

СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ.

И. В. Нестерова
ОБП Медицинского центра УД Президента РФ,
Москва, Россия.

- ВВОДНАЯ ЧАСТЬ
- ОСНОВНЫЕ ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
- ПРЕПАРАТЫ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ
- ПРЕПАРАТЫ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ СИСТЕМУ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ
- ИНТЕРФЕРОНЫ
- ЦИТОКИНЫ
- СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ С ПОЛИВАЛЕНТНЫМИ ЭФФЕКТАМИ

Стремительное развитие иммунологии за последние годы привело к появлению новых лекарственных препаратов, обладающих иммуностимулирующим действием. Спектр их в настоящее время достаточно велик. Он включает не только препараты, обладающие иммуностимулирующими, модулирующими, корригирующими и супрессивными влияниями, но и средства пассивной заместительной

иммунотерапии, к которым, кстати, можно отнести не только иммуноглобулины, но и в ряде случаев тимические факторы, интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы и другие цитокины, в том числе и цитокиновые коктейли (лейкинферон).

Значительный прогресс, достигнутый в настоящее время, например, в онкологии, связан не только с совершенствованием средств с противоопухолевой направленностью, но и с активным внедрением в лечение пациентов этой группы терапии цитокинами: интерлейкины 1 и 2, колониестимулирующие факторы, высокодозовая интерферонотерапия, цитокиновые коктейли и т. д. Использование вышеупомянутых иммуностропных воздействий способствует сохранению и продлению жизни пациентов, делая ее значительно комфортней.

Повышение клинической эффективности терапевтических приемов в клинике взрослых и детских инфекционных болезней при лечении хронического вирусного гепатита В и С связано в первую очередь с использованием длительной высокодозовой терапии интерферонами. Равно как и снижение младенческой заболеваемости и смертности в результате внутриутробного инфицирования латентными вирусными и бактериальными инфекциями, манифестирующими сепсисом, менингоэнцефалитами, пневмониями и т. д. стало возможным благодаря использованию заместительной терапии не только внутривенными иммуноглобулинами класса G и M, препаратами, содержащими специфические нейтрализующие антитела, например, против цитомегаловируса, но и в результате эффективного использования рекомбинантных интерферонов, например, виферона, тимических факторов, синтетического отечественного препарата ликопид, колониестимулирующих факторов и т. д.

Проникновение методов иммунодиагностики, приемов восстановления, а при необходимости и подавления иммунной системы в практическую клиническую медицину привело к тому, что с не всегда оправданной легкостью, специалистами различного профиля стали использоваться высокоактивные фармпрепараты различного происхождения, влияющие в той или иной степени на работу иммунной системы. Зачастую увлекшись звучанием слов “иммуномодуляция”, “иммуностимуляция” или “иммунокоррекция”, не зная ничего о клинико-иммунологических особенностях состояния своих пациентов, не контролируя состояние их иммунного статуса, не зная особенностей индивидуальной ответственности иммунной системы пациента, специалистами различного профиля вслепую назначаются курсы иммуностропной терапии.

К сожалению, некорректное применение такого вида лечения, в частности использование низкоиммуногенных вакцин, таких как рибомунил, бронхомунал, ИРС-19, сильнейших индукторов интерферона - неовир, амиксин, циклоферон и т. д., часто способно нанести непоправимый вред больному, например, запустить тяжелый аутоиммунный процесс у лиц часто и длительно болеющих и, имевших до такого некорректного вмешательства минимальные клинические и иммунологические

признаки нарушения аутоиммунитета или надолго “парализовать” продукцию собственных интерферонов, по существу, обезоружить больного, заблокировав его противовирусную и противоопухолевую защиту.

С нашей точки зрения, иммунотерапия - сложная манипуляция, выполняемая под контролем мониторинга иммунного статуса, которой в совершенстве должны владеть высококвалифицированные профессионалы - клинические иммунологи широкого профиля и неонатологи, педиатры, терапевты, инфекционисты, онкологи, акушеры-гинекологи, хирурги, пульмонологи и другие специалисты, прошедшие классическую первичную специализацию по клинической иммунологии и имеющие соответствующий сертификат специалиста. Только при таком подходе можно избежать серьезных негативных последствий и получать прекрасные результаты от применяемой иммунотропной терапии.

Арсенал иммунотерапевтических средств, присутствующих сегодня на фармацевтическом рынке в России достаточно велик. Большой вклад в создание, разработку и производство многих из них внесен российскими учеными. Вот только небольшой перечень: миелопид - авторы Р.В.Петров, А.А.Михайлова и др.; тактивин - В.Я.Арион, Ю.М.Лопухин; полиоксидоний - Р.В.Петров, Р.М.Хаитов; ликолипид - Т.М.Андропова, Б.В.Пинегин; диуцифон - Н.В.Голощапов и др.; беталейкин - А.С.Симбирцев, С.А.Кетлинский и др.; виферон - В.В.Малиновская; лейкинферон - В.П.Кузнецов, Д.Л.Беляев и т. д. (1,3,4,5,7,10). В настоящем обзоре сделана попытка обобщить наиболее важную информацию об основных иммунотропных препаратах, используемых в настоящее время в различных областях клинической медицины.

ОСНОВНЫЕ ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

А. Гормоноподобные тимические факторы

Известно, что уровень иммунного ответа тесным образом связан с сывороточной тимической активностью, которая в первую очередь определяется уровнем тимулин-ZN** - связывающего нонапептида, в меньшей степени - альфа1-тимозином, а также тимопоэтинами I и II. Эти пептидные субстанции часто называют гормонами тимуса (ГТ) или гормоноподобными веществами, секретируемыми тимусом. ГТ влияют на Т-лимфоциты, уже прошедшие дифференцировку в тимусе: завершают созревание Т-клеток, усиливают способность Т-лимфоцитов вырабатывать ИЛ-2, ИФ-гамма, подавляют синтез ИЛ-4, тем самым дифференцируют CD4+ - субпопуляцию в направлении Th1, усиливают миграцию костномозговых предшественников в тимус. Крайне важным является регулирование ГТ гипоталамо-питуитарно-гонадной оси: секреции гормонов гипофиза, гипоталамуса, щитовидной железы, активности коры надпочечников и половых желез. Кроме того, ГТ обладают нейропептидной активностью. Принимая во внимание вышеперечисленные свойства ГТ, становится понятной результативность их позитивного влияния на противоинфекционный, противоопухолевый иммунитет, нормализующие влияния при аутоиммунных процессах, хронических вирусных инфекциях, антистрессорные воздействия и т. д. Многочисленными исследованиями подтверждена высокая клинико-иммунологическая эффективность биологических и синтетических препаратов тимуса: тактивина, тималина, тимоптина, тимогена, тимо модулина, тимувокала, тимостимулина, тимоптина, ТР-5 и др. Наш опыт демонстрирует необходимость использования различных подходов в лечении больных с острой и хронической тимической недостаточностью: при лечении острых ИДС возможно использование коротких интенсивных 7-10 дневных курсов лечения, при хронических длительно существующих нарушениях Т-клеточного иммунитета необходимо проведение более длительных (до 1-3 месяцев) курсов заместительной терапии, часто с переходом на поддерживающие дозы препаратов.

Тимические факторы с хорошим клиническим эффектом используются в хирургии, гинекологии при лечении гнойно-бактериальных процессов, для профилактики или ликвидации последствий послеоперационного стресса; при лечении хронических воспалительных заболеваний различных органов и систем; альфа1-тимозин в сочетании с ИФ-альфа дает хороший клинический эффект, как при лечении хронического гепатита С и СПИДа, герпесвирусных инфекций, так и при лечении опухолевых процессов, изолированно или в сочетании с химиотерапией; включение терапии альфа1-тимозином в программы лечения рака молочной железы, меланомы, проведенное у 1600 больных продемонстрировало высокую клиническую эффективность.

Б. Синтетические тимомиметики

К синтетическим препаратам, позитивно влияющим на Т-клеточный иммунитет в первую очередь относятся имидазольные соединения: левамизол - декарис, дибазол, метронидазол. К отечественным синтетическим иммуномодуляторам проявляющим такую же активность относят диуцифон, восстанавливающий количество и функциональную активность Т-лимфоцитов. Упомянутые препараты оправдали себя в лечении хронических воспалительных заболеваний, острых и рецидивирующих гнойно-бактериальных инфекциях, медленных микобактериальных инфекциях, аутоиммунных процессах.

Кроме того, к этой группе препаратов относят: инозин-пранобекс (1 часть инозина и 3 части р-ацетиламидобензойной кислоты), используемый в лечении рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций, а также склерозирующего панэнцефалита; датиокарб (имутиол) - диэтилкарбонат натрия; метилинозинмонофосфат - тимомиметик, восстанавливающий пролиферацию Т-лимфоцитов, угнетенную ПГЕ₂, ИФ, глюкокортикоидами, или связанную с недостаточностью синтеза ИЛ-2.

ПРЕПАРАТЫ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

А. Внутривенные иммуноглобулины для пассивной заместительной иммунотерапии

Основные классы иммуноглобулинов, участвующие в осуществлении реакций антибактериальной и противовирусной защиты, обладающие свойствами нейтрализации патогенов - IgG, IgM, IgA. IgM, кроме того, обладает основным свойством, состоящим в уничтожении бактериальных токсинов. Кроме непосредственного разрушающего воздействия на патогенные бактерии и вирусы, иммуноглобулины активируют иммунокомпетентные клетки, участвующие в реализации процессов воспаления. Так, активируя моноциты, макрофаги, нейтрофилы они повышают эффективность иммунного фагоцитоза, активируя систему комплемента, способствуя, тем самым, элиминации и диссоциации патологических иммунных комплексов. Влияя на систему цитокинов, в частности, способствуя повышению продукции противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулины, введенные внутривенно, оказывают существенный противовоспалительный эффект.

Данные последних лет свидетельствуют о нормализующем иммуотропном эффекте иммуноглобулинов класса М и G на иммунопатологические процессы, присущие аутоиммунным заболеваниям соединительной ткани и системы кроветворения: мощный противовоспалительный эффект, восстановление нарушенного иммунного равновесия, восстановление активности субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов, элиминация патологических циркулирующих иммунных комплексов, диссоциация отложений патологических иммунных комплексов, восстановление нормального функционирования системы комплемента. Эти особенности нормализующих влияний иммуноглобулинов позволили с хорошим эффектом использовать их в лечении аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, системы крови - аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная нейтропения, некоторых аутоиммунных поражениях генитального тракта (в т. ч. привычные выкидыши) и нервной системы.

В настоящее время мы имеем возможность достаточно широкого выбора иммуноглобулинов класса G, как отечественного, так и зарубежного производства. К ним относятся: сандоглобулин, интраглобин Ф, октагам, эндоглобулин, иммуноглобулин G и т. д. В то же время существует такой препарат, как пентаглобин, содержащий физиологические концентрации IgG и IgM, и обладающий за счет этого дополнительными достоинствами - мощным антиоксидантным эффектом, который обеспечивается дополнительно введенным IgM. Кроме иммуноглобулинов с общенаправленным влиянием, существуют препараты обогащенные специфическими нейтрализующими антителами, как, например, цитотект, содержащий высокие титры антител против цитомегаловируса и других герпесвирусов.

Кроме того, в настоящее время в России появились препараты, содержащие высокие концентрации иммуноглобулина А: чигаин и КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат). Они используются для местной заместительной терапии у лиц из группы ЧДБ, у новорожденных с нарушениями локального иммунитета и при дефиците секреторного IgA: обработка слизистой полости рта, полостей носа, пероральное введение (КИП) при лечении дисбактериозов кишечника, как у детей, так и у взрослых.

Б. Препараты, модулирующие гуморальный иммунитет

Наиболее известен в нашей стране иммунорегулятор костномозгового происхождения - миелопид. Основным эффектом его преимущественного влияния является стимуляция антителопродукции на пике иммунного ответа. Однако, в ряде случаев проявляются и другие модулирующие свойства миелопида - позитивный эффект относительно нейтрофильных гранулоцитов: восстановление фагоцитарной активности, работы микробицидных систем, ответа в функциональных нагрузочных тестах, рецепторного аппарата. Кроме того, препарат восстанавливает противоопухолевый иммунитет и эритропоэз. Миелопид хорошо зарекомендовал себя при лечении острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций, особенно на фоне иммунодефицитов по гуморальному типу, в восстановлении гемо- и иммунопоэза у лиц с онкопатологией, получающих радио- и химиотерапии.

ПРЕПАРАТЫ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ СИСТЕМУ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ

К иммунотерапевтическим средствам, обладающим позитивным влиянием на макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, в первую очередь могут быть отнесены рекомбинантные колониестимулирующие факторы, гранулоцитарные или макрофагально-гранулоцитарные. Они, влияя на костномозговое кроветворение, не только вызывают количественное восстановление циркулирующих в крови нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, но и восстанавливают их нарушенную функциональную, рецепторную, микробицидную активность.

К препаратам этой группы относятся лейкомакс, нейпоген, граноцит и т. д. Они с успехом используются в онкологии для выведения больных из гранулоцитарных цитопенических кризов, профилактики возникновения гнойных осложнений, исключить которые невозможно на фоне глубокой нейтропении. Имеется опыт позитивного использования нейпогена в лечении кандидозного менингоэнцефалита у новорожденных.

Свойством восстанавливать количественное содержание нейтрофильных гранулоцитов обладают ликопид, полиоксидоний, карбонат лития в сочетании с фолиевой кислотой, метилурацил, галоперидол, биоторин. К препаратам, восстанавливающим нарушенные функциональные свойства этих клеток, относят: левамизол (декарис), диуцифон, нуклеинат натрия, человеческие и рекомбинантные интерфероны, в т. ч. отечественный виферон, лейкинферон и др. Как правило, клинико-иммунологическая эффективность этих иммуностропных препаратов лучше всего проявляется при длительно существующих вторичных нарушениях иммунитета, а не при острых его поражениях. Они хорошо зарекомендовали себя у лиц с упорно рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, при хронической гнойно-бактериальной инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки и других, упорно рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекциях, протекающих на фоне поражения фагоцитарной системы. Их использование показано также у лиц с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани при возникающих на фоне длительного использования иммуносупрессантов, вторичных поражениях системы фагоцитов - нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов-макрофагов.

ИНТЕРФЕРОНЫ

В настоящее время имеется большой объем научной информации, свидетельствующий о многогранных иммуностропных эффектах ИФ, в основном, иммуномодулирующего характера. Кроме того, хорошо известно, что ИФ обладают противоопухолевым, вирусостатическим и антибактериальным действием. Эти свойства ИФ в настоящее время достаточно широко используются в практической клинической медицине. Существует 3 типа ИФ: альфа (лейкоцитарный), бета (фибробластный), гамма (иммунный). Основной объект действия ИФ чужеродные нуклеиновые кислоты. Главная функция - распознавание и элиминация чужеродной нуклеиновой кислоты, будь то вирусы, или собственные, мутировавшие в организме, неопластические клетки.

Основной механизм - блокировка трансляции, приводящая к деградации чужеродной генетической информации, будь то вирусы, или клетки изменившиеся в генетическом отношении. На этом основаны противовирусный и антипролиферативный эффекты ИФ.

Что же касается иммуностропных эффектов, то с одной стороны они стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллерных клеток, экспрессию антигенов главного комплекса

гистосовместимости, а с другой - угнетают образование антител, в том числе и патологических аутоантител, угнетают IgE-опосредованные реакции, включая анафилактический шок, подавляют гиперчувствительность замедленного типа, реакцию на трансплантат, связывание комплемента.

В настоящее время в мире существует 2 большие группы ИФ препаратов, разделяемые по технологии получения: человеческие 1 поколения (получаемые из донорской крови) и рекомбинантные 2-го поколения, получаемые биотехнологическими генно-инженерными методами. К человеческим ИФ относятся: ИФ-альфа - человеческий лейкоцитарный ИФ (ЧЛИ), эгиферон, вэллферон; ИФ-бетта - человеческий фибробластный (ЧФИ), ферон; ИФ-гамма - человеческий иммунный ИФ (ЧИИ). К рекомбинантным ИФ относятся: ИФ-альфа2а - реаферон, реальдирон, виферон, роферон; ИФ-альфа2b - интрон А, инрек; ИФ-альфа2с - берафор; ИФ-бетта - бетаферон; ИФ-гамма - гаммаферон.

Терапия интерферонами достаточно широко распространена и используется в разных областях клинической медицины. Заместительная терапия ИФ показана лицам, имеющим врожденные или приобретенные нарушения ИФ статуса. Как правило, эти лица страдают упорно рецидивирующими вирусными инфекциями: ОРВИ, герпетическая инфекция (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирусная и папилломатозная инфекция, бородавки и т. д.. Хороший эффект дает низко- или среднедозовая терапия ИФ, при этом длительность курсового лечения должна составлять не менее 2-3,5 месяцев с постепенным снижением дозы используемого препарата. Наиболее эффективным и безопасным препаратом для этой группы пациентов является отечественный ИФ-альфа - виферон, лишенный обычных побочных эффектов, свойственных препаратам этой группы, вследствие введенных в препарат антиоксидантных добавок (аскорбиновой кислоты и витамина Е).

Для лечения "больших" хронических вирусных инфекций - хронического вирусного гепатита А, Б, С используется высокодозовая ИФ-терапия. При этом суточная доза в зависимости от состояния пациента может колебаться от 3 млн. МЕ до 9-12 млн. МЕ, не реже, чем 3 раза в неделю. Длительность курсового лечения составляет от 6 месяцев до 1-1,5 лет. Лечение необходимо проводить под обязательным биохимическим контролем уровня АСТ, АЛТ и, кроме того, ПЦР-диагностики и иммуноферментного анализа, позволяющих оценивать наличие и элиминацию специфических АГ и напряженность реакций гуморального иммунитета по уровню специфических IgG, IgM, IgA. Отсутствие позитивных эффектов при проводимой терапии требует пересмотра доз ИФ и исключения образования аутоантител против ИФ. При обнаружении аутоантител, терапия препаратами ИФ становится бессмысленной, и требует отмены.

Принципы лечения упорно рецидивирующей герпетической инфекции (ВПГ-1 и ВПГ-2), с нашей точки зрения, должны значительно отличаться от предыдущих технологий. Наши исследования подтвердили, что у больных этой группы имеют место выраженные нарушения в системе ИФ. Как правило, значительно снижена способность к секреции индуцированных ИФ-альфа и ИФ-гамма. Кроме того, обнаруживаются значительные нарушения в Т-системе иммунитета, в первую очередь, связанные с количественной недостаточностью субпопуляции Т-хелперов и нарушением функциональной активности Т-клеток, выявляемой в нагрузочных тестах, а также и в системе нейтрофильных гранулоцитов. Принимая во внимание тот факт, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период репликации вируса, т. е. в период обострения, выстраивается и тактика лечения. В периоде ремиссии проводится восстановление функционирования Т-клеточного и гуморального иммунитета, системы нейтрофильных гранулоцитов, восстановление ИФ статуса средними дозами человеческих или рекомбинантных ИФ. В периодах обострения проводится сочетанная, системная и местная, противовирусная терапия, включающая одновременно использование синтетических противовирусных препаратов и высокодозовую ИФ-терапию. В тяжелых случаях показано присоединение заместительной терапии в/в иммуноглобулинами, содержащими высокий титр специфических нейтрализующих АТ против герпесвирусов - цитотект.

В настоящее время одной из актуальнейших проблем клинической медицины является проблема заболеваемости беременных женщин латентными вирусными и (или) бактериальными инфекциями и внутриутробного или интранатального инфицирования, рожденных от них новорожденных. Выявление клинических признаков или носительства латентных инфекций у беременных, диктует необходимость принятия определенных мер, направленных на элиминацию патогенов, с целью предотвращения инфицирования плода и новорожденного. С другой стороны, обнаружение клинических признаков внутриутробного инфицирования, или наличие неэлиминированного латентного патогена в последние недели беременности, что повышает риск инфицирования ребенка перинатально, требует принятия немедленных мер, направленных на элиминацию латентной вирусной или бактериальной инфекции, как с лечебной, так и с профилактической целью. Известно, что активация латентной инфекции возможна лишь на фоне депрессированного иммунитета. Как правило, элиминировать инфекционный патоген такого рода можно лишь на фоне восстановления нормального функционирования

иммунитета. Препараты ИФ помогают в большинстве случаев справиться с этой проблемой. В настоящее время единственным препаратом этого ряда, разрешенным МЗ РФ к применению у беременных в последнем триместре беременности и у новорожденных, в том числе и недоношенных детей, с первых часов жизни, является виферон. Использование виферонотерапии, по возможности в сочетании с антибактериальной и противовирусной, у беременных и новорожденных помогает эффективно лечить и профилактировать сепсис, менингоэнцефалит, гепатиты, пневмонии, колиты, поражения мочеполового тракта и другие заболевания, возникшие вследствие внутриутробного инфицирования, у новорожденных. При наличии недостаточно высокой эффективности лечения инфицированного новорожденного, необходимо присоединение заместительной иммунотерапии в/в иммуноглобулинами класса G; при инфицированности герпесвирусами, в т. ч. цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр, - цитотектом, содержащим высокий титр нейтрализующих АТ; при тяжелом состоянии новорожденного, сопровождающимся явлениями токсемии - пентаглобином, содержащим достаточный для нейтрализации токсинов титр IgM.

В онкологической и онкогематологической практике в настоящее время широко применяется высокодозовая интерферонотерапия человеческими и рекомбинантными ИФ: интроном А, рофероном, ЧЛИ, вэллфероном, реафероном, реальдином, лейкинфероном и т. д. Суточная доза ИФ составляет от 3-4,5 млн. МЕ до 9-12 млн. МЕ, 3 раза в неделю. Длительность курсового лечения не менее 1 года. Как правило, ИФ включается в программы химио- и лучевой терапии.

В неврологической практике ИФ, в частности высокие дозы бетаферона, используются в лечении рассеянного склероза. В целом ряде случаев это позволяет продлить относительную ремиссию и уменьшить тяжесть неврологической симптоматики.

ЦИТОКИНЫ

Цитокины (ЦТ) - биологически активные вещества белковой природы, вырабатываемые активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении АГ. Являясь коммуникационными молекулами, они обеспечивают межклеточные взаимодействия, как внутри самой иммунной системы, так и между различными системами: иммунной, нервной, эндокринной, гемопозитической и др. ЦТ взаимосвязаны и образуют цельную систему, имеющую свойственные ей определенные закономерности: локальность, короткодистантность и быстротечность действия; каскадность эффектов; плейотропность влияний с дублированием и перекрыванием эффектов друг друга; способность к ауто- и паракринной регуляции; многоуровневость взаимосвязей.

В здоровом организме ЦТ закономерно и внешне незаметно участвуют в процессах реализации иммунного ответа и кроветворения. При развитии патологических состояний - в поражении этих процессов, инициации воспалительных реакций и формировании ответа макроорганизма на развивающийся опухолевый рост. Так, накоплен большой фактический материал, свидетельствующий об участии воспалительных цитокинов (уровень ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО значительно повышен) в патогенезе ревматических, аутоиммунных болезней, формировании бактериального септического шока любой этиологии. В то же время показано, что выключение (knockout) некоторых генов цитокинов влечет за собой возникновение многообразных дефектов в иммунной системе. Выпадение функций конкретных цитокинов, несмотря на существующую систему дублирования, не проходит бесследно для иммунной системы.

Эта патология полностью относится к группе иммунодефицитов. Так, при синдроме Ди Джорджа и других менее тяжелых поражениях Т-иммунитета подавлена выработка ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ-гамма, а при гипер-IgM-синдроме - ИЛ-2. Крайне сложна роль ЦТ в развитии опухолевых процессов. С одной стороны некоторые ЦТ служат ростовыми факторами для неопластических клеток, с другой стороны ЦТ могут играть роль противоопухолевых факторов. Так, ИФ и ФНО оказывают прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, индуцируют их апоптоз. Эти же ЦТ и ИЛ-4 усиливают экспрессию молекул гистосовместимости на мембранах опухолевых клеток, что облегчает их распознавание. ФНО нарушает трофику опухолевой ткани, способствуя ее гибели.

В настоящее время существует несколько подходов управления ЦТ сетью при различных патологических состояниях: а) введение ЦТ с заместительной целью; б) введение ЦТ с лечебной целью; в) введение моноклональных антител против ЦТ и их рецепторов.

Наиболее хорошо разработаны вопросы применения ЦТ при опухолевых процессах. Об использовании ИФ подробно сказано выше. Усиление цитотоксических эффектов ИФ наблюдается при дополнительном проведении лечения ИЛ-2 (ронколейкин), моноклональными антителами против ассоциированных с опухолью антигенов, ФНО. Кроме того, для восстановления нарушенного гемо- и

иммунопоэза широко используются ИЛ-1 (беталейкин), колониестимулирующие факторы (лейкомакс, нейпоген, граноцит), эритропоэтин. Хорошо восстанавливает гранулоцитопоэз ликолипид, проявляя активность, сходную с ГКСФ.

С целью исключения негативных системных эффектов ЦТ, разработана методика экстракорпоральной обработки лимфоцитов пациента ЦТ - адоптивный перенос. Кроме того, стала возможной трансфекция генов ЦТ в клетки-мишени методами генной инженерии. С целью ликвидации цитокинемии используются антитела против ЦТ. Использование АТ против ФНО-альфа и ИЛ-1 существенно нивелирует проявления септического шока. Применение АТ против ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО дает хороший клинический эффект в лечении аутоиммунных заболеваний - системной красной волчанки, гломерулонефрита, псориаза, рассеянного склероза и т. д.

С другой стороны, разработаны пути фармакологической коррекции ФНО-цитокинемии, возникающей на фоне механической, хирургической и ожоговой травмы, выраженной кахексии, тяжелых воспалительных процессах: ингибиторы транскрипции - пентоксифиллин, ролипрам; ингибиторы трансляции - глюкокортикостероиды; препарат, уменьшающий период полужизни ФНО - талидомид; антиоксиданты - ингибиторы активатора фактора транскрипции ФНО; ингибиторы синтеза ФНО - простаноиды, аденозин, ИЛ-10; ингибиторы процессинга - металлопротеазы; антагонисты готового ФНО - растворимые рецепторы и антитела.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ С ПОЛИВАЛЕНТНЫМИ ЭФФЕКТАМИ

Полиоксидоний

Полиоксидоний - новый отечественный синтетический иммуномодулятор с широким диапазоном иммуностропного действия - N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина. Препарат стимулирует активность трех важнейших субпопуляций фагоцитов: подвижных макрофагов тканей, циркулирующих микро- и макрофагов крови, оседлых фагоцитов ретикуло-эндотелиальной системы, тем самым повышая противоинфекционный иммунитет. Усиливая кооперативное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами, он повышает их функциональную активность, значительно усиливает антителогенез при совместном введении с АГ. Полиоксидоний обладает детоксицирующим действием, ослабляет, при совместном введении токсичность ряда лекарственных средств. Кроме того, препарат обладает выраженным противоопухолевым эффектом.

Препарат хорошо зарекомендовал себя в профилактике и лечении острых и хронических гнойно-воспалительных и инфекционных заболеваний, в лечении неопластических процессов.

Ликолипид

Препарат относится к группе мурамилдипептидов и является синтетическим воспроизведением фрагмента бактериальной стенки *L. bulgaricus*. Главной мишенью действия являются клетки фагоцитарной системы, как моноциты-макрофаги, так и нейтрофильные гранулоциты. Кроме усиления антибактериальной активности, ликолипид обладает свойствами усиливать киллинг вирусинфицированных и неопластических клеток, стимулировать синтез таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ФНО, КСФ, ИФ-гамма. Вследствие этого он обладает противовоспалительным и репаративным действием, повышает противоопухолевый иммунитет. Успешно используется в профилактике и лечении хирургической гнойно-бактериальной инфекции, различных упорно рецидивирующих воспалительных процессов, герпетической и папилломатозной вирусной инфекции, лечении онкопатологии.

Суммируя представленный материал, хотелось бы еще раз обратить внимание на то, насколько широко современные высокие медицинские технологии, разработанные в рамках клинической иммунологии сегодняшнего дня, интегрировали в различные области клинической медицины. Следствием этого является значительный прогресс в достижении конечной цели: повышение эффективности лечебных мероприятий, снижение заболеваемости и значительное уменьшение летальности при неизлечимых ранее патологических процессах, создание и продление комфортной жизни у целого ряда обреченных ранее больных.