

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. ОСНОВЫ УЧЕНИЯ ОБ ИММУНОТЕРАПИИ	5
РАЗДЕЛ II. ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ	42
Рекомендации к применению препаратов иммуноглобулинов в клинической практике	42
Показания к применению препаратов ВИГ в контексте доказательной медицины	67
Нормальные и специфические иммуноглобулины: насколько клинически важны преимущества специфических иммуноглобулинов к распространенным антигенам?	85
Иммуноглобулиноterapia в неврологии	99
Иммуноглобулиноterapia при аутоиммунных заболеваниях периферической нервной системы	119
В/в иммуноглобулиноterapia при рассеянном склерозе	136
Иммуноглобулиноterapia в ревматологии	147
Показания к иммуноглобулиноterapia в гематологии	166
Иммуноглобулиноterapia сепсиса	188
Насколько целесообразно применение в/в иммуноглобулина при сепсисе? Гуморальные иммунодефициты как ключ к получению правильного ответа	204
Иммуноглобулиноterapia при трансплантации органов и тканей	214
Эффективность высокодозовой в/в иммуноглобулиноterapia у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с генетическим дефицитом ферментов фолатного цикла	222
Опыт применения препарата нормального в/в иммуноглобулина человека в практике неонатолога (результаты оригинальных исследований)	241
Купирование фульминантного вирусного гепатита В с острой печеночной энцефалопатией при помощи внутривенного иммуноглобулина: презентация клинического случая	248
Показания к применению препаратов иммуноглобулина для внутримышечного введения	254
Результаты изучения эффективности местной иммуноглобулиноterapia опоясывающего герпеса	280
РАЗДЕЛ III. ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ	284
Показания к применению препаратов альфа-интерферонов в клинической практике	284
Результаты изучения эффективности и безопасности применения интерферон-продуцирующего штамма <i>V. subtilis</i> при лечении ОРВИ у часто и длительно болеющих пациентов	338

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. ОСНОВЫ УЧЕНИЯ ОБ ИММУНОТЕРАПИИ	5
РАЗДЕЛ II. ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ	42
Рекомендации к применению препаратов иммуноглобулинов в клинической практике	42
Показания к применению препаратов ВИГ в контексте доказательной медицины	67
Нормальные и специфические иммуноглобулины: насколько клинически важны преимущества специфических иммуноглобулинов к распространенным антигенам?	85
Иммуноглобулиноterapia в неврологии	99
Иммуноглобулиноterapia при аутоиммунных заболеваниях периферической нервной системы	119
В/в иммуноглобулиноterapia при рассеянном склерозе	136
Иммуноглобулиноterapia в ревматологии	147
Показания к иммуноглобулиноterapia в гематологии	166
Иммуноглобулиноterapia сепсиса	188
Насколько целесообразно применение в/в иммуноглобулина при сепсисе? Гуморальные иммунодефициты как ключ к получению правильного ответа	204
Иммуноглобулиноterapia при трансплантации органов и тканей	214
Эффективность высокодозовой в/в иммуноглобулиноterapia у детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с генетическим дефицитом ферментов фолатного цикла	222
Опыт применения препарата нормального в/в иммуноглобулина человека в практике неонатолога (результаты оригинальных исследований)	241
Купирование фульминантного вирусного гепатита В с острой печеночной энцефалопатией при помощи внутривенного иммуноглобулина: презентация клинического случая	248
Показания к применению препаратов иммуноглобулина для внутримышечного введения	254
Результаты изучения эффективности местной иммуноглобулиноterapia опоясывающего герпеса	280
РАЗДЕЛ III. ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ	284
Показания к применению препаратов альфа-интерферонов в клинической практике	284
Результаты изучения эффективности и безопасности применения интерферон-продуцирующего штамма <i>V. subtilis</i> при лечении ОРВИ у часто и длительно болеющих пациентов	338

Показания к применению бета-интерферонов человека в клинической практике	349
Показания к применению препаратов гамма-интерферона человека в клинической практике	379
Эффективность длительной непрерывной иммуномодулирующей терапии при помощи рекомбинантного гамма-интерферона у пациентов с клинически манифестными формами дефицита миелопероксидазы нейтрофилов	432
РАЗДЕЛ IV. ПРЕПАРАТЫ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ	445
Показания к применению колониестимулирующих факторов в клинической практике	445
РАЗДЕЛ IV. КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ	478
Ретроспективный анализ эффективности валацикловира, рекомбинантного альфа2b-интерферона и специфического иммуноглобулина для в/м введения у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа	478
Key words: HHV-6 infection, specific immunoglobulin, immunotherapy.	
Результаты изучения эффективности и безопасности валацикловира, рекомбинантного альфа2b-интерферона и нормального иммуноглобулина человека для в/м введения при герпесвирусной нейроинфекции с височной медианной эпилепсией .	491
Рефрактерная атипичная тригеминальная невралгия, ассоциированная с реактивированной герпесвирусной инфекцией: патогенетическая связь и эффективность комбинированного лечения при помощи рекомбинантного альфа2b-интерферона и валацикловира	507
РАЗДЕЛ V. ПРЕПАРАТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА	530
Результаты изучения эффективности и безопасности лечения анемии хронического воспаления препаратом человеческого рекомбинантного эритропоэтина-альфа у больных с иммунодефицитами	530
РАЗДЕЛ VI. ИММУНОТЕРАПИЯ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ	545
РАЗДЕЛ VII. МЕСТО ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	560
РАЗДЕЛ VIII. ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ.	589
Инновационный прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба, ипилимумаба и ниволумаба	589

Показания к применению бета-интерферонов человека в клинической практике	349
Показания к применению препаратов гамма-интерферона человека в клинической практике	379
Эффективность длительной непрерывной иммуномодулирующей терапии при помощи рекомбинантного гамма-интерферона у пациентов с клинически манифестными формами дефицита миелопероксидазы нейтрофилов	432
РАЗДЕЛ IV. ПРЕПАРАТЫ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ	445
Показания к применению колониестимулирующих факторов в клинической практике	445
РАЗДЕЛ IV. КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ	478
Ретроспективный анализ эффективности валацикловира, рекомбинантного альфа2b-интерферона и специфического иммуноглобулина для в/м введения у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа	478
Key words: HHV-6 infection, specific immunoglobulin, immunotherapy.	
Результаты изучения эффективности и безопасности валацикловира, рекомбинантного альфа2b-интерферона и нормального иммуноглобулина человека для в/м введения при герпесвирусной нейроинфекции с височной медианной эпилепсией .	491
Рефрактерная атипичная тригеминальная невралгия, ассоциированная с реактивированной герпесвирусной инфекцией: патогенетическая связь и эффективность комбинированного лечения при помощи рекомбинантного альфа2b-интерферона и валацикловира	507
РАЗДЕЛ V. ПРЕПАРАТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА	530
Результаты изучения эффективности и безопасности лечения анемии хронического воспаления препаратом человеческого рекомбинантного эритропоэтина-альфа у больных с иммунодефицитами	530
РАЗДЕЛ VI. ИММУНОТЕРАПИЯ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ	545
РАЗДЕЛ VII. МЕСТО ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	560
РАЗДЕЛ VIII. ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ.	589
Инновационный прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба, ипилимумаба и ниволумаба	589

РАЗДЕЛ I. ОСНОВЫ УЧЕНИЯ ОБ ИММУНОТЕРАПИИ

Общие положения

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 (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

РАЗДЕЛ I. ОСНОВЫ УЧЕНИЯ ОБ ИММУНОТЕРАПИИ

Общие положения

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 (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 экзацербаций 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 вариабельном 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 доказательная база эффективности, чем у конкурентных химиопрепаратов. Иммунотерапия 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,

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 экзацербаций 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 вариабельном 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 доказательная база эффективности, чем у конкурентных химиопрепаратов. Иммунотерапия 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 иммуноterapiи 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 лимфокинактированных 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

интерфероны разных классов, интерлейкин 2, тимические пептиды. Препараты иммуноглобулина являются ведущими иммунотерапевтическими агентами. К клеточной иммуноterapiи 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 лимфокинактированных 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 заметительной терапии изолированных дефицитов IgM и IgA [102].

Рекомбинантные препараты являются продуктом синтетической деятельности генно-модифицированных 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 **короткого** и **продолжительного** действия. Удлинение терапевтического эффекта достигается путем **пегилирования** – связывания с носителем, который обеспечивает медленное равномерное высвобождение действующего вещества на протяжении определенного периода времени. Для пегилирования применяют преимущественно полиэтиленгликоль, но существуют также препараты, связанные с пептидом альбумина и пролином [94].

Препараты моноклональных антител получены при помощи **гибридной технологии**, при которой опухолевую клетку миеломы, обладающую способностью к неограниченному количеству делений, объединяют с плазмцитом, 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 распознавания, 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].

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 заметительной терапии изолированных дефицитов IgM и IgA [102].

Рекомбинантные препараты являются продуктом синтетической деятельности генно-модифицированных 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 **короткого** и **продолжительного** действия. Удлинение терапевтического эффекта достигается путем **пегилирования** – связывания с носителем, который обеспечивает медленное равномерное высвобождение действующего вещества на протяжении определенного периода времени. Для пегилирования применяют преимущественно полиэтиленгликоль, но существуют также препараты, связанные с пептидом альбумина и пролином [94].

Препараты моноклональных антител получены при помощи **гибридной технологии**, при которой опухолевую клетку миеломы, обладающую способностью к неограниченному количеству делений, объединяют с плазмцитом, 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 распознавания, 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].