возможен. Труднее обстоит дело с лицами 2 группы. Без сомнения, углубленный анализ состояния иммунной

системы т.е. анализ функционирования активности фагоцитарной, Т- В-систем иммунитета, а также систем комплемента, в большинстве случаев позволит выявить дефект и, следовательно, причину иммунологической недостаточности. В то же время больные, имеющие клинические признаки иммунологической недостаточности, также должны получать ИТЛС и основанием для их назначения является только клиническая картина заболевания. На ее основании опытный врач может поставить предварительный диагноз и сделать предположение об уровне повреждения иммунной системы. Например, частые бактериальные инфекции, такие, как отиты и пневмонии, чаще всего являющиеся результатом дефекта в гуморальном звене иммунитета, тогда как грибковые и вирусные инфекции обычно свидетельствуют о преимущественном дефекте в Т-системе иммунитета. На основании клинической картины можно сделать предположение о недостаточности в системе секреторного IgA, по различной чувствительности макроорганизма к патогенным микробам можно судить о дефекте в биосинтезе субклассов IgG, о дефектах в системе комплемента и фагоцитоза. Несмотря на отсутствие видимых изменений показателей иммунной системы у больных 2 группы, проведение им курса иммунотерапии должно все равно осуществляться под контролем оценки иммунного статуса с помощью тех методов, которыми владеет в данный момент лаборатория. Более сложной является 3 группа. В отношении этих лиц возникает вопрос, приведут ли выявленные изменения к развитию патологического процесса или компенсаторные возможности организма в целом и иммунной системы, в частности, не дадут им развиваться. Иначе говоря, является ли (или стала ли) выявленная картина иммунного статуса нормой для данного индивидуума? Считается, что этот контингент нуждается в проведении иммунологического мониторинга.

Наибольшую эффективность проведения иммунотерапии следует ожидать при вторичных или приобретенных иммунодефицитах, которые в 80-90% случаев проявляются в виде инфекционного синдрома. Под вторичными иммунодефицитами подразумеваются такие нарушения иммунитета, которые возникают у человека через какой-то определенный промежуток времени после рождения и развитие которых связано с воздействием на организм какого-то повреждающего фактора. В связи с этим важным действием в тактике врача являются установление причины формирования иммунодефицита и попытка эту причину по возможности устранить.

Главной задачей иммунной системы является защита организма от чужеродных агентов как экзогенной, так и эндогенной природы. В этой защите принимают участие 4 главных защитных механизма: фагоцитоз, система комплемента, клеточное и гуморальное звено иммунитета. Соответственно этому вторичные иммунодефицитные состояния могут быть связаны с нарушением каждого из этих защитных механизмов. Задача клинико-иммунологического обследования заключается в идентификации нарушенного звена иммунитета с целью проведения обоснованной иммунотерапии. На схеме 10 представлены главные точки приложения действия основных иммуномодуляторов.

Практически главной мишенью действия препаратов микробного происхождения служат клетки моноцитарно-макрофагальной системы, естественной задачей которых является элиминация микроба из организма. Они усиливают функциональную активность этих клеток, стимулируя фагоцитоз и микробицидность. Параллельно с этим происходит и активация цитотоксической функции макрофагов, что проявляется их способностью разрушать *in vivo* сингенные и аллогенные опухолевые клетки. Активированные моноциты и макрофаги начинают синтезировать ряд цитокинов: ИЛ1, ИЛ3, ФНО, колониестимулирующий фактор и др. Следствием этого является активация как гуморального, так и клеточного звена иммунитета.

Ярким примером этого служит *ликопид*. Этот препарат в низких дозах усиливает поглощение бактерий фагоцитами, образование ими активных форм кислорода, киллинг микробов и опухолевых клеток, стимулирует синтез ИЛ-1 и ФНО.

Иммуностимулирующий эффект INF и лейкомакса также в значительной степени связан с их воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Первый обладает выраженностью способностью стимулировать НК-клетки, играющую важную роль в противоопухолевой защите.

Естественно, что мишенью для действия препаратов тимического и костно-мозгового происхождения служат соответственно Т- и В-лимфоциты. В результате усиливаются их пролиферация и дифференцировка. В первом случае это проявляется индукцией синтеза Т-

клетками цитокинов и усилением их цитотоксических свойств, во втором случае - усилением синтеза антител. Выраженной способностью оказывать стимулирующее воздействие на Т-систему обладают левамизол и диуцифон, которые можно отнести к разряду тимомитических средств. Последний является индуктором ИЛ-2 и поэтому обладает способностью стимулировать и систему НК-клеток.

Важным является вопрос о препаратах, относящихся к группе собственно иммуномодуляторов. Все они являются иммуностимуляторами по механизму своего действия. Однако при аутоиммунных заболеваниях задача лечебного воздействия заключается в подавлении нежелательного аутоиммунитета. В настоящее время для этих целей используются иммунодепрессанты: циклоспорин А, циклофосфан, глюкокортикоиды и др., которые наряду с явными положительными эффектами, вызывают и ряд побочных реакций. В связи с этим разработка и применение ИТЛС, которые нормализуют иммунные процессы, не вызывая резкого подавления иммунной системы, являются одной из актуальных задач иммунофармакологии и иммунотерапии. Хорошим примером препарата с иммуномодулирующими свойствами является ликопид. В соответствующих дозах он обладает способностью подавлять синтез противовоспалительных цитокинов ИЛ1 и ФНО, что связано с усилением образования антагонистов этих цитокинов. Вероятно поэтому ликопид вызывает высокий терапевтический эффект при таком аутоиммунном заболевании как псориаз.

Учение об ИТЛС имеет пока еще короткую историю - около 20 лет. Однако за этот период времени достигнуты значительные успехи, которые можно было бы в целом определить как количественные. Они заключаются в создании довольно большого набора лекарственных средств, действующих на основные компоненты иммунной системы: фагоцитоз, гуморальное, клеточного звено иммунитета. Однако список этот конечно должен изменяться и расширяться. Его изменение будет связано с тем, что ряд препаратов со временем будут исключены как малоэффективные и заменены более эффективными. Расширение списка будет связано с исключительно высокой многокомпонентностью иммунной системы, открытием в этой системе новых регуляторных молекул и веществ, оказывающих на них воздействие, то есть новых цитокинов и их активаторов.

В настоящее время в учении об ИТЛС происходят существенные изменения, которые заключаются в переходе от эмпирического подхода как в поиске, так и в их назначении, к более научно обоснованному. Эти изменения можно обозначить как качественные и они заключаются в следующем:

- в применении вместо целых микробных клеток или грубых экстрактов из центральных или периферических лимфоидных органов химически чистых и (или) синтетических аналогов биологически активных природных веществ;

- в применении синтетических иммуномодуляторов, не имеющих природных аналогов;

- в применении рекомбинантных цитокинов - естественных регуляторов иммуногенеза;

- в поиске веществ, которые с той или иной степенью специфичности действуют как индукторы естественных регуляторов иммуногенеза - цитокинов. Естественно, что многие из имеющихся иммуномодуляторов опосредуют свой эффект через цитокиновую систему, но точное знание и доказательство этого являются исключительно важными факторами для проведения иммунотерапии.

- в направленном синтезе новых химических соединений, обладающих тропностью по отношению к иммунной системе.

Указанные пункты можно рассматривать и как основные перспективные направления в учении об ИТЛС. Именно они могут создать направленную, высокоспецифическую иммунотерапию, когда на основе точной иммунодиагностики проводится назначение наиболее эффективных препаратов, то есть ИТЛС будут в еще большей степени соответствовать основным требованиям, предъявляемым к любому лекарственному средству: высокая эффективность, безопасность. К препаратам синтетических цитокинов относится *ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин 2)*. Ил-2 является ключевым звеном, определяющим развитие иммунной реакции. Он продуцируется Т-хелперами в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный Ил-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез Ил-2. Он направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитотоксической активности натуральных киллеров и Т-киллеров. Расширение спектра лизирующего действия

эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток. Биологические эффекты его опосредуются связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях. Ронколейкин обладает выраженной иммуностимулирующей активностью, направленной на усиление противобактериального, противовирусного, противогрибкового, противоопухолевого иммунитета и находит широкое применение в иммунотерапии септических, инфекционных, онкологических заболеваний, связанных с иммунодефицитом. Показанием к его применению является развитие иммунодепрессии, наступающей уже в ранние сроки после начала септического процесса, которая характеризуется снижением абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, их функциональной активности, подавлением фагоцитирующего звена иммунитета. Применяется в комплексе с адекватной антибактериальной, дезинтоксикационной и симптоматической терапией.

Говоря о направленной иммунотерапии, считается, что препаратов с абсолютной специфичностью действия, вероятно, нет. Но даже если таковые и существуют, то в силу многокомпонентности и взаимосвязанности иммунной системы гипотетический высоко-специфичный препарат вызовет в этой системе комплекс сложных последовательных изменений. Наглядный пример того - химически чистый препарат *ликопид*: Индуцируя в макрофагах синтез ИЛ-1, он тем самым стимулирует и клеточное и гуморальное звено иммунитета. Это еще раз указывает на то, что все компоненты иммунной системы теснейшим образом связаны между собой и сдвиг в одном из них обязательно вызовет те или иные изменения в других. Вот почему, когда мы говорим о направленной иммунотерапии, больше подразумеваем обоснованную или хорошо продуманную иммунотерапию. В настоящее время по каждому из указанных направлений можно привести конкретные примеры: ликопид - синтетический аналог фрагмента пептидогликана клеточной стенки бактерий (препарат ИБХ им. Шемякина М.М. и Института иммунологии); беталейкин - рекомбинантный ИЛ-1 (НИИ особо чистых биопрепаратов); полиоксидоний - производное полиэтиленпипераина (препарат Института иммунологии), ронколейкин (ТОО «Биотех»). Последние два в настоящее время проходят успешные клинические испытания. Эти вещества являются в известной степени образцами ИТЛС, и дальнейшее развитие учения об иммунотерапии будет идти в направлении создания химически чистых препаратов, аналогов экзогенных или эндогенных стимуляторов иммуногенеза. Однако нет сомнений в том, что и такие иммуномодуляторы, как тактивин, тималин, миелопид, нуклеинат натрия, диуцифон и др. еще долго послужат, и неисключено, что они войдут в перечень ИТЛС 21 века.