<http://www.mif-ua.com/archive/article/4581>

# «ВНУТРЕННЯЯ МЕДИЦИНА» 2(8) 2008

**СУЧАСНІ ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ДЛЯ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

**Авторы: О.М. Біловол, член-кореспондент АМН України, д.м.н., професор; І.І. Князькова, доцент кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології, к.м.н., старший науковий співробітник, Харківський державний медичний університет

Резюме**

В огляді наведені дані з клінічної фармакології основних імунотропних препаратів. Звернено увагу на механізми дії імуномодуляторів на імунну систему і можливості їх застосування в клінічній практиці.

**Ключевые слова**

імунотропні засоби, імуномодулятори природні, імуномодулятори синтетичні.

На сьогодні відзначається тенденція до зростання рівня хронічних захворювань людини як бактеріального, так і вірусного походження. Імунна система що має забезпечувати генетичну постійність внутрішнього середовища організму, захист макроорганізму від екзогенних та ендогенних патогенів, унаслідок різноманітних причин може порушуватися її функція. Зниження функціональної активності основних компонентів імунної системи, що спричинює порушення захисту організму від мікробів і супроводжується підвищеною інфекційною захворюваністю, нині розглядається як імунодефіцитний стан. Залежно від наявності або відсутності генетичного дефекту одного або декількох компонентів імунної системи (фагоцитозу, клітинного, гуморального імунітету) імунодефіцити класифікують на первинні (уроджений генетичний дефект наявний) і вторинні. Останні є результатом впливу на нормальну імунну систему ендогенних та екзогенних факторів, серед яких процес старіння організму, стрес, надмірні фізичні навантаження, хронічні вірусні й бактерійні інфекції, численні хірургічні операції, множинні травми, онкологічна патологія, хіміотерапія, тривале лікування кортикостероїдами, іонізуюче випромінювання, отрутохімікати та інші фактори зовнішнього середовища. Виокремлюють 3 форми вторинних імунодефіцитів: набуті, індуковані (є конкретна причина, що викликала даний стан, наприклад, терапія цитостатиками, хірургічна операція тощо) і спонтанні (відсутність очевидної причини, що викликала порушення імунної реактивності) [1]. Найбільш поширеною є спонтанна форма вторинних імунодефіцитів [2]. Клінічно вторинні імунодефіцити проявляються як часто рецидивуючі інфекційно-запальні захворювання усіх локалізацій та будь-якої етіології, що важко піддаються лікуванню.

**ІМУННА ВІДПОВІДЬ**

Поява імунної системи обумовлена необхідністю розпізнавання «свого» й «чужого». Багатоклітинні організми повинні знищувати збудників інфекцій або пухлинні клітини, які вийшли з-під контролю, без шкоди для нормальних клітин. Для цього існує надійна система розпізнавальних та ефекторних механізмів, що забезпечують різні види імунітету [3]. Механізми неспецифічного імунітету досить примітивні, він не потребує попередньої активації, а його ефектори мають низьку спорідненість до чужорідних клітин і широкий спектр дії. Навпаки, специфічний імунітет, спрямований на певні антигени, потребує попередньої активації, а його ефектори можуть мати дуже високу спорідненість до антигенів. Неспецифічна імунна відповідь включається практично негайно після появи в організмі чужорідного агента. Для реалізації відповіді не має значення антигенний склад патогена, що впровадився. До основних факторів неспецифічного імунітету належать комплемент, гранулоцити (включаючи базофіли), моноцити, макрофаги, NK-лімфоцити та тучні клітини [4]. Специфічна імунна відповідь здійснюється В- і Т-лімфоцитами. В-лімфоцити виробляють антитіла, а Т-лімфоцити діють як допоміжні (Т-хелпери), цитолітичні (Т-кілери) та регуляторні (Т-супресори) клітини. Ці клітини не лише забезпечують нормальну імунну відповідь на інфекцію або пухлинні клітини, але й опосередковують реакцію відторгнення трансплантата й аутоімунні розлади. Молекули імуноглобулінів, розташовані на поверхні В-лімфоцитів, відіграють роль рецепторів і здатні розпізнавати величезну кількість антигенів. На відміну від В-лімфоцитів Т-лімфоцити розпізнають антигени тільки у вигляді пептидних фрагментів у комплексі з молекулами HLA на поверхні антигенпредставлених клітин, таких як дендритні клітини, макрофаги та клітини, що несуть на своїй поверхні молекули HLA класу I (HLA-A, HLA-B і HLA-С) і класу II (HLA-DR, HLA-DP і HLA-DQ) [5]. Клітини кожного клону Т- і В-лімфоцитів мають однакові рецептори до певного антигена. Під час активації цих рецепторів лімфоцити починають швидко проліферувати, вивільняючи цитокіни і відіграючи роль регуляторів імунної відповіді. Слід зазначити, що антигенспецифічні та неспецифічні фактори діють у тісному взаємозв’язку і їх внесок у формування імунної відповіді іноді важко розмежувати.

Отже, від стану імунної системи значною мірою залежать розвиток і результат багатьох захворювань. Наявність різних порушень функцій імунної системи може бути причиною вторинної імунологічної недостатності і спричинити появу або обтяження хронічних бактеріальних і вірусних захворювань. Часто застосування класичних схем лікування в цих випадках не виявляє очікуваного позитивного ефекту. Для підвищення ефективності етіотропної терапії та зниження побічних ефектів, що з’являються під час її застосування (дисбіоз, гепатотоксичність тощо) при вторинному імунодефіциті перспективним напрямком є імунокорекція за допомогою імуномодуляторів.

**КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ**

Імуномодулятори (ІМ) — лікарські засоби різного походження, що мають різнонаправлену дію на імунну систему залежно від її початкового стану. ІМ у терапевтичних дозах відновлюють нормальне функціонування імунної системи (ефективний імунний захист) [6]. Існують дві класифікації ІМ: за походженням і за механізмом дії. За механізмом дії можна виокремити ІМ з переважною дією на Т-, В-системи імунітету і фагоцитоз [3]. Разом із тим будь-який ІМ, що переважно впливає на фагоцитоз, гуморальний або клітинний імунітет, крім дії на цей компонент імунітету, справлятиме також тією або іншою мірою ефект на інші компоненти імунної системи. За походженням ІМ поділяють на екзогенні, ендогенні та хімічно чисті (табл. 1) [2].



**ІМУНОМОДУЛЯТОРИ МІКРОБНОГО (БАКТЕРІАЛЬНОГО) ПОХОДЖЕННЯ**

Мішенню дії препаратів мікробного походження є клітини моноцитарно-макрофагальної системи, основна функція яких — елімінація мікробів з організму (рис. 1). Препарати даної групи:

— підсилюють функціональну активність цих клітин, стимулюючи фагоцитоз і мікробіцидність. Активовані моноцити й макрофаги синтезують цитокіни: інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-3), фактор некрозу пухлини α (ФНП-α) та інші, що спричинюють активацію як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету;

— активують цитотоксичну функцію макрофагів, що виявляється їх здатністю руйнувати in vitro сингенні та алогенні пухлинні клітини.



Бактеріальні ІМ поділяють таким чином:

1. ІМ системної дії: бронхомунал, рибомуніл, лікопід.

2. ІМ переважно топічної дії: ІРС 19, імудон, лікопід.

Умовно виокремлюють 3 покоління ІМ мікробного походження [8]. Першим препаратом, що має імуностимулюючу дію, стала вакцина БЦЖ, яка має виражену здатність підсилювати фактори уродженого й набутого імунітету. До мікробних препаратів 1-го покоління також належать пірогенал і продигіозан, що є полісахаридами бактеріального походження і застосовувалися для стимуляції протибактеріального імунітету. Сьогодні пірогенал і продигіозан через побічні ефекти не застосовуються. До препаратів 2-го покоління належать лізати (бронхомунал, ІРС 19, імудон) і рибосоми (рибомуніл) бактерій, які в основному є збудниками респіраторних захворювань (табл. 1). Препарати, що містять бактеріальні лізати, застосовують з метою збільшення продукції специфічних антитіл (секреторних IgА), а також стимуляції неспецифічних факторів захисту (цитокінів, NK-клітин, клітин макрофагально-фагоцитарної системи та ін.). Бактеріальні лізати сприяють профілактиці інфекцій носоглотки та респіраторного тракту, не викликають формування протективного тривалого імунітету [9]. До 3-го покоління належить лікопід — синтезований аналог універсального фрагмента бактеріальних клітинних стінок — глюкозамінілмурамілдипептид, що має імуномодулюючий ефект. Головною мішенню лікопіду є клітини моноцитарно-макрофагальної ланки імунної системи. Під впливом лікопіду підсилюються поглинання та кілінг мікроорганізмів; стимулюються цитотоксичні властивості макрофагів щодо бактерійних і вірус-інфікованих клітин; посилюється синтез цитокінів: ІЛ-1, ФНП-α, інтерферону-β та ін., що стимулює антитілоутворення та проліферацію Т- і В-лімфоцитів.

Дія бактеріальних лізатів є сукупною дією їх компонентів, тому проведення кінетичних спостережень не є можливим. Бактеріальні лізати діють переважно в порожнині рота; дані про їх системну абсорбцію відсутні. Біодоступність лікопіду під час перорального приймання становить 7–13 %. Ступінь зв’язування з альбумінами крові слабкий. Активних метаболітів не утворює. Час досягнення максимальної концентрації — через півтори години після приймання. Період напіввиведення — 4,29 години [7]. Виводиться з організму в незміненому вигляді, здебільшого через нирки.

Показання до застосування основних ІМ мікробного (бактеріального) походження подані в табл. 2.



Отже, бактеріальні ІМ впливають на систему місцевого імунітету носоглотки й респіраторного тракту, підвищують рівень IgA в слині. Низка препаратів системно діє на показники периферичної крові. Препарати можуть призначатися в гострому періоді на фоні базисної терапії, а також із профілактичною метою.

Здатність підсилювати імунні реакції має багато рослинних (ехінацея, женьшень, елеутерокок тощо) і біогенних (муміє, прополіс та ін.) препаратів. Ці засоби, а також вітаміни й мікроелементи (особливо цинк, магній, селен) часто об’єднують у групу адаптогенів [8]. Так, сік ехінацеї пурпурної активує переважно клітинний імунітет, стимулює фагоцитарну активність макрофагів і хемотаксис гранулоцитів, сприяє вивільненню цитокінів, збільшує продукцію ІЛ-1 макрофагами, прискорює трансформацію B-лімфоцитів у плазматичні клітини, посилює антитілоутворення й T-хелперну активність. Як засіб рослинного походження, що містить інулін, левулозу, бетаїн та інші компоненти, покращує обмінні процеси, особливо в печінці й нирках [12].

Giles J.T. і співавт. [13] провели аналіз бази даних 12 клінічних досліджень (з 1966 по 1999 р.) з оцінки ефективності приймання ехінацеї для лікування й профілактики гострих респіраторних захворювань. І хоча результати не дали остаточної відповіді (через недоліки в проекті досліджень тощо) щодо ефективності приймання ехінацеї при застудних захворюваннях, однак підтвердили безпеку такої терапії. Автори дослідження зробили такий висновок: пацієнтів без протипоказань можна не відмовляти від застосування відповідного препарату при лікуванні застуди.

**ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ЕНДОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

ІМ ендогенного (фізіологічного або біологічного) походження — це група олігопептидів, що можуть активувати імунну систему шляхом посилення проліферації та функції імунокомпетентних та акцесорних клітин. Мішенями для препаратів даної групи є:

— макрофаги і природні кілери, активація яких стимулює уроджений імунітет;

— Т- і В- лімфоцити, за допомогою яких стимулюється набутий імунітет;

— кістковий мозок, що продукує попередників лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів.

Ендогенні ІМ поділяють на імунорегуляторні пептиди (тимусного й кістково-мозкового походження) і цитокіни (табл. 1). Препарати тимічних пептидів та їх синтетичні аналоги відтворюють дію природних тимічних факторів, що виробляються в організмі і до яких належать родини тимозинів, тимопоетинів і сироватковий тимічний фактор (тимулін) [14]. Імуномодулююча дія пептидів тимусу виявляється в адекватній зміні функціонального стану клітин Т-системи імунітету (рис. 1). На фоні порушених функцій імунної системи організму введення поліпептидів тимусу характеризується тенденцією до відновлення балансу субпопуляцій Т-лімфоцитів і їх функціональної активності [15]. При цьому знижені показники підвищуються, а гіперактивні процеси серед окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів повертаються до значень, близьких до нормального рівня. Під впливом препаратів підсилюється продукція альфа- і гамма-інтерферонів. Крім стимуляції Т-системи імунітету, повторно стимулюється В-система і макрофагально-моноцитарна ланка імунітету, активність NК-клітин.

До препаратів 1-го покоління належать природні пептиди: тактивін (комплекс пептидів, екстрагованих із тимусу великої рогатої худоби), тималін, тимоптин, тимостимулін, вілозен та інші. Перевагою тактивіну є наявність у ньому тимічного гормона α1-тимозину [16]. Недоліками препаратів 1-го покоління є те, що ці лікарські засоби являють собою неподільну суміш біологічно активних пептидів і їх важко стандартизувати [17]. Препарати 2-го і 3-го поколінь є синтетичними аналогами природних гормонів тимусу α1-тимозину й тимопоетину або фрагментів цих біологічно активних гормонів. Так, препарат тимоген — дипептид, що складається з триптофану й глутаміну, які є складовою частиною препарату тималін і мають виражену імунотропну активність [18]. Препарат бестим складається з таких же амінокислот і відрізняється від тимогену наявністю γ-пептидного зв’язку і присутністю не L-, а D-глутаміну. Ці зміни підвищили активність бестиму в тесті стимуляції диференціювання кістково-мозкових попередників лімфоцитів [15]. Препарат імунофан (3-тє покоління) є синтетичним гексапептидом — аналог ділянки 32–36-го тимопоетину [19]. На відміну від тимічних гормонів імунофан справляє простагландиннезалежну дію на відновлення напруженості Т-системи імунітету (через продукцію гормону тимусу — тимуліну). Регуляторний пептид реалізує свою дію на клітини імунної системи через різні механізми. З одного боку, препарат стимулює утворення ІЛ-2 імунокомпетентними клітинами. З іншого — підвищує чутливість лімфоїдних клітин до цього лімфокіну, що, мабуть, досягається за допомогою збільшення щільності відповідних рецепторів. Крім того, імунофан має імуномодулюючий ефект на синтез ФНП (-α і -β) та ІЛ-6: підвищення зниженого і зниження підвищеного їх утворення. Плейотропні ефекти ІЛ-2, і ФНП викликають в остаточному підсумку зміни функціональної активності всіх компонентів імунітету, імовірно, і клітин моноцитарно-макрофагальної системи [20]. Крім імуномодулюючих ефектів, імунофан справляє детоксикаційну [21], гепатопротективну дію [22], інактивує вільнорадикальні та перекисні сполуки [15]. Виокремлюють три фази дії імунофану: швидку, середню і повільну. Імунофан повністю всмоктується з місця ін’єкції і швидко руйнується до природних амінокислот, що складають його. Протягом швидкої фази (розвивається через 2–3 год після введення і триває до 2–3 діб) реалізується детоксикаційний ефект препарату — посилюється антиоксидантний захист організму за допомогою стимуляції синтезу церулоплазміну та лактоферину, активності каталази [20]. Імунофан нормалізує перекисне окислення ліпідів, пригнічує розпад фосфоліпідів клітинних мембран і синтез арахідонової кислоти з подальшим зниженням рівня холестерину крові і продукції медіаторів запалення [21]. При токсичному й інфекційному ураженні печінки препарат запобігає цитолізові, знижує активність трансаміназ і рівень білірубіну в сироватці крові [22]. Протягом проміжної (середньої) фази (з 2–3-ї доби до 7–10-ї доби) відбувається підсилення реакцій фагоцитозу й загибелі внутрішньоклітинних бактерій і вірусів. У результаті активації фагоцитозу можливо незначне загострення вогнищ хронічного запалення, підтримуваних за рахунок персистенції вірусних або бактерійних агентів. Протягом повільної фази (з 7–10-ї доби до 4 міс.) виявляється імуномодулююча дія препарату — відновлення порушених показників клітинного і гуморального імунітету, збільшення продукції специфічних антитіл (рис. 1) [19].

**ІМУНОМОДУЛЯТОРИ КІСТКОВО-МОЗКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ (МІЄЛОПЕПТИДИ)**

Мієлопід є комплексом біорегуляторних пептидних медіаторів мієлопептидів (МП) із молекулярною масою 500–2000 Да [23]. Його одержують за методом твердофазної екстракції з культури клітин кісткового мозку ссавців (свиней або телят). На сьогодні виділені окремі пептиди, кожний із яких має біологічну активність [24]. Так, МП-1 підвищує функціональну активність Т-хелперів; МП-2 має здатність пригнічувати проліферацію злоякісних клітин та істотно знижує здатність пухлинних клітин продукувати токсичні субстанції; МП-3 стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів; МП-4 впливає на диференціювання стовбурових клітин, сприяє їх більш швидкому дозріванню (рис. 1) [25].

При імунодефіцитних станах мієлопід відновлює показники В- і Т-систем імунітету, збільшує абсолютну і відносну кількість В-лімфоцитів у периферичній крові, нормалізує проліферацію ЕК-клітин і співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів; стимулює продукцію антитіл на висоті імунної відповіді та функціональну активність імунокомпетентних клітин. Причому переважно впливає на В-систему імунітету.

**ЦИТОКІНИ**

Центральну роль у регуляції міжклітинних взаємодій при розвитку реакцій клітинного імунітету, а також у морфофункціональній інтеграції імунної системи з іншими системами організму виконують цитокіни — високоактивні пептиди з невеликою молекулярною вагою (до 80 кДа), що поділяються на декілька груп за функціональною активністю [26]. Найбільш відомі цитокіни — інтерлейкіни, інтерферони, колонієстимулюючі фактори. Великі успіхи в їх отриманні досягнуті з упровадженням генно-інженерних технологій, що дозволяють напрацьовувати значну кількість цих ендогенних речовин.

*Інтерлейкіни.* Для цитокінових препаратів природного походження — лейкінферону та суперлімфу, що містять досить великий набір цитокінів запалення і першої фази імунної відповіді (табл. 1), характерною є багатогранна дія на організм людини. Ці препарати діють на клітини, що беруть участь у запаленні, процесах регенерації та імунній відповіді [17].

Суперлімф стимулює фагоцитоз, вироблення цитокінів (ІЛ-1, ФНП), індукує протипухлинну цитотоксичність макрофагів, викликає загибель внутрішньоклітинних паразитів, регулює міграцію макрофагів і лейкоцитів. Унаслідок стимуляції клітин макрофагально-моноцитарного ряду активуються механізми як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Механізм дії суперлімфу на фагоцити пов’язаний із підвищенням внутрішньоклітинної концентрації іонів Са2+, з індукцією експресії NO-синтази, з активацією НАДФН-оксидази в лейкоцитах [27]. Препарат регулює синтез колагену та проліферативну активність фібробластів шкіри та пародонту, стимулює регенерацію, попереджає утворення грубих рубців. Суперлімф має антиоксидантну активність, пряму противірусну й протибактеріальну дію, знижує розвиток запальних реакцій. Причому препарат надає як прямої антибактеріальної (протистафілококової), так і опосередкованої дії через активацію виходу лізосомальних ферментів (катепсину Д) із лізосом лейкоцитів [17].

До рекомбінантних цитокінових препаратів належать беталейкін і ронколейкін, що містять лише один цитокін (табл. 1). Ці препарати, як і природні інтерлейкіни, справляють плейотропну дію на організм людини.

Ронколейкін — лікарська форма рекомбінантного ІЛ-2, що отримана методами генної інженерії з клітин продуцента — рекомбінантного штаму непатогенних пекарських дріжджів виду *Saccharomyces сеrevisiae*, у генетичний апарат якого вбудований ген людського ІЛ-2. Препарат заповнює дефіцит ендогенного ІЛ-2 і відновлює його ефекти як одного з ключових компонентів цитокінової мережі [28]. Основна дія ронколейкіну полягає в активації та індукції проліферації клітин-мішеней — Т-, В- і NK-клітин, що містять рецептор CD25 [17]. Основні клітинні мішені ІЛ-2: активовані Т- і В- лімфоцити, NK-клітини. На інші клітини імунної системи ронколейкін діє опосередковано через цитокіни, що синтезуються клітинами-мішенями.

Беталейкін є лікарською формою рекомбінантного ІЛ-1β, отриманого методом імунної біотехнології з клітин-продуцентів — рекомбінантного штаму кишкової палички, у генетичний апарат яких вбудований ген людського ІЛ-1β. Слід зазначити, що ІЛ-1β відіграє важливу роль в активації факторів уродженого імунітету, розвитку запалення упродовж перших етапів імунної відповіді [23]. Головною фармакологічною властивістю беталейкіну є посилення лейкопоезу й відновлення кістково-мозкового кровотворення після застосування цитостатиків і рентгенівського опромінювання. Цей ефект препарату обумовлений його здатністю стимулювати синтез колонієстимулюючих факторів — головних індукторів лейкопоезу й стимуляторів імунітету [17]. Беталейкін має виражену імуностимулюючу дію, оскільки ІЛ-1β є активатором усіх клітин уродженого імунітету та одночасно є ініціатором розвитку перших фаз набутого імунітету [8].

*Інтерферони.* Інтерферони (ІФН) є однією з груп цитокінів із безліччю біологічних властивостей, що виявляються у противірусній, протипухлинній та імуностимулюючій дії [29]. Родина інтерферонів складається з 15 молекул, які відрізняються одна від одної структурою, молекулярною масою [30]. Виокремлюють три типи інтерферонів за принципом клітин-джерел: ІФН-α, ІФН-β і ІФН-γ [31]:

— ІФН-α синтезується макрофагами та лейкоцитами периферичної крові;

— ІФН-β — фібробластами та епітеліоцитами;

— ІФН-γ — в основному Т-лімфоцитами (Th1) і природними кілерами.

Інтерферони зв’язуються з мембранними рецепторами, що запускає низку внутрішньоклітинних процесів: індукуються деякі ферменти, пригнічується проліферація, активується фагоцитоз макрофагів, підвищується специфічна цитотоксичність Т-лімфоцитів [32].

За функціональною активністю інтерферони розподіляються на 2 типи: ІФН-α і ІФН-β (I тип ) і ІФН-γ (II тип). ІНФ I типу мають більш сильну противірусну активність, ніж інтерферони II типу. ІФН-γ (II тип), крім прямого інгібування розмноження вірусу в клітинах організму, має більш виражену порівняно з ІФН I типу імуномодулюючу активність, залучаючи різні клітини імунної системи (природні кілери, макрофаги, гранулоцити) до регуляції гомеостазу організму як у нормі, так і при підвищеному функціональному навантаженні (захворювання, фізичне і психоемоційне напруження, зміна біоритмів). Ці відмінності обумовлені тим, що для противірусної дії ІФН I типу активують фермент олігоаденілатсинтетазу, яка сприяє деградації мРНК при реплікації вірусу. ІФН II типу не впливають на вказаний фермент, що пояснює зниження противірусної активності. Разом із тим ІФН-γ є могутнім імуностимулятором та індуктором неспецифічного захисту організму [33–35].

Оскільки інтерферони є важливою ланкою міжклітинної кооперації, вони здатні за допомогою взаємодії з різними цитокінами (ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-15) впливати на перебіг багатьох захворювань, що вражають імунну систему (алергічних, онкологічних, аутоімунних) [26].

Офіцинальні препарати включають α-, β-, і γ-ІФН та поділяються на природні, отримані з донорської крові, та рекомбінантні, створені за методами генної інженерії (табл. 1). Препарати виявляють активність щодо широкого спектра захворювань вірусного генезу, а також при онкологічній та іншій патології (табл. 3).



Виявлено, що в основі будь-якої вірусної інфекції, що потребує корекції препаратами ІФН, лежить комплексний патогенетичний механізм, який включає зниження здатності лейкоцитів до продукції ІФН-α і ІФН-γ і спричинює розвиток вторинного імунодефіциту. Для прогнозу ефективності терапії препаратами ІФН рекомендується під час лікування контролювати параметри інтерферонового статусу. Під впливом ІФН підвищується ефективність імунного розпізнавання антигена, посилюються фагоцитарна й цитолітична функції, спрямовані на елімінацію збудника або антигенно змінених клітин, а також відбувається корекція інших вторинних імунодефіцитів, що розвиваються внаслідок патологічного процесу. Разом із тим під час використання препаратів ІФН можливий розвиток побічних ефектів із боку різних органів і систем:

— серцево-судинна система (набряки, гіпертонічні кризи, аритмії);

— шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея, анорексія, болі в животі);

— центральна нервова система (головні болі, порушення сну, депресія, нейропатія, тремор м’язів);

— сечовидільна система (протеїнурія, альбумінурія);

— шкіра (свербіж, гіперемія, випадіння волосся);

— суглоби (артралгія).

У зв’язку з побічними явищами при призначенні ІФН необхідно використовувати симптоматичну терапію [4, 5, 36].

Назви препаратів природних і рекомбінантних інтерферонів подано в табл. 1.

Лейкінферон містить інтерлейкін ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор, що інгібує міграцію фагоцитів (МІФ), ФНП-α, комплекс інтерферонів-α. Суперлімф містить ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α, МІФ, трансформуючий фактор зростання β.

Методи генної інженерії дозволили отримати рекомбінантний ІФН-α2b. Цей препарат застосовують для лікування злоякісних новоутворень (меланоми, лімфоми з клітин центру фолікула та ін.), під час інфекційних захворювань (хронічний гепатит В, гострокінцеві кондиломи) [37–40]. Після введення інтерферону-α2b іноді виникає лихоманка, озноб і головний біль; рідше спостерігається дія на серцево-судинну систему (артеріальна гіпотонія та ін.) і ЦНС (депресія, сплутаність свідомості).

ІФН-β1а та ІФН-β1b мають противірусну та імуномодулюючу дію. Їх застосування схвалено FDA (Адміністрація США з лікарських засобів і харчових добавок) з метою зниження частоти загострень при ремітуючому перебігу розсіяного склерозу. Найбільш поширені побічні ефекти — грипоподібні симптоми (гарячка, озноб, міалгія) та реакція в місці ін’єкції.

Без сумніву, позитивні ефекти препаратів ІФН у клінічній практиці мають значну перевагу над небажаними симптомами, які іноді виникають при їх використанні. Тому спектр нових лікарських форм ІФН постійно розширюється, розробляються нові схеми їх клінічного застосування.

**ІНДУКТОРИ ІНТЕРФЕРОНІВ**

 Виокремлююють синтетичні препарати (аміксин, циклоферон, полудан, неовір) і природні сполуки (мегосин, ридостин та ін.) (табл. 1) [8]. Найважливіша властивість цієї групи препаратів — їх універсально широкий діапазон противірусної активності. Індуктори ІФН мають неспецифічну дію, що полягає в інгібіції росту клітин, модуляції їх диференціювання та утворенні рецепторів мембран. Крім неспецифічних, індуктори ІФН можуть модулювати також специфічні імунні відповіді організму. Непряма дія індукторів ІНФ на клітини-мішені полягає в активації макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, антитілоутворюючих В-клітин і натуральних кілерів [41]. Так, тилорон стимулює утворення в організмі α-, β-, і γ-ІФН. Основними продуцентами ІФН у відповідь на введення тилорону є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, T-лімфоцити, нейтрофіли та гранулоцити [42]. Крім того, препарат стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, залежно від дози посилює антитілоутворення, зменшує ступінь імунодепресії, відновлює співвідношення T-супресорів і T-хелперів. Терапевтична ефективність індукторів вироблення ІФН показана при вірусних захворюваннях.

**ХІМІЧНО ЧИСТІ ТА СИНТЕЗОВАНІ ІМ**

Групу хімічно чистих ІМ розподіляють на 2 підгрупи [2]:

1. Речовини, отримані за допомогою спрямованого хімічного синтезу (поліоксидоній, галавіт).

2. Аналоги імуномодуляторів ендогенного походження (лікопід, імунофан, тимоген). До цієї групи також можуть належати відомі лікарські засоби, що мають імуномодулюючі властивості (левамізол, декарис, метилурацил).

Левамізол (декарис) — фенілімідотіазол, відомий протиглистовий засіб з вираженими імунотропними властивостями. Левамізол і метаболіт, що утворюється з нього (останній набагато активніший), активують Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги і нейтрофіли. Левамізол стимулює клітинноопосередковані імунні реакції, потенціює розподіл і диференціювання Т-лімфоцитів, їх реакцію на антигени, але тільки за наявності в організмі певного фактора, імунологічно схожого на тимопоетин. Виявлено здатність препарату імітувати активність цього гормону [8]. Ефект левамізолу настає повільно та зберігається нетривалий час. Перших клінічних ознак поліпшення слід очікувати через 8–12 тижнів від початку лікування, а остаточний висновок про ефективність левамізолу можна зробити через 4–6 місяців. При цьому у 25–30 % пацієнтів розвиваються побічні ефекти, у тому числі небезпечні (лейкопенія, можливий агранулоцитоз, зупинка дихання, гіпертензія в малому колі кровообігу, що призводить до правошлуночкової недостатності та гіпотонії у великому колі кровообігу тощо) [23]. Крім того, левамізол не можна сполучати з низкою препаратів, зокрема з протизапальними засобами й антибіотиками, особливо з левоміцетином, тетрацикліном, ко-тримоксазолом, міорелакcантами, препаратами магнію та іншими. Тому на сьогодні застосування левамізолу обмежено.

До низькомолекулярних ІМ належить галавіт — похідне амінофталгідразиду, перевагою якого є наявність не тільки імуномодулюючих, але й протизапальних властивостей. Його основні ефекти обумовлені дією на макрофагальну ланку [43]. Препарат оборотно на 4–6 годин інгібує надмірний синтез гіперактивними макрофагами ФНП, ІЛ-1, активних форм кисню, що визначають ступінь і циклічність запальних реакцій, а також вираженість інтоксикації [44]. При імунній недостатності галавіт стимулює мікробіцидну функцію нейтрофільних гранулоцитів, посилюючи фагоцитоз і підвищуючи неспецифічну резистентність до інфекційних захворювань, підвищує активність NК-клітин [45]. Може регулювати синтез лімфоцитами ІЛ-2, продукцію ІФН-α і -γ. Чинить непрямий вплив на процеси проліферації Т-лімфоцитів. Крім того, стимулює синтез інтерферонів і підвищує неспецифічний захист організму. Виводиться через нирки, період напіввиведення 15–30 хв. Основні клінічні ефекти спостерігаються протягом 72 годин. Клінічні дослідження показали, що застосування галавіту в комплексній терапії хворих на хронічні інфекційно-бактерійні та вірусні інфекції скорочує тривалість рецидивів і зменшує частоту їх виникнення у віддаленому періоді [46–49].

До *високомолекулярних хімічно чистих ІМ* належить поліоксидоній — N-оксидоване похідне поліетиленпіперазину з молекулярною масою близько 100 кДа. За хімічною будовою схожий на речовини природного походження [8]. Показано, що поліоксидоній має імуномодулюючий, антиоксидантний, детоксикаційний і мембранопротекторний ефекти [42]. Поліоксидоній діє на фактори природної резистентності: клітини моноцитарно-макрофагальної системи, нейтрофіли та NK-клітини, викликаючи підвищення їх функціональної активності при початково знижених показниках [1]. Під його впливом відбувається посилення продукції ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α і ІФН-α, тобто цитокінів, продукованих переважно клітинами моноцитарно-макрофагальної системи. При початково підвищених рівнях цитокінів він або не чинить впливу або дещо знижує продукцію цитокінів. Поліоксидоній підсилює цитотоксичність природних кілерів — NK-клітин; характеризується активацією резидентних макрофагів ретикуло-ендотеліальної системи, що веде до більш швидкої елімінації з організму чужорідних частинок; збільшує антитілоутворення до Т-залежних і Т-незалежних антигенів як тваринного, так і мікробного походження. Наслідком активації клітин моноцитарно-макрофагального ряду та природних кілерів і підвищення продукції ними відповідних цитокінів є посилення функціональної активності як клітинного, так і гуморального імунітету [50].

**КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІМ**

Головною мішенню ІМ є вторинні імунодефіцити, які виявляються у вигляді часто рецидивуючих інфекційно-запальних захворювань усіх локалізацій і будь-якої етіології, що важко піддаються лікуванню. Основні принципи застосування ІМ [17, 18]:

1. Імуномодулятори призначають у комплексній терапії одночасно з антибіотиками, протигрибковими, протипротозойними або противірусними засобами.

2. Доцільним є раннє призначення імуномодуляторів — з першого дня застосування хіміотерапевтичного етіотропного засобу.

3. Імуномодулятори, що діють на фагоцитарну ланку імунітету, можна призначати хворим як із виявленими, так і з невиявленими порушеннями імунного статусу, тобто підставою для призначення препарату є клінічна картина.

4. За наявності в даній лікувально-профілактичній установі відповідної матеріально-технічної бази застосування імуномодуляторів доцільно проводити на фоні імунологічного моніторингу. Цей моніторинг слід проводити незалежно від виявлення початкових змін в імунній системі.

5. Імуномодулятори можна застосовувати як монотерапію під час проведення імунореабілітаційних заходів, зокрема при неповному одужанні після перенесеного гострого інфекційного захворювання.

6. Наявність зниження будь-якого параметра імунітету, виявленого при імунодіагностичному дослідженні у практично здорової людини, не є підставою для призначення йому імуномодулюючої терапії. Такі люди повинні бути на обліку у відповідній лікувально-профілактичній установі та складати групу спостереження за імунним статусом.

Отже, досягнення імунології та інших суміжних спеціальностей, розроблення нових імунотропних препаратів дозволяють лікареві надавати реальну й довготривалу допомогу пацієнтам із імунодефіцитними станами та хронічними бактеріально-вірусними інфекціями.

**Список литературы**

*1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14-17.*

*2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. — 2000. — № 5.*

*3. Hadden J.W. Immunostimulants // Immunol. Today. — 1993. — 14. — 275-280.*

*4. The Merck Manual of diagnosis and therapy. — Rahway N. Y. — 1998.*

*5. Spickett G. Oxford Handbook of clinical Immunology. — Oxford University Press Inc., New York, 1999.*

*6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. — 1996. — Т. 74, № 8. — С. 7-12.*

*7. Пинегин Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирущих препаратов // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 12. — С. 3-8.*

*8. Столяров И.Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. — СПб.: Сотис, 2003. — 176 с.*

*9. Arunachatam K. et al. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 54. — P. 263.*

*10. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями / Пинегин Б.В., Яздовский В.В., Борисова А.М. и др.: Методические рекомендации № 96/181. — Москва, 2000. — 15 с.*

*11. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в практике педиатра // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2005. — № 3(18). — С. 44-48.*

*12. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К. Основы иммунокорригирующей терапии при болезнях органов дыхания // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2004. — С. 531-558.*

*13. Giles J.T., Palat C.T., Chien S.H. et al. Evaluation of Echinacea for Treatment of the Common Cold // Pharmacotherapy. — Vol. 20(6). — P. 690-697.*

*14. Арион В.Я. Иммунологически активные факторы тимуса // Итоги науки и техники. Иммунология. — М., 1981. — Т. 9.*

*15. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1, № 3. — С. 18-28.*

*16. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний — иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 1999. — № 3. — С. 3-6.*

*17. Хаитов П.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение // Consilium-provisorum. — 2004. — Т. 3, № 4.*

*18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андронова Т.М. Отечественные иммунотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // Лечащий врач. — 1998. — № 4. — С. 46-51.*

*19. Лебедев В.В. Иммунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 25-30.*

*20. Покровский В.И., Лебедев В.В., Шелепова Т.М. и др. Иммунофан — пептидный препарат нового поколения в лечение инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения // Практ. врач. — 1998. — № 12. — С. 14-15.*

*21. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и др. Иммунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. — М.: Праминко, 1998. — С. 119.*

*22. Максимов С.Л., Лебедев В.В., Иванушкин, Кокорева Л.Н. Изменение некоторых показателей клеточного иммунитета у больных ХАГ и ХПГ и возможности выбора иммунокорригирующей терапии // Материалы IV Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. — М., 1990. — Т. 2. — С. 169-171.*

*23. Оковитый С.В. Клиническая фармакология препаратов пептидных и синтетических иммуностимуляторов // ФАРМиндекс-Практик. — Вып. 8. — 2005. — С. 13-29.*

*24. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды — лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации // Int. J. Immunoreabilit. — 1996. — Vol. 2. — P. 27-31.*

*25. Степаненко Р.Н., Рязанов Н.К., Молдокулов О.А., Власенко Р.Я. Миелопид: иммунокорригирующая активность при переломах лицевых костей и травматическом остеомиелите // Иммунология. — 1991. — № 1. — С. 44-47.*

*26. Оспельникова Т.П., Носейкина Е.М. Применение препаратов интерферона в клинической практике // Лечебное дело. — 2005. — № 1. — С. 25-29.*

*27. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Одесса: Астро-Принт. — 1999. — 603 с.*

*28. Егорова В.Н., Смирнов М.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина — рекомбинантного интерлейкина-2 человека // Terra Medica. — 1999. — № 2. — С. 15-17.*

*29. Johnson H.M., Bazer F.W., Szente B.E., Jarpe M.A. How interferons fight disease // Sci. Am. — 1994. — Vol. 270. — P. 68-75.*

*30. Tilg H., Kaser A. Interferons and their role in inflammation // Curr. Pharm. Dis. — 1999. — № 5. — P. 771-785.*

*31. Ransohoff R.M. Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm // N. Engl. L. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 616-618.*

*32. Tompkins W.A. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alfa: mechanism of action // J. Interferon Cytokine Res. — 1999. — Vol. 19. — P. 817-828.*

*33. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. — М., 1998.*

*34. Чекиев С.Б. Препараты интерферона и спектр их противовирусного действия // Materia Medica. — 1996. — № 2(10). — С. 29-44.*

*35. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // Clin. Microbiol. Reviews. — 2001. — Vol. 14, № 4. — P. 778-809.*

*36. Дейл М.М., Формен Дж.К. Руководство по иммунофармакологии / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1998. — 332 с.*

*37. Punt C.J. The use of interferon-alfa in the treatment of cutaneous melanoma: a review // Melanoma Res. — 1998. — Vol. 8. — P. 95-104.*

*38. Bukowski R.M. Immunotherapy in renal cell carcinoma // Oncology (Huntingl.). — 1999. — Vol. 13. — P. 801-810.*

*39. Sinkovics J.G. and Horvath J.C. Vaccination against human cancers (review) // Int. J. Oncol. — 2000. — Vol. 16. — P. 81-96.*

*40. Lolacono O., Castro A., Diago M. et al. Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 463-469.*

*41. Чувиров Г.Н., Маркова Т.П. Актуальные вопросы противовирусной терапии // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 3.*

*42. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61-64.*

*43. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Российский аллергологический журнал. — 2004. — № 1. — С. 77-81.*

*44. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999.*

*45. Боковикова Т.Н., Багирова В.Л., Черникова Е.П. и др. Новый препарат галавит: методы анализа и стандартизации // Фарматека. — 1999. — № 2. — С. 53-55.*

*46. Галавит. Клиническое использование и механизмы действия. — М., 2002.*

*47. Машилов В.П. Исследование терапевтической активности галавита в клиническом отделе ЦНИИ эпидемиологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 27, прил., № 2. — С. 14-15.*

*48. Донцов В.И., Подколзин А.А. Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом. Ежегодник национал. геронтол. центра. — 2001. — Вып. 4. — С. 70-80.*

*49. Алятин Ю.С., Турьянов М.Х. Роль галавита в лечении больных хроническим вирусным гепатитом // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 5.*

*50. Полосин А.В. Иммуномодулятор полиоксидоний — перспектива в лечении хронических урогенитальных инфекций // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 45-46.*