

ТАРГЕТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ С ИНФЕКЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

© 2019 г. И. В. Нестерова^{1,2}

E-mail: inesterova1@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия

Поступила: 27.06.2019. Принята: 06.08.2019

Основной целью данной работы является освещение современного состояния иммуномодулирующей терапии направленного – таргетного действия, используемой эффективно при проведении иммуномодулирующей терапии вторичных иммунодефицитов, при условии воздействия иммуномодулирующего препарата на известный рецептор. Например, глюкозаминилмурамид-пептид, действует через NOD2 или рекомбинантный интерферон альфа 2b с антиоксидантным комплексом – через рецептор к IFN альфа. Приводятся современные данные о препаратах таргетного действия – моноклональных антителах (монАТ), используемых в настоящее время. Описаны позитивные и негативные эффекты терапии биологическими препаратами, а также методы предотвращения и профилактики побочных эффектов. Высказывается мнение, что в будущем, во избежание ошибок и осложнений, терапию монАТ должны проводить клинические иммунологи (в содружестве со специалистами других областей медицины) под контролем состояния иммунной системы и интерферонового статуса.

Ключевые слова: таргетная иммунотерапия, вторичный иммунодефицит, инфекционный синдром

DOI: 10.31857/S102872210007074-6

Адрес: 117513, г. Москва, Ленинский проспект, 123–1, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, кафедра аллергологии и иммунологии. Нестерова Ирина Вадимовна. Тел.: 8(916)1877341 (моб.); **E-mail:** inesterova1@yandex.ru

Авторы:

Нестерова И. В., д.м.н., профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия; главный научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Вторичные, или приобретенные в процессе постнатального развития, иммунодефициты (ВИД), равно вторичная иммунная недостаточность, – всегда клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума не справляется с антигенной нагрузкой, того или иного вида, чаще всего с инфекционной (вирусы, бактерии, грибы), что проявляется, в первую очередь, нетипично протекающими инфекциями, инфекционно-воспалительными заболеваниями

ми, резистентными к традиционной терапии. В основе клинического(-ких) признаков, клинического проявления ВИД, лежат приобретенные повреждения иммунной системы количественного или функционального характера, – своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного(ных) дефектов. У пациента со вторичным ИД иммунная система функционирует в рамках своих возможностей [1]. *Причиннозначимые факторы ВИД:* стресс, инфекции, травмы, ожоги, опухоли, наркоз, оперативное вмешательство, НПВП, лучевая и химиотерапия. *Факторы риска ВИД:* микро- и макроокружение; питание; особенности метаболизма; эндокринопатии; заболевания нервной системы.

Классификация вторичных иммунодефицитов (Нестерова И. В., 2018)

Вторичные иммунодефициты:

Локальные (на уровне слизистых и кожи) и/или системные, моно- или комбинированные, острые или персистирующие – хронические:

1. Количественные и функциональные дефекты Т звена;
2. Количественные и функциональные дефекты гуморального звена;
3. Количественные и функциональные дефекты фагоцитов: нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, макрофагов;
4. Количественные и функциональные дефекты естественных киллерных клеток;
5. Дефекты системы интерферонов;
6. Дефекты системы комплемента.

Клинические критерии вторичного иммунодефицита с инфекционным синдромом:

- Частые простудные заболевания у взрослых пациентов (более 4 раз в году) и детей (более 6–8 раз в году) в виде повторных ОРВИ или обострений хронических заболеваний ротоглотки (хронический тонзиллит, гайморит, фарингит, отит); стандартная терапия не предупреждает рецидива заболевания;
- Частые эпизоды хронической герпетической инфекции (более 4–6–14 раз в году), в том числе ороназофациальный герпес, генитальный герпес, Herpes Zoster, герпетический стоматит с частыми рецидивами;
- Хроническая герпетическая активная инфекция, вызванная ВЭБ, ЦМВ, ВЧГБ, возникшая или после банального ОРВИ, или после перенесенного инфекционного мононуклеоза;
- Хронические вирусные гепатиты В, С, др.
- ВПЧ: бородавки, папилломы, аногенитальные остроконечные кондиломы, папилломатоз гортани с частыми рецидивами; ВПЧ высокого онкогенного риска;
- Хронические заболевания органов дыхания с частыми обострениями (хронический ринит, хронический трахеит, хронический бронхит, повторные пневмонии);
- Хронические заболевания урогенитального тракта, плохо поддающиеся стандартной терапии, с частыми обострениями (хронический уретрит, хронический цистит, хронический пиелонефрит, хронический простатит, хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит); хронический бактериально-кандидозный вагинит/кольпит с частыми обострениями;
- Наличие заболеваний, передающихся половым путем, плохо поддающихся стандартному лечению (хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез, микоплазмоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция и т.д.);
- Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, плохо поддающиеся стандартной терапии, с частыми обострениями (хеликобактерный гастрит, язвенная болезнь желудка на фоне хеликобактерного гастрита, дисбактериоз кишечника и т.д.);
- Хронические вялотекущие инфекционно-воспалительные заболевания различных органов и систем в период обострения, характеризующиеся отсутствием изменений в анализе крови, отсутствием или слабой температурной реакцией;
- Хронические гнойные, инфекции с частыми обострениями (фурункулез, пиодермия, абсцессы), стандартная терапия не предупреждает рецидива заболевания);
- Кандидомикоз;
- Состояние после удаления селезенки (спленэктомии);
- Состояние во время переносимых и после перенесенных сепсиса, перитонита, острого деструктивного панкреатита, острого гематогенного остеомиелита, тяжелых ожогов, политравмы и т.д.;
- Состояние после длительного наркоза, оперативных вмешательств;
- Лимфопения; нейтропения; «неизменный» клинический анализ крови в остром периоде бактериальной инфекции;

Иммунотропная терапия, используемая в настоящее время для лечения различных иммунозависимых заболеваний, ассоциированных с ВИД, может носить позитивный (заместительная, модулирующая, корригирующая) и супрессивный характер. Иммунотерапия, обладающая позитивным влиянием, как правило, используется для лечения лиц с первичными (ПИД) и вторичными иммунодефицитами (ВИД), в первую очередь, ассоциированными с инфекционным синдромом. В настоящее время в России существует огромное количество, как отечественных, так и зарубежных иммунотропных препаратов, обладающих различным спектром воздействий на иммунную систему. При этом некоторыми авторами подчеркивается неспецифичность их влияния на функционирование иммунной системы (ИС) и системы интерферонов (IFN) [1,2].

Действительно, сегодняшняя реальность такова, что несмотря на достаточно большой перечень иммунотропных препаратов, существующих в России, имеется небольшое число иммуномодулирующих препаратов, обладающих реальной таргетной (от англ. target — цель) модулирующей

активностью, как позитивной, — восстанавливающей, модулирующей, корригирующей, так и супрессирующей — подавляющей, сдерживающей гиперактивность иммунной системы. Эти иммуномодулирующие препараты являются реально таргетными, поскольку они способны точно связываться с определенными рецепторами, локализуясь, как на поверхности клеток иммунной системы, так и внутриклеточно. В результате активируются сигнальные внутриклеточные пути, экспрессируются гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, интерферонов, и клетка восстанавливает свою, поврежденную или заблокированную под неблагоприятным воздействием вирусов, бактерий, грибов и других повреждающих факторов, функциональную активность.

Классификация современных иммуотропных препаратов таргетного действия, обладающих доказанным позитивным иммуномодулирующим действием, используемых при ВИД

- *Интерфероны*: интерферон альфа (IFNAR1, IFNAR2), интерферон бета (IFNAR1, IFNAR2), интерферон гамма (IFN γ R);
- *Колонистимулирующие факторы*: G-CSF (рецептор к G-CSF), GM-CSF (рецептор к GM-CSF);
- *Мурамилпептиды*: глюкозаминилмурамилдипептид (NOD2), комплекс мурамилпептидов (NOD1 и NOD2);
- *Внутривенные иммуноглобулины*: IgG-обогащенные (Fc γ I, Fc γ II, Fc γ III);
- *Цитокины*: IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-15, G-CSF, GM-CSF.

Таргетная иммунотерапия — иммунотерапия направленного действия:

- Восстановление дефектов функционирования системы интерферонов: заместительная и иммуномодулирующая терапия при острых и хронических нетипично протекающих вирусных инфекциях (рекомбинантный IFN α 2b в комбинации с антиоксидантами аскорбиновой кислотой и α -токоферолом — виферон);
- Восстановление дефектов функционирования естественных киллерных клеток (глюкозаминилмурамилдипептид — ликопид);
- Восстановление дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов (глюкозаминилмурамилдипептид — ликопид; внутривенные IgG-обогащенные иммуноглобулины; интерлейкин 1 β — беталейкин);

- Восстановление дефектов функционирования Т-лимфоцитов (гексапептид — синтетический аналог гормона тимуса — имунофан; интерлейкин 2 — ронколейкин);
- Восстановление дефектов функционирования гуморального звена при дефиците сывороточных иммуноглобулинов (внутривенные IgG-обогащенные иммуноглобулины; внутривенные поликлональные IgM-обогащенные иммуноглобулины);
- Блокирование и модулирование гиперэргического функционирования иммунной системы при иммунозависимых заболеваниях, ассоциированных с гиперпродукцией цитокинов (TNF, IL6, IL17, IL1 β и т.д.) и гиперактивацией нейтрофильных гранулоцитов.

Применяемая при ВИД иммуномодулирующая терапия, зависит не только от характера клинических проявлений и особенностей течения ВИД, но и от вида выявляемых дефектов функционирования ИС и/или системы IFN. Так, при ВИД с инфекционным синдромом, представленным рецидивирующими гнойными инфекциями кожи и/или подкожно-жировой клетчатки, при сепсисе у новорожденных и взрослых, при повторных острых респираторных инфекциях и при хронических герпетических инфекциях у детей и взрослых пациентов, ассоциированных с дефектами функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нами отмечена позитивная клинико-иммунологическая динамика на фоне использования глюкозаминилмурамилдипептида (ликопида), действующего через внутриклеточные NOD2 рецепторы. При ВИД с вирусным инфекционным синдромом (повторные острые респираторные вирусные инфекции, рецидивирующий и упорно-рецидивирующий ороназофациальный и генитальный герпес, папилломавирусная инфекция, в том числе и высокого онкогенного риска), ассоциированным с дефектами в системе интерферонов (преобладающее в 90,0–100,0% случаев нарушение индуцированной продукции IFN α), позитивный клинико-иммунологический эффект отмечается при использовании рекомбинантного IFN α 2b (виферон), действующего через IFNAR — рецептор к IFN α .

Активно разрабатывается стратегия таргетной иммунотерапии сепсиса с учетом состояния ИС в разные фазы процесса. В фазу цитокинового шторма, когда происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1, TNF α проводится иммуносупрессивная таргетная терапия. Так, для блокирования провоспа-

лительных эффектов TNF α применяют анти-TNF α моноклональные антитела (various), для блокирования IL-1 – рецепторный антагонист IL-1 (anakinra), для блокирования активности IL-6 – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1 Тоцилизумаб. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 (sIL-6R и mIL-6R). В фазу истощения функций иммунной системы – вторичного иммунодефицита или «иммунного парализа», применяется позитивная иммуномодулирующая терапия. Для повышения возможностей клеток иммунной системы презентировать антигены, восстановления нормального функционирования и количества нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, а также для восстановления продукции провоспалительных цитокинов используются препараты GM-CSF и IFN γ . С целью нормализации процесса апоптоза, повышенного при сепсисе, и восстановления функций Т-лимфоцитов применяются препараты IL-7, IL-15. Использование anti-PD-(L)1 ингибирует взаимодействие PD-1-PD-L1 уменьшает апоптоз и восстанавливает функции Т-лимфоцитов [3,4]. При тяжелых проявлениях инфекционного синдрома при ВИД на первых этапах лечения возможно использование заместительной иммунотерапии.

В мире ведутся активные разработки, направленные на создание большого количества терапевтических моАТ, действие которых направлено на патогенетически значимые эпитопы вирусов (ВИЧ, риновирус) и бактерий (кишечная палочка, стафилококк) [5, 6]. Терапия биологическими препаратами используется в различных областях современной медицины. Она критична и для лечения тяжелых иммунодефицитов с инфекционным синдромом. Использование моАТ делает возможным селективно воздействовать на клетки ИС и цитокины, играющие значимую роль в иммунопатогенезе этих заболеваний и достигать специфических терапевтических эффектов [7]. Как правило, эти биологические препараты не вызывают глобальной иммуносупрессии, хотя и способны оказывать негативные эффекты на иммунные функции у некоторых индивидуумов, что компрометирует организм больного и может приводить к дополнительному усугублению ВИД и присоединению серьезных инфекций. Некоторые хронические заболевания могут активироваться под их влиянием, например, хронический вирусный

гепатит, или туберкулез. Пациенты, угрожаемые по реактивации хронических инфекционных заболеваний, могут быть заранее провакцинированы. В случае предполагаемого возникновения осложнений при проведении терапии моАТ необходимо использовать режимы профилактики и проводить антибактериальную или противовирусную терапию или, при возникновении гипогаммаглобулинемии, проводить заместительную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами [7].

С нашей точки зрения, будущее принадлежит персонифицированной иммуномодулирующей терапии направленного точечного (таргетного) действия и проведение ее должны будут осуществлять только высокопрофессиональные клинические иммунологи. Именно при таких условиях интеграции клинической иммунологии с клинической медициной станет возможным безопасное и эффективное использование персонифицированной иммуномодулирующей терапии направленного точечного (таргетного) действия. Именно такой осторожный персонифицированный таргетный подход к лечению иммунодефицитов, иммунозависимых заболеваний с детекцией нарушений в иммунной системе и коррекцией иммунного ответа в зависимости от выявленных нарушений функционирования иммунной системы (дефицит или увеличение количества и гиперактивация иммунокомпетентных клеток, гиперпродукция ключевых цитокинов и т.д.) является безопасным и перспективным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Нестерова И. В.* Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врачоториноларинголога. «Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта», под редакцией А. С. Симбирцева, Г. В. Лавреновой. Спб.: Диалог, 2018, 32–97. [*Nesterova I. V.* Secondary immunodeficiencies and methods for their correction in the practice of the otorhinolaryngologist. “Immunotherapy in the practice of ENT doctor and therapist”, edited by A. S. Simbirtsev, G. V. Lavrenova. St. Petersburg.: Dialogue, 2018, 32–97].
2. *Нестерова И. В.* Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине. Аллергология и иммунология, 2000, 23(3), 18–28. [*Nesterova I. V.* Immunotropic drugs and modern immunotherapy in clinical immunology and medicine. Allergology and Immunology, 2000, 23(3), 18–28.]
3. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy, 2016, 8(8), 959–970.

4. Van Ton A. M. P., Kox M., Abdo W. F., Pickkers P. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Frontiers In Immunology*, 2018, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>).
5. Castro M. G., Baker G. J., Lowenstein P. R. Blocking immunosuppressive checkpoints for glioma therapy: the more the merrier!. *Clin Cancer Res.*, 2014, 20(20), 5147–5149.
6. Kirkham B. W., Kavanaugh A., Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*, 2014, 141(2), 133–142.
7. Ballou M., Fleisher T. Secondary immunodeficiency induced by drugs and biologic therapies. *UpToDate*, 2015. <https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-induced-by-biologic-therapies>.

TARGET IMMUNOTHERAPY IN SECONDARY IMMUNE DEFICIENCY WITH INFECTIOUS SYNDROME

© 2019 I.V. Nesterova^{1,2}

E-mail: inesterova1@yandex.ru

¹*Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health Development of Russia, Krasnodar, Russia*

²*Federal State Autonomous Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Peoples' Friendship University of Russia» of Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia*

Received: 27.06.2019. **Accepted:** 06.08.2019

The main goal of this work is to highlight the current state of immunomodulatory therapy with targeted – targeted action, which is used effectively when conducting immunomodulatory therapy of secondary immunodeficiencies, provided that the immunomodulatory drug acts on a known receptor. For example, glucosaminylmuramipeptide acts through NOD2 or recombinant interferon alpha 2b with an antioxidant complex through the IFN alpha receptor. Modern data on targeted action drugs – monoclonal antibodies (monAT), currently used are given. The positive and negative effects of biologic therapy are described, as well as methods of preventing and preventing side effects. It has been suggested that in the future, in order to avoid errors and complications, monotherapy should be administered by clinical immunology (in collaboration with specialists from other fields of medicine) under the control of the immune system and interferon status.

Key words: targeted immunotherapy, secondary immunodeficiency, infectious syndrome

Author:

Nesterova I. V., Doctor of Medical Sciences (MD), Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Autonomous Institution of Higher Professional Education «Peoples' Friendship University of Russia» of Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia; Chief Researcher of Central Research Laboratory, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of Ministry of Health Development of Russia, Krasnodar, Russia.