

# «иммунотропные средства»

# Иммунофармакология

- **Цель: поддержание антигенно-структурного гомеостаза. Он обеспечивается пассивными и активными механизмами защиты.**
- **Пассивный иммунитет (видовой, врожденный, конституциональный к бактериям, вирусам, грибам и т.д.) обеспечивает неспецифическую резистентность с использованием гуморальных и клеточных факторов.**
- **Активный иммунитет на чужеродную генетическую информацию осуществляется с помощью лимфоцитов и макрофагов.**

# Пассивный иммунитет

- Гуморальные факторы:  
комплемент, интерфероны, лизоцим, бета-лизины, С-реактивный белок, белки острой фазы, лактоферрин и др.
- Клеточные факторы:  
нейтрофильные лейкоциты —  
их функции :
  - ✓ хемотаксис,
  - ✓ адгезивность,
  - ✓ биоцидность (переваривать объект фагоцитоза).

# АКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

- Из ППСК (полипотентная стволовая клетка) — в костном мозге (до рождения — и в печени)
- при участии — антигенов, гормонов, лимфокинов — образуются:
  - В-лимфоциты (Ig A, M, G, D, E)
  - Т-лимфоциты (хелперы и супрессоры)
  - Моноциты (макрофаги)
  - ЕКК (естественные, натуральные киллеры)

# Специфический иммунный ответ

- макрофаг или дендритная клетка ( антигенпрезентирующая клетка) поглощает антиген:
- расщепление антигена до антигенных пептидов (АП)— связывается с молекулами МНС (МНС - Major Histocompatibiliy Complex — главный комплекс гистосовместимости) —
- выходит на поверхность антигенпрезентирующей клетки для контакта с Т-лимфоцитом

# Специфический иммунный ответ

- На поверхности Т-лимфоцитов имеется антигенраспознающий рецептор с сигнальным комплексом — CD3
- CD комплексы — кластеры, группы дифференцировки (от англ. *clusters of differentiation* -)
- CD3 способствует передаче сигнала в Т-лимфоцит —запускает процесс активации и пролиферации Т-лимфоцитов.

# Специфический иммунный ответ

- Кроме того,

- макрофаг ( антигенпрезентирующая клетка)

- выделяет

- интерлейкин-1 —

- активирует

- (CD4<sup>+</sup>) Т-хелпер прекурсор.

# Специфический иммунный ответ

□ Активированные (CD4<sup>+</sup>) Т-хелперы прекурсоры

- подвергаются дифференцировке и из них образуются

□ Т-хелперы (0) — дифференцируются в



□ Т-хелперы 1

Т-хелперы 2



□ выделяют

- интерлейкин 2
- $\gamma$ -интерферон,
- активируют естественные киллеры — разрушают опухолевые клетки



# ИНТЕРЛЕЙКИН-2

- является цитокином
  - стимулирует интерлейкиновые рецепторы
- вызывает:
  - пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов —
- в результате образуются
  - (CD8+) цитотоксические Т-лимфоциты или Т-лимфоциты киллеры.

# **(CD8+) цитотоксические Т-лимфоциты или Т-киллеры**

**□ уничтожают клетки:**

- зараженные вирусами**
- опухолевые клетки**
- клетки чужеродных тканей (могут уничтожать клетки трансплантата при пересадке органов).**

# **T-хелперы 2 типа**

- **выделяют интерлейкин 4 —**
- **стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.**
- **В результате образуются плазматические клетки,— которые выделяют иммуноглобулины.**

# Иммуноглобулины

- **M и G — антибактериальное действие**
- **A и D — участвуют в иммунных реакциях покровных тканей**
- **E — взаимодействует с антигеном на поверхности тучных клеток, что приводит к развитию аллергических реакций.**

# Действие иммунотропных средств

## □ Иммуностимуляция:

- **специфическая — восстановление патологически измененных звеньев иммунного процесса путем влияния на определенный клон**
- **неспецифическая – общее усиление иммунитета**

## □ Иммуномодуляция:

- **не затрагивает нормально функционирующие клетки, влияет на патологически измененные звенья иммунного ответа**

## □ Иммуносупрессия — подавление иммунного ответа организма.

## □ Показания к применению:

- При иммунодефицитах
- Для активации иммунной системы при хронических инфекциях (в дополнение к противомикробным средствам)
- При вирусных заболеваниях
- При опухолевых заболеваниях

# Иммунодефициты

- **Первичные (врожденные) – следствие генетического дефекта**
  
- **Вторичные (приобретенные) –**
  - **следствие вирусных заболеваний (СПИД),**
  - **экзо- и эндоксинов,**
  - **ионизирующей радиации,**
  - **употребления иммунодепрессивных препаратов: глюкокортикоидов, цитостатиков, некоторых антибиотиков и проч.**

# Иммуностимуляторы

- **Естественные экзогенного происхождения**
- **Естественные эндогенного происхождения**
- **Синтетические**



# Естественные иммуностимуляторы экзогенного происхождения

- Вакцины (ослабленные, убитые, рекомбинантные)
  - создают иммунитет к возбудителю в отсутствие заболевания
- Лиофилизаты бактерий (пневмококков, стрептококков, стафилококков, гемофильной палочки, клебсиелл, моракселл) –
  - **ИРС-19**, (путем интраназального впрыскивания)
  - **Бронхо-мунал** (в капсулах внутрь)
  - **Имудон** ( табл. рассасывают в полости рта )
- Препарат рибосом бактерий (клебсиелл, пневмококков, стрептококков, гемофильной палочки) – **рибомунил** (назначают внутрь)
- Активируют фагоцитоз, повышают активность лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов, ИЛ-1, интерферона
- Применяются:

# Иммуностимуляторы растительного происхождения

□ препараты эхинацеи (иммунал)

□ препараты элеутерококка (экстракт жидкий)

- Повышают активность Т-лимфоцитов,
  - Повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов
  - Стимулируют продукцию ИЛ-1
  - Являются индукторами интерферона
- Назначают внутрь в каплях
- Применяются:
- Для профилактики и лечения легких форм простуды и гриппа
  - При антибиотикотерапии в качестве вспомогательных средств

- тимические пептиды, цитокины, иммуноглобулины
- Пептидные соединения вырабатываемые вилочковой железой получают из тимуса крупного рогатого скота:
  - **Тактивин, Тималин, Тимоптин** (тимозин, тимопоэтин, тимарин) – комплекс из нескольких пептидных фракций млекопитающих
  - **Тимоген** – глутамил-триптофан, синтетический дипептид
- Нормализуют количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета:
  - Индуцируют созревание Т-лимфоцитов
  - Активируют предшественников Т-киллеров
  - Увеличивают продукцию лимфокинов и токоферолов
  - активизируют фагоцитоз, процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения
- Лечение состояний, сопровождающихся иммунодефицитом

# Применение тимических пептидов

- **Первичный иммунодефицит с гипоплазией тимуса**
  
- **Вторичное снижение клеточного иммунитета:**
  - **гнойные процессы, трофические язвы**
  
  - **после лучевой и химиотерапии онкологических больных**
  
  - **в посттравматический и послеоперационный период (для профилактики инфекционных осложнений)**
  
  - **лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфолейкоз), рассеянный склероз**

# Естественные иммуностимуляторы эндогенного происхождения

## Миелопид

□ получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней)

□ В состав входят 6 миелопептидов с определенными функциями:

- восстанавливает показатели В- и Т-систем иммунитета
- усиливает активность Т-хелперов
- стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток
- стимулирует фагоцитарное звено иммунитета

□ Применяют в комплексной терапии :

- при вторичных иммунодефицитных состояниях с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета
- для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, перенесенного остеомиелита
- при неспецифических легочных заболеваниях, хронических пиодермиях

□ Побочные эффекты - головокружение, слабость, тошнота

# Естественные иммуностимуляторы эндогенного происхождения

## □ Рекомбинантные препараты цитокинов :

- **беталейкин (ИЛ-1 $\beta$ )** – при гнойных процессах, при лейкопении
- **ронколейкин (ИЛ-2)** – при сепсисе, при раке почки
- **альдеслейкин (ИЛ-2)** – при метастазирующей карциноме почки.

## □ Препараты иммуноглобулинов:

### **Сандоглобулин (нормальный иммуноглобулин человека)**

- Получают из крови доноров
- Вводят в/в капельно при иммунодефицитах, связанных с недостатком IgG

## □ Побочные эффекты иммуноглобулина и цитокинов :

- повышение температуры, озноб, головная боль,
- тошнота, рвота,

# Интерфероны

**Альфаферон, бетаинтерферон;**

**Реаферон, интерферон гамма (рекомбинантные ИФН)**

- **Активируют макрофаги, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов**
  - **Повышают активность  $T_c$ -лимфоцитов**
  
- **Проявляют активность:**
  - **иммуномодулирующую**
  - **противовирусную**
  - **антипролиферативную —**
- ✓ **подавляют экспрессию онкогенов**
- ✓ **на ранних стадиях замедляют рост опухоли**
- ✓ **↑ активность киллеров и цитотоксичность лейкоцитов,**

# Интерфероны

## Лейкинферон

□ комплекс естественных цитокинов

Состав:

✓ 10 000 МЕ человеческого интерферона,

✓ ИЛ-1, ИЛ-6,

✓ ФНО - фактор некроза опухолей

❖ усиливает иммунное реагирование и надзор,

❖ стимулирует кроветворение, фагоцитоз, пролиферацию и функцию Т-лимфоцитов

□ *Побочные эффекты интерферонов:* гриппоподобный синдром; изменения со стороны ЦНС (головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, депрессию, бессонницу, парестезии, тремор); потеря аппетита, тошнота; протеинурия; преходящая лейкопения; проявление СН; сыпь; зуд, алопеция; временная импотенция, носовые кровотечения



# Показания к назначению интерферонов

- **Острые и хронические вирусные гепатиты А, В, С, Д**
- **Энцефалиты и менингоэнцефалиты вирусной и вирусно-бактериальной этиологии**
- **Цитомегаловирусные и герпетические инфекции**
- **Рассеянный склероз**
- **Онкологические заболевания**
- **Профилактика и предотвращение развития метастазов**

# Индукторы интерферонов (ИФН)

- вещества природного и/или синтетического происхождения
  - индуцируют в организме человека продукцию ИФН:
  - ✓ синтезируется собственный интерферон, не обладает антигенностью
  - **Тилорон (амиксин)**- низкомолекулярное синтетическое соединение
  - стимулирует образование альфа-, бета- и гамма интерферонов
- Применяют перорально как противовирусное и иммуномодулирующее средство для:
  - профилактики и лечения гриппа, ОРВИ
  - лечения вирусных гепатитов,
  - герпеса простого (в том числе урогенитального) и опоясывающего лишая
  - в комплексной терапии хламидийных инфекций
  - нейровирусных и инфекционно-аллергических заболеваний
  - при вторичных иммунодефицитах
- Больные хорошо переносят препарат, возможны:
  - диспепсические явления, кратковременный озноб, повышение общего тонуса, что не требует отмены препарата.

# Индукторы интерферонов (ИФН)

- **Циклоферон (меглумина акридонацетат) –**

- **низкомолекулярный индуктор ИФН, обладающий действиями :**
  - **противовирусным**
  - **иммуномодулирующим**
  - **противовоспалительным**
  - **радиопротекторным**
  - **↑ выработку эндогенного ИФН (моноциты, макрофаги, лимфоциты)**
  - **прямым воздействием на репликацию вируса (снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках)**
  - **проникает через ГЭБ**
- **Применение — подавляет размножение вирусов:**
  - **гриппа А и В,**
  - **герпеса, цитомегаловируса,**
  - **гепатитов В и С,**
  - **иммунодефицита человека,**
  - **клещевого энцефалита, папилломы.**

# Индукторы интерферонов (ИФН)

- **Изопринозин**

- **Производное инозина (анаболического вещества, повышающего энергетический баланс в клетках)**

- **Оказывает действие:**

- **Иммуномодулирующее**
- **Противовирусное**
- **Повышает активность макрофагов и пролиферацию Т-лимфоцитов**
- **Увеличивают продукцию ИЛ**

- **Назначаются внутрь, больными переносится хорошо.**

# Синтетические иммуностимуляторы

## Левамизол (декарис)

- Используется как иммуномодулирующее средство
- высвобождает сывороточный фактора подобно «тимическому гормону» :
  - регулирует дифференцировку Т-лимфоцитов,
  - усиливает цитотоксичность Т-клеток, активность макрофагов
  - кооперацию Т-клеток с В-лимфоцитами, что способствует синтезу Ig
- Применяют в комплексной терапии:
  - при аутоиммунных состояниях
  - при хронических рецидивирующих инфекциях
  - в случаях резистентности к антибактериальной терапии
  - при злокачественных новообразованиях в интервалах между курсами цитостатической химиотерапии
- Побочные эффекты:
  - повышение температуры, озноб, головная боль,

# Синтетические иммуностимуляторы

## Азоксимера бромид (полиоксидоний)

- обладает:
  - высокой иммуномодулирующей активностью
  - детоксицирующим действием
  - увеличивает иммунную резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций
- активирует все факторы естественной резистентности –
  - клетки моноцитарно-макрофагальной системы
  - нейтрофилы и естественные киллеры
- Применяется для лечения и профилактики:
  - заболеваний, связанных с поражением иммунной системы
  - при ионизирующем облучении
  - терапии стероидными гормонами, цитостатиками
  - после хирургических операций, травм, ожогов

# Синтетические иммуностимуляторы

## Азоксимера бромид (полиоксидоний)

- обладает:
  - высокой иммуномодулирующей активностью
  - детоксицирующим действием
  - увеличивает иммунную резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций
- активирует все факторы естественной резистентности –
  - клетки моноцитарно-макрофагальной системы
  - нейтрофилы и естественные киллеры
- Применяется для лечения и профилактики:
  - заболеваний, связанных с поражением иммунной системы
  - при ионизирующем облучении
  - терапии стероидными гормонами, цитостатиками
  - после хирургических операций, травм, ожогов

# Иммуносупрессорные средства

- подавляют иммунный ответ организма
  
- Применяют для :
  - предупреждения реакции отторжения трансплантата,
  
  - подавления аллергических реакций и аутоиммунных процессов.



# Фармакологические группы иммуносупрессоров

## □ Цитостатические средства:

- алкилирующие средства **циклофосфамид**
- антиметаболиты **азатиоприн** (пуринов)

**Метатрексат** (фолиевой кислоты)

## □ Препараты глюкокортикоидов: **преднизолон, дексаметазон**

## □ Антибиотики : **циклоспорин (Сандиммун), такролимус**

## □ Препараты антител:

- препараты поликлональных антител: **иммуноглобулин антитимоцитарный (Тимоглобулин)**;
- препараты моноклональных антител к рецепторам ИЛ-2: **даклизумаб (Зенапакс)**.

# Цитостатики

- **Циклофосфамид**      **Азатиоприн**      **Метатрексат**

□ Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и их предшественников

- Препятствуют синтезу ДНК
- Угнетает лимфоидное и миелоидное кроветворение

□ Применяют:

- При аутоиммунных заболеваниях
- Для профилактики реакции отторжения
- В качестве противоопухолевых средств

Побочные эффекты:

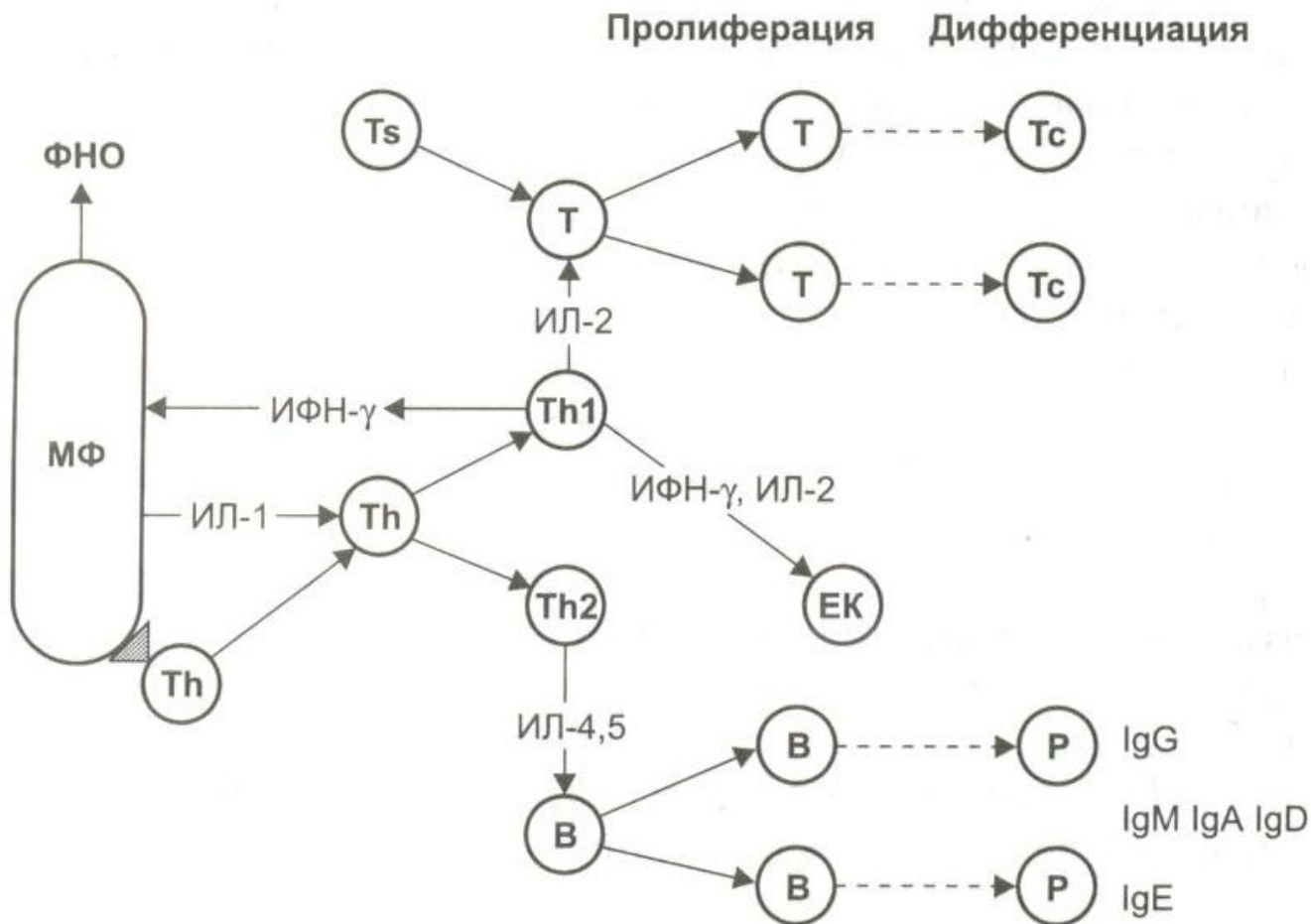
- Угнетение кроветворения, снижение сопротивляемости к инфекциям, интерстициальный фиброз легких
- Нарушение половых функций, аллопеция
- Тошнота, рвота, нарушение функции печени

- **Ингибируют экспрессию генов цитокинов**
- **Снижают фагоцитарную активность макрофагов,**
- **их способность обрабатывать и презентировать антиген-зависимую продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$**
- **Снижают активность Th**
- **Нарушают пролиферацию Т- и В-лимфоцитов**

# Средства, влияющие на иммунные процессы

- Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты)

- Механизмы действия



# Антибиотики

## Циклоспорин (Сандиммун)

## Такролимус

- продуцируются мицелиальными грибами
- Механизм действия:
  - Подавляют ИЛ-2 ( продуцируется  $Th_1$ ), что приводит к угнетению пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов
  - Увеличивают образование  $T_c$ -лимфоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты), которые подавляют жизнедеятельность клеток, зараженных вирусами, опухолевых клеток и клеток пересаженной чужеродной ткани
  - Снижается клеточный иммунитет

# Антибиотики

## Циклоспорин (Сандиммун)

## Такролимус

- Миелоидное кроветворение практически не изменяется
- Гуморальный иммунитет угнетается мало и не возникает проблем со вторичными инфекциями

### □ Побочные эффекты:

- Нарушение функции почек и печени
- Повышение АД
- Гиперкалиемия
- Гиперурикемия
- Диспепсия
- Анорексия и др.

# Препараты антител

## □ Тимоглобулин

□ препарат поликлональных антител кролика к тимоцитам человека

□ Показан для профилактики и лечения:

- реакций отторжения трансплантата
- апластической анемии

□ Побочные эффекты:

- лихорадка, эритематозные и гнойничковые поражения кожи,
- тромбоцитопения, нейтропения,
- анафилактоидные реакции (могут развиваться во время или сразу после инфузии).

# Препараты антител

## Даклизумаб

- препарат моноклональных антител к рецепторам ИЛ-2
- Подавляет:
  - ИЛ-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов,
  - синтез антител и иммунный ответ на антигены.
- Применяют:
  - для профилактики отторжения трансплантата в комбинации с **циклоспорином и глюкокортикоидами.**
- Побочные эффекты:
  - затруднение дыхания, лихорадка, гипертензия или гипотензия,
  - тахикардия, отеки на ногах, отек легкого, тремор,
  - тошнота, инфекции, гипергликемия, артралгия, миалгия.



# Препараты антител

## «Медленнодействующие противоревматоидные средства»

### Инфликсимаб (ремикейд)

- Препарат химерных мышино-человеческих моноклональных антител по отношению к ФНО- $\alpha$ , участвующему в аутоиммунных процессах

### Этанерцепт

- Комплексный препарат рекомбинантных рецепторов ФНО- $\alpha$  и IgG
- Препятствует действию ФНО- $\alpha$

# Иммуносупрессоров

## • Микофенолата мофетил

- селективный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы - ключевого фермента синтеза пуринов
- необходимых для активной пролиферации Т- и В-лимфоцитов
- Применяют:
  - при трансплантации сердца, почек и печени.
  - побочные действия:
  - наиболее часто встречаются диарея, тошнота, рвота, анемия и лейкопения. противопоказан при беременности.

## Лефлуномид

- Снижает пролиферацию Th CD4+ лимфоцитов,
  - активированную при ревматоидном артрите

# Иммуносупрессоров

## □ Препараты золота

### Натрия ауротиомалат, ауранофин, кризанола

- Депонируются в синовиальной ткани
- Захватываются макрофагами
- Снижают активность макрофагов и фагоцитоз
- Снижают уровень ревматоидного фактора (IgM)
- Угнетают активность комплемента, лизосомальных ферментов, синтез ПГ

## □ Препараты токсичны:

- поражение эпителия,
- нарушение функции почек,
- гепатотоксическое действие,
- нейропатии, энцефалопатии,
- угнетение кроветворения

# Иммуносупрессоров

## D-пеницилламин (купренил)

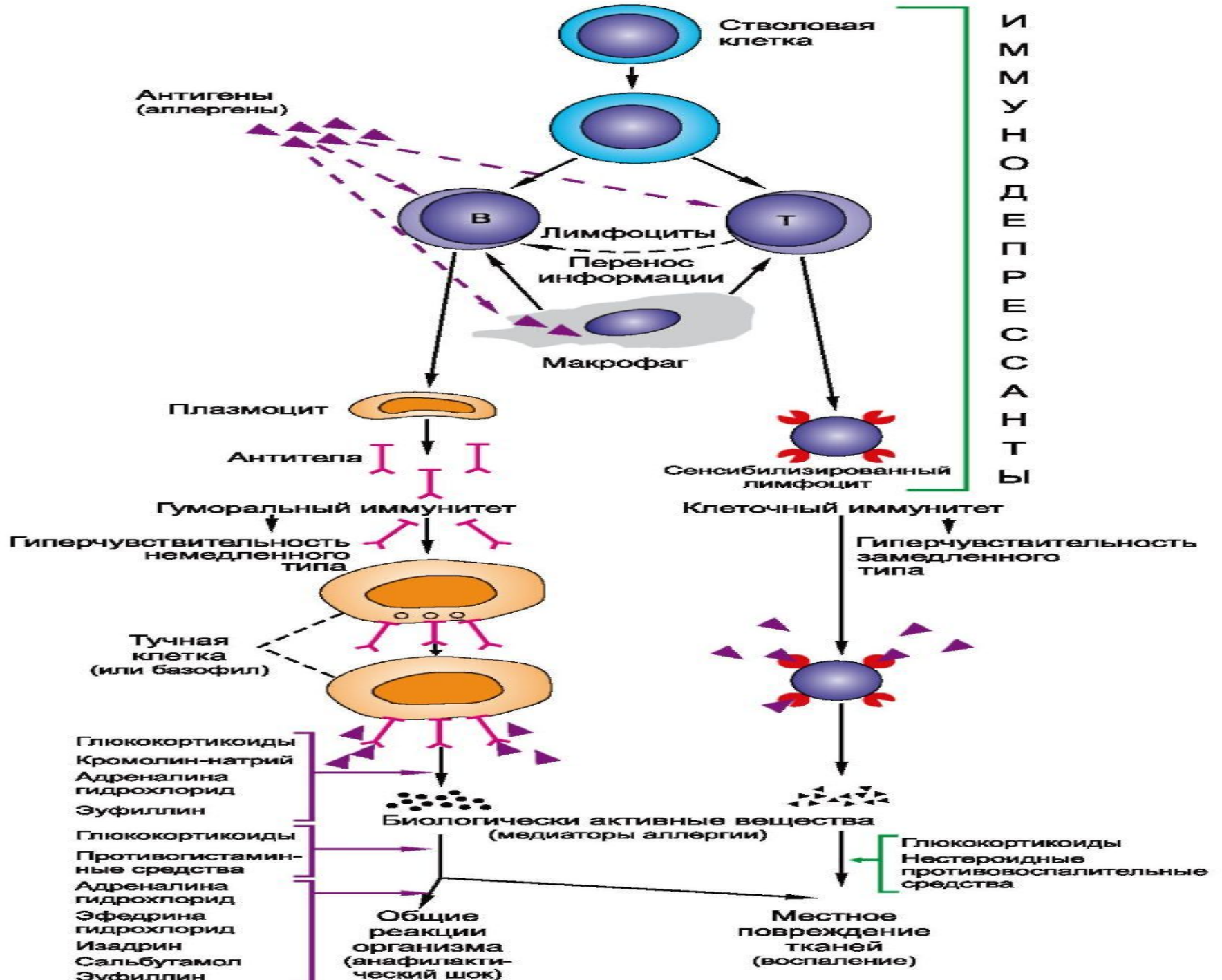
- Выраженный терапевтический эффект наступает через 3-4 месяца
- В связи с побочными эффектами 40% больных преждевременно прекращают лечение
- Применяется в качестве антидота при отравлениях ртутью, свинцом

## Хлорохин (делагил), плаквенил

- Менее эффективны, но и менее токсичны (при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аллергическом миокардите). Лечение длительное.
- Оказывают противовоспалительный и иммунодепрессивный эффекты, тормозят синтез и созревание коллагена, снижают фибробластическую активность
- Возможны тошнота, головная боль, ретинопатия, отложения в роговице, дерматиты, протениурия

Преимущественный механизм стимуляции	Препараты и методы
Активация Т-системы иммунитета	Левамизол (декарис), диуцифон, тималин, тимозин, тактивин, тимоген, вилозен, фактор переноса, трансфузия донорских лимфоцитов
Активация В-системы иммунитета	Бактериальные и грибковые полисахариды: пирогенал, подигиозан, зимозан; поливалентные бактериальные вакцины, стимуляторы антител-продукторов (САП): миелопид, В-активин.
Усиление кооперации иммунокомпетентных клеток	Синтетические полинуклеотиды Трансплантация аутологичных макрофагов
Стимуляция метаболизма фагоцитирующих клеток	Дрожжевая РНК (нуклеинат натрия), пиримидины (метилурацил, пентоксин) бостатины, тафонины, катергоны, эфсорин

И  
М  
М  
У  
Н  
О  
Д  
Е  
П  
Р  
Е  
С  
С  
А  
Н  
Т  
Ы



Антигены (аллергены)

Стволовая клетка

В

Т

Лимфоциты

Перенос информации

Макрофаг

Плазмоцит

Антитела

Гуморальный иммунитет

Гиперчувствительность немедленного типа

Тучная клетка (или базофил)

Глюкокортикоиды  
Кромолин-натрий  
Адреналина гидрохлорид  
Эуфиллин

Биологически активные вещества (медиаторы аллергии)

Глюкокортикоиды  
Противогистаминные средства  
Адреналина гидрохлорид  
Эфедрин гидрохлорид  
Изадрин  
Сальбутамол  
Эуфиллин

Общие реакции организма (анафилактический шок)

Сенсибилизированный лимфоцит

Клеточный иммунитет

Гиперчувствительность замедленного типа

Глюкокортикоиды  
Нестероидные противовоспалительные средства

Местное повреждение тканей (воспаление)