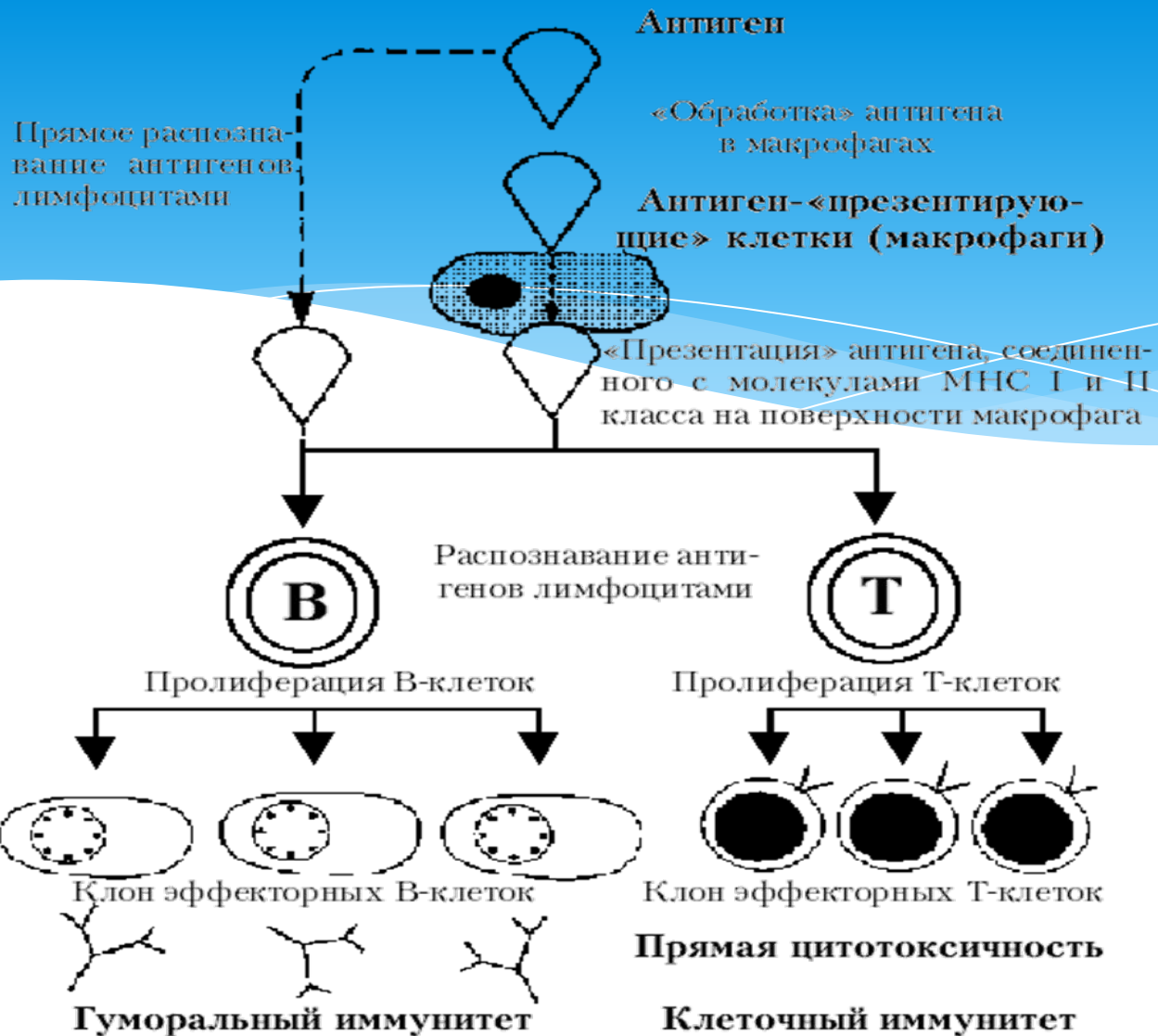


# Средства, влияющие на процессы иммунитета

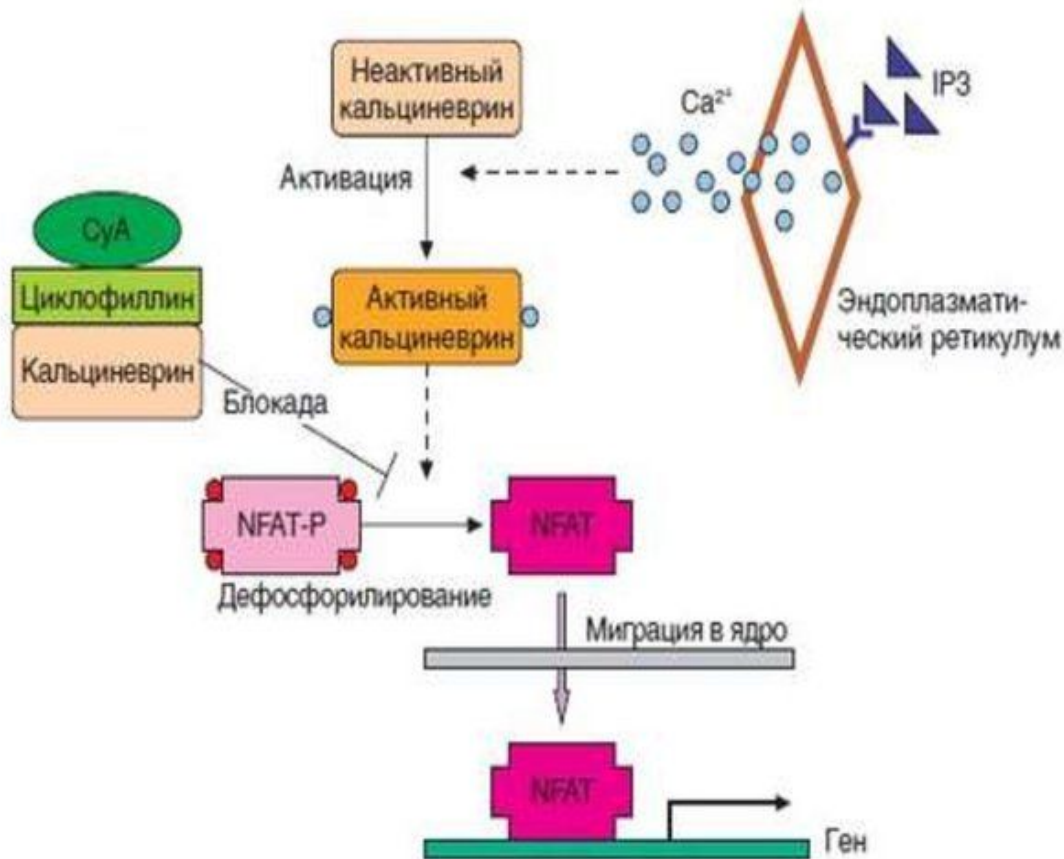
# Иммунитет

Иммунитет (лат. *immunitas*) — это способ защиты организма от действия различных веществ и организмов, вызывающих деструкцию его клеток и тканей, характеризующийся изменением функциональной активности преимущественно иммуноцитов с целью поддержания гомеостаза внутренней среды.



МНС - главный комплекс гистосовместимости

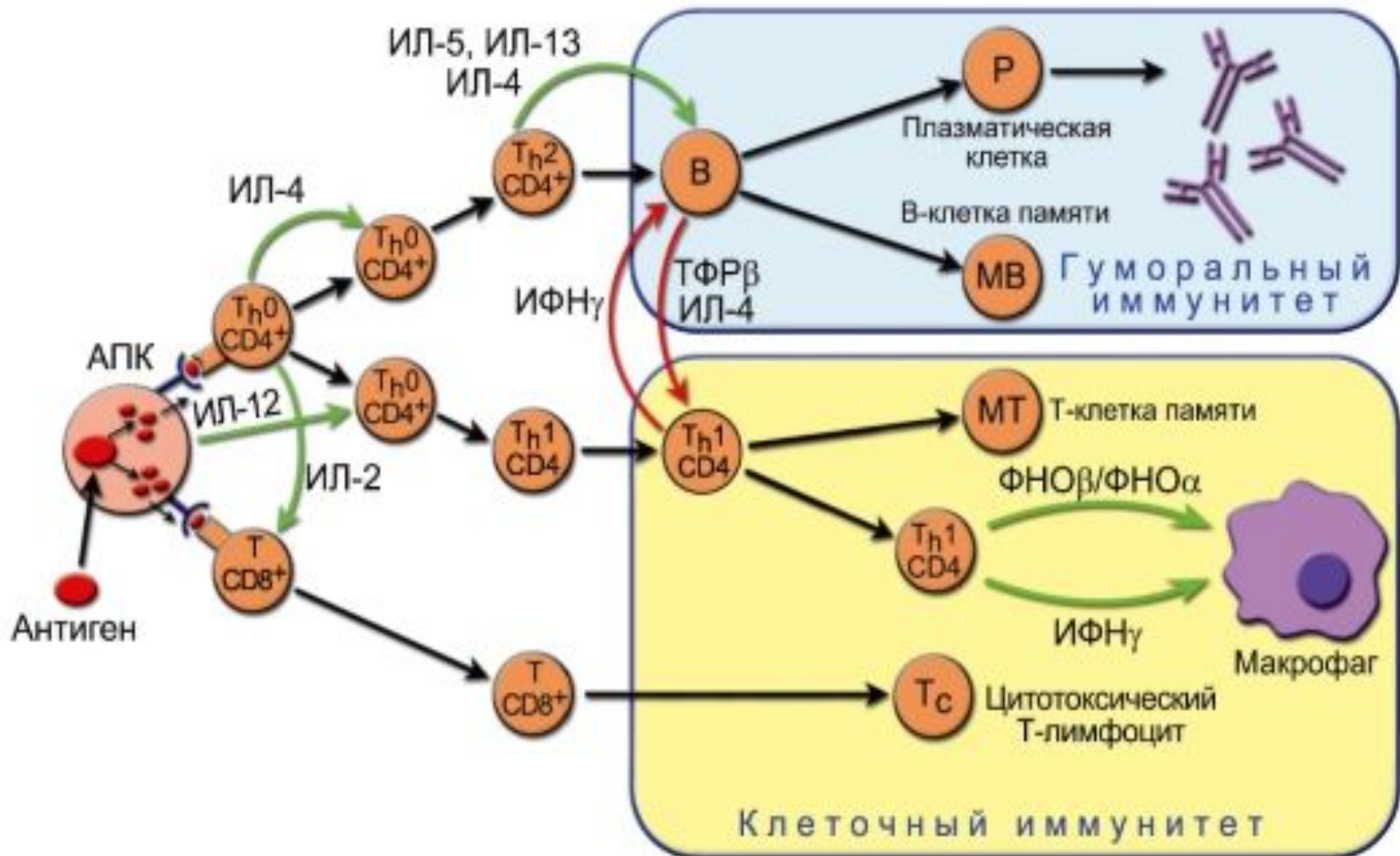
# Передача сигнала с использованием $IP_3$ , или $Ca^{2+}$ -зависимый путь



Результат:  
образование NF-AT  
(Nuclear Factor of  
Activated T-cells)  
Его функция:  
молекула способна  
взаимодействовать с  
ДНК в промоторных  
участках генов,  
вовлеченных в  
активацию Т-клеток  
(IL2, IL2R и др.)

Рис. 7.  $Ca^{2+}$ -зависимый путь  
образования NF-AT

# Роль антигенпрезентирующих клеток и Т-хелперов в формировании иммунного ответа



# Классификация иммуноотропных средств

- \* **Иммуносупрессивные средства** – препараты, применяемые для предупреждения реакции отторжения трансплантата, а также для подавления аллергических реакций и аутоиммунных процессов.
- \* **Иммуностимулирующие средства** – ЛС, активирующие иммунную систему в целом или отдельные компоненты или звенья. Применяют ЛС, стимулирующие процессы иммунитета, при иммунодефицитных состояниях, хронических вялотекущих инфекциях, а также при некоторых онкологических заболеваниях.

# Классификация иммуносупрессоров

- \* **Цитостатики:**

- Антиметаболиты (азатиоприн, микофенолата мофетил)
- алкилирующие средства: циклофосфамид

- \* **Глюкокортикоиды** (преднизолон, дексаметазон)

- \* **Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов:**

- ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус);
- сиролимус

# Классификация иммуносупрессоров

## \* *Препараты моноклональных антител:*

- антитела к ФНО- $\alpha$  (этарнецепт, инфликсимаб);
- антитела к рецептору ИЛ-2 (даклизумаб, базаликсимаб);
- **Разные:** иммуноглобулин антитимоцитарный (тимоглобулин), муромонаб-CD3 (ОКТ-3), алемтузумаб.



# Цитостатики

## Азатиоприн

\* - препараты, способные подавлять рост и дифференцировку клеток.

**Азатиоприн** – имидазольное производное производное 6-меркаптопурина, ингибирует пуриновый обмен, что приводит к снижению пролиферации Т- и В-лимфоцитов.

ФК: хорошо всасывается при приеме внутрь, в печени метаболизируется до 6-меркаптопурина.  $T_{стах} = 1-2$  ч после приема.  $T_{1/2} = 10$  мин,  $T_{1/2}$  меркаптопурина около 1 ч.

Азатиоприн – первый препарат, получивший широкое применение при трансплантологии органов. Также препарат применяется для лечения аутоиммунных заболеваний (РА, СКВ, НЯК).

Дозы азатиоприна для профилактики отторжения существенно различаются, начальная доза 3-5 мг/кг/сут. Для лечения РА начальная доза 1 мг/кг/сут.

Во время лечения-регулярный контроль ОАК, б/х показатели функции печени.

*Побочные эффекты:*

- Нарушение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия)
- Предрасположенность к инфекциям
- Нарушение функции печени
- Алопеция
- ЖК нарушения
- Панкреатит
- Повышенный риск злокачественных новообразований

# Микофенолата мофетил (ММ)

- эфир микофеноловой кислоты (МК), избирательный, неконкурентный и обратимый ингибитор ИМФ-дегидрогеназы, ключевого фермента синтеза гуаниновых нуклеотидов.

Микофеноловая кислота избирательно подавляет пролиферацию лимфоцитов, а также синтез АТФ, адгезия и миграцию лимфоцитов.

ФК: ММ после приема внутрь или в/в введения быстро и полностью гидролизуется до МК.  $T_{1/2}$  МК = 16 ч. Выводится с мочой в виде глюкуронида МК (87%). При почечной недостаточности концентрация МК возрастает.

МК применяют для профилактики отторжения трансплантата в сочетании с ГКС и ингибиторами кальциневрина, можно сочетать с сиролимусом. При трансплантации почки МК назначают по 1 г внутрь или в/в 2 р/сут, при трансплантации сердца – 1,5 г 2/сут.

*Побочные эффекты:*

- диарея, тошнота, рвота
- анемия, лейкопения

# Циклофосфамид (ЦФ)

- Активные метаболиты циклофосфамида алкилируют ДНК и белки в клетках, что приводит к нарушению репликации ДНК и деления клеток. При этом влияние препарата более выражено на популяцию В-лимфоцитов.
- ФК: хорошо всасывается при приеме внутрь. ЦФ активируется микросомальными ферментами печени. Тстах достигается через 1 час после приема внутрь,  $T_{1/2}=7$  ч.
  - Доза при трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови составляет 5-7 г/м<sup>2</sup> за 3 суток. Также препарат применяется при аутоиммунных заболеваниях (гранулематоз Вегенера, РА, СКВ)
  - Побочные эффекты:
    - Тошнота, рвота
    - Угнетение кроветворения
    - Стоматит
    - Алопеция
    - Асептический геморрагический цистит (акролеин)
    - Синдром гиперсекреции АДГ ( при дозах более 50 мг/кг)

# Глюкокортикоиды (ГКС)

ГКС были первыми препаратами, использовавшимися в качестве иммуносупрессоров при трансплантации органов. В настоящее время они также используются для лечения аутоиммунных заболеваний и при реакции отторжения трансплантата. Иммуносупрессорное действие обусловлено ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости (МНС), провоспалительных цитокинов и угнетением пролиферации Т-лимфоцитов.

# Селективные ингибиторы синтеза и действия ЦИТОКИНОВ

Препараты этой группы действуют на пути внутриклеточной передачи сигнала от активированных рецепторов Т-лимфоцитов. Механизм действия связан с тем, что препараты образуют комплекс с иммунофилинами, который связывается с кальциневрином и блокирует его фосфатазную активность.

# Циклоспорин (ЦС)

ЦС продуцируется грибами *Beauveria nivea*, представляет собой циклический полипептид из 11 аминокислотных остатков.

ЦС применяется как внутрь, так и в/в. Для в/в введения выпускается в виде концентрированного раствора, содержащего полиоксиэтилированное касторовое масло и этанол. БД при приеме внутрь-20-50%, для улучшения всасывания разработан препарат в виде микроэмульсии.  $T_{1/2}=5-18$ ч. ЦС и его метаболиты экскретируется преимущественно с желчью. При нарушении функции печени необходима коррекция дозы.

ЦС применяют для профилактики реакции отторжения при трансплантации сердца, легких, печени, поджелудочной железы и др. органов, при пересадки костного мозга, аутоиммунных заболеваниях.

## Побочные эффекты:

- Нарушение функции почек
- Тремор
- Гирсутизм
- АГ
- Гиперлиппротеидемия
- Гиперплазия десен

# Такролимус

-антибиотик из группы макролидов, продуцируемый *Streptomyces tsukubaensis*.

ФК: выпускается в виде капсул для приема внутрь (0,5; 1; 5 мг) и раствора для инъекций (5 мг/мл). T<sub>1/2</sub> около 12ч. Такролимус в значительной степени метаболизируется в печени при участии цитохрома P 450.

Показания: аналогичные циклоспорину.

## Побочные эффекты:

- Нефротоксичность
- Нейротоксичность (тремор, головная боль, двигательные расстройства, эпилептиформные приступы)
- АГ
- Гиперкалиемия
- Гипергликемия, СД

# Сиролимус

-макролид, вырабатываемый грибами *Streptomyces hygroscopicus*. Сиролимус связывается с белком mTOR . Функция этого белка-регуляция клеточного цикла. Сиролимус, связываясь с mTOR , блокирует переход активированного Т-лимфоцита из фазы G1 в фазу S и, следовательно, препятствует дальнейшей пролиферации иммунной клетки.

ФК: у здорового человека Tстах -1 ч. биодоступность около 15%. Сиролимус метаболизируется системой цитохрома p450.

Сиролимус вводят внутрь 1 раз в день, часто в комбинации с циклоспорином или такролимусом, что позволяет значительно снизить дозу. Применяют в основном при трансплантации почек.

## Побочные эффекты:

- гиперлипидемия
- Головная боль
- Тошнота, диарея
- Лейкопения, тромбоцитопения
- Гипо или гиперкалиемия
- Возможна нефротоксичность



# Препараты антител

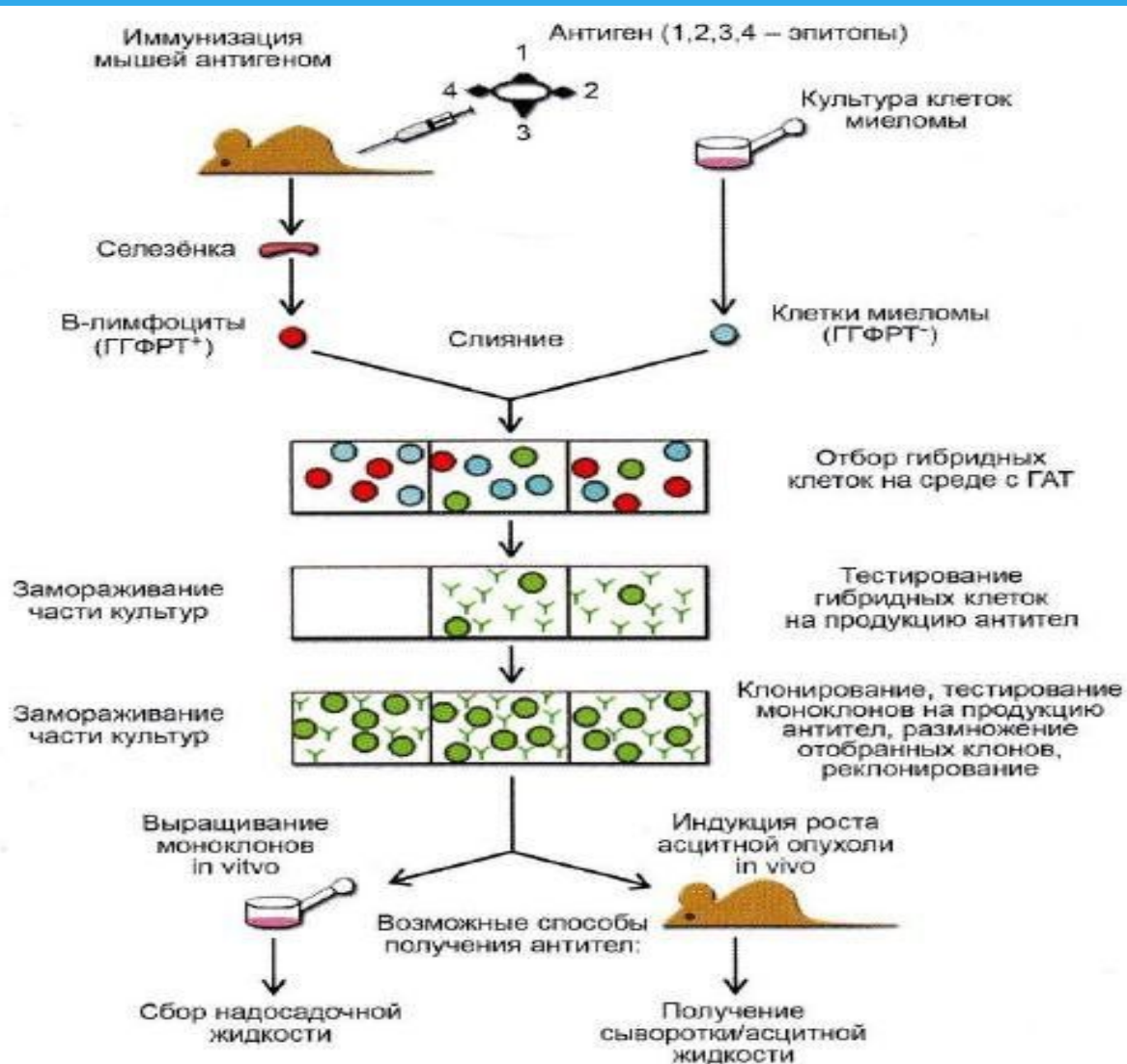


Рис. 19.1. Принципиальная схема получения моноклональных антител

# Антитимоцитарный иммуноглобулин (тимоглобулин)

-очищенный Ig из сыворотки кролика, иммунизированного человеческими тимоцитами.

**Механизм действия:** препарат модеожит а/т, связывающиеся с молекулами CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 и HLA классов 1 и 2 на поверхности человеческих Т-лимфоцитов. А/т способствуют разрушению лимфоцитов (путем активации комплимента и путем клеточной цитотоксичности). Также они подавляют активность оставшихся лимфоцитов, связываясь с молекулами клеточной мембраны.

## **Показания:**

- Профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени, поджелудочной железы, для лечения апластической анемии.

## **Побочные эффекты:**

- Лихорадка
- Эритематозные и гнойничковые поражения кожи
- Тромбоцитопения, нейтропения
- Сывороточные реакции
- Анафилактоидные реакции, сопровождающиеся снижением АД, развитием респираторного дистресс-синдрома, лихорадкой, уртикарной сыпью).

# Муромонаб-CD3 (ОКТ3)

-мышинные моноклональные а/т IgG 2α к поверхностному человеческому а/г Т-лимфоцитов CD3.

**Механизм действия:** препарат связывается с CD3-компонент антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов, участвующего в распознавании а/г и запускающего внутриклеточную передачу сигнала и пролиферацию Т-лимфоцитов. Введение препарат приводит к быстрому уменьшению Т-лимфоцитов в крови и лимфоидных органах, вследствие их гибели. Кроме того, подавляется активность оставшихся Т-лимфоцитов: в них не вырабатывается ИЛ-2 и существенно снижается выработка других цитокинов.

**Показания:** лечение острого отторжения трансплантата.

## **Побочные эффекты:**

- Синдром высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») – активация Т-лимфоцитов и высвобождение ряда цитокинов (ФНОα, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон γ) в результате связывания а/т с Fc-рецептором, ассоциированным с комплексом антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов.

Клиника: лихорадка, озноб, головная боль, тремор, тошнота или рвота, понос, боль в животе, общее недомогание, миалгия, артралгия, общая слабость.

- Кожные реакции;
- Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной системы;
- Поражение ЦНС (серозный менингит)
- Аллергические реакции немедленного типа;
- Повышения риска инфекций и злокачественных новообразований.

# Даклизумаб и базиликсимаб

- гуманизированные моноклональные а/т, состоящие из активного центра а/т мыши и IgG1 человека (получают с помощью генной инженерии).

**Механизм действия:** а/т прочно связываются с  $\alpha$ -субъединицей рецептора ИЛ-2 (CD 25), присутствующего на поверхности активированных Т-лимфоцитов, и блокируют активацию Т-лимфоцитов под действием ИЛ-2.

## **Показания:**

- Профилактика острой реакции отторжения в сочетании с другими иммунодепрессантами.

**Способ применения:** вводится в/в, обеспечивает блокаду рецептора в течение 120 дней. Вводят 5 доз препарата: 1-ю-за 24 ч до трансплантации, остальные с интервалом 14 дней.

Базиликсимаб назначают по 20 мг за 2 ч до операции и через 4 сут. после нее.

## **Побочные эффекты:**

Данные препараты не вызывают синдрома высвобождения цитокинов.

- Нарушение со стороны ЖКТ
- Анафилактические реакции
- Лимфопролиферативные и оппортунистические инфекции

# Инфликсимаб, этанерцепт

- \* **Инфликсимаб**-химерные моноклональные а/т к ФНО $\alpha$ . Эти а/т связываются с ФНО $\alpha$  и препятствуют его взаимодействию с рецептором.
- \* Показания: РА, болезнь Крона умеренное и тяжелое течение.
- \* Побочные эффекты:
  - Лихорадка
  - Крапивница
  - Артериальная гипотензия
  - Одышка
  - Инфекционные осложнения

**Этанерцепт** – химерный белок, содержащий лиганд-связывающий участок человеческого рецептора ФНО $\alpha$  и Fc-фрагмент человеческого IgG.

Показания: РА

- \* Побочные эффекты:
  - Тяжелые инфекционные осложнения
  - Местная реакция на введение препарата: покраснение, зуд, отек, боль.

# Иммуностимуляторы

- лекарственные средства, активирующие иммунную систему в целом или отдельные компоненты или звенья.

# Показания к назначению

- \* Иммунодефицитные состояния;
- \* Инфекции;
- \* Некоторые злокачественные новообразования

# Классификация иммуностимулирующих средств

Название группы препаратов	Препараты
Колониестимулирующие факторы	<ul style="list-style-type: none"><li>- Молграмостин (лейкомакс)</li><li>- Филграстим (нейпоген)</li><li>- Ленограстим (границит)</li></ul>
Интерфероны	<ul style="list-style-type: none"><li>- Интерферон альфа (альфаферон)</li><li>- Интерферон альфа-2 (реаферон)</li><li>- Интерферон альфа-2b (интрон-А)</li><li>- Интерферон альфа-n1 (вэллферон)</li><li>- Интерферон бета-1a (ребиф)</li><li>- Интерферон бета-1b (бетаферон)</li><li>- Интерферон гамма (ингарон)</li></ul>
Интерлейкины	Алдеслейкин Беталейкин Опрелвекин



# Классификация иммуностимулирующих средств

Название группы препаратов	Препараты
Иммуностимуляторы другие:	
Полипептиды эндогенного происхождения	<ul style="list-style-type: none"><li>- Тимолин</li><li>- Иммунофан</li></ul>
Синтетические препараты	<ul style="list-style-type: none"><li>- Левамизол</li><li>- Азоксимера бромид (полиоксидоний)</li></ul>
Препараты микробного происхождения и их аналоги	<ul style="list-style-type: none"><li>- Бронхо-мунал</li><li>- Рибомунал</li><li>- Продигиозан</li></ul>
Индукторы интерферона	<ul style="list-style-type: none"><li>- Тилорон</li><li>- Меглюмина акридонацетат (циклоферон)</li></ul>
Прочие иммуностимуляторы	<ul style="list-style-type: none"><li>- Иммунал</li><li>- Галавит</li><li>- Эрбисол</li><li>- Эстифан</li></ul>

# Колониестимулирующий фактор (КСФ)

**Филграстим, ленограстим** – аналоги гранулоцитарного КСФ. Рекомбинантные препараты. Получены с помощью генной инженерии. С помощью внедрения плазмиды человеческого гена в генетический материал E.coli.

## **Фармакодинамические эффекты:**

- Гемопоэтический фактор роста
- Регулирует продукцию и выход функционально активных нейтрофилов из костного мозга в кровь.

## **Показания:**

-при нейтропении после пересадки костного мозга или химиотерапии

## **Противопоказания:**

- беременность, лактация
- лейкозы

# Колониестимулирующий фактор (КСФ)

\* **Молграмостим** – рекомбинантный препарат, аналог человеческого гранулоцитарно-макрофагального КСФ (ГМ-КСФ).

## **Фармакодинамические эффекты:**

- Стимулирует пролиферацию и дифференциацию предшественников кроветворных клеток
- Влияет на рост, дифференцировку и функцию гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов
- Увеличивает содержание зрелых клеток в крови
- Усиливает фагоцитоз и окислительный метаболизм
- Повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток

## **Показания:**

- Лечение и профилактика лейкопении ( ускоряет восстановление миелоидного ростка кроветворения)
- Профилактика потенциальных инфекционных осложнений лейкопении

## **Противопоказания:**

- лактация
- -лейкозы

# Интерфероны

\* - гликопротеины, которые кроме противовирусного действия, выполняют функцию иммуномодуляторов. Выделяют ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\delta$ , ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\tau$ , ИФН- $\omega$ .

**Природные ИФН** получают в культуре клеток лейкоцитов донорской крови под воздействие вируса-индуктора.

**Рекомбинантные ИФН** получены генно-инженерным методом, путем культивирования бактериальных штаммов, содержащих в генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена ИФН человека.

# Интерфероны

## Механизм действия:

- Индуцируются некоторые ферменты
- Подавляется пролиферация
- Активируется фагоцитоз макрофагов
- Повышается специфическая цитотоксичность Т-лимфоцитов

## Фармакодинамические эффекты:

- Противовирусный
- Противоопухолевый
- Иммуномодулирующий

# Интерфероны

## ИФНа-2b

### Показания:

- Волосатоклеточный лейкоз
- Меланомы
- Лимфомы
- Саркома Капоши у больных со СПИД
- Хронический гепатит В
- Хронический гепатит С
- Остроконечные кондиломы

# Интерфероны

## Интерферон $\gamma$ -1b

### Показания:

- Снижение риска и тяжести инфекций, сопровождающих хроническую гранулематозную болезнь

## Интерферон $\beta$ -1a, Интерферон $\beta$ -1b

### Показания:

- Рассеянный склероз

# Интерфероны

## Побочные эффекты:

- Гриппоподобный синдром
- Изменения со стороны ЦНС (головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, депрессию, бессонницу, парестезии, тремор)
- Потеря аппетита, тошнота
- Протеинурия
- Преходящая лейкопения
- СН
- Зуд, алопеция
- Носовые кровотечения
- Временная импотенция



# Интерлейкины

Название	ИЛ	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Алдеслейкин	Рекомбинантный аналог ИЛ-2	Повышение дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов и ИЛ-2-зависимых клеточных популяций. Повышает цитотоксичность лимфоцитов и клеток-киллеров. Усиливает продукцию ИФН- $\gamma$ , ФНО, ИЛ-1	Рак почки	-нарушения со стороны ССС (из-за повышения проницаемости капилляров, снижением сосудистого тонуса)
Беталейкин	Человеческий рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$	Стимулирует выработку колониестимулирующих факторов, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток различных ростков кроветворения. Увеличивает функциональную активность нейтрофилов и лимфоцитов.	Лейкопения, обусловленная применением цитостатиков или воздействием ионизирующего излучения	-озноб -головная боль -гипертермия

# Интерлейкины

Название	ИЛ	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Опрелвекин	Рекомбинантный ИЛ-11 (тромбопоэтический фактор роста)	Стимулирует пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников мегакариоцитов. Индуцирует созревание мегакариоцитов, что приводит к увеличению продукции тромбоцитов	Применяют после миелосупрессивной химиотерапии у взрослых с немиелоидными злокачественными новообразованиями, которые имеют высокий риск развития тяжелой тромбоцитопении	-астения -озноб -абдоминальная боль -анорексия -запор -диспепсия -экхимозы -миалгия -оссалгия -нервозность -алопеция

# Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Тималин, Т-активин	Комплекс полипептидных фракций из тимуса КРС	Восстанавливают количество и функцию Т-лимфоцитов, нормализуют соотношение Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций и реакции клеточного иммунитета, повышают активность НК, усиливают фагоцитоз и продукцию лимфокинов	Заболевания, сопровождающиеся понижением клеточного иммунитета	Аллергические реакции
Миелопид	Препарат получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней)	Стимуляция пролиферации и функциональной активности иммунокомпетентных клеток и способствует восстановлению ряда других показателей гуморального звена иммунитета	Терапия вторичных иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета. Для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм и др.	головокружение -слабость -тошнота -гиперемия -болезненность в месте введения

# Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Иммунофан	Синтетическое производное тимопоэтина	Стимулирует образование ИЛ-2, повышает чувствительность лимфоидных клеток к ИЛ-2, снижает продукцию ФНО, оказывает регулирующее влияние на выработку медиаторов иммунитета и Ig. Оказывает детоксицирующее, гепатопротективное, антиоксидантное действие.	Лечение иммунодефицитных состояний	

Все препараты **противопоказаны** беременным. Миелопид и иммунофан **противопоказаны** при наличии резус-конфликта матери и плода.

# Синтетические препараты

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Левамизол (Декарис)	Производное имидазола, L-изомер тетраимизола	<p>Препарат регулирует дифференцировку Т-лимфоцитов, увеличивает реакцию Т-лимфоцитов на антигены и митогены, увеличивает продукцию лимфокинов, усиливает токсичность Т-клеток, способствует синтезу а/т.</p>	<p>-Гельминтозы (противоглистное средство) Имеются данные о возможности использования левамизола после резекции по поводу рака ободочной кишки (адъювантная терапия в комбинации с фторурацилом, иммунодефицитные состояния, аутоиммунные заболевания.</p>	Гиперчувствительность; агранулоцитоз, вызванный ЛС	<p>Диспепсические расстройства, боль в животе, панкреатит, изъязвление слизистой оболочки полости рта. головная боль, парестезия, периферическая полинейропатия, обонятельные галлюцинации (изменение запахов), генерализованные судороги, энцефалитоподобный синдром. Лейкопения, агранулоцитоз.</p>

# Синтетические препараты

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Азоксимера бромид (полиоксидоний)	Макромоллекулярное соединение с высокой иммуномодулирующей активностью	Активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы, НК, повышая их функциональную активность при исходно сниженных показателях.	Лечение и профилактика заболеваний, связанных с поражением иммунной системы	Беременность	Болезненность в месте инъекции при в/м введении. Суппозитории - местные реакции в виде покраснения, отека, зуда перианальной зоны, вагинального зуда.