

**ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ***МАЛЬЦЕВ Д.В.*

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца

Иммунотерапия – комплекс лечебных вмешательств при помощи компонентов иммунной системы. Это раздел более широкого лечебно-направленного под названием биологическая терапия. Препараты, используемые для иммунотерапии, именуется иммунотерапевтическими агентами. Иммунотерапевтические агенты отличаются от химиопрепаратов биологической природой, а от иммуномодуляторов – принадлежностью к иммунной системе человека. Первым серьезным успехом иммунотерапии было внедрение антидифтерийной сыворотки Эмилем фон Берингом в конце 19 столетия, за что автор был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине (рис. 1). На сегодняшний день препараты для иммунотерапии прочно вошли в алгоритмы лечения разнообразных болезней человека. Доказательства, накопленные в ходе проведения контролируемых клинических исследований, позволяют сегодня с успехом применять иммунотерапевтические агенты при многих инфекционных, аллергических, аутоиммунных, иммуновоспалительных и онкологических болезнях, но, прежде всего, – для лечения иммунодефицитных заболеваний человека.



Рис. 1 Фото Эмиля фон Беринга

Преимуществами иммунотерапии являются физиологичность действия и связанные с этим высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности. Иммунотерапевтические агенты обладают полимодальными биологическими эффектами и плейотропными терапевтическими воздействиями. Один и тот же препарат для иммунотерапии может одновременно лечить несколько разнородных заболеваний у одного пациента, достигая клинический результат при помощи различных механизмов. Так, препарат бета-интерферона, назначенный для профилактики эксацербаций рассеянного склероза, может одновременно подавлять рецидивы генитального герпеса и папилломавирусной инфекции, если таковые имеются у пациента как коморбидная патология [13]. Иммунотерапевтические агенты не только ослабляют иммунозависимые осложнения, но и могут компенсировать причинный иммунодефицит, обусловивший срыв иммунной толерантности, оказывая более глубокое и более совершенное терапевтическое воздействие, чем конкурентные химиопрепараты или стероиды. Например, нормальный иммуноглобулин человека не только подавляет аутоиммунную тромбоцитопению, но и компенсирует гипогаммаглобулинемию при общем переменном иммунодефиците, который может быть причиной этого иммунозависимого гематологического осложнения [41]. Кроме того, применение большинства иммунотерапевтических агентов связано с усилением иммунорезистентности организма человека, а не с иммуносупрессией. Oikonen M.K. с соавт. в специально спланированном клиническом исследовании показали уменьшение количества эпизодов респираторных инфекций и связанных с ними осложнений у пациентов с рассеянным склерозом, получающих долгосрочную иммунотерапию рекомбинантным бета-интерфероном человека для профилактики рецидивов аутоиммунной болезни [71].

Тем не менее, ограничивающим фактором может быть дороговизна иммунотерапевтических препаратов, связанная с техническими сложностями при их получении. Иммунотерапии гораздо меньше уделяется внимание при проведении контролируемых клинических испытаний, поэтому у некоторых иммунотерапевтических агентов накоплена меньшая доказа-

тельная база эффективности, чем у конкурентных химиопрепаратов. Иммуноterapia обычно проводится в виде инъекций и инфузий, что может создавать известные трудности при проведении долгосрочных курсов лечения. И, наконец, у иммунотерапевтических агентов естественного происхождения, полученных из крови доноров, может быть ограничена сырьевая база, что сокращает охват пациентов и уменьшает финансовые вложения производителей в продвижение препарата.

#### **Классификация иммунотерапевтических агентов**

По природе действующего вещества различают гуморальные и клеточные препараты для иммунотерапии. На данный момент говорят об эре гуморальной иммунотерапии, так как клеточные препараты преимущественно находятся на стадии апробации и мало внедрены в клиническую практику. К гуморальным препаратам следует отнести сыворотки и плазмы крови, нормальные и специфические иммуноглобулины, интерфероны разных классов, интерлейкин 2, тимические пептиды. Препараты иммуноглобулина являются ведущими иммунотерапевтическими агентами. К клеточной иммунотерапии относят запрограммированные дендритные клетки (dendritic cell-based pump-priming), инфузии аутологических моноцитов/макрофагов, адоптивный Т-клеточный трансфер, иммуноусиливающую клеточную терапию (immune enhancement therapy) и генномодифицированные Т-лимфоциты. В онкологии апробировано применение так называемых лимфокинактивированных киллеров (LAK) и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL).

Вакцины, в основе которых лежат примированные опухолевыми антигенами дендритные клетки, исследуют как потенциальное средство лечения различных видов рака, однако такие подходы на данный момент не нашли рутинного применения в медицине и находятся на стадии изучения [73]. Гораздо шире используется так называемый адоптивный Т-клеточный трансфер, суть которого состоит в повторной инфузии ранее отобранных из крови пациента аутологических Т-лимфоцитов после их обработки, стимуляции и размножения под воздействием интерлейкинов 2 и/или 12 в лабораторных условиях [48]. Этот иммунотерапевтический подход, связанный с восполнением и потенциацией клеточного иммунитета, апробирован для лечения некоторых опухолей и вирусных инфекций, включая тяжелую цитомегалию [33] и инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна-Барр [65]. Клеточная иммуноактивирующая терапия подразумевает применение суспензии, содержащей различные субпопуляции активированных

лимфоцитов аутологического происхождения в разных комбинациях, включая естественные киллеры, естественные киллерные Т-клетки и Т-лимфоциты. Такой подход тестирован в клинических исследованиях при хроническом вирусном гепатите С [27], реактивированной инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, и синдроме хронической усталости, ассоциированным с дефицитом естественных киллеров [35].

По происхождению иммунотерапевтические агенты могут быть разделены на естественные, рекомбинантные, синтетические и гибридные препараты.

Естественные препараты получены либо путем фракционирования крови доноров, как иммуноглобулины, либо при стимуляции специальными индукторами культуры клеток-продуцентов в лабораторных условиях, как это имеет место при получении естественного альфа-интерферона. Естественные иммунотерапевтические препараты могут быть нормальными, когда по содержанию и распределению иммунных факторов соответствуют биологическим средам организма здорового человека, гипериммунными, когда в препарате достигнуто повышенное содержание специфического иммунного фактора к определенному антигену, и обогащенными, когда искусственно увеличено количество общего пула какого-либо иммунного фактора. Примерами нормальных иммунотерапевтических препаратов являются свежемороженая или криоконсервированная плазмы крови, нормальные иммуноглобулины человека для в/в, п/кж и в/м введения. Гипериммунные плазмы и специфические иммуноглобулины, например антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека, относят к гипериммунным препаратам [90]. Гипериммунные агенты получают из крови специально иммунизированных доноров или реконвалесцентов. Пентаглобин, нормальный иммуноглобулин с повышенным содержанием молекул IgM и IgA, является примером обогащенного иммунотерапевтического агента. Этот препарат апробирован для лечения сепсиса, а также – для заместительной терапии изолированных дефицитов IgM и IgA [102].

**Рекомбинантные препараты** являются продуктом синтетической деятельности генномодифицированных микроорганизмов, преимущественно – кишечной палочки. В геном этих микробов вмонтирован человеческий ген, кодирующий структуру необходимого белка (рис. 2). Примерами рекомбинантных иммунотерапевтических препаратов являются интерфероны альфа, -бета и -гамма, колониестимулирующие факторы и некоторые цитокины, такие как интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли альфа. Рекомбинантные препараты могут быть корот-

кого и пролонгированного действия. Удлинение терапевтического эффекта достигается путем пегилирования – связывания с носителем, который обеспечивает медленное равномерное высвобождение действующего вещества на про-

тяжении определенного периода времени. Для пегилирования применяют преимущественно полиэтиленгликоль, но существуют также препараты, связанные с пептидом альбумина и пролином [94].

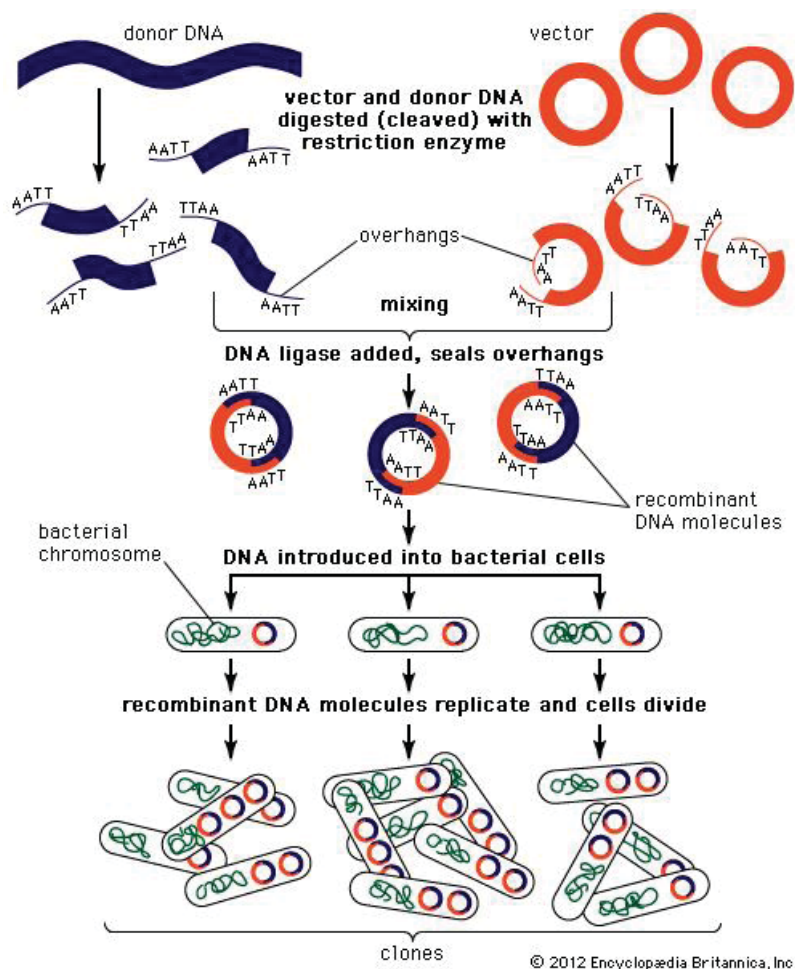


Рис. 2. Механизм технологии ДНК-рекомбинации при производстве иммунотерапевтических биологических препаратов в медицине (по Anthony J.F. Griffiths с соавт.)

Препараты моноклональных антител получены при помощи гибридной технологии, при которой опухолевую клетку миеломы, обладающую способностью к неограниченному количеству делений, объединяют с плазмоцитом, коммитированным к синтезу иммуноглобулина определенной специфичности. Продуктом синтетической деятельности полученной гибридной опухоли (гибридомы) является моноспецифический пул идентичных иммуноглобулинов моноклонального происхождения (рис. 3). Механизм прицельного лечебного воздействия гибридных препаратов связан с реализацией феномена специфического иммунного распоз-

навания, опосредованного эпитопами иммуноглобулинов. По происхождению препараты моноклональных антител разделяют на мышинные, химерные, гуманизированные и рекомбинантные (человеческие).

И наконец, синтетические препараты, к которым можно отнести некоторые тимические пептиды, получены путем искусственного моделирования полипептидной цепи в лабораторных условиях. Одним из наиболее успешных представителей этой группы является тимозин-1альфа, апробированный для лечения иммунодефицитных, инфекционных и онкологических заболеваний человека [17].

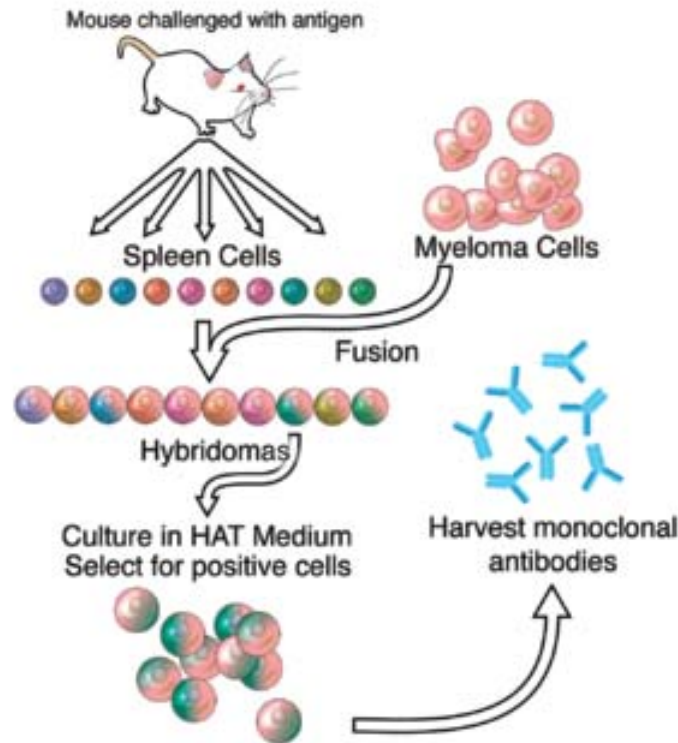


Рис. 3. Механизм гибридомной технологии при получении иммунотерапевтических биологических медицинских препаратов (объяснение в тексте)

По видовой принадлежности различают гомологические, или человеческие, и гетерологические препараты. Последние получены из организма животных. Примером гетерологического препарата является лошадиная гипериммунная антидифтерийная сыворотка, применяемая для экстренной профилактики дифтерии у потенциально зараженных лиц. На сегодняшний день в клинической практике используют преимущественно гомологические препараты в связи с более высокой эффективностью и лучшим профилем переносимости.

Имеются иммунотерапевтические препараты для местного и системного применения.

По широте клинических показаний можно выделить мономодальные и полимодальные иммунотерапевтические препараты. Мономодальные агенты имеют лишь одно показание к клиническому применению. Примером может быть антирезусный анти-D-иммуноглобулин человека, который применяют для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин [62]. Большинство иммунотерапевтических агентов имеют много различных показаний к клиническому применению, обладая полимодальностью терапевтического эффекта. Примером может быть нормальный иммуноглобулин человека, который показан для лечения как гуморальных иммунодефицитов, так и ряда инфекционных (энтероко-

лит, вызванный *Clostridium difficile*, тяжелые герпесвирусные, энтеровирусные инфекции у иммунокомпрометированных лиц), аутоиммунных (синдром Кавасаки, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гийена-Барре и др.), аллергических (токсический эпидермальный некролиз, DIHS/DRESS и др.), аллоиммунных (гемолитическая болезнь плода, аллоиммунная тромбоцитопения и др.) и иммуновоспалительных (сепсис, стрептококковый токсический шок) синдромов [41].

### Направления иммунотерапии

Можно выделить паллиативные и радикальные методы иммунотерапии. По направленности действия паллиативную иммунотерапию разделяют на активационную и супрессивную. Радикальная иммунотерапия представлена методами иммунореконструкции.

При активационной иммунотерапии используемый иммунотерапевтический агент приводит, соответственно, к активации определенного компонента или звена иммунитета, например, путем замещения существующего дефицита или стимуляции функциональной активности клеток, задействованных в осуществлении иммунной реакции.

Для активационной иммунотерапии широко применяются такие иммунотерапевтические

агенты как препараты иммуноглобулинов, интерферонов разных классов, колониестимулирующих факторов, тимических пептидов, включая тимозин-1альфа, и некоторых цитокинов. Эти препараты могут применяться для лечения только одной болезни, как например естественный или рекомбинантный С1-ингибитор при наследственном ангионевротическом отеке [68] или препарат рекомбинантного маннозосвязывающего лектина при одноименном первичном дефиците системы комплемента [77], однако чаще всего активационные иммунотерапевтические агенты имеют широкий спектр показаний для клинического применения. Широта воздействия связана с плеiotропными биологическими свойствами используемого компонента иммунной системы и вытекающим из этого полимодальным терапевтическим влиянием.

Подвидами активационной иммунотерапии являются стимуляционная, иммуномодулирующая и заместительная иммунотерапии.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при болезни Костмана является классическим примером стимуляционной активационной иммунотерапии, поскольку клинический эффект связан со стимуляцией пролиферации и функциональной активности нейтрофилов [18]. Использование нормального иммуноглобулина при болезни Брутона и общем вариабельном иммунодефиците является типичным примером заместительной активационной иммунотерапии, поскольку клинический эффект достигается за счет замещения имеющегося дефицита эндогенных иммуноглобулинов в сыворотке крови за счет содержащихся в иммунотерапевтическом препарате иммуноглобулинов из крови здоровых доноров [41]. Применение препаратов альфа-интерферона при болезни Шегрена является примером иммуномодуляции, достигаемой при активационной иммунотерапии [24].

Имуномодуляция является основным механизмом терапевтического воздействия активационной иммунотерапии. Суть иммуномодуляции состоит в индукции разнонаправленных, но взаимосвязанных изменений в иммунной системе под воздействием препарата. Так, Corssmit E.P. с соавт. в рандомизированном контролируемом перекрестном клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев показали, что введение альфа-интерферона в организм человека приводит к активации нейтрофилов и моноцитов, но – к снижению количества лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в крови [23].

Можно выделить, по крайней мере, два сценария активационной иммунотерапии – монофазный и бифазный/мультифазный. Монофазная иммунотерапия ограничивается прямой

или опосредованной активацией интересующего звена иммунной системы, в то время как при бифазном воздействии отмечаются последовательные, но разнонаправленные влияния препарата, поскольку активация одного звена иммунитета нередко приводит к реципрокному угнетению другого. Примером монофазной активационной иммунотерапии является применение препаратов альфа-интерферона при дефиците естественных киллеров [58]. Указанный иммунотерапевтический агент усиливает пролиферацию и функциональную активность этих клеток, компенсируя иммунодефицит. Примером бифазного воздействия является использование альфа-интерферона при синдроме Шегрена, поскольку активация Т-хелперов 1 типа, которая достигается под влиянием иммунотерапевтического агента, приводит к реципрокной супрессии Т-хелперов 2 типа, опосредующих аутоиммунитет при синдроме Шегрена у людей [24]. Таким образом, последовательно достигается, по крайней мере, 2 противоположных терапевтических эффекта, что определяет бифазность влияния, – усиление клеточного иммунитета и подавление реализующейся аутоиммунной реакции. Для бифазных/мультифазных воздействий правильнее использовать термин иммуномодуляция, а не иммуноактивация или иммуностимуляция.

Тем не менее, грань между стимуляционной, иммуномодулирующей и заместительной иммунотерAPIями является условной, поскольку одновременно могут реализовываться разные иммунозависимые эффекты. Так, при введении нормального иммуноглобулина пациентам с гуморальными иммунодефицитами не только осуществляется иммунозаместительное, но и иммуномодулирующее воздействие [41], а при нейтропении нередко отмечается сниженная способность к продукции эндогенных колониестимулирующих факторов, что подразумевает заместительный компонент проводимой иммунотерапии.

Супрессивная иммунотерапия обеспечивает целенаправленное угнетение определенных компонентов или звеньев иммунной системы человека. Препаратом-основоположителем данного направления является ОКТ-3, или антицитотоксичный иммуноглобулин, который апробирован для лечения некоторых опухолей. На данный момент супрессивная иммунотерапия представлена группой препаратов моноклональных антител. Механизм их действия связан со специфическим взаимодействием с определенными молекулами-мишенями. Это точечное воздействие называют таргентным. По точке приложения действия препараты моноклональных антител разделяют на агенты, воздействующие на (а) CD-маркеры, (б) рецепторы интер-

лейкинов, (в) фактор некроза опухоли альфа, (г) рецепторы соматических клеток, например, HER-2.

Супрессивная иммунотерапия может быть полезна при лечении аутоиммунных, иммуновоспалительных, аллергических и онкологических болезней. Примером успеха супрессивной иммунотерапии при аллергии является применение омализумаба, моноклонального антитела к молекуле IgE, при тяжелой атопической бронхиальной астме [103]. Если говорить об аутоиммунитете, то следует упомянуть о доказанной эффективности натализумаба, моноклонального антитела к молекуле альфа-интегрин, при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе [79]. Примером эффективного использования супрессивной иммунотерапии при иммуновоспалительных заболеваниях является применение инфликсимаба, моноклонального антитела к молекуле фактора некроза опухоли альфа, при болезни Крона [50]. В онкологии следует отметить высокую эффективность ритуксимаба, моноклонального антитела к молекуле CD20 В-лимфоцитов, при В-клеточных лимфомах у людей [21].

Для супрессивной иммунотерапии характерны преимущественно монофазное воздействие, более ограниченный спектр клинических показаний и феномен иммуносупрессии в качестве побочного эффекта. Иногда иммуносупрессия, индуцированная одним иммунотерапевтическим агентом, может быть компенсирована при помощи другого препарата для иммунотерапии. Так, применение ритуксимаба приводит к вторичной гипогаммаглобулинемии из-за достижения В-клеточной деплеции [21]. Этот индуцированный медикаментом гуморальный иммунодефицит может быть компенсирован при помощи препарата нормального иммуноглобулина человека [41]. Натализумаб повышает риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии JCV-этиологии, а рекомбинантный бета-интерферон человека, напротив, может быть эффективен при этой оппортунистической нейроинфекции [93]. Недавно Radue E.W. с соавт. в плацебо контролируемом клиническом исследовании с участием 1172 пациентов показали, что добавление натализумаба к иммунотерапии рекомбинантным бета-1а-интерфероном человека уменьшает количество обострений и очагов на МР-снимках головного мозга у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, не полностью отвечающих на инициальный курс монотерапии бета-интерфероном [79].

На данный момент стираются границы между активационной и супрессивной иммунотерапией, так как разработаны препараты моно-

клональных антител, которые подавляют не иммунный ответ, а индуцированную опухолью иммуносупрессию, предоставляя возможность иммунной системе человека эффективно осуществить естественную антитуморозную иммунную реакцию. Речь идет о пембролизумабе, ипилимумабе и ниволюмабе, воздействующих на систему контроля апоптоза PD1:PD1L [1].

Выделяют также отдельное направление иммунотерапии, именуемое иммунорекострукцией. Это методы лечения, которые приводят к кардинальному изменению иммунной системы человека. Сюда можно отнести пересадку красного костного мозга, трансплантацию полипотентных гемопоэтических клеток, переливание пуповиной крови, а также – применение эмбриональных/фетальных клеток печени, так как некоторые факторы врожденного иммунитета, например, компоненты системы комплемента, вырабатываются гепатоцитами. Пересадка вилочковой железы при синдроме Ди Джорджи также является формой иммунорекострукции. Трансплантация костного мозга – метод иммунорекострукции, который имеет наибольшую доказательную базу эффективности. Такой подход показан при ряде первичных иммунодефицитов, лейкомиях, миелодиспластических синдромах, генетических болезнях крови, тяжелых, угрожающих жизни аутоиммунных и аллергических поражениях, а также – некоторых других заболеваниях, например, X-сцепленной аденолейкодистрофии. Различают аутологическую, сингенную и аллогенную пересадку костного мозга в зависимости от источника трансплантата.

### Виды иммунотерапии

Монотерапия подразумевает применение одного иммунотерапевтического препарата для лечения заболевания. Примером может быть применение нормального в/в иммуноглобулина при синдроме Гийена-Барре [41]. Комбинированная иммунотерапия подразумевает одновременное использование нескольких препаратов или лечебных средств с равнозначным по клинической значимости эффектом, по крайней мере, один из которых является иммунотерапевтическим агентом. Примером может быть комбинированное лечение при помощи глюкокортикостероида и нормального в/в иммуноглобулина человека при тяжелом дерматомиозите у людей [41].

По природе используемых иммунотерапевтических агентов различают гуморальную и клеточную иммунотерапию. Вариантами гуморальной иммунотерапии является серотерапия, цитокиноterapia и пептидная терапия.

Серотерапія подразумеває застосування дериватів сыворотки крові – препаратів плазми, іммуноглобулінів, окремих білків крові, наприклад, природних С1-інгібітора і маннозосвязывающего лектина [68]. Цитокино-терапія представлена інтерферонами різних класів, інтерлейкінами-2, -7 і -12, фактором некроза опухолі альфа [48]. Тимічеські препарати являються пептидами по своїй природі. Тимозин-1альфа має найбільшу доказательную базу ефективності по порівнянню з іншими препаратами цієї групи [17].

Багато авторів пропонують розрізняти неспецифічну і специфічну іммунотерапію, хоча таке розділення може бути предметом дискусії, так як застосування будь-якого іммунотерапевтичного агента призводить до певного специфічного впливу, опосередкованому рецепторами і активаційними каскадами, а імунна реакція, навіть якщо вона посилена адьювантом, завжди специфічна по відношенню до певних антигену/антигенів. Прикладом специфічної іммунотерапії є застосування людського антицитомегаловірусного гіперімунного іммуноглобуліна для профілактики і лікування цитомегаловірусної інфекції у сероотрицательних реципієнтів аллогенної нирки [90]. Прикладом неспецифічної іммунотерапії може бути використання рекомбінантного гамма-інтерферону людини для профілактики інфекційних епізодів у пацієнтів з хронічною гранулематозною хворобою [2].

Введення препаратів іммуноглобулінів, цитокинів, тимічеських пептидів, лімфоцитарних суспензій можна назвати пасивною іммунотерапією, так як організм-реципієнт отримує ззовні готові фактори імунітету для боротьби з хворобою, а не виробляє їх самі. Якщо в межах замінювальних втручань застосовують фактори адаптивного імунітету, говорять про пасивну імунізацію. Однак пасивність таких впливів є дуже умовною, так як введення іммунотерапевтичного агента в час курсу стимулюючого або іммуномодулюючого лікування звичайно тягне за собою активацію імунітету з вторинною продукцією ендogenous імунних факторів. Застосування спеціальних іммунізуючих вакцин, наприклад, іммунобіологічних препаратів, що містять дендритні клітини з заданими властивостями, можна вважати активною іммунотерапією, так як лікувальний ефект пов'язаний не з прямим впливом діючого компонента, а повністю визначається сгенерованою під впливом препарату ендogenous імунною реакцією. Розмова йде про активну імунізацію, наприклад, застосуванні протипухлинних вакцин [73].

По клінічеській значимості можна виділити базисну і допоміжну іммунотерапію. Це розділення в певній ступені перекликається з основними і додатковими показаннями до застосування іммунотерапевтичних агентів.

Про базисну іммунотерапію говорять, коли застосування іммунотерапевтичного агента є основним методом лікування захворювання, яке викликає модифікуючий вплив на його перебіг. Нормальний в/в іммуноглобулін є базисною терапією первинних і вторинних гуморальних іммунодефіцитів, а також – синдрому Кавасаки, хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, синдрому Гієна-Барре і множинного моторної невропатії у людей [31]. Рекомбінантний гамма-інтерферон є базисною іммунотерапією хронічної гранулематозної хвороби [2] і вродженої остеопетроза I типу [47]. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор є агентом базисного лікування хвороби Костмана, циклічеської нейтропенії, сімейної доброякісної нейтропенії і хронічеської ідіопатичеської нейтропенії [18].

Допоміжна іммунотерапія призначається для посилення дії основного, базисного препарату, яким може бути інший іммунотерапевтичний агент або хіміопрепарат. Також таке навішування використовують для корекції побічних ефектів препаратів базисної терапії. Так, нормальний іммуноглобулін людини може допомогти компенсувати вторинну гіпоіммуноглобулінемію при використанні ритуксимаба [41], а препарати колонієстимулюючих факторів усувають індуквану цитостатическими хіміопрепаратами нейтропенію у онкологічеських пацієнтів [12]. Допоміжна іммунотерапія також застосовується для лікування окремих клінічеських і лабораторних синдромів, розвинутих в контексті полісиндромального захворювання. Так, наприклад, альфа-інтерферони можуть використовуватися для компенсації клітинної дисфункції у пацієнтів з загальним варіабельним іммунодефіцитом, оскільки конвенційна базисна замінювальна іммуноглобулінотерапія при цій іммунодефіцитній хворобі не компенсує зазначені порушення, наявні у багатьох пацієнтів [95].

Якщо говорити про механізм дії, то можна виділити іммунокоригуючу, адьювантну, адитивну, індукційну і конкуруючу іммунотерапію.

Іммунокорекція як вид іммунотерапії подразумеває виправлення дефекту імунітету у пацієнта. Ефект іммунокорекції може бути досягнутий або при заміщенні

дефицита определенного иммунного фактора, например, путем введения препарата нормального иммуноглобулина при гуморальном иммунодефиците [41], либо путем стимуляции выработки этого фактора, как например, при использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при тяжелых нейтропениях [12]. Если говорить об иммунодефицитах, то нередко иммунокоррекция является базисной иммунотерапией болезни иммунной системы.

В то же время, адьювантная иммунотерапия направлена на усиление действия другого терапевтического агента, чаще всего – химиопрепарата или вакцины. Примером адьювантной иммунотерапии в инфектологии является применение рекомбинантного гамма-интерферона человека для усиления действия системного антимикотика амфотерицина В или некоторых других антифунгальных средств при тяжелых, инвазивных грибковых инфекциях у иммуносупрессированных пациентов [76]. Так, результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Miquilena-Colina M.E. с соавт. выявили усиление иммунизирующего эффекта вакцины против гепатита В у пациентов, проходящих процедуры гемодиализа, при проведении адьювантной иммунотерапии препаратом рекомбинантного альфа2b-интерферона человека [67]. В современной онкологии иммунотерапевтические агенты могут использоваться для усиления действия противоопухолевых цитостатических химиопрепаратов или потенциации иммунизирующего эффекта антитуморозных вакцин.

Аддитивная, или дополнительная иммунотерапия (от англ. additional) подразумевает применение иммунотерапевтического агента либо (а) с другим препаратом для иммунотерапии, например комбинированное лечение альфа- и гамма-интерферонами при рефрактерной генитальной папилломавирусной инфекции [13], либо (б) с химиопрепаратом, если у иммунотерапевтического агента имеется не только адьювантный, но и прямой эффект на микроорганизм/патологический процесс. В таком случае говорят о равнозначном клиническом эффекте двух препаратов, одним из которых является иммунотерапевтический агент. Иногда такая аддитивная иммунотерапия является синергичной, если оба применяемых препарата усиливают лечебный эффект друг друга. Примером синергичной иммунотерапии является комбинированное лечение при помощи рекомбинантного альфа-интерферона и химиопрепарата рибавирин при хронических вирусных гепатитах В и С. Рибавирин улучшает чувствительность естественных киллеров к эндогенному гамма-интерферону, потенцируя тем самым иммуно-

модулирующий эффект рекомбинантных альфа-интерферонов [98], а последние проявляют адьювантное воздействие по отношению к рибавирину. Если говорить о синергизме между двумя иммунотерапевтическими агентами, то следует упомянуть, что препараты рекомбинантного интерлейкина 2 усиливают эндогенную выработку гамма-интерферона в организме человека, что может быть дополнительным объяснением успехов комбинированной иммунотерапии интерлейкином 2 и гамма-интерфероном [64].

Индукционная иммунотерапия проводится как короткий инициальный курс, предваряющий этап основного лечения, с целью улучшения конечного результата терапии. Примером может быть индукционная иммунотерапия препаратами бета-интерферона человека при лечении вирусных гепатитов, предшествующая основному курсу химиопрепаратов или альфа-интерферонов. Так, Kishida Y. с соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали способность индукционной терапии естественным бета-интерфероном человека, направленную на восстановление врожденного иммунитета, улучшать эффективность терапии протеазным ингибитором в подгруппе сложно поддающихся лечению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [49]. Droemann D. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 16 пациентов продемонстрировали, что однократное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека в дозе 480 мкг подкожно накануне начала курса антибиотиков при внебольничной бактериальной пневмонии улучшает выживаемость пациентов путем увеличения количества и усиления функции нейтрофилов, в частности – повышения экспрессии CD11b, отмены апоптоза полиморфноядерных лейкоцитов крови и оказания противовоспалительного эффекта благодаря повышению выработки IL-1RA и sTNF-p55 [28].

Конкурирующие методы иммунотерапии обладают противоположным механизмом действия для достижения одного и того же клинического результата, причем их совместное применение не только не усиливает общий эффект лечения, но иногда и ослабляет таковой. Примером может быть применение плазмафереза и нормального в/в иммуноглобулина человека при синдроме Гийена-Барре или миастеническом кризе у людей [41]. Конкуренция может быть между иммунотерапевтическим и химическим препаратами. Примером является применение пенициллина и его пролонгированных форм с рекомбинантным гамма-интерфероном человека [14].

По пути введения препаратов различают системную и местную иммунотерапию.



При системной иммунотерапии иммунотерапевтические агенты вводят во внутреннюю среду организма путем внутримышечных или подкожных инъекций, внутривенных или внутриартериальных инфузий [88]. Примером системной иммунотерапии может быть в/в введение препарата нормального иммуноглобулина человека при синдроме Кавасаки у детей [63].

При местной иммунотерапии препараты используют локально в виде аппликаций, кремов, мазей, глазных капель, интратекальных введений и внутриочаговых инъекций. Примером местной иммунотерапии может быть топическое, подкожное введение препарата альфа-интерферона при генитальных кондиломах папилломавирусной этиологии [13].

Многие препараты, например, альфа-интерфероны, могут использовать и местно, и системно. Напротив, иммуноглобулины вводят только одним способом – существуют отдельно препараты для в/м, в/в и подкожного введения [41].

По обширности текущей современной доказательной базы можно выделить конвенционную иммунотерапию, эффективность которой подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, и исследуемые подходы к иммунотерапии (in investigations). Конвенционная иммунотерапия обычно является компонентом международных рекомендаций по лечению и профилактике заболеваний. Например, таким подходом является долгосрочная заместительная иммуноглобулинотерапия при общем вариабельном иммунодефиците [41]. Исследуемую иммунотерапию пациент может получить в рамках участия в разнообразных клинических испытаниях, а в клинической практике – в контексте персонализированной медицины при тяжелых заболеваниях в случае неэффективности рекомендуемых альтернативных подходов к лечению. Например, исследуемой иммунотерапией являются противоопухолевые вакцины, основанные на дендритных клетках с заданными свойствами [73].

### **Показания к иммунотерапии**

Иммунотерапия имеет широкие показания к клиническому применению благодаря полимодальным биологическим эффектами используемых иммунных факторов. Можно выделить иммунные и неиммунные показания к применению иммунотерапевтических агентов. Если иммунотерапия назначается для лечения иммунодефицитных болезней и иммунозависимых синдромов, то речь идет об иммунных показаниях. Реже иммунотерапевтические агенты назначаются для лечения заболеваний, тесно не связанных с иммунной системой, что обусловлено

полимодальными биологическими эффектами используемых факторов иммунитета. Так, Fine J.D. с соавт. в пилотном клиническом исследовании с участием пациентов с аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной дистрофической эпидермолитической пузырчаткой продемонстрировали ускорение заживления ран, обусловленных патологическим отслоением эпидермиса, под влиянием подкожной системной иммунотерапии рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором человека [34].

По регистрации в контролирующих органах, в частности – FDA, выделяют “on label” и “off label” показания к применению иммунотерапевтических препаратов. В первом случае речь идет о зарегистрированных показаниях, а во втором – о таких показаниях, которые не зафиксированы в контролирующих органах и, возможно, не содержатся в действующих инструкциях к препаратам, однако имеют надлежащую доказательную базу согласно результатами контролируемых клинических исследований, опубликованных в международных рецензируемых наукометрических базах данных PubMed и Embase. Указанное разделение, давно используемое в англоязычной литературе, связано с несоответствиями между уровнем накопленных доказательств и процедурой регистрации показаний к применению препаратов в FDA. Так, на данный момент имеется, как минимум, 18 показаний к применению нормального в/в иммуноглобулина человека в гематологии, которые отражены в международных рекомендациях [6], тогда как в инструкции к препаратам содержится только одно – аутоиммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [42]. Современная клиническая практика труднокупируемых заболеваний требует обоснованного назначения иммунотерапевтических подходов не только по показаниям “on label”, но и “off label”.

Иммунотерапия показана для лечения первичных и вторичных иммунодефицитов, инфекционных, аутоиммунных, аллергических, иммуновоспалительных и онкологических синдромов. Помимо этого, иммунотерапевтические агенты могут применяться по многим дополнительным показаниям, включая фибротические поражения внутренних органов, келлоидные рубцы кожи, нейродегенеративные и психические заболевания, а также – токсические, ишемические и дистрофические поражения. В соответствии с этим, иммунотерапевтические агенты обладают иммунозаместительным, антитуморозным, противовоспалительным, антиаллергическим, иммуномодулирующим, нейротропным, антифибротическим, трофическим и антитоксическим эффектами. Однако выраженность и клиническая значимость ука-

заних ефектів відрізняється у різних препаратів для імунотерапії.

Імунотерапія може застосовуватися для лікування аллоімунних конфліктів, які виникають між імунними системами різних організмів. Так, нормальний в/в иммуноглобулін продемонстрував клінічну ефективність при гемолітичній хворобі плода і новонародженого, обумовленої резус-конфліктом або несовместимістю по системі АВО [41]. Крім того, імунотерапія дозволяє купувати аллоімунні цитопенії, неонатальні міастенії, хвороба Грейвса, бульозний пемфігоїд і гемохроматоз [45]. Другим варіантом аллоімунних реакцій є імунні конфлікти при пересадці органів і тканин. Нормальний в/в иммуноглобулін людини зареєстрований FDA як засіб профілактики і лікування реакції трансплантату проти господаря у реципієнтів аллогеного кістяного мозку. Третім варіантом аллоімунних реакцій є антиспермальний імунітет, тобто імунна реакція з боку організму жінки по відношенню до чоловічих статевих клітин. Результати ряду клінічних досліджень вказують на ефективність иммуноглобулінотерапії для відновлення фертильності при антиспермальній імунітеті у людей [91].

Імунотерапія може бути корисною при деяких репродуктивних розладах. Так, нормальний в/в иммуноглобулін людини успішно пройшов апробацію при синдромі підвищеної кількості NK- і/або NKT-клітин, асоційованому з багаточисельними невдачами процедури екстракорпорального запліднення [69]. Згідно з результатами останнього мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор ефективний при лічченні безпліддя, пов'язаного з синдромом тонкого ендометрія [100].

Імунотерапія може надавати антитоксичний вплив. Гіперімунні сироватки і иммуноглобуліни є засобом екстреної терапії при укусах отруйних пресмикаючихся і членистоногих. Рекombinantний гамма-інтерферон покращує функцію легких при отруєнні горчичним газом (іпритом) [75]. Препарати гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора проявили ефективність при алкогольному гепатиті у людей [89].

Серед багатьох клінічних показань є так звані основні, або стержневі, при яких визначений імунотерапевтичний агент є незамінним, і додаткові, які зазвичай пов'язані з основними показаннями, але не є виключними для імунотерапії.

Основними показаннями зазвичай є імунodefіцитні захворювання. Наприклад, стержневим показанням для препаратів нормального иммуноглобуліна людини можна вважати первинні гуморальні імунodefіцити [41], а для гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора – хвороба Костмана, або дитячий інфантильний агранулоцитоз [18]. В цих випадках імунотерапія не може бути адекватно замінена хіміотерапією. В той же час, нормальний иммуноглобулін використовується для лічченні аутоімунної тромбоцитопенічної пурпури [6], але може бути замінений по такому показанню стероїдами і цитостатичними хіміопрепаратами з подібної ефективністю. Розмова йде про додатковий показанню до клінічного застосування імунотерапевтичного агента.

Зазвичай препарати для імунотерапії більш ефективні в лічченні аутоімунних, алергічних і імунувоспалительних синдромів, якщо вони характерні для фенотипу первинного імунodefіциту, який є стержневим показанням для застосування даного імунотерапевтичного агента. Так, аутоімунна тромбоцитопенія, добре відповідає на иммуноглобулін, є характерним проявом хвороби Брутона і загального варіабельного імунodefіциту – первинних гуморальних імунodefіцитів, які лічать шляхом замістьної иммуноглобулінотерапії [41].

Прикладом успіху активаційної імунотерапії при лічченні інфекцій є застосування нормального иммуноглобуліна людини при рецидивуючому ентероколіті, викликаному *Clostridium difficile* [41]. Якщо розмова про аутоімунітеті, то слід згадати про ефективність бета-інтерферону при рецидивуючому-реміттуючому розсіяному склерозі [79]. Препарати гамма-інтерферону успішно апробовані для лічченні важкого atopічного дерматиту [74]. Прикладом успіху активаційної імунотерапії в онкології є застосування препаратів альфа-інтерферонів при метастатичному раку нирки [92].

Іммуносупресивна імунотерапія успішно апробована при багатьох алергічних, аутоімунних, імунувоспалительних і онкологічних синдромах. Так, омалізумаб показав ефективність при важкій atopічній бронхіальній астмі, проявляючій резистентність до конвенційної терапії глюкокортикостероїдами [103]. Інфліксимаб успішно пройшов клінічні випробування при важкому, неконтрольованому ревматоїдному артриті і рефрактерних формах хвороби Крона [50]. Ритуксимаб став неотъемлемим компонентом сучасного лічченні В-клітинних лімфом, де-

монстрируя высокую эффективность при благоприятном профиле переносимости [21].

Препараты моноклональных антител с амбивалентными свойствами, такие как пембролизумаб, продемонстрировали клиническую эффективность при метастатической меланоме и немелкоклеточном раке легких [1].

### **Лечение иммунодефицитов**

Иммунотерапия применяется для лечения первичных и вторичных иммунодефицитов у людей. Клинические эффекты отличаются у разных иммунотерапевтических агентов. Иммуноглобулиноterapia показана для лечения гуморальных иммунодефицитов, препараты плазмы крови – для дефицитов белков системы комплемента, цитокинотерапия – для лечения клеточных иммунодефицитов. Тяжелые формы первичных иммунодефицитных заболеваний лечат при помощи пересадки красного костного мозга.

При иммунодефицитах иммунотерапевтические агенты обеспечивают либо заместительный эффект, как нормальный в/в иммуноглобулин при болезни Брутона и общем переменном иммунодефиците [41], либо стимулирующее воздействие, как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека при болезни Костмана [18]. Иногда важен противовоспалительный эффект препарата, как в случае применения альфа-интерферона при семейной средиземноморской лихорадке [96].

При стимуляционной иммунотерапии разные иммунотерапевтические агенты демонстрируют отличные механизмы и точки приложения действия. Так, рекомбинантный гамма-интерферон снижает частоту и тяжесть инфекционных эпизодов у пациентов с хронической гранулематозной болезнью за счет повышения экспрессии НАДФ-оксидазы и связанного с этим усиления интенсивности кислородного взрыва в фагоцитах [2]. Рекомбинантный интерлейкин 2 является фактором роста Т-лимфоцитов, поэтому успешно апробирован при идиопатической CD4+ Т-клеточной лимфопении, при которой способствует возрастанию количества Т-хелперов в циркуляции благодаря пролиферативному эффекту по отношению к этим клеткам [48]. Рекомбинантный альфа-интерферон проявил клиническую эффективность при дефиците естественных киллеров [58], естественных киллерных Т-лимфоцитов [101], идиопатической CD4+ Т-клеточной лимфопении [11], эпидермодисплазии верруциформис [7], ахондроплазии МакКьюзика [36], дефиците DOCK8 [5], семейной средиземноморской лихорадке [96]. Механизм действия препарата связан с усилением функциональной актив-

ности лимфоцитов различных субпопуляций, а также – с осуществлением противовоспалительного эффекта. Препараты колониестимулирующих факторов апробированы при болезни Костмана, циклической нейтропении, семейной доброкачественной нейтропении и хронической идиопатической нейтропении у людей [18]. Эти иммунотерапевтические препараты усиливают пролиферацию и функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, а также – защищают эти клетки от апоптоза. Трансфер-фактор потенцирует активность Т-лимфоцитов, что позволило успешно его апробировать для лечения семейного кожно-слизистого кандидоза [61].

Примерами широкого применения иммунотерапии для лечения вторичных иммунодефицитов могут быть иммуноглобулиноterapia с целью замещения вторичной гипоиммуноглобулинемии при хроническом лимфолейкозе [41] и введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для устранения нейтропении/агранулоцитоза, вызванных цитостатическими химиопрепаратами у онкологических пациентов [12].

### **Инфекционные болезни**

Иммунотерапевтические агенты обладают антимикробными эффектами. Эти воздействия могут быть прямыми и косвенными. Так, препараты иммуноглобулинов могут оказывать прямое противомикробное воздействие, связанное с нейтрализацией, иммобилизацией, преципитацией и агглютинацией микроорганизмов. В то же время, эти препараты также оказывают косвенное противомикробное воздействие, опосредованное активацией антимикробного иммунного ответа. Речь идет о опсонофагоцитозе, активации комплемента по классическому пути и реакции антитело-зависимой клеточно опосредованной цитотоксичности [41]. Препараты альфа- и бета-интерферонов также сочетают прямые и косвенные противомикробные эффекты. Прямые влияния связаны с подавлением обмена нуклеиновых кислот вируса в чувствительных клетках. Речь идет о виростатическом эффекте. Косвенные воздействия обусловлены потенциацией клеточного иммунитета к интрацеллюлярным патогенам, в частности – реакцией спонтанной, антитело-зависимой и специфической иммунной клеточно опосредованной цитотоксичности. В этом случае реализуется вируцидный эффект. Гамма-интерферон лишен прямого противомикробного воздействия, однако обладает более выраженными иммуноактивирующими свойствами. Помимо стимуляции клеточного адаптивного иммунитета, косвенный противомикробный эффект препарата связан с усилением микробицидности фагоцитов [2].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор обладает непрямим противобактериальным эффектом, связанным с повышением количества и усилением функциональной активности нейтрофилов [12]. Таким образом, механизмы противомикробного воздействия существенно отличаются у разных иммунотерапевтических препаратов. Эти отличия определяют разную эффективность иммунотерапии при различных инфекциях. Так, интерфероны более эффективны при инфекциях, вызванных интрацеллюлярными микроорганизмами, а иммуноглобулины и колониестимулирующие факторы – при экстрацеллюлярных инфекциях.

Если говорить о применении иммунотерапии в инфектологии, то следует выделить лечебное и профилактическое направления. Превентивные иммунотерапевтические вмешательства могут касаться (а) эпидемических контагиозных инфекционных заболеваний и (б) инфекционных эпизодов, вызванных условно патогенными и оппортунистическими микроорганизмами у иммуноскомпрометированных пациентов. Примером первого направления может быть применение нормального иммуноглобулина человека для в/м введения с целью экстренной профилактики гепатита А, кори, краснухи и ветряной оспы. Примерами второго направления является использование нормального иммуноглобулина человека для в/в введения при первичных гуморальных иммунодефицитах [41], гранулоцитарного колониестимулирующего фактора – при болезни Костмана [18] и рекомбинантного гамма-интерферона человека – при врожденном остеопетрозе 1 типа [47] и хронической гранулематозной болезни [2]. Если говорить о вторичных иммунодефицитах, то следует упомянуть об эффективности нормального в/в иммуноглобулина человека для профилактики инфекционных эпизодов у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1 типа, и у пациентов, перенесших процедуру пересадки алогенного костного мозга [41].

Различают специфическую и неспецифическую иммунотерапию инфекций. Примером неспецифической терапии может быть применение альфа-интерферонов при хронических вирусных гепатитах В, С, D, G и ТТ. Введение гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека для лечения цитомегалии у иммуноскомпрометированных пациентов является вариантом специфической иммунотерапии [90].

Инфекции лечат при помощи системной и местной иммунотерапии. Чаще всего иммунотерапевтические агенты применяют системно, однако, например, при генитальных кондиломах папилломавирусной этиологии успешно апробировано топическое, под- или внутриоча-

говое введение препаратов альфа-интерферонов [13].

Иммунотерапия может быть эффективна при бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях человека. Для лечения инфекционных заболеваний иммунотерапевтические агенты применяются более ограниченно, чем антимикробные химиопрепараты, из-за меньшей доказательной базы эффективности. До недавнего времени препараты альфа-интерферонов были основой терапией при хронических вирусных гепатитах В, С и D. Препараты альфа-, бета- и гамма-интерферонов успешно прошли клинические испытания как средства лечения при папилломавирусных инфекциях и связанных с ними осложнений [13]. Препараты альфа-интерферонов могут быть показаны для лечения инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами, включая диссеминированный кожный герпес и опоясывающий лишай, при которых имеются положительные результаты двойных слепых рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований [3, 99]. Гамма-интерферон эффективен в качестве адьювантного агента к антимикотикам при тяжелых грибковых инфекциях у иммуноскомпрометированных лиц [76]. Нормальный в/в иммуноглобулин человека показан при рецидивирующем энтероколите, вызванном бактериальным микроорганизмом *Clostridium difficile* [87].

Близкородственные виды вирусов могут характеризоваться разной чувствительностью к иммунотерапии. Так, вирус Эпштейна-Барр более чувствителен к гамма-интерферону [57], вирус герпеса 6 типа – к бета-интерферону [4], а альфа-герпесвирусы – к альфа-интерферонам [3]. Разные штаммы одного возбудителя также могут проявлять неодинаковую чувствительность к одному и тому же иммунотерапевтическому агенту. Так, второй серотип вируса гепатита С гораздо более чувствителен к рекомбинантному альфа<sub>2а</sub>-интерферону, чем другие серотипы возбудителя [72].

Известны этнические отличия в чувствительности к иммунотерапевтическим агентам при некоторых инфекциях. Cheng P.N. с соавт. сообщили об расовых отличиях в чувствительности к иммунотерапии рекомбинантным бета<sub>1а</sub>-интерфероном человека при хроническом вирусном гепатите С, плохо отвечающим на препараты альфа-интерферонов, в частности – лучший ответ среди китайцев по сравнению с европейскими пациентами [20].

Иммунотерапевтические агенты могут применяться для лечения отдельных проявлений инфекции, если с ними не справляется конвенционный химиопрепарат. Так, Marroni M. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании

продемонстрировали, что препараты альфа-интерферона человека в дозе 3 млн. МЕ подкожно трижды в неделю курсом 1 месяц эффективны в устранении ВИЧ-индуцированной, резистентной к зидовудину тромбоцитопении у людей [60]. Кроме того, иммунотерапия используется для лечения некоторых тяжелых осложнений инфекций, например, нормальный в/в иммуноглобулин продемонстрировал эффективность при стрептококковом токсическом шоке у детей [87].

### **Аутоиммунные болезни**

Иммунотерапевтические агенты могут применяться для лечения разнообразных аутоиммунных синдромов человека. Активационная иммунотерапия подразумевает подавление аутоиммунитета путем эффекта иммуномодуляции, а супрессивная иммунотерапия – соответственно, благодаря иммуносупрессии.

Эффективность разных препаратов для иммунотерапии отличается при различных видах аутоиммунитета. Кроме того, современная доказательная база эффективности широко варьирует в зависимости от клинической нозологии, начиная от уровня А при иммуноглобулинотерапии синдрома Гийена-Барре [41], минуя уровень В у альфа-интерферона при синдроме Бехчета [55] и С – у бета-интерферона при аутоиммунных полинейропатиях, заканчивая уровнем D при ряде редких, раритетных аутоиммунных поражений.

Иммунотерапевтический агент может быть основным препаратом, составляя базисную терапию болезни, как это имеет место у бета-интерферонов при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе [79], либо быть дополнением к другому лечебному подходу, как это отмечается у нормального в/в иммуноглобулина при дерматомиозите, когда иммунотерапевтический агент добавляют к глюкокортикостероиду в случае недостаточной эффективности последнего [41].

Кроме этого, иммунотерапевтические агенты при различных аутоиммунных заболеваниях, в зависимости от накопленной доказательной базы эффективности, могут занимать разные места в этапах последовательного лечения. Так, нормальный в/в иммуноглобулин является препаратом первой линии терапии синдрома Гийена-Барре и многоочаговой моторной невропатии, но второй – дерматомиозита/полимиозита и третьей – рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза [41, 43].

Известны различные механизмы действия иммунотерапевтических средств при аутоиммунных болезнях при активационной иммунотерапии, среди которых следует выделить 4 основные:

- нейтрализация аутоантител и белков комплемента, подавление активности фагоцитов и лимфоцитов (препараты нормального иммуноглобулина при разных аутоиммунных болезнях);
- переключение в системе Т-хелперов 1 и 2 типов (цитокилотерапия);
- усиление функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов (препараты интерферонов различных классов);
- подавление Т-хелперов 17 (например, эффект альфа-интерферонов при синдроме Бехчета).

Нейтрализация патологических аутоантител за счет Fab-фрагментов антиидиотипических антител препарата и угнетение функциональной активности фагоцитов и лимфоцитов путем взаимодействия с Fc-фрагментами экзогенных антител являются основой известного терапевтического эффекта препаратов нормального иммуноглобулина при различных аутоиммунных заболеваниях человека (рис. 4).

При разных нозологиях могут иметь большее значение различные механизмы иммуномодуляции, достигаемые при использовании иммуноглобулина. Так, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре важной является сатурация Fc-рецепторов макрофагов печени и селезенки, что обеспечивает замедление элиминации и удлинение срока циркуляции меченных аутоантителами тромбоцитов [6]. Напротив, при дерматомиозите наиболее существенным механизмом иммуномодуляции при введении препарата нормального иммуноглобулина является блокада полимеризации белков комплемента и формирования мембранатакующих комплексов на эндомизии поперечнополосатых мышц, что останавливает аутоиммунное повреждение мышечных волокон и приводит к восстановлению двигательной активности пациента [41]. При хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии при использовании нормального в/в иммуноглобулина человека важным является подавление всех трех основных эффекторных механизмов аутоиммунной реакции. При этом осуществляется угнетение цитотоксических Т-клеток благодаря блокаде молекулы CD8, сатурация Fc-рецепторов макрофагов и естественных киллеров, что останавливает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, и супрессия процесса полимеризации белков системы комплемента в мембране и оболочке нервных волокон [31].

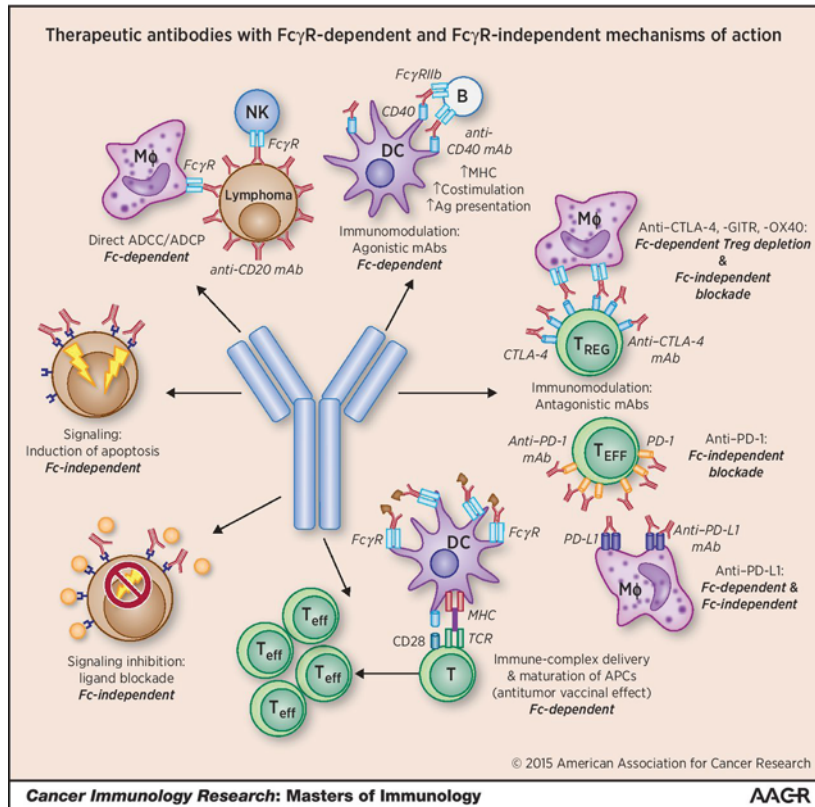


Рис. 4. Механізми Fc R-залежного і Fc R-незалежного імуномодулюючого впливу препаратів в/в імуноглобуліна (по David J. DiLillo і Jeffrey V. Ravetch)

Многие иммунотерапевтические агенты вмешиваются в систему взаимоотношений Т-хелперов 1 и 2 типов. Как известно, Т-хелперы 1 типа поддерживают клеточные иммунные реакции, а Т-хелперы 2 типа – преимущественно гуморальные (рис. 5). Некоторые аутоиммунные болезни, такие как ревматоидный артрит, опосредованы в основном клеточной иммунопатологией, в основе других же, например, аутоиммунных цитопений, – лежат почти исключительно гуморальные механизмы самоповреждения. Умело изменяя соотношение активностей Т-хелперов 1 и 2 типов, можно добиться управления аутоиммунным процессом без достижения существенной иммуносупрессии и риска развития оппортунистических инфекций. Известно, что препараты альфа- и гамма-интерферонов усиливают активность Т-хелперов 1 типа, поэтому могут быть эффективны при Th2-опосредованных аутоиммунных реакциях. Так, именно индукцией Th1-поляризации иммунного ответа объясняют эффективность препаратов альфа-интерферонов при синдроме Шегрена [24] и Чарджа-Стросса [66] у людей. Напротив, бета-интерфероны усиливают активность Т-хелперов 2 типа, вызывая реципрокное угнетение Th1-опосредованных аутоиммунных реакций. Этот эффект обеспечил успех бета-интерферонов при рассеянном склерозе, аутоиммунная реакция при котором опосредована

преимущественно Т-хелперами 1 типа [79]. Как показали Segal S. с соавт., и бета1а-, и бета1b-интерфероны способствуют Th2-отклонению, но при этом по-разному воздействуют на цитокиновый баланс. Если бета1а-интерфероны достигают Th2-девиации за счет усиления продукции таких цитокинов как интерлейкины 4 и 10, то бета1b-интерферон угнетает выработку гамма-интерферона [85].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор потенцирует преимущественно активность Th2 [82], тогда как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – Th1, с чем связаны отличия в иммуномодулирующих эффектах этих похожих иммунотерапевтических препаратов [56].

Еще одним механизмом иммуномодулирующего воздействия препаратов для иммунотерапии является усиление функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (рис. 5). В частности, этим эффектом объясняют эффективность и безопасность препаратов альфа- и гамма-интерферонов при некоторых формах Th1-опосредованного аутоиммунитета, например, рекомбинантного альфа2b-интерферона при рассеянном склерозе [16].

Угнетение функции Т-хелперов 17 типа, продуцирующих интерлейкин 17 и способствующих

развитию аутоиммунных реакций с вовлечением нейтрофилов, можно объяснить клиническую эффективность некоторых иммунотерапевтических препаратов при Th17-опосредованных аутоиммунных болезнях (рис. 5). Классическим примером является эффективность рекомбинантного альфа2а-интерферона при болезни Бехчета, поскольку аутоиммунная реакция при этой патологии опосредована в основном Т-хелперами 17 типа [55]. С реализацией подобного эффекта, по крайней мере, частично связана клиническая эффективность бета-интерферонов при рассеянном склерозе [53].

Препараты моноклональных антител подавляют аутоиммунные реакции путем таргетного противовоспалительного эффекта, как инфликсимаб при ревматоидном артрите [50], или благодаря прицельному иммуносупрессивному воздействию, как, например, в случае применения ритуксимаба при аутоиммунных полинейропатиях и миастении гравис [21].

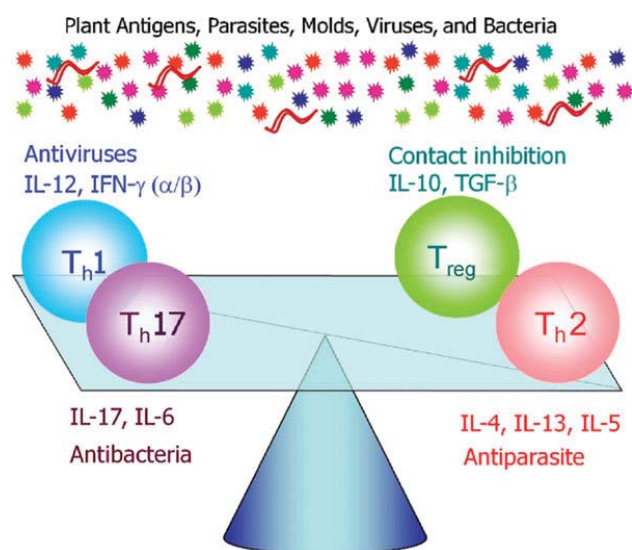


Рис. 5. Баланс Т-хелперов 1 и 2 типа при иммунном ответе как основа иммунорегуляции (по Kanami Orihara с соавт.)

При микроб-опосредованном аутоиммунитете полезными могут быть противомикробные эффекты иммунотерапевтических препаратов. Так, бета-интерферон подавляет репродукцию вируса герпеса 6 типа у пациентов с рассеянным склерозом, а, как известно, этот микроб является триггером аутоиммунной реакции. *Str. mutans* считают вовлеченным в патогенез синдрома Бехчета у людей, поэтому важным компонентом терапевтического воздействия рекомбинантного альфа2а-интерферона при этой аутоиммунной болезни может быть не прямое противобактериальное воздействие [55].

Преимуществами иммунотерапии при лечении аутоиммунных заболеваний является лучшая переносимость, чем у химиопрепара-

тов, отсутствие развития оппортунистических инфекций и супрессии кроветворения (для активационной иммунотерапии), а также – более глубокое воздействие на патологический процесс. Так, при общем переменном иммунодефиците нередко развивается аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Назначая нормальный в/в иммуноглобулин в таком случае, мы не только подавляем аутоиммунную реакцию и удлиняем срок циркуляции тромбоцитов, но и компенсируем причинный гуморальный иммунодефицит, выводя проводимую терапию на новый уровень эффективности [6, 41].

### Аллергические болезни

Имунотерапевтические препараты могут проявлять противоаллергическое воздействие, однако механизм такого влияния является многокомпонентным и отличается у разных агентов для иммунотерапии. Иммунотерапия может быть эффективна при всех типах аллергических реакций согласно классификации Джелла и Кумбса. Противоаллергическое воздействие проявляют препараты как для супрессивной, так и активационной иммунотерапии.

Во-первых, иммунотерапия может предотвратить или смягчить аллергические проявления у иммуноскопрометированных лиц путем компенсации причинной иммунодефицитной болезни, как, например, нормальный в/в иммуноглобулин человека при общем переменном иммунодефиците [41].

Во-вторых, противоаллергическое воздействие может быть достигнуто при иммуномодуляции. Супрессия функциональной активности тучных клеток под воздействием альфа-интерферонов может быть полезна при гиперчувствительности немедленного типа и системном мастоцитозе [15, 19]. Индукция Th1-девиации иммунного ответа под воздействием альфа- и гамма-интерферонов является полезной при атопии, являющейся Th2-опосредованной реакцией [74]. Напротив, целенаправленное отклонение иммунного ответа в сторону Th2 может быть эффективно при гиперчувствительности замедленного типа, связанной с клеточными реакциями. Активация регуляторных Т-лимфоцитов является независимым механизмом противоаллергического действия некоторых препаратов цитокинов и нормального в/в иммуноглобулина. Подавление пролиферации, активации и миграции эозинофилов обеспечивает эффективность препаратов альфа-интерферонов при гиперэозинофильных синдромах у людей [15].

Имунотерапия может усиливать толерогенное воздействие лечения аллергенами при атопии. В частности, рекомбинантный гам-

ма-интерферон человека успешно прошел несколько контролируемых клинических исследований в этом направлении [54].

Примером успешного применения активационной иммунотерапии при atopических реакциях является лечение тяжелого, рефрактерного atopического дерматита при помощи рекомбинантного гамма-интерферона человека [74]. Примером эффективности активационной иммунотерапии при гиперчувствительности замедленного типа есть в/в иммуноглобулинотерапия при токсическом эпидермальном некролизе/синдроме Стивенса-Джонсона [41].

И, наконец, в-третьих, противоаллергическое воздействие может быть связано с индукцией иммуносупрессии. Супрессивная иммунотерапия достигает противаллергического эффекта путем таргетного подавления отдельных компонентов иммунной реакции, лежащей в основе аллергического осложнения. Примером может быть эффективность омализумаба при тяжелой, некурабельной atopической бронхиальной астме. Достижимый клинический эффект опосредован в таком случае прямой нейтрализацией патогенных молекул IgE специфическими моноклональными антителами препарата [103].

### **Иммуновоспалительные болезни**

Иммунотерапевтические препараты для активационной иммунотерапии благодаря противовоспалительному и иммуномодулирующим эффектам могут быть полезны при некоторых тяжелых иммуновоспалительных синдромах. Противовоспалительным воздействием наделены почти все иммунотерапевтические агенты, однако могут проявлять такие свойства только при использовании в определенных дозах или в определенные периоды лечебного курса. Так, нормальный иммуноглобулин в низкой дозе оказывает преимущественно провоспалительный эффект, полезный при лечении инфекций, однако в высокой дозе способен обеспечивать подавление иммунного воспаления, что используется в клинической практике, например, при лечении синдрома Кавасаки [41]. Препараты альфа- и бета-интерферонов оказывают выраженное провоспалительное воздействие в начале курса терапии, что проявляется, в частности, в виде гриппоподобного синдрома, однако в случае продолжения курса, подобный эффект сменяется противоположным противовоспалительным воздействием. В частности, противовоспалительные эффект бета-интерферонов, с которыми, например, связано снижение проницаемости гематоэнцефалического барьера к аутоантителам и аутореактивным лимфоцитам, используется при рецидивирующе-реммитиру-

ющим рассеянным склерозе, при котором препарат является компонентом терапии первой линии [79].

Механизм противовоспалительного воздействия является сложным и отличается у разных препаратов для иммунотерапии. Так, противовоспалительный эффект нормального в/в иммуноглобулина связан с нейтрализацией молекул провоспалительных цитокинов и белков системы комплемента в циркуляции, а также – с подавлением функциональной активности фагоцитов и лимфоцитов, Альфа-интерфероны проявляют противовоспалительное воздействие благодаря антипролиферативному эффекту. Гамма-интерферон способен угнетать воспаление, опосредованное системой врожденного иммунитета, путем активации механизмов адаптивной иммунной защиты. Противовоспалительный эффект колониестимулирующих факторов связан с подавлением продукции провоспалительных молекул CXCR4 и очень позднего активационного антигена 4 [26].

Примерами успеха активационной иммунотерапии при лечении иммуновоспалительных синдромов является эффективность бета-интерферона при неспецифическом язвенном колите [59] и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора у пациентов с болезнью Крона [51]. Dhodapkar M.V. с соавт. провели контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 93 пациентов с системным амилоидозом, показав, что начальная высокодозовая терапия дексаметазоном с последующим поддерживающим лечением при помощи комбинации дексаметазона и альфа-интерферона приводит к органопротекторному эффекту и повышает выживаемость пациентов [25].

Если говорить о супрессивной иммунотерапии, следует упомянуть об эффективности инфликсимаба при саркоидозе и болезни Крона у людей [50]. Иногда противовоспалительный ответ полезен при лечении первичных иммунодефицитов. Примером может служить успех анакинры при некоторых формах семейной периодической лихорадки [97].

### **Онкологические болезни**

Иммунотерапия может быть полезна при лечении солидных и гематологических неоплазий у людей. Профилактический эффект по отношению к канцерогенезу может быть опосредован компенсацией первичного иммунодефицита или устранением микробов с онкогенными свойствами, например при лечении препаратами интерферонов различных классов рецидивирующей папилломавирусной инфекции, вызванной штаммами высоко-



го онкогенного ризику [13]. Venvegn L. с соавт. провели ретроспективний аналіз 189 випадків застосування препаратів альфа-інтерферонів людини при циррози печінки, обумовленому хронічним вірусним гепатитом С. Гепатоцелюлярна карцинома розвилася в 5,6% випадків в групі імунотерапії і в 26,7% випадків у осіб, не приймаючих лікування ( $P < 0,01$ ). Також показано зменшення кількості випадків смерті в групі альфа-інтерферона (3,4% проти 19,8%;  $P < 0,005$ ) [10].

Препарати для імунотерапії можуть бути ефективні як при доброкачественних, так і злокачественних опухольках, а також – при деяких передпухольових станах, наприклад, дисплазії шийки матки.

У імунотерапевтичних агентів виявляються прямі і непрямі протипухольові ефекти, які можуть бути успішно використані в терапії новоутворень. Прямі ефекти пов'язані з антипроліферативним впливом, відзначаються, наприклад, при високодозовій імунотерапії препаратами альфа-інтерферонів. Непрямі ефекти пов'язані з подавленням неовасогенезу, як у альфа-інтерферонів, або з посиленням специфічної клітинно опосередкованої цитотоксичної протипухольової імунної реакції, як в випадку застосування рекомбінантних інтерлейкіну-2 і гамма-інтерферона [48, 78].

Прикладом успіху активаційної імунотерапії в онкології є застосування альфа-інтерферонів при метастатичному раку нирки, волосатоклітинному лейкозі, хронічній мієлоцитарній лейкозії, гепатоцелюлярній карциномі, інтраепітеліальних цервікальних неоплазіях [92]. Якщо говорити про доброкачественні новоутворення, то слід згадати про ефективність альфа-інтерферонів при гемангіомах [9].

Крім цього, імунотерапевтичні препарати можуть застосовуватися для посилення протипухольового ефекту цитостатичних хіміопрепаратів або променевої терапії завдяки ад'ювантному ефекту. Прикладом є застосування бета-інтерферона в складі комбінованого лікування при гліомах головного мозку [8]. Також імунотерапія апробована як ад'ювантне втручання при введенні деяких протипухольових вакцин [67].

Імунотерапія може бути призначена для усунення побічних ефектів імуносупресивних ліків. Наприклад, препарати гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора застосовуються для лікування нейтропенії/агранулоцитозу, індукованих цитостатичними хіміопрепаратами у онкологічних пацієнтів [12].

В останнє час розширилася доказова база ефективності супресивної імунотерапії в онкології. Препарати моноклональних антитіл, застосовувані для лікування пухольок, можна розділити на кон'юговані і некон'юговані. Перші містять вільні молекули іммуноглобулінів проти рецепторів або лігандів, асоційованих з онкогенезом, а в складі других іммуноглобуліни пов'язані з ізотопом, токсинами рослинного або бактеріального походження або цитостатичними хіміопрепаратами.

Некон'юговані препарати моноклональних антитіл досягають протипухольового впливу або шляхом специфічної блокади певної молекули, важливої в розвитку і розвитку пухольок, як антагоніст рецептора епідермального фактора росту під назвою цетуксімаб, застосовуваний для лікування раку товстої кишки, або шляхом цільової індукції імунної реакції проти клітин, з яких виникла неоплазія, як ритуксімаб при В-клітинних лімфомах [21].

Кон'юговані препарати моноклональних антитіл забезпечують точну, адресну доставку ізотопу або протипухольової речовини до неопластичних клітин. Ібритумаб, застосовуваний для лікування рефрактерних В-клітинних лімфом, є прикладом препарату, пов'язаного з радіоізотопом [81]. Гемтузумаб озогаміцин, ефективний в лікуванні гострого мієлобластного лейкозу у літніх осіб, є прикладом іммунотоксину, в якому моноклональне антитіло до молекули CD33 кон'юговано з каліхіміцином [37]. Цей клас препаратів є маргінальним прикладом синергізму іммуно- і хіміотерапії.

Недавно розроблені препарати моноклональних антитіл з амбівалентними властивостями, т.е. здатністю подавляти реакції, лежачі в основі пухоль-індукованої іммуносупресії, і посилювати таким чином специфічну протипухольову імунну цитотоксичність, стали новим етапом імунотерапії в онкології. Розмова йде про пембролізумаб, іпілілізумаб і ніволіумаб [1].

### **Неімунні показання до застосування імунотерапії**

Неімунні, або альтернативні показання до застосування імунотерапії, пов'язані з плейотропними біологічними ефектами імунних факторів, застосовуваних для лікування.

В деяких випадках ефективність імунотерапії по додатковим показанням є результатом поєднання відомих

противовоспалительных, иммуномодулирующих и иммунозаместительных эффектов при заболеваниях со сложным патогенезом, как, например, купирование рефрактерных эпилепсий при помощи нормального в/в иммуноглобулина человека, в других же – следствием альтернативных воздействий иммунотерапевтических агентов, реализуемых за пределами иммунной системы. Так, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор стимулирует продукцию фактора роста нервов, поэтому может быть полезен при травмах спинного мозга, церебральном ишемическом инсульте и ряде нейродегенеративных заболеваний [44]. Антифибротический эффект препаратов интерферонов различных классов может быть использован для лечения фиброза/склероза внутренних органов [80] и келоидных рубцов кожи [38].

Иногда при неиммунных показаниях важны антипролиферативные эффекты иммунотерапевтического агента. Так, Edwards L. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании показали эффективность местной иммунотерапии альфа-интерфероном при актиническом гиперкератозе у людей [30].

Влияние иммунотерапевтического агента на обмен медиаторов в нервной системе может определять эффективность препарата по неиммунным показаниям. Так, Katila H. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании выявили subgroup ответчиков среди пациентов с шизофренией на иммунотерапию при помощи лейкоцитарного альфа-интерферона человека в дозе 3 млн. МЕ 5 раз в неделю подкожно 8-недельными курсами с интервалами в 2 недели [46].

Имунотерапия может использоваться для лечения некоторых генетических болезней, напрямую не связанных с иммунной системой. Примером может быть эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для ускорения заживления ран при наследственной дистрофической эпидермолитической пузырчатке. Клинический эффект связан со стимуляцией репарационных процессов в коже [34]. Имеются сообщения об успехе трансплантации костного мозга при X-сцепленной адренолейкодистрофии.

Разные иммунотерапевтические агенты могут оказывать противоположные альтернативные эффекты. Например, альфа-интерфероны в высокой дозе угнетают неоангиогенез, что используется в клинической практике при лечении крупных, угрожающих жизни гемангиом [9]. Препараты колониестимулирующих факторов, наоборот, стимулируют рост сосудов, что оказывается полезным при лечении ишемических поражений нижних конечностей и трофических язв кожи [22].

Иногда один и тот же иммунотерапевтический агент оказывает противоположные неиммунные эффекты в зависимости от способа получения препарата и клинической нозологии. Так, естественные бета-интерфероны могут купировать тромбоцитопению у онкологических пациентов благодаря стимуляционному воздействию на красный костный мозг [32], в то время как рекомбинантные аналоги, используемые при рассеянном склерозе, наоборот, индуцируют развитие тромбоцитопении [52].

На данный момент осуществляется активный поиск новых показаний для иммунотерапии. Препараты нормального в/в иммуноглобулина и бета-интерферонов успешно прошли пилотные клинические исследования при болезни Альцгеймера [39]. Обнадеживающими представляются результаты испытаний рекомбинантного гамма-интерферона при атаксии Фридрейха у людей [86].

### Режимы иммунотерапии

По длительности проведения выделяют курсы краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной/пожизненной иммунотерапии. Классическим примером краткосрочной иммунотерапии является однократное применение в/в иммуноглобулина при синдроме Гийена-Барре [43]. Среднесрочные курсы длятся от 3 до 12 месяцев. Примером может быть применение препаратов альфа-интерферона на протяжении 6-12 последовательных месяцев при хронических вирусных гепатитах В, С и D [20]. Пациенты с первичными гуморальными иммунодефицитами, включая болезнь Брутона и общий переменный иммунодефицит, требуют долгосрочной/пожизненной иммунотерапии иммуноглобулином для в/в или п/к введения [41]. Еще одним примером длительного применения иммунотерапевтического агента может быть лечение рекомбинантным гамма-интерфероном при хронической гранулематозной болезни [2].

По используемой дозе различают низко-, средне- и высокодозовую иммунотерапию. Если говорить о применении в/в иммуноглобулина, то под низкой понимают дозу 200-400 мг/кг/мес, средней – 500-900 мг/кг/мес и высокой – от 1000 до 2000 мг/кг/мес [41]. Низкая доза альфа-интерферона составляет 500 тыс – 1 млн МЕ, средняя – 3-6 млн МЕ, а высокая – свыше 9 млн МЕ [20]. Иммунотерапевтический агент может кардинально изменять лечебное воздействие при изменении дозы, что является существенным отличием от химиотерапии. Так, в низкой дозе в/в иммуноглобулин оказывает преимущественно противомикробное воздействие, в средней – применяется с заме-

стительной целью при гуморальных иммунодефицитах, а в высокой – как иммуномодулирующий агент при аутоиммунной патологии. В соответствии с этим, альфа-интерферон также реализует отличающиеся терапевтические эффекты в разных дозах, в низкой дозе проявляя иммуномодулирующие свойства, в средней – действуя как противовирусный агент, а в высокой – оказывая преимущественно антипролиферативное и антитуморозное воздействия, полезные при лечении опухолей [23].

По режиму проведения можно выделить болюсную, стационарную, эскалационную и деэскалационную иммунотерапию.

Болюсная иммунотерапия состоит в однократном введении большой дозы иммунотерапевтического агента. Примером может быть использование высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии при болезни Kawasaki и синдроме Гийена-Барре.

Стационарная, или интермиттирующая иммунотерапия связана с применением иммунотерапевтического агента в одинаковой дозе на протяжении определенного периода времени. Например, так проводят лечение рекомбинантными альфа-интерферонами при хронических вирусных гепатитах В и С [20].

Эскалационная иммунотерапия подразумевает постепенное наращивание дозы используемого иммунотерапевтического агента по мере прохождения курса лечения до достижения целевой пиковой дозы. Так, Nikolaus S. с соавт. в небольшом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании установили эффективность иммунотерапии рекомбинантным бета1а-интерфероном человека в режиме эскалации дозы с 22 мкг до 88 мкг трижды в неделю п/кж на протяжении 2 последовательных месяцев при неспецифическом язвенном колите на уровне 50%, тогда как в группе плацебо – лишь 14% случаев (P=0,14) [70].

Напротив, деэскалационная иммунотерапия состоит в постепенном снижении изначально высокой дозы иммунотерапевтического препарата. Например, такой подход применим при проведении в/в иммуноглобулинотерапии у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией [31]. Начальная фаза терапии, когда используется высокая доза препарата для быстрого восстановления моторных функций, в случае деэскалационной терапии называется индукционной, а последующая фаза, во время которой дозу иммунотерапевтического агента постепенно снижают до минимальной клинически эффективной, – поддерживающей.

### **Побочные эффекты**

Иммунотерапия характеризуется лучшим профилем безопасности, чем химиопрепараты. Кроме того, иммунотерапевтические агенты могут использоваться для улучшения переносимости химиопрепаратов, как например, тимозин-1альфа при лечении цитостатиками злокачественных новообразований [17].

Можно выделить системные и местные нежелательные явления иммунотерапии. Побочные эффекты при использовании нормального иммуноглобулина человека встречаются не чаще, чем в 5% случаев, и в основном представлены транзиторной лихорадкой. Гриппоподобный синдром действительно является основным побочным явлением при проведении активационной иммунотерапии. В некоторых случаях это является облигатным феноменом и компонентом терапевтического воздействия препарата, как при лечении альфа- и бета-интерферонами [20, 79], в других же – факультативным явлением и нежелательным событием при иммунотерапии, как в случае применения нормального иммуноглобулина человека. Считают, что генотип IL28B ответственен за интенсивность и длительность гриппоподобного синдрома при применении альфа-интерферонов [40].

Большинство системных нежелательных явлений при иммунотерапии являются легкими, контролируруемыми и преходящими. Тяжелые побочные эффекты иммунотерапии крайне редки. Так, при использовании иммуноглобулинов в чрезвычайно редких, раритетных случаях может отмечаться асептический менингит, гемолитическая анемия или некротический энтероколит [41].

Анафилаксия при введении гомологических иммунотерапевтических агентов, несмотря на распространенное мнение, почти не встречается. Механизм аллергических реакций может отличаться у одного и того же иммунотерапевтического препарата при разных путях введения. Так, типичной причиной аллергии на нормальный в/в иммуноглобулин является тотальный дефицит IgA, тогда как аллергическая реакция на в/м биосимиляр обычно отмечается при наследственном ангионевротическом отеке.

На данный момент технологии очистки и стерилизации достигли такого уровня, что через иммунотерапевтические препараты естественного происхождения не отмечается передачи инфекций.

Иммунотерапия имеет ограниченное количество противопоказаний к клиническому применению. Этот подход может быть средством выбора у особых категорий пациентов – маленьких детей, беременных и лиц с почечной недостаточностью.

Относительным противопоказанием к применению препаратов альфа-интерферонов является тиреоидит Хашимото, так как эти иммунотерапевтические агенты могут усиливать аутоиммунную реакцию, лежащую в основе этой болезни, путем потенциации экспрессии молекул гистосовместимости I класса на тиреоцитах [84]. В то же время, альфа-интерфероны эффективны в лечении других аутоиммунных болезней человека. Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не используют при миелоцитарных лейкозах ввиду опасности стимуляции опухолевых клеток, тогда как этот иммунотерапевтический агент безопасен при других формах лейкозов и гемобластозов.

На развитие побочных эффектов иммунотерапевтических препаратов может влиять существование скрытой болезни, например, наличие II типа смешанной криоглобулинемии для развития васкулита сосудов кожи при иммуноглобулинотерапии, или генетическая предрасположенность, как это отмечается по отношению к депрессии при использовании альфа-интерферонов.

К препаратам альфа- и бета-интерферонов вырабатываются нейтрализующие антитела во время длительных курсов иммунотерапии, что ослабляет клинический эффект [29, 83]. В то же время, нормальный в/в иммуноглобулин может использоваться для нейтрализации антител к белковым препаратам, например, факторам свертывания крови, используемых для терапии гемофилий [41]. Тем не менее, при применении гамма-интерферона пока не сообщали о продукции нейтрализующих антител к молекуле этого цитокина [29].

Супрессивная иммунотерапия может приводить к развитию вторичного иммунодефицита. Например, применение ритуксимаба сопровождается гипогаммаглобулинемией, опосредованной феноменом В-клеточной деплеции [21]. Вследствие иммуносупрессии могут развиваться оппортунистические инфекции. Примером может служить прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия при использовании натализумаба.

Основным местным побочным явлением иммунотерапии есть покраснение и отек в месте инъекции, часто встречающиеся при лечении бета-интерферонами у пациентов с рассеянным склерозом [79]. В основе этой реакции лежит феномен Артюса. Угрозы генерализации подобные топоческие побочные эффекты обычно не несут.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Мальцев Д.В.* Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба // Клиническая онкология. – 2016. – №4(24). – С. 14–20.
2. *Ahlin A., Elinder G., Palmblad J.* Dose-dependent enhancements by interferon-gamma on functional responses of neutrophils from chronic granulomatous disease patients // *Blood*. – 1997. – Vol. 89(9). – P. 3396–3401.
3. *Alecu M., Ghyka G.R., Clugru A., Coman G.* Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatites. I. A double-blind placebo controlled study // *Med. Interne*. — 1989. — Vol. 27(2). — P. 127–135.
4. *Alvarez-Lafuente R., De Las Heras V., Bartolom M. et al.* Beta-interferon treatment reduces human herpesvirus-6 viral load in multiple sclerosis relapses but not in remission // *Eur. Neurol*. – 2004. – Vol. 52(2). – P. 87–91.
5. *Al-Zahrani D., Raddadi A., Massaad M. et al.* Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency // *Clin. Immunol*. – 2014. – Vol. 153(1). – P. 104–108.
6. *Anderson D., Ali K., Blanchette V. et al.* Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions // *Transfus. Med. Rev*. – 2007. – Vol. 21(2 Suppl 1). – S.9–56.
7. *Androphy E.J., Dvoretzky I., Maluish A.E. et al.* Response of warts in epidermodysplasia verruciformis to treatment with systemic and intralesional alpha interferon // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 1984. – Vol. 11(2 Pt 1). – P. 197–202.
8. *Aoki T., Takahashi J.A., Ueba T. et al.* Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-beta with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group // *J. Neurosurg*. – 2006. – Vol. 105(3). – P. 385–391.
9. *Bauman N.M., Burke D.K., Smith R.J.* Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant alpha(2a)-interferon // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg*. – 1997. – Vol. 117(1). – P. 99–110.
10. *Benvegn L., Chemello L., Noventa F. et al.* Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83(5). – P. 901–909.

11. *Bhm M., Luger T.A., Bonsmann G. et al.* Disseminated giant molluscum contagiosum in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. Successful eradication with systemic interferon // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 217(3). – P. 196–198.
12. *Bond T.C., Szabo E., Gabriel S. et al.* Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2017. [Epub ahead of print].
13. *Bonnez W., Oakes D., Bailey-Farchione A. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon-alpha, -beta, or -gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condylo-ma acuminatum // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 171(5). – P. 1081–1089.
14. *Brooks B.M., Flanagan B.F., Thomas A.L., Coleman J.W.* Penicillin conjugates to interferon-gamma and reduces its activity: a novel drug-cytokine interaction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 288(5). – P. 1175–1181.
15. *Butterfield J.H.* Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis // *Acta Haematol.* – 2005. – Vol. 114(1). – P. 26–40.
16. *Cabrera-Gomez J.A., Echazbal-Santana N., Porrero-Martín P. et al.* Interferon-alpha2b recombinant improved the cognitive dysfunction in patients with relapsing remitting multiple sclerosis // *Rev. Neurol.* – 2003. – Vol. 37(3). – P. 214–220.
17. *Camerini R., Garaci E.* Historical review of thymosin  $\alpha$  1 in infectious diseases // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2015. – Vol. 15(1). – S. 117–127.
18. *Carlsson G., Ahlin A., Dahllf G. et al.* Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 126(1). – P. 127–132.
19. *Casassus P., Caillat-Vigneron N., Martin A. et al.* Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 119(4). – P. 1090–1097.
20. *Cheng P.N., Marcellin P., Bacon B. et al.* Racial differences in responses to interferon-beta-1a in chronic hepatitis C unresponsive to interferon-alpha: a better response in Chinese patients // *J. Viral. Hepat.* – 2004. – Vol. 11(5). – P. 418–426.
21. *Chiappella A., Martelli M., Evangelista A., Vitolo U.* Rituximab and autologous stem-cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18(10). – e558.
22. *Cianfarani F., Tommasi R., Failla C.M. et al.* Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor treatment of human chronic ulcers promotes angiogenesis associated with de novo vascular endothelial growth factor transcription in the ulcer bed // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154(1). – P. 34–41.
23. *Corssmit E.P., Heijligenberg R., Hack C.E. et al.* Effects of interferon-alpha (IFN-alpha) administration on leucocytes in healthy humans // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 107(2). – P. 359–363.
24. *Cummins M.J., Papas A., Kammer G.M., Fox P.C.* Treatment of primary Sjgren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49(4). – P. 585–593.
25. *Dhodapkar M.V., Hussein M.A., Rasmussen E. et al.* Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628 // *Blood*. – 2004. – Vol. 104(12). – P. 3520–3526.
26. *Di Campli C1, Zocco M.A., Saulnier N. et al.* Safety and efficacy profile of G-CSF therapy in patients with acute on chronic liver failure // *Dig. Liver. Dis.* – 2007. – Vol. 39(12). – P. 1071–1076.
27. *Doskali M., Tanaka Y, Ohira M. et al.* Possibility of adoptive immunotherapy with peripheral blood-derived CD3 CD56+ and CD3+CD56+ cells for inducing antihepatocellular carcinoma and antihepatitis C virus activity // *J. Immunother.* – 2011. – Vol. 34(2). – P. 129–138.
28. *Droemann D., Hansen F., Aries S.P. et al.* Neutrophil apoptosis, activation and anti-inflammatory cytokine response in granulocyte colony-stimulating factor-treated patients with community-acquired pneumonia // *Respiration*. – 2006. – Vol. 73(3). – P. 340–346.
29. *Dummer R., Miller W., Nestle F. et al.* Formation of neutralizing antibodies against natural interferon-beta, but not against recombinant interferon-gamma during adjuvant therapy for high-risk malignant melanoma patients // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67(9). – P. 2300–2304.

30. *Edwards L., Levine N., Weidner M. et al.* Effect of intralesional alpha 2-interferon on actinic keratoses // *Arch. Dermatol.* – 1986. – Vol. 122(7). – P. 779–782.
31. *Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M.* Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. (1). – CD001797.
32. *Ferroni P., Roselli M., Diodati A. et al.* Effects on platelet function by human interferon-beta in carcinoma patients // *Anticancer Res.* – 1994. – Vol. 14(6B). – P. 2779–2784.
33. *Feuchtinger T., Opherk K., Bethge W.A. et al.* Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation // *Blood.* – 2010. – Vol. 116(20). – P. 4360–4367.
34. *Fine J.D., Manes B., Frangoul H. et al.* Systemic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) enhances wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Results of a pilot trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 73(1). – P. 56–61.
35. *Fujimiya Y., Chang W.C., Bakke A. et al.* Natural killer (NK) cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. II. Successful cloning and amplification of natural killer cells // *Cancer Immunol. Immunother.* – 1987. – Vol. 24(3). – P. 213–220.
36. *Geromin A., Sperotto A., Fanin R. et al.* Bone marrow transplantation in a patient with chronic myeloid leukemia and achondroplasia // *Haematologica.* – 1997. – Vol. 82(6). – P. 703–704.
37. *Godwin C.D., Gale R.P., Walter R.B.* Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia // *Leukemia.* – 2017. – Vol. 31(9). – P. 1855–1868.
38. *Granstein R.D., Rook A., Flotte T.J. et al.* A controlled trial of intralesional recombinant interferon-gamma in the treatment of keloidal scarring. Clinical and histologic findings // *Arch. Dermatol.* – 1990. – Vol. 126(10). – P. 1295–1302.
39. *Grimaldi L.M., Zappal G., Iemolo F. et al.* A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects // *J. Neuroinflammation.* – 2014. – Vol. 11. – P. 30.
40. *Han H., Nouredin M., Witthaus M. et al.* Temperature rise after peginterferon alfa-2a injection in patients with chronic hepatitis C is associated with virological response and is modulated by IL28B genotype // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59(5). – P. 957–963.
41. *Hartung HP1, Mouthon L, Ahmed R.* Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)-beyond immunodeficiencies and neurology // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 158(1). – P. 23–33.
42. [http://www.octapharma.com/fileadmin/user\\_upload/Documents/australia\\_octagam\\_5\\_\\_PI\\_2011.pdf](http://www.octapharma.com/fileadmin/user_upload/Documents/australia_octagam_5__PI_2011.pdf).
43. *Hughes R.A., Dalakas M.C., Cornblath D.R. et al.* Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 158(1). – P. 34–42.
44. *Kamiya K., Koda M., Furuya T. et al.* Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control // *Eur. Spine J.* – 2015. – Vol. 24(5). – P. 963–967.
45. *Kamphuis M., Paridaans N., Winkelhorst D. et al.* Lower-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cohort study // *Transfusion.* – 2016 – Vol. 56(9). – P. 2308–2313.
46. *Katila H., Cantell C., Appelberg B. et al.* Interferon-alpha as adjuvant treatment in chronic schizophrenia // *Neuropsychobiology.* – 1993. – Vol. 28(4). – P. 192–196.
47. *Key L.L. Jr., Rodriguiz R.M., Willi S.M. et al.* Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332(24). – P. 1594–1599.
48. *Kida K., Isozumi R., Ito M.* Killing of human Herpes virus 6-infected cells by lymphocytes cultured with interleukin-2 or -12 // *Pediatr. Int.* – 2000. – Vol. 42 (6). – P. 631–636.
49. *Kishida Y., Imaizumi N., Tanimura H. et al.* A Protease Inhibitor with Induction Therapy with Natural Interferon- in Patients with HCV Genotype 1b Infection // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17(3). – P. 350.
50. *Kobayashi D., Ito S., Takai C. et al.* Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs // *Mod. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 1–7.
51. *Korzenik J.R., Dieckgraefe B.K.* An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21(4). – P. 391–400.

52. *Koudriavtseva T., Plantone D., Renna R. et al.* Interferon- therapy and risk of thrombocytopenia in multiple sclerosis patients // *Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 36(12). – P. 2263–2268.
53. *Kress-Bennett J.M., Ehrlich G.D., Bruno A. et al.* Preliminary study: treatment with intramuscular interferon beta-1a results in increased levels of IL-12R 2+ and decreased levels of IL23R+ CD4+ T - Lymphocytes in multiple sclerosis // *BMC. Neurol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 155.
54. *Lee J.H., Noh G., Noh J. et al.* Clinical characteristics of oral tolerance induction of IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergy using interferon gamma // *Allergy Asthma Proc.* – 2010. – Vol. 31(4). – e39–e47.
55. *Lightman S., Taylor S.R., Bunce C. et al.* Pegylated interferon-2b reduces corticosteroid requirement in patients with Beh et's disease with upregulation of circulating regulatory T cells and reduction of Th17 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74(6). – P. 1138–1144.
56. *Lonial S., Akhtari M., Kaufman J. et al.* Mobilization of hematopoietic progenitors from normal donors using the combination of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor results in fewer plasmacytoid dendritic cells in the graft and enhanced donor T cell engraftment with Th1 polarization: results from a randomized clinical trial // *Biol. Blood. Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 19(3). – P. 460–467.
57. *Lotz M., Tsoukas C.D., Fong S. et al.* Regulation of Epstein-Barr virus infection by recombinant interferons. Selected sensitivity to interferon-gamma // *Eur. J. Immunol.* – 1985. – Vol. 15(5). – P. 520–525.
58. *Malaponte G., Passero E., Leonardi S. et al.* Effect of alpha-interferon on natural killer cell activity and lymphocyte subsets in thalassemia patients with chronic hepatitis C // *Acta Haematol.* – 1997. – Vol. 98(2). – P. 83–88.
59. *Mannon P.J., Hornung R.L., Yang Z. et al.* Suppression of inflammation in ulcerative colitis by interferon-1a is accompanied by inhibition of IL-13 production // *Gut.* – 2011. – Vol. 60(4). – P. 449–455.
60. *Marroni M., Gresele P., Landonio G. et al.* Interferon-alpha is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective, placebo-controlled, double-blind trial // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121(6). – P. 423–429.
61. *Masi M., De Vinci C., Baricordi O.R.* Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 97–103.
62. *McBain R.D., Crowther C.A., Middleton P.* Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 9. – CD000020.
63. *McCrinkle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135(17). – e927–e999.
64. *Merigan T.C.* Is recombinant interleukin-2 the best way to deliver interferon-gamma in human disease? // *J. Interferon Res.* – 1987. – Vol. 7(5). – P. 635–639.
65. *Merlo A., Turrini R., Dolcetti R. et al.* Adoptive cell therapy against EBV-related malignancies: a survey of clinical results // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 8(9). – P. 1265–1294.
66. *Metzler C., Schnabel A., Gross W.L., Hellmich B.* A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26(3 Suppl. 49) – S35–40.
67. *Miquilena-Colina M.E., Lozano-Rodríguez T., García-Pozo L. et al.* Recombinant interferon-alpha2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27(41). – P. 5654–5660.
68. *Moldovan D., Bernstein J.A., Cicardi M.* Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Immunotherapy.* – 2015. – Vol. 7(7). – P. 739–752.
69. *Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al.* Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 68(1). – P. 75–84.
70. *Nikolaus S., Rutgeerts P., Fedorak R. et al.* Interferon beta-1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study // *Gut.* – 2003. – Vol. 52(9). – P. 1286–1290.
71. *Oikonen M. K., Erlinna J. P.* Beta-interferon protects multiple sclerosis patients against enhanced susceptibility to infections caused by poor air quality // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 30(1). – P. 13–19.

72. *Orito E., Mizokami M., Mizoguchi N. et al.* Hepatitis C virus serotype II responds more favorably to interferon-alpha therapy // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 21(1). – P. 130–132.
73. *Overwijk W.W.* Cancer vaccines in the era of checkpoint blockade: the magic is in the adjuvant // *Curr. Opin. Immunol.* – 2017. – Vol. 47. – P. 103–109.
74. *Panahi Y., Davoudi S.M., Madanchi N., Abolhasani E.* Recombinant human interferon gamma (Gamma Immunex) in treatment of atopic dermatitis // *Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 12(4). – P. 241–245.
75. *Panahi Y., Sahebkar A., Davoudi S.M. et al.* Efficacy and safety of immunotherapy with interferon-gamma in the management of chronic sulfur mustard-induced cutaneous complications: comparison with topical betamethasone 1% // *Scientific World Journal.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 285274.
76. *Pappas P.G., Bustamante B., Ticona E. et al.* Recombinant interferon- gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189(12). – P. 2185–2191.
77. *Petersen K.A., Matthiesen F., Agger T. et al.* Phase I safety, tolerability, and pharmacokinetic study of recombinant human mannan-binding lectin // *J. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 26(5). – P. 465–475.
78. *Posch C., Weihsengruber F., Bartsch K.* Low-dose inhalation of interleukin-2 bio-chemotherapy for the treatment of pulmonary metastases in melanoma patients // *Br. J. Cancer.* – Vol. 110(6). – P. 1427–1432.
79. *Radue E.W., Stuart W.H., Calabresi P.A. et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 292(1-2). – P. 28–35.
80. *Rao H.Y., Wei L., Li J., Zhang L.F. et al.* Liver fibrosis and hepatic stellate cells improvement of chronic hepatitis C patients by interferon-beta-1a with or without sustained viral response // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56(90). – P. 328–334.
81. *Rizzieri D.* Zevalin(®) (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2016. – Vol. 105. – P. 5–17.
82. *Rodríguez-Cortés O., Vela-Ojeda J., López-Santiago R. et al.* Granulocyte colony-stimulating factor produces a decrease in IFN-gamma and increase in IL-4 when administered to healthy donors // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25(4). – P. 181–187.
83. *Ross C., Engler C.B., Sander B., Bendtzen K.* IFN-alpha antibodies in patients with age-related macular degeneration treated with recombinant human IFN-alpha2a // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2002. – Vol. 22(4). – P. 421–426.
84. *Schuppert F., Rambusch E., Kirchner H. et al.* Patients treated with interferon-alpha, interferon-beta, and interleukin-2 have a different thyroid autoantibody pattern than patients suffering from endogenous autoimmune thyroid disease // *Thyroid.* – 1997. – Vol. 7(6). – P. 837–842.
85. *Sega S., Wraber B., Mesec A. et al.* IFN-beta1a and IFN-beta1b have different patterns of influence on cytokines // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 106(3). – P. 255–258.
86. *Seyer L., Greeley N., Foerster D. et al.* Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia // *Acta Neurol. Scand.* – 2015. – Vol. 132(1). – P. 7–15.
87. *Shah P.J., Vakil N., Kabakov A.* Role of intravenous immune globulin in streptococcal toxic shock syndrome and *Clostridium difficile* infection // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2015. – Vol. 72(12). – P. 1013–1019.
88. *Shakado S., Iwata K., Tsuchiya N. et al.* Pilot Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Interferon-beta and 5-fluorouracil: A New Chemotherapy for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma // *Hepatogastroenterology.* – 2014. – Vol. 61(131). – P. 557–562.
89. *Singh V., Sharma A.K., Narasimhan R.L. et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109(9). – P. 1417–1423.
90. *Snydman D.R.* Historical overview of the use of cytomegalovirus hyperimmune globulin in organ transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 3(2). – P. 6–13.
91. *Sugi T., Makino T., Maruyama T. et al.* Influence of immunotherapy on antisperm antibody titer in unexplained recurrent aborters // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol. 29(2). – P. 95–99.
92. *Swanson D.A., Quesada J.R.* Interferon therapy for metastatic renal cell carcinoma // *Semin. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 4(3). – P. 174–177.



93. *Tashiro K., Doi S., Moriwaka F. et al.* Progressive multifocal leucoencephalopathy with magnetic resonance imaging verification and therapeutic trials with interferon // *J. Neurol.* – 1987. – Vol. 234(6). – P. 427–429.
94. *Them N.C., Bagienski K., Berg T. et al.* Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b // *Am. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 90(4). – P. 288–294.
95. *Toraldo R., D'Avanzo M., Tolone C. et al.* Effect of interferon-alpha therapy in a patient with common variable immunodeficiency and chronic Epstein-Barr virus infection // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1995. — Vol. 12(5). — P. 489–493.
96. *Tweezer-Zaks N., Rabinovich E., Lidar M., Livneh A.* Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35(7). — P. 1362–1365.
97. *Venhoff N., Voll R.E., Glaser C., Thiel J.* IL-1-blockade with Anakinra during pregnancy : Retrospective analysis of efficacy and safety in female patients with familial Mediterranean fever // *Z. Rheumatol.* – 2017. Jul 27. [Epub ahead of print].
98. *Werner J.M., Serti E., Chepa-Lotrea X. et al.* Ribavirin improves the IFN- response of natural killer cells to IFN-based therapy of hepatitis C virus infection // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60(4). – P. 1160–1169.
99. *Winston D.J., Eron L.J., Ho M., Pazin G., Kessler H., Pottage J.C., Gallagher J., Sartiano G., Ho W.G., Champlin R.E.* Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 85(2). — P. 147–151.
100. *Xie Y., Zhang T., Tian Z. et al.* Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. [Epub ahead of print].
101. *Yamagiwa S., Matsuda Y., Ichida T. et al.* Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is closely associated with increased dynamism of intrahepatic natural killer and natural killer T cells // *Hepatology. Res.* – 2008. – Vol. 38(7). – P. 664–672.
102. *Yehudai D., Vadasz Z.* IgM enriched immunoglobulins as a therapy for sepsis and autoim-

mune diseases // *Harefuah.* – 2012. – Vol. 151(3). – P. 171–174.

103. *Zierau L., Walsted E.S., Thomsen S.F., Backer V.* Response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: A real-life study // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 131. – P. 109–113.

## РЕЗЮМЕ

### Основы современной иммунотерапии

*Мальцев Д.В.*

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца

Иммунотерапия – комплекс лечебных вмешательств при помощи компонентов иммунной системы. Это раздел более широкого лечебного направления под названием биологическая терапия. Препараты, используемые для иммунотерапии, именуются иммунотерапевтическими агентами. Иммунотерапевтические агенты отличаются от химиопрепаратов биологической природой, а от иммуномодуляторов – принадлежностью к иммунной системе человека. Первым серьезным успехом иммунотерапии было внедрение антидифтерийной сыворотки Эмилем фон Берингом в конце 19 столетия, за что автор был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. На сегодняшний день препараты для иммунотерапии прочно вошли в алгоритмы лечения разнообразных болезней человека. Доказательства, накопленные в ходе проведения контролируемых клинических исследований, позволяют сегодня с успехом применять иммунотерапевтические агенты при многих инфекционных, аллергических, аутоиммунных, иммуновоспалительных и онкологических болезнях, но, прежде всего, – для лечения иммунодефицитных заболеваний человека.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, иммунотерапевтический агент, иммунитет.

## РЕЗЮМЕ

### Основы сучасної імунотерапії

*Мальцев Д.В.*

Институт экспериментальной та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця

Імуноterapia - комплекс лікувальних втручань за допомогою компонентів імунної системи. Це розділ ширшого лікувального напрямку під назвою біологічна терапія. Препарати, що використовуються для імунотерапії, іменуються імунотерапевтичними агентами. Імунотерапевтичні агенти відрізняються від хіміопрепаратів біологічною природою, а від імуномодуляторів – належністю до імунної системи людини. Першим серйозним успіхом імунотерапії було впровадження антидифтерійної сироватки Емілем фон Берингом в кінці 19 століття, за що автор був удостоєний Нобелівської премії з фізіології і медицини. На сьогоднішній день препарати для імунотерапії міцно увійшли в алгоритми лікування різноманітних хвороб

людини. Докази, накопичені в ході проведення контрольованих клінічних досліджень, дозволяють сьогодні з успіхом застосовувати імунотерапевтичні агенти при багатьох інфекційних, алергічних, аутоімунних, імунозапальних і онкологічних хворобах, але, перш за все, - для лікування імунодефіцитних захворювань людини.

**Ключові слова:** імунотерапія, імунотерапевтичний агент, імунітет.

## **SUMMARY**

### **Basis of modern immunotherapy**

*Maltsev D.V.*

Institute of Experimental and Clinical Medicine at the National O'Bohomolets Medical University

Immunotherapy is a complex of therapeutic interventions with the components of the immune system. This section of a broader therapeutic area called biological therapy. Preparations used for immunotherapy are called immunotherapeutic agents. Immunotherapeutic agents differ from chemotherapy drugs by biological nature, and from immunomodulators - belonging to the human immune system. The first major success of immunotherapy was the introduction of anti-diphtheria serum by Emil von Bering in the late 19th century, for which the author was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine. To date, preparations for immunotherapy have firmly become part of the algorithms for treating a variety of human diseases. Evidence accumulated during controlled clinical trials allows today to successfully use immunotherapeutic agents for many infectious, allergic, autoimmune, immunoinflammatory and oncological diseases, but above all for the treatment of human immunodeficiency diseases.

The advantages of immunotherapy are the physiological action and the associated high efficiency and favorable safety profile. Immunotherapeutic agents have polymodal biological influences and pleiotropic therapeutic effects. The same drug for immunotherapy can simultaneously treat several different diseases in one patient, achieving a clinical result through various mechanisms. So, the interferon-beta drug prescribed for the prevention of exacerbations of multiple sclerosis can simultaneously suppress recurrences of genital herpes and papillomavirus infection, if any, in the patient as a comorbid pathology. Immunotherapeutic agents not only weaken immuno-dependent complications, but also can compensate for causative immunodeficiency, which caused a breakdown in immune tolerance, providing a deeper and more perfect therapeutic effect than competitive chemotherapy or steroids. For example, a normal human immunoglobulin not only suppresses autoimmune thrombocytopenia, but also compensates for hypogammaglobulinemia in the common variable immunodeficiency, which may be the cause of this immuno-dependent hematologic complication. In addition, the use of most immunotherapeutic agents is associated with an increase in the immunoresistance of the human body, and not with immunosuppression. For example, Oikonen M.K. with et al. in a specially planned clinical study showed a reduction in the number of episodes of respiratory infections and related complications in patients with multiple sclerosis receiving long-term immunotherapy with recombinant human interferon beta for the prevention of relapses of autoimmune disease.

**Key words:** immunotherapy, immunotherapeutic agent, immunity.