



# Иммуностимулирующие средства

средства, избирательно или неселективно (системно) активирующие угнетенные компоненты иммунной системы

# Показания к монокомпонентной стимулирующей иммунотерапии

1. Иммунодефицит 2-3-й степени по 1-2 показателям или 1-й степени по 3-5;
2. Длительный прием ЛС с иммуносупрессивными свойствами
3. Отягощенное затяжное клиническое течение инфекционного заболевания;
4. Тяжелая сопутствующая патология, включая аллергические, аутоиммунные заболевания, истощение, ожирение, пожилой возраст, злокачественные новообразования и т.п.;
5. Атипичные температурные реакции (склонность к продолжительному субфебрилитету, чрезмерно сильная или слабая температурная реакция, ее отсутствие при острых инфекционных заболеваниях).

# Индивидуализация лечения определяется объективными предпосылками!

Для выбора иммуноактивной терапии необходима комплексная количественная и функциональная оценка *клинических*

*и лабораторных показателей иммунитета:*

- 1. Неспецифического (врожденного) иммунитета – не требует особого клона клеток:**
  - фагоциты (нейтрофилы, моноциты/макрофаги);
  - ИЛ, ИНФ статусы, лизоцимная активность;
  - цитотоксические клетки (CD8<sup>+</sup>), ЕК
- 2. Специфического (приобретенного) иммунитета – высокоспецифичные реакции на определенные антигены (клональная экспансия):**
  - гуморальное звено (субпопуляции В-лимфоцитов, сывороточные иммуноглобулины, ЦИК );
  - клеточное звено (субпопуляции Т-лимфоцитов).

# Осложнения при применении иммуностимуляторов:

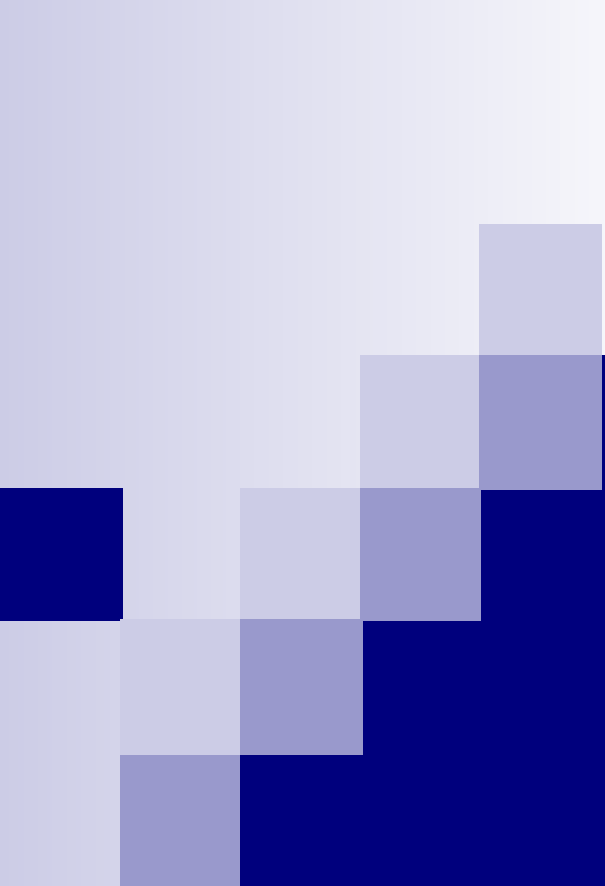
- Провоспалительное действие - гриппоподобный синдром, обострение очага воспаления;
- Провокация аутоагрессии, угроза развития аутоиммунного процесса (хронический тонзиллит, ревматизм, заболевания печени, почек и др. ) из-за отложения иммунных комплексов;
- «Перестимуляция» с последующим «эффектом маятника».
- Лейкопения (из-за увеличения активности лейкоагглютининов)

# Классификация иммуностимуляторов

*по преимущественному влиянию на  
определенное звено иммунитета и  
происхождению*

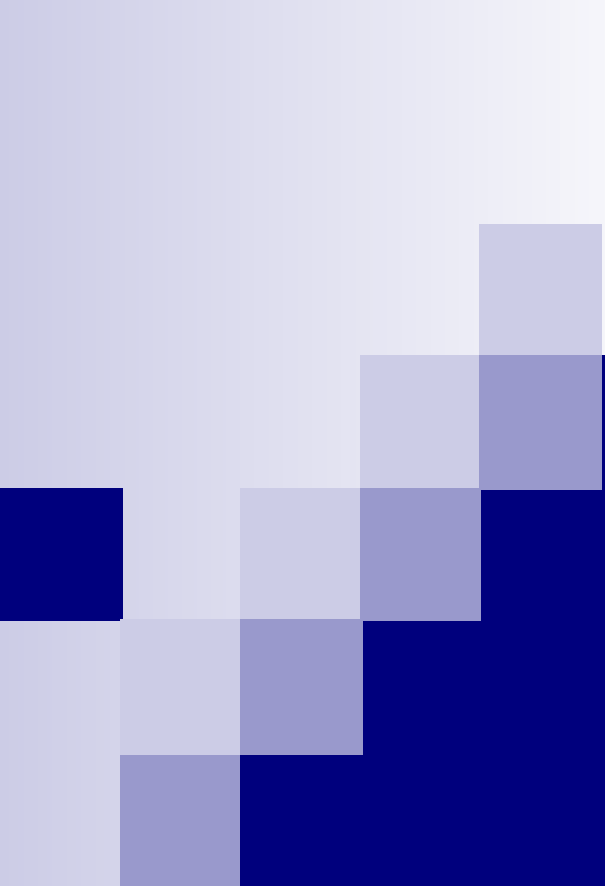
Препараты, стимулирующие  
*преимущественно*

- **1. Неспецифические факторы защиты:**  
Активаторы функций фагоцитов;  
Активаторы цитотоксических Лф, ЕК;
- **2. Специфические факторы защиты:**
  - 2.1. Т- лимфоциты;
  - 2.2. В-лимфоциты, препараты Ig.



# ***1. Препараты, преимущественно стимулирующие неспецифические факторы защиты***

Фагоциты (Нф и Мон/Мф),  
цитотоксические клетки, ЕК



# 1.1. Активаторы функций макрофагов, нейтрофилов

Увеличивающие количество циркулирующих в крови фагоцитов и их функционально-метаболическую активность

# **1.1.a. Препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги**

**Вакцины:** БЦЖ, (непатогенная бацилла Кальметта-Гарена) и псевдодифтерероидные бактерии CP (*Corynebacterium parvum*).

**Липополисахариды (Гр<sup>-</sup>) бактерий:** пирогенал, продигиозан;

**Грибковые полисахариды:** зимозан, декстраны;

**Компоненты клеточной стенки, не обладающие свойствами вакцин:**

*Глюкозаминилмурамилдипептид* (ликопид)



## *Препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги (продолжение)*

### **Комбинированные бактериальные препараты:**

- 1 поколение – *очищенные бактериальные лизаты*: бронхомунал, имудон, субреум, ИРС-19, бронхо-ваксом, уро-ваксом и др.;
- 2 поколение – *рибосомально-протеогликановый комплекс наиболее распространенных возбудителей ЛОР-органов и дыхательных путей*: рибомунил

# Фармакодинамика микробных иммуностимуляторов

- 1. Антигенная активность (вариабельная, продолжительная) – индуцируется выработка специфических АТ к м/о, входящим в состав препарата;
- 2. Неантигенная активность - неспецифическая иммуностимуляция (быстрая и непродолжительная) за счет неантигенных мембранных фракций.

# Неспецифические иммуностимулирующие свойства

Восстанавливается

- фагоцитарная активность гранулоцитов и моноцитов/макрофагов;
- реакция на хемотаксические факторы;
- способность трансформации АГ макрофагами для последующего его распознавания Лф;
- реставрация синтеза цитокинов (ИЛ, ИНФ и др.), вырабатываемых иммунокомпетентными клетками;
- регуляция хелперной/супрессивной активностей Т-лимфоцитов;
- Восстановление или усиление активности ЕК;
- регуляция взаимодействия В- и Т-лимфоцитов.

## *1.1.б. Химически чистые препараты:*

- **Производные пиримидинов**  
метилурацил, пентоксил,
- **Производное полиэтиленпиперазина**  
**Азоксимера бромид (полиоксидоний)**
- **Другие.** Аминодигидрофталазиндион натрия (галавит), глутоксим

# Фармакологические свойства

## Галавит -

противовоспалительное и  
иммуностимулирующее ЛС

- Обратимо ингибирует избыточный синтез ФНО, ИЛ-1 и др. цитокинов, АФК;
- Активирует фагоцитарную функцию Мф и Нф;
- Восстанавливает АГП ф-ю Мф;
- Стимулирует ЕК и ЦТ-Лф.
- Купирует симптомы интоксикации и диарейного синдрома;

## Полиоксидоний -

детоксицирующее и  
иммуностимулирующее ЛС

- Нейтрализация и вывод из организма токсических соединений;
- Ковалентное связывание с АГ (вакцина Гриппол);
- Восстанавливают ф-ю распознавания АГ АПКл;
- Стимуляция репаративных процессов

## **1.1.с. Препараты нуклеиновых кислот**

**Натрия нуклеинат** – смесь НК, получаемых из дрожжей;

**Дезоксирибонуклеат натрия (деринат)** – низкомолекулярная ДНК из молок осетровых и лососевых рыб;

**Механизм действия препаратов нуклеиновых кислот (НК) -**

подвергаясь внутриклеточной деградации до активных фрагментов, способствуют восстановлению биосинтеза собственных НК в иммунокомпетентных клетках.

# Фармакологические свойства препаратов НК и синтетических

1. Стимулируют общий метаболизм и репаративные процессы в клетке;
2. Стимулируют гемопоэз (гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов);
3. Иммуностимулирующий эффект:
  - Усиливают функции фагоцитов
  - Активируют систему комплемента
  - Увеличивают количество Т-Лф (CD4+, CD8+, НК), общих и активированных В-Лф
  - Усиливают образование АТ как к тимусзависимым так и тимуснезависимым АГ

## **1.1.д. Препараты цитокинов активируют клетки костного мозга и лейкопоз**

- Молграмостим (лейкомакс) - ГМ-КСФ;
- Ленограстим (граноцит), филграстим (нейпоген, нейпомакс) – Г-КСФ;
- Беталейкин (ИЛ - 1 $\beta$ );
- Лейнкинферон, суперлимф - комплекс естественных цитокинов (ИНФ- $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1,6,12, миграцию ингибирующий фактор)

### *Применяют для*

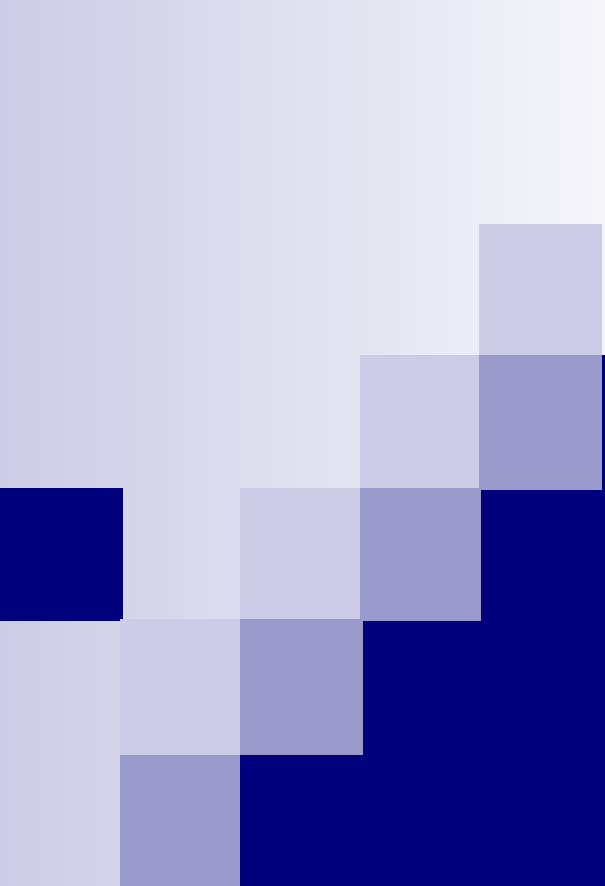
- уменьшения продолжительности и снижения частоты возникновения нейтропенической реакции после химиотерапии цитостатическими средствами
- стимулируют образование функционально активных нейтрофилов, усиливают их поступление в кровь из костного мозга



## *1.1.e. Адаптогены - препараты растительного происхождения:*

Препараты эхинацеи пурпурной (*иммунал*), элеутерококка, женьшеня, радиолы розовой; тонзилгон-Н

1. Активируют энергетическое и пластическое обеспечение иммунитета путем ускорения реакций ключевых ферментов и биосинтетических процессов с формированием **неспецифически повышенной резистентности.**
2. Оказывают **антистрессорное действие** на организм человека, а это в свою очередь нормализует протекание иммунных реакций.



## ***1.2. Препараты, влияющие преимущественно на цитотоксические клетки и ЕК***

Препараты интерферонов и  
индукторы  
интерферогенеза

# 1.2.a. Препараты интерферонов

## *Природные интерфероны, получаемые из донорской крови человека:*

- $\alpha$ -человеческий лейкоцитарный интерферон: эгиферон, вэллферон;
- $\beta$ -человеческий фибробластический интерферон - феррон;
- $\gamma$ -человеческий иммунный интерферон - интерферон- $\gamma$ ;

## *Рекомбинантные интерфероны:*

- $\alpha$  – интерферон: роферон-А, реаферон, виферон, интрон-А, пегинтерферон- $\alpha$ -2в;
- $\beta$  – интерферон: бетаферон, ребиф;
- $\gamma$  – интерферон: гаммаферон, иммуноферон.

## Особенности терапии препаратами ИНФ

Используются для заместительной терапии (при низких уровнях спонтанного или стимулированного ИНФ)

Нежелательные реакции препаратов ИНФ:

- *Блокирование продукции эндогенного ИНФ (100%)*
- Антитела (50%);
- Лихорадка, миалгии, головная боль, слабость (41%);
- Диспепсические расстройства (25%);
- Беспокойство, изменение настроения, депрессия (15%);
- Тромбоцито- и гранулоцитопения, анемия, повышение чувствительности к бактериальной инфекции (9%).

## 1.2.б. Индукторы интерферогенеза - интерферогены

### Синтетические

Полинуклеитиды: полудан (комплекс полиадениловой и полиуридиловой к-т);

Высокомолекулярные: амплиген, кагоцел;

Низкомолекулярные: тилорон (амиксин), дигидроакридинацетат натрия (неовир), меглюмина акридонацетат (циклоферон);

Натриевая соль двуспиральной РНК  
*Saccharomyces cerevisiae* ридостин

# Особенности терапии интерфероногенами

- Применяют при сохраненной способности клеток к продукции ИНФ;
- Не обладают антигенностью;
- Синтез ИНФ при введении индуктора сбалансирован и контролируется организмом;
- Схема применения определяется как особенностями интерферонового статуса пациента, клинического течения заболевания, так и фармакологическими особенностями используемого индуктора.

# Механизм действия интерфероногенов - интерферон- индуцирующее

- Препарат связывается с клеточными структурами моно- и лимфоцитарной линии, что обусловлено экспрессией в них специфического ядерного рецептора и/или эффекторного белка;
- Стимулирует синтез ИНФ на уровне транскрипции гена ИНФ-а, находящегося в неактивном состоянии.

# Основные эффекты препаратов интерферонов и их индукторов

- 1. Иммуностимулирующее действие
- 2. Противовирусное действие
- 3. Противоопухолевое действие



# Фармакологические эффекты

## 1. Иммуностимулирующее действие

- Повышается чувствительность клеток-мишеней к собственному ИНФ;
- Активация макрофагально-фагоцитарного звена, ЕК и специфической цитотоксичности Лф в отношении клеток-мишеней;
- Усиление экспрессии антигенов МНС 1 и 2 классов, рецепторов к гормонам и цитокинам иммунного распознавания АГ;
- Регуляция пролиферации и функции Th-1/2. Повышение синтеза высокоavidных (полноценных) антител, ИЛ-4, 5, 10.
- Повышение уровня секреторного IgA, тенденция к нормализации уровня IgM, G, подавлению IgE-ответа, снижение общего числа эозинофилов.

# Фармакологические эффекты

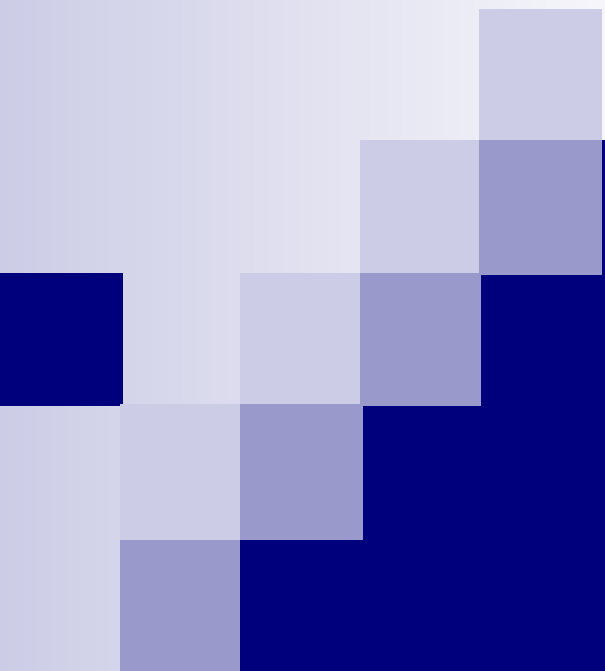
## 2. Противовирусное действие

1. ИНФ непосредственно **не** инактивирует вирусы или их НК
2. Индуцирует противовирусное состояние клетки, пораженной вирусом
  - Изменяет активность определенных ферментов, что нарушает репликацию вирусной РНК
  - На уровне трансляции и транскрипции ингибирует синтез вирусных белков
  - Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях

# Фармакологические эффекты

## 3. Противоопухолевое действие

- Ингибирование экспрессии онкогенов
- Антипролиферативная активность
- Регуляция дифференцировки
- Усиление апоптоза
- Прямой цитолиз
- Ингибирование ангиогенеза в опухоли
- Ингибирование подвижности опухолевых клеток



# **Препараты, преимущественно стимулирующие Т- систему иммунитета**

# Классификация

## **1. Препараты пептидных гормонов тимуса ( $\alpha$ 1-тимозина, тимопозтина или их фрагментов):**

- Тактивин, тималин, тимоптин, тимактид - комплекс полипептидных фракций экстрагированных из вилочковой железы крупного рогатого скота
- тимостимулин, тимомодулин, тимоуровак - лиофилизированные экстракты вилочковой железы крупного рогатого скота.
- Иммунофан, тимоген – синтетические аналоги.

## **2. Собственно синтетические препараты:**

Соединения имидазола – левамизол;

Инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин).

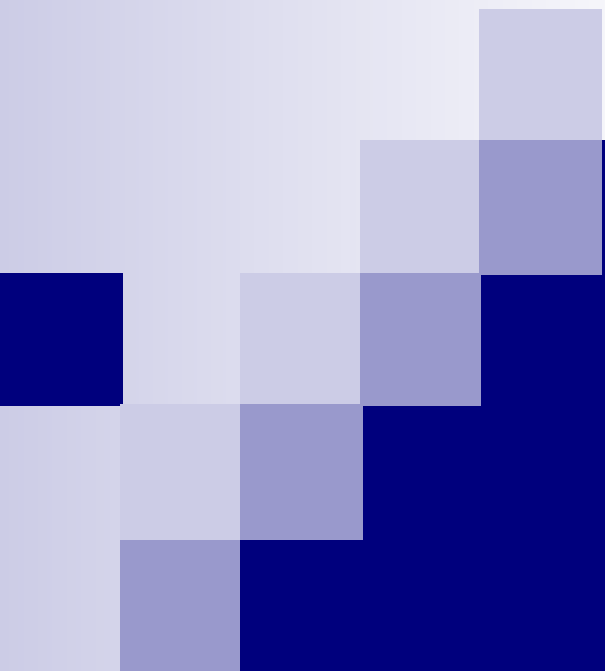
## **3. Цитокины - рекомбинантные препараты ИЛ-2:** пролейкин, альдеслейкин, ронколейкин.

# Механизм действия препаратов тимических гормонов

- Связываются со специфическими рецепторами иммунокомпетентных клеток.
- Изменяют образование и концентрацию в их цитоплазме вторичных мессенджеров (цАМФ, ИФ<sub>3</sub>, ДАГ, Са<sup>2+</sup>) с последующей передачей сигнала на различные индукторы транскрипции.

# Фармакологические эффекты

- Индуцируют экспрессию рецепторов, восстанавливают иммунологическую компетентность Т-Лф (созревание и дифференцировку);
- Восстанавливают миграцию Т-Лф в тимус, ускоряют их пролиферацию и созревание;
- Увеличивают коэффициент соотношения Th/Ts у больных, не изменяя его у здоровых;
- Снижают гиперпродукцию ФНО, нормализуют перекисное окисление липидов (иммунофан)



***Препараты,  
преимущественно  
вливающие на В-  
лимфоциты***

Гуморальный иммунитет



# **Классификация**

## **Иммунорегуляторные пептиды:**

- Миелопид (В-активин) - *костномозгового происхождения*
- Спленин из селезенки
- Серамил - синтетический

## **Иммуноглобулиновые препараты:**

- интраглобин, пентаглобин, сандоглобулин;

## **Препараты с повышенным содержанием антител к**

- цитомегаловирусу - цитотект
- к вирусу гепатита В - гепатотект

**Миелопид** – комплекс низкомолекулярных пептидов, выделенных из супернатантов КМ

1. Стимулирует **функциональную активность** иммунокомпетентных **клеток**, участвующих в **гуморальном ответе** (продукцию АТ, цитокинов)

Эффекты отдельных пептидов:

- МП-1 – усиливает АТ образование
- МП-2 – противоопухолевая активность ЕК
- МП-3 – стимулирует фагоцитоз Нф, Мон/Мф
- МП-4 – усиливает дифференцировку клеток в КМ

2. **Купирует болевой синдром**, действуя на передачу сенсорных сигналов

# Механизм действия иммуноглобулинов

Иммуноглобулины – это очищенные и концентрированные препараты  $\gamma$ -глобулиновой фракции сывороточных белков.

*Иммуноглобулины могут быть использованы в качестве*

- Иммуностимулирующих препаратов,
- Средств заместительной терапии.

# *Механизмы иммуномодулирующей терапии*

- Нормализация экспрессии и аффинности Fc-рецепторов;
- Активация комплементзависимого повреждения тканей и клеток;
- нейтрализация антигенов;
- модуляция высвобождения цитокинов (подавление продукции ФНО, ИЛ 1, 2 и 6; стимуляция – ИЛ 8, 10 и т.п).

# *Механизмы заместительной терапии иммуноглобулинами*

- Эффект связан с агглютинирующим, преципитирующим, опсонизирующим, нейтрализующим токсины и бактериолитическим эффектами;
- Способствуют диссоциации отложенных иммунных комплексов;
- Выводят циркулирующие иммунные комплексы;
- Снижают продукцию аутоантител.