

ГОУВПО САНКТ- ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И. И. МЕЧНИКОВА

ГОУДПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**В. К. Козлов**

**ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ  
ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

*Руководство для врачей*

Санкт Петербург  
Альтер Эго  
2010

Козлов, В. К.

Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство для врачей/В.К. Козлов; ГОУВПО С.-Петербург. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова [и др.]. — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 148 с.

В надзаг.: ГОУДПО С.-Петербург. мед. акад. последиплом. образования, С.-Петербург. гос. ун-т.  
**ISBN 978-5-91573-022-8**

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор В.Г. Радченко; доктор медицинских наук, профессор А.С. Симбирцев; доктор медицинских наук, профессор А.Н. Шишкин.

Издание подготовлено по материалам пленарных докладов, прочитанных профессором кафедр: внутренних болезней МПФ с курсом терапии и нефрологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова; клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, директором института высоких медицинских технологий медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, доктором медицинских наук Козловым Виктором Константиновичем на «Учредительном конгрессе Евро-Азиатского общества по лечению инфекционных болезней» (2008 г., Беларусь, г. Витебск), «Объединенном иммунологическом форуме России» (2008, г. С.-Петербург), международных «Славяно-Балтийских научных форумах» (2008, 2009, г. С.-Петербург), « II Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням» (2010, г. Москва), «Центрально-Азиатской гастроэнтерологической неделе 2010» (2010, Казахстан, г. Алматы).

Издание посвящено пептидным медиаторам межклеточных взаимодействий — цитокинам. Подробно описана роль отдельных цитокинов и всей системы цитокинов в регуляции иммунореактивности, процессов гемопоэза, трофики и метаболизма тканей, значение цитокиновой сети в интегративной регуляции различных систем организма, принципы функционирования системы цитокинов при инфекциях и воспалениях. Применению рекомбинантных препаратов цитокинов в качестве медикаментозных средств патогенетической направленности при инфекционных болезнях уделено особое внимание и подробно описаны наиболее перспективные области применения цитокинов при инфекциях. В пособии детально рассмотрена также проблема оптимизации комплексного лечения инфекционных больных с использованием рекомбинантных цитокиновых препаратов. Потенциальные возможности цитокинотерапии проиллюстрированы на примере наиболее широко применяемых в современной медицине рекомбинантных препаратов интерферонов, рекомбинантных колониестимулирующих факторов и дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 — препарата Ронколейкин®.

Как иммуноактивные препараты патогенетической направленности лекарственные средства цитокинотерапии наиболее широко применяют для стимуляции процессов кроветворения, при вызываемых гепатотропными вирусами и склонных к хронизации вирусных инфекциях, в частности при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС), и при генерализованных бактериальных инфекциях. В свою очередь генерализованные бактериальные инфекции сопровождаются развитием полиорганной дисфункции, и если они вызваны компонентами оппортунистической микрофлоры, то инфекционный процесс разворачивается в условиях иммунодепрессии, что приводит к тяжелому сепсису. Оба варианта инфекционной патологии актуальны, для них характерен высокий процент летальных исходов, поэтому эти варианты инфекционной патологии и выбраны для демонстрации возможностей рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов.

Перечисленные вопросы должны заинтересовать как практикующих врачей — гепатологов, врачей медицины критических состояний и врачей-инфекционистов, так и студентов медицинских ВУЗов, изучающих инфекционные болезни, реаниматологию, клиническую иммунологию. Издание содержит значительный объем справочной информации и может быть использовано в качестве учебного пособия для врачей и студентов медицинских ВУЗов.

**ISBN 978-5-91573-022-8**

© Козлов В.К., 2010

## СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	11
<b>1. ИММУНИТЕТ И ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ. ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ИММУННАЯ СИСТЕМА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ: РОЛЬ ЦИТОКИНОВ .....</b>	<b>14</b>
1.1. Иммунореактивность .....	14
1.2. Функции иммунной системы .....	14
1.3. Антигенный гомеостаз и иммунореактивность при инфекциях.....	15
<b>2. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ: ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ .....</b>	<b>17</b>
2.1. Цитокины — пептидные медиаторы иммунной природы.....	17
2.2. Принципы классифицирования, основные представители цитокинов, их функциональная специализация ..	18
2.3. Функциональная классификация цитокинов .....	24
2.4. Цитокиновая сеть как система клеток и медиаторов межклеточных взаимодействий .....	24
2.5. Особенности функционирования системы цитокинов .....	28
2.6. Система цитокинов в регуляции процессов иммунореактивности и гомеостаза.....	31
<b>3. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И ИНФЕКЦИЯХ .....</b>	<b>35</b>
3.1. Принцип активации системы цитокинов при воспалении и инфекциях .....	35
3.2. Системные эффекты цитокинов как эндокринно действующих медиаторов при воспалении и инфекциях .....	36

<b>4. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ И ИНТЕГРАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ</b> (разделы 4.4 – 4.6 при участии канд. мед. наук С.В. Ярилова) .....	<b>40</b>
4.1. Роль цитокинов в интегративной регуляции и обеспечении взаимосвязей различных органно- функциональных систем организма.....	40
4.2. Нервно-иммунные взаимоотношения.....	42
4.3. Эндокринно-иммунные взаимоотношения .....	45
4.4. Цитокины как система коммуникаций и обеспечения взаимосвязей элементов интегративной регуляции .....	48
4.5. Расстройства интегративной регуляции и предопределенность направленности вторичных иммунных расстройств.....	50
4.6. Нарушения в системе интегративной регуляции и их роль в патогенезе вторичной дисфункции иммунной системы .....	54
<b>5. ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА .....</b>	<b>58</b>
5.1. Направления цитокинотерапии .....	58
5.2. Препараты цитокинов как лекарственные средства: характеристика и области применения в медицине. ....	60
<b>6. ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ</b> (разделы 6.1 – 6.6 при участии канд. мед. наук В.В. Стельмах, раздел 6.8 при участии А.М. Чилилова) .....	<b>66</b>
6.1. Иммунопатогенез HCV-инфекции: патогенетическое обоснование необходимости цитокинотерапии .....	66
6.2. Интерферонотерапия и использование противовирусных препаратов при хроническом вирусном гепатите С: применяемые лекарственные средства .....	73

6.3. Моно- и комбинированная противовирусная терапия препаратами альфа интерферона и рибавирина, пути оптимизации, достигнутая эффективность лечения .....	75
6.4. Углубление дисфункции иммунной системы в условиях проведения стандартной противовирусной терапии, возможности коррекции препаратами цитокинов.....	77
6.5. Цели цитокинотерапии Ронколейкином® при хроническом вирусном гепатите С и ее эффективность.....	80
6.6. Итоги и перспективы использования Ронколейкина® при оптимизации лечения больных хроническим вирусным гепатитом С.....	84
6.7. Иммунопатогенез генерализованных форм инфекционных осложнений у хирургических больных: патогенетическое обоснование необходимости цитокинотерапии .....	87
6.8. Алгоритмы диагностики иммунных расстройств у больных хирургического профиля с инфекционными осложнениями.....	104
6.9. Применение Ронколейкина® для профилактики и лечения инфекционных осложнений у хирургических больных: клиническая эффективность цитокинотерапии.....	109
6.10. Интерлейкин-2 зависимая дисфункция иммунной системы при инфекционной патологии: возможности коррекции Ронколейкином® .....	119
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>123</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>128</b>

## СОКРАЩЕНИЯ

**АДГ** — антидиуретический гормон

**АКТГ** — адренокортикотропный гормон

**ГР** — гормон роста

**ДВС** — **синдром** — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

**ИФА** — иммуноферментный анализ

**ИСА** — индекс супрессорной активности сыворотки (отражает суммарную иммуносупрессорную активность всех содержащихся в сыворотке пациента супрессорных факторов в отношении бласттрансформирующихся *in vitro* мононуклеаров здоровых доноров)

**ЛГ** — лютеинизирующий гормон

**ЛИИ** — лейкоцитарный индекс интоксикации

**ЛПС** — липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов (проявляет биологическую активность эндотоксина)

**МФ** — мононуклеарные фагоциты (макрофаги)

**НСТ-тест** — тест на бактерицидную активность фагоцитов

**ОДП** — острый деструктивный панкреатит

**ОО** — отсутствие ответа пациента с HCV-инфекцией на противовирусную терапию

**ОРИТ** — отделение реанимации и интенсивной терапии

**ПО** — полный ответ (вирусологический и биохимический) пациента с HCV-инфекцией на противовирусную терапию

**ПОН** — полиорганная дисфункция (недостаточность)

**РТМЛ** — реакция торможения миграции лейкоцитов

**СВО** — стойкий вирусологический ответ пациента с HCV-инфекцией на противовирусную терапию

**СКК** — стволовая кроветворная клетка (мультипотентная стволовая клетка)

**СТГ** — соматотропный гормон

**ТСГ** — тиреостимулирующий гормон

**ФГА** — фитогемагглютинин (клеточный митоген)

**ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон

**ХВГС** — хронический вирусный гепатит С

**ЦТ** — цитокиноterapia одним или несколькими препаратами рекомбинантных цитокинов

**ЧО** — частичный ответ (биохимический или вирусологический) пациента с HCV-инфекцией на противовирусную терапию

**ЭК** — эндотелиальные клетки (эндотелиоциты)

**APACHE-II** — шкала оценки тяжести состояния больных, широко используемая в критической медицине

**APRIL** — лиганд, стимулирующий пролиферацию клеток

**BAFF** — фактор активации В-клеток семейства TNF

**CARS-ответ** — так называемый компенсаторный противовоспалительный ответ

**CD** — дифференцировочные антигены лейкоцитов (кластеры клеточной дифференцировки лейкоцитов)

**CD3** — фенотипический маркер зрелых Т-лимфоцитов

**CD4** — фенотипический маркер Т-лимфоцитов хелперов

**CD8** — фенотипический маркер цитотоксических Т-лимфоцитов

**CD16** — фенотипический маркер NK-клеток

**CD25** — маркер активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов (маркер готовности клеток к пролиферации, α-субъединица рецептора IL-2)

**CD95** — рецептор к Fas-лиганду (маркер готовности клеток к апоптозу)

**CD4/CD8** — иммунорегуляторный индекс

**CNTF** — цилиарный нейротропный фактор

**CRP** — С-реактивный белок (протеин) сыворотки периферической крови (положительный реактант острой фазы воспаления)

**CSF** — колониестимулирующие факторы

**CT-1** — кардиотрофин-1

**CTL** — цитотоксические Т-лимфоциты (специфические Т-киллеры)

**Fas** — один из рецепторов инициации клеточной гибели путем апоптоза

**FasL** — один из иницирующих молекулярных компонентов апоптоза (Fas-лиганд)

**GM-CSF** — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

**HCV** — вирус гепатита С

**HCV-инфекция** — вирусный гепатит С

**HLA-DR** — сублокус главного комплекса антигенов гистросовместимости человека (маркер активации антиген-презентирующих клеток, включая моноциты периферической крови)

**IFN $\alpha/\beta$**  — эндогенные интерфероны I типа

**rIFN $\alpha$**  — генноинженерный аналог эндогенного интерферона альфа (рекомбинантный интерферон альфа)

**IFN $\gamma$**  — эндогенный интерферон II типа

**rIFN $\gamma$**  — генноинженерный аналог эндогенного интерферона гамма (рекомбинантный интерферон гамма)

**Ig** — иммуноглобулины сыворотки крови человека А, Е, G, М — классов

**IgE** — иммуноглобулины сыворотки крови человека Е-класса (один из вариантов антител-реагинов)

**IL** — эндогенные интерлейкины

**IL-1 $\beta$**  — эндогенный интерлейкин-1бета

**IL-1Ra** — эндогенный растворимый рецепторный антагонист интерлейкина 1

**rIL-1 $\beta$**  — генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-1бета (рекомбинантный интерлейкин-1бета)

**IL-2** — эндогенный интерлейкин 2

**rIL-2** — генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-2 (рекомбинантный интерлейкин-2)

**IL-4** — эндогенный интерлейкин 4 (ключевой цитокин мобилизации гуморальной составляющей адаптивного иммунитета, иммуносупрессорный цитокин по отношению к клеточному иммунитету)

**IL-10** — эндогенный интерлейкин 10 (важный фактор регуляторной иммуносупрессии)

**IL-12** — эндогенный интерлейкин 12 (активатор специфических Т-лимфоцитов-киллеров/CTL клеток/и К-клеток)

**rIL-12** — генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-12 (рекомбинантный интерлейкин-12)

**ЛАК-клетки** — лимфокин активированные киллеры (моноклеарные клетки, *in vitro* обработанные интерлейкином 2 и обладающие повышенным потенциалом цитотоксичности)

**LIF** — фактор ингибитор лейкозов

**LIGHT** — лимфотоксин-подобный индуцибельный белок

**LT $\alpha$**  — лимфотоксин альфа

**LT $\beta$**  — лимфотоксин бета

**MHC** — главный комплекс гистосовместимости

**MIP-1** — макрофагальный белок воспаления

**MIS** — ингибирующая субстанция Мюллера

**NK** — естественные (натуральные) киллеры

**OSM** — онкостатин М

**OX40L** — лиганд для CD134, экспрессируемый на дендритных клетках определенного типа

**RANK** — рецепторный активатор ядерного фактора  $\kappa$ B

**RANTES** — регулятор активации Т-клеточной экспрессии и секреции

**SCF** — фактор роста стволовых клеток

**SAPS II** — одна из известных шкал оценки состояния пациентов, широко используемая в критической медицине (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

**s-IFN** — сывороточный интерферон

**SIRS-ответ** — системный (генерализованный) воспалительный ответ

**sTNF-R** — растворимая форма рецептора к фактору некроза опухолей

**TGF $\beta$**  — трансформирующий фактор роста бета

**TLR** — семейство консервативных трансмембранных белков (Toll-like рецепторы), предназначенных для восприятия клетками активационных сигналов от микроорганизмов-возбудителей инфекций

**TNF $\alpha$**  — фактор некроза опухолей альфа (кахексин)

**TNF $\beta$**  — фактор некроза опухолей бета (лимфотоксин)

**Th1** — Т-лимфоциты хелперы 1 типа

**Th2** — Т-лимфоциты хелперы 2 типа

**TRAIL** — ассоциированный с TNF апоптоз-индуцирующий лиганд

**TWEAK** — TNF-подобный слабый индуктор апоптоза

## ВВЕДЕНИЕ

При лечении инфекционных больных значительные перспективы увеличения эффективности проводимой терапии связаны с использованием рекомбинантных цитокинов. Эти лекарственные препараты являются генно-инженерными аналогами эндогенных цитокинов человека — пептидных медиаторов иммунной природы, выполняющих в организме разнообразные функции. В организме функции цитокинов не ограничиваются их ролью в процессах взаимодействия клеток иммунной системы. Эти пептидные молекулы также чрезвычайно важны как основные факторы регуляции: 1) определяющие интенсивность процессов пролиферации клеток любых тканей и направленность их клеточной дифференцировки, 2) отвечающие за регуляцию адекватного кроветворения, 3) организующие реакции воспаления и отвечающие за их направленность и интенсивность. Велика роль цитокинов в функционировании системы регуляторной интеграции организма, а также процессов обмена и энергопродукции в клетках и тканях. Нарушения цитокиновой регуляции имеют большое значение в патогенезе различных болезней.

Рекомбинантные (генно-инженерные) цитокины получают методами биотехнологии. При применении рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов они воспроизводят биологические эффекты эндогенных цитокинов, способны влиять на патогенез различных заболеваний, поэтому являются средствами патогенетической терапии иммунозаместительного типа действия. За счет активации всей цитокиновой сети лекарственные препараты этого типа способствуют также общей стимуляции иммунитета и оказывают на компоненты иммунореактивности разнообразные индуктивные эффекты.

Как лекарственные средства рекомбинантные цитокиновые препараты хорошо охарактеризованы. Идентифицированы их специфические рецепторы и описана фармакодинамическая активность большинства рекомбинантных препаратов цитокинов. Известна их фармакокинетика при использовании обычных и пролонгированных лекарственных форм и подтверждена зависимость выраженности клинических и иммунокорригирующих эффектов от используемых доз.

Клиническая эффективность генноинженерных цитокинов доказана на основании результатов международных многоцентровых

рандомизированных научных исследований, выполненных на протяжении последних 15 лет. Для некоторых цитокиновых препаратов (преимущественно для рекомбинантных интерферонов) имеются международные стандарты назначения и российские методические рекомендации по лечению конкретных инфекционных заболеваний, а также сопутствующих иммунных нарушений.

Иммунотропность рекомбинантных цитокиновых препаратов доказана, благодаря этому достигаемые эффекты терапии легко контролируются, а эффективность лечения хорошо прогнозируема. Известно также, что в сравнении с иммуноактивными препаратами неспецифического механизма действия влияние цитокиновых препаратов на компоненты иммунной системы отличается большей селективностью.

Основная цель проведения иммунозаместительной терапии рекомбинантными цитокинами — активация иммунореактивности организма посредством коррекции дефектных звеньев иммунной системы и реализация индуктивного воздействия применяемых пептидных медиаторов на цитокиновую сеть, что позволяет в условиях проведения цитокинотерапии добиваться значимых клинических эффектов.

В настоящее время для лечения инфекционных больных во всем мире наиболее широко используют следующие генноинженерные цитокины: 1) препараты рекомбинантных альфа и гамма интерферонов (гемоконтактные гепатиты, ВИЧ-инфекция, другие острые и хронические вирусные инфекции, передающиеся половым путем инфекции мочеполового тракта, сепсис, лейшманиоз); 2) препараты рекомбинантных колониестимулирующих факторов и  $\text{rIL-1}\beta$  (осложнения этиологической терапии при инфекционных заболеваниях, вялотекущие гнойно-воспалительные процессы); 3) препараты некоторых рекомбинантных интерлейкинов —  $\text{rIL-2}$ ,  $\text{rIL-12}$  (гемоконтактные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сепсис). В настоящее время, препараты именно этих рекомбинантных цитокинов наиболее значимы при лечении больных с различными хроническими вирусными инфекциями, а также больных с генерализованными формами гнойно-септической патологии — хирургическим и панкреатическим сепсисом, разлитым гнойным перитонитом, а также больных нозокомиальными пневмониями и вялотекущими гнойно-воспалительными заболеваниями.

В России при лечении инфекционных больных имеется обширный клинический опыт применения препаратов рекомбинантного альфа

интерферона (интрон А, реальдерон, интераль, пегинтрон) и дрожжевого рекомбинантного IL-2 (препарат Ронколейкин®) при острых и хронических инфекционных болезнях различной этиологии, гемоконтактных гепатитах, ВИЧ-инфекции, сепсисе. Бактериальный рекомбинантный IL-1 $\beta$  (препарат беталейкин) назначают при гематологических осложнениях этиологической терапии и при вялотекущих хронических инфекциях.

При включении цитокиновых лекарственных препаратов в схемы комплексного лечения больных хроническими вирусными гепатитами увеличивается вирусологический и биохимический ответ на проводимую терапию, уменьшаются побочные эффекты противовирусных препаратов, снижается риск рецидива инфекции, корректируется дисфункция иммунной системы. В итоге возрастают общая эффективность терапии и приверженность больных проводимому лечению. Назначение адекватной иммунотерапии Ронколейкином® в составе комплексного лечения хирургических больных и пострадавших от травм позволяет вдвое снизить риск возникновения висцеральных инфекционных осложнений и в пять раз уменьшить вероятность развития хирургического сепсиса. В итоге существенно снижается летальность.

Клинический опыт цитокинотерапии современными лекарственными препаратами, в частности Ронколейкином®, может быть расценен как позитивный, что позволяет рекомендовать эти препараты для проведения терапии сопровождения при инфекционных болезнях.

Обоснование патогенетической направленности при инфекционных заболеваниях этих иммуноактивных лекарственных средств, совершенствование алгоритмов клинико-лабораторной оценки эффектов цитокиновых препаратов и определение показаний к назначению цитокинотерапии являются теми направлениями развития клинической иммунологии, движение по которым позволит решать многие проблемы комплексного лечения инфекционных больных. Это будет способствовать широкому внедрению эффективных технологий иммуноориентированной терапии, основанных на использовании рекомбинантных цитокинов, в клиническую практику.

Предлагаемое вниманию заинтересованных специалистов издание посвящено всем вопросам цитокинотерапии, которые перечислены выше, и автор надеется, что его выход в свет будет способствовать распространению технологий цитокинотерапии в клинической практике.

# **1. ИММУНИТЕТ И ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ. ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ИММУННАЯ СИСТЕМА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ: РОЛЬ ЦИТОКИНОВ**

**1.1. Иммунореактивность.** Сохранение постоянства макромолекулярного состава органов и тканей, а также удаление чужеродных антигенов из организма осуществляются системой, которая специализирована на этой функции, — иммунной системой. Целевая установка и одновременно способность организма реализовывать эту функцию может быть определена как его иммунореактивность. Способность отвечать иммунной реакцией присуща как специализированной на этом органно-функциональной системе, так и организму в целом, который такую систему имеет. Элементы (они же морфо-функциональные структуры) иммунной системы при реализации способности отвечать иммунной реакцией на специфические антигенные раздражители распознают чужеродные (экзо-) и измененные собственные (ауто-) антигены, используя для этого различные распознающие механизмы. Иммунная реакция возможна и на неспецифические раздражители, например на травму. В этом случае иммунореактивность оказывается одним из компонентов типового процесса воспаления. Следующим этапом реализации иммунореактивности является активация иммунной системы, конечной целью которой оказывается эффективная элиминация из организма чужеродных и измененных собственных антигенов, а также несущих их клеток. Заключительным этапом реакции иммунной защиты является запоминание контакта с конкретными антигенами — возникновение иммунной памяти, что выражается в ускоренной элиминации антигенов при их повторном поступлении в организм.

Цитокины как неспецифические пептидные медиаторы иммунной системы участвуют в процессах ее активации и межклеточных взаимодействиях клеток иммунореактивности при их мобилизации, а также в функционировании эффекторных механизмов иммунной реактивности. Цитокины принимают участие и в других биологических процессах, в которых участвует иммунная система.

**1.2. Функции иммунной системы.** При инфекциях, активно сдерживая инвазию возбудителей, регулируя выраженность ответной

реакции организма на их патогенные факторы (в том числе с помощью цитокинов) и удаляя чужеродные антигены (например, бактериальные токсины), а также уничтожая несущие их клетки (например, при их инфицировании вирусами), **иммунная система осуществляет функцию иммунной защиты** макроорганизма от потенциально опасных микроорганизмов-возбудителей и паразитов. **Иммунная система выполняет и функцию надзора — иммунного надзора за постоянством состава собственных антигенов**, а также контролирует процессы пролиферации и дифференцировки клеток, из которых построены органы и ткани организма.

Клетки иммунной системы способны продуцировать разнообразные цитокины. Эти пептидные медиаторы регулируют рост, дифференцировку и функциональную активность практически всех клеток организма, играют роль сигналов дистантных взаимодействий, как между клетками иммунной системы, так и в системе регуляторной интеграции организма, что обеспечивает высокое качество регуляторных взаимоотношений, как в самой системе регуляции, так и по отношению к исполнительным эффекторным структурам. Это позволяет рассматривать иммунную систему, наряду с нервной и эндокринной системами, как не менее важную часть системы интеграции организма в единое целое. **Регуляторная функция иммунной системы** не менее важна, чем ее основные защитные функции. Значение регуляторного потенциала иммунной системы для благополучия организма чрезвычайно велико, так как на сигналы цитокинов реагируют также морфологические элементы нервной и эндокринной систем, а также клетки практически всех органов и тканей.

Таким образом, иммунитет — это один из механизмов обеспечения общего гомеостаза организма. Основными функциями иммунной системы являются: поддержание постоянства антигенного состава органов и тканей, обеспечение защиты организма от внешней антигенной агрессии при инфекциях и регуляторная функция. Иммунная система функционирует как часть общего гомеостаза организма и дополнительно отвечает за антигенный гомеостаз.

**1.3. Антигенный гомеостаз и иммунореактивность при инфекциях.** Живой организм как функциональная система способен на основе механизмов саморегуляции обеспечивать устойчивость основных гомеостатических констант. Благодаря этому реализуются как сама воз-

возможность жизни сложноорганизованного живого организма, так и его более совершенная адаптация к изменяющимся условиям внешней среды. В обеспечении этих уникальных способностей сложноорганизованных живых организмов особенно важно качество систем регуляции основных функций жизнеобеспечения при сохранении целостности организма и его уникальности. Как и в любых сложноорганизованных системах, в живом организме высокое качество регуляции определяется совершенством связей между регулируемыми элементами, и важнейшей частью этой связи, обеспечивающей высокое качество информационных взаимодействий, является **система цитокинов**.

Необходимо также структурно-морфологическое постоянство на всех уровнях биологической организации, причем постоянство не пассивное, а нацеленное на результат, то есть на биологически оправданную деятельность организма как целого и на определенную функцию в рамках целого для всех структурно-морфологических уровней организации живого. Следовательно, под иммунитетом можно понимать процесс активного сохранения постоянства состава и строения тех биомолекул, из которых построены клетки, ткани и органы живого организма. Это постоянство и представляет собой **антигенный гомеостаз**.

Наиболее значимой и часто встречающейся внешней причиной нарушения антигенного гомеостаза являются различные инфекции. При инфекциях через естественные барьеры кожи и слизистых оболочек во внутренние среды организма проникают микроорганизмы — возбудители инфекционных болезней: вирусы, бактерии, низшие грибы, одноклеточные и многоклеточные паразиты, а также продукты их жизнедеятельности — факторы вирулентности, которые выявляют и токсичные свойства. Внешней причиной нарушения антигенного гомеостаза является также травма — состояние, при котором нарушается целостность анатомических барьеров и затем инициируется воспалительная реакция. К нарушениям антигенного гомеостаза могут приводить и внутренние причины, например, патологический рост клеток определенных типов при их избыточной пролиферации (наблюдается при опухолевых заболеваниях) или же их чрезмерно интенсивная гибель (имеет место при дегенеративных заболеваниях). Оба этих процесса неизбежно запускают реакцию воспаления, а, следовательно, сопровождаются нарушениями цитокиновой регуляции.

## 2. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ: ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ

### 2.1. Цитокины — пептидные медиаторы иммунной природы.

По своей биологической природе цитокины — полипептиды или низкомолекулярные белки, продуцируемые клетками иммунной системы. Эти гуморальные факторы имеют молекулярную массу от 6 до 80 кД и функционально предназначены для обмена информационными сигналами между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей. Цитокины функционируют не как отдельные молекулы, а как система взаимосвязанных медиаторов, которые вместе с продуцирующими их клетками, самими медиаторами и отвечающими на медиаторы клетками образуют *систему цитокинов* (иллюстрация 1).



Иллюстрация 1.

Очевидно, что к системе цитокинов должны быть отнесены и биоактивные молекулы различного типа, функционирующие как антагонисты цитокинов, — циркулирующие в системном кровотоке растворимые формы рецепторов (например, sTNF-R), антитела со специфич-

ностью к цитокинам, а также растворимые рецепторные антагонисты цитокинов (например, IL-1Ra). Существенное влияние на функционирование системы цитокинов оказывают также биологически активные вещества (например, лекарства), индуцирующие образование цитокинов (например, индукторы интерфероногенеза); молекулы, конкурирующие с цитокинами за связь со специфическими рецепторами (например, s (p75) TNF-R — Fcγ1 человека — *Enbrel (Etanercept)*, химерные anti-TNF моноклональные антитела — *Infliximab IgG1*, полностью человеческие anti-TNF моноклональные антитела — *Adalimumab (D2E7) IgG1*), и другие биоактивные вещества (иллюстрация 2).

### ИНГИБИТОРЫ ЦИТОКИНОВ

Специфические	Неспецифические
Антицитокиновые антитела	Мутантные или пептидные аналоги цитокинов
Антитела к рецепторам цитокинов	Продукты жизнедеятельности некоторых грибов ( <i>циклоспорин А, ФК 506</i> )
Антагонисты рецепторов цитокинов ( <i>например, IL-1Ra</i> )	Гормоны ( <i>глюкокортикоиды, α-меланоцитстимулирующий гормон</i> )
Природные фрагменты рецепторов	«Противовоспалительные» цитокины: TGFβ, IL-10, IFNγ ( <i>по отношению к «провоспалительным» цитокинам</i> )
Рекомбинантные фрагменты рецепторов	Простагландины

Иллюстрация 2.

**2.2. Принципы классифицирования, основные представители цитокинов, их функциональная специализация.** Основными клетками — продуцентами цитокинов являются Т-хелперы и макрофаги. Цитокины, синтезируемые клетками моноцитарного ряда, называют монокинами, а цитокины, синтезируемые преимущественно лимфоцитами, — лимфокинами. Имеются и другие группы этих медиаторов — факторы некроза опухолей, ростовые факторы, интерфероны, хемокины. В настоящее время описано более 100 цитокинов, которые различаются как по своей структуре, так и по биологической активно-

сти. Было предложено множество классификаций цитокинов, в основу которых закладывались разные принципы классифицирования. Идеальной классификации цитокинов, которая удовлетворяла бы всем требованиям, в настоящее время не существует. Ниже представлена классификация, основанная на сходстве структуры цитокинов, входящих в выделенные классификационные группы (иллюстрация 3), а далее описаны наиболее клинически значимые представители этих цитокинов и их функциональная специализация, но уже без учета определяемой гомологией в содержании аминокислот принадлежности к семействам цитокинов.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОКИНОВ

<b>Семейства цитокинов</b>	<b>Представители семейств</b>
<b>IL-1</b>	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18, IL-33
<b>IL-2/IL-4</b>	IL-2, IL-4, IL-5, GM-CSF
<b>IL-6</b>	OSM, IL-6, CNTF, LIF, IL-11, IL-31
<b>IL-10</b>	IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, IL-29
<b>IL-12</b>	IL-12, IL-23, IL-27
<b>IL-17</b>	IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F
<b>TGF<math>\beta</math></b>	TGF- $\beta$ , активин, ингибин, MIS
<b>TNF</b>	TNF, LT- $\alpha$ , LT- $\beta$ , FasL, TRAIL, BAFF, APRIL, RANK, LIGHT, TWIAK, OX40L, CD28L, CD30L, CD40L
<b>Хемокины</b>	CXC-хемокины, C-хемокины, CC-хемокины
<b>Интерфероны</b>	IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\lambda$

Иллюстрация 3.

**Интерлейкины.** Интерлейкины (IL) первоначально были определены как факторы взаимодействия между лейкоцитами. Однако в последующем выяснилось, что и многие другие типы клеток продуцируют интерлейкины и способны отвечать на эти регуляторные молекулы. К настоящему времени описано более 30 интерлейкинов. Среди интерлейкинов имеется группа медиаторов со свойствами факторов роста различных клеток (IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15), стимуляторов процессов их дифференцировки (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15), хематрактантов (IL-8, IL-16) и индукторов цитокинов (IL-17 и IL-18). Некоторые интерлейкины (IL-1 $\alpha$

и IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-11), а также хемокины стимулируют реакции местного и системного воспаления, а также моделируют свойства среды, окружающей клетки, и принимают участие в обеспечении трофических функций внеклеточного матрикса, тогда как другие интерлейкины (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13) подавляют реакции воспаления. Поэтому цитокины первой группы называют «провоспалительными», а второй — «противовоспалительными». Этот принцип разделения цитокинов по функциональной активности не совсем оправдан. Для цитокинов, определяемых как противовоспалительные, более уместен термин «*иммуносупрессорные цитокины*». Подразделение цитокинов с провоспалительной активностью по функциональной специализации должно быть значительно шире, чем принято, и учитывать характер участия этих цитокинов в процессах воспаления, а также в обеспечении трофических свойств тканей — того реального пространства, где происходят любые межклеточные взаимодействия. Такой подход более точно отражает особенности биологической активности этих полипотентных пептидных медиаторов. Разделение цитокинов только на «провоспалительные» и «противовоспалительные» медиаторы порой приводит к принципиально неверным по отношению к патогенетическому значению конкретных медиаторов выводам. Это также создает путаницу у большинства клиницистов при определении патогенетической целесообразности цитокинотерапии, в особенности для тех цитокинов, которые обладают иммуноактивационной направленностью большинства эффектов, и поэтому использование этих упрощенных смысловых категорий вряд ли целесообразно.

Определенный смысл имеет рассмотрение функциональной специализации цитокинов, которые по особенностям строения их молекул отнесены к разным семействам, — семейство IL-1, семейство IL-2/IL-4, семейство IL-6, семейство IL-10, семейство IL-12, семейство IL-17, семейство TGF $\beta$ , семейство TNF, хемокины, интерфероны (Симбирцев, А. С., 2002, 2004; Кетлинский С. А., Симбирцев, А. С., 2008).

**Система интерферонов.** Интерфероны (IFN) (иллюстрация 4) впервые были идентифицированы как противовирусные агенты. Однако им присущи многие другие виды биологической активности, которые, прежде всего, касаются их противоопухолевого и иммуностимулирующего действия (иллюстрация 5). В настоящее время счи-

тается, что система интерферонов представлена семейством белков и гликопротеинов, синтезируемых клетками иммунореактивности в процессе осуществления защитной реакции на чужеродные антигены, прежде всего вирусной природы, или же при стимуляции иммунной системы митогенами. Дополнительно интерфероны обладают антипролиферативным действием, а также способны блокировать репликацию вируса в зараженных клетках и препятствовать инфицированию вирусом здоровых клеток. Антифибротический эффект IFN $\alpha$  связан со способностью интерферонов I типа подавлять активность TGF $\beta$  — основного цитокина, индуцирующего процесс фиброгенеза в тканях.

Семейство белков со свойствами интерферонов представлено более чем 20 молекулами, различающимися между собой структурой и молекулярной массой (от 16 до 45 кД). Описаны три вида интерферонов, которые классифицируют по продуцирующим эти медиаторы клеткам. Три вида интерферонов составляют два типа: I тип (IFN  $\alpha/\beta$ ) и II тип (IFN $\gamma$ ). Недавно открытые интерлейкины — IL-28A, IL-28B и IL-29, обладающие противовирусной активностью, были отнесены к III типу интерферонов — IFN $\lambda$ . Эти цитокины выявляют сходные с IFN $\alpha$  варианты биологической активности — противовирусную и антипролиферативную, но на чувствительных клетках взаимодействуют с рецепторами другой (в сравнении с интерферонами I типа) молекулярной структуры. Их роль в реализации противовирусного иммунитета несомненна.

IFN $\alpha$  продуцируется макрофагами и лейкоцитами в ответ на воздействие вирусов, а также клеток, инфицированных вирусом, злокачественных клеток и митогенов. IFN $\beta$  синтезируется фибробластами и эпителиальными клетками под воздействием вирусных антигенов и самого вируса. IFN $\gamma$  продуцируется активированными T-лимфоцитами в результате воздействия индукторов, функции которых выполняют T-клеточные митогены и специфические антигены. Так как IFN $\gamma$  продуцируется после воздействия индукторов интерферонообразования только иммунокомпетентными клетками, то этот интерферон обладает наиболее выраженными иммуностимулирующими свойствами и наибольшей способностью активировать систему неспецифической иммунореактивности при инфекциях (см. иллюстрацию 5).

## СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ

Интерфероны	Клетки-продуценты	Клетки-мишени	Основные функции
IFN $\alpha$	Лейкоциты, макрофаги, В-лимфоциты, НК-клетки	НК-клетки, В-лимфоциты	Прямые противовирусные эффекты, активация В-лимфоцитов и НК-клеток
IFN $\beta$	Фибробласты, эпителиоидные клетки	НК-клетки	Прямые противовирусные эффекты, активация НК-клеток
IFN $\gamma$	Т-лимфоциты, НК-клетки	Макрофаги, В-лимфоциты	Антипролиферативная активность, усиление клеточной дифференцировки и экспрессии продуктов МНС 2 класса, активация эффекторных функций моноцитов, макрофагов, фибробластов, Т-и В-лимфоцитов

Иллюстрация 4.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРОНОВ И КЛЕТКИ-МИШЕНИ

Эффект IFN	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	IFN $\gamma$
Активация макрофагов			+
Пролиферация Th1	-	-	+
Пролиферация Th2	-	-	-
Созревание CD4+ лимфоцитов			+
Пролиферация CD4+ лимфоцитов	-	-	+
Созревание CD8+ лимфоцитов			+
Цитотоксичность CD8+ лимфоцитов	+	+	+
Активация В-лимфоцитов	+		+-
Пролиферация В-лимфоцитов			+-
Продукция IgE			-
Цитолитическая активность НК-клеток	+	+	+
Экспрессия МНС I класса	+	+	+
Экспрессия МНС II класса			+
Цитостатический эффект	+	+	+

Иллюстрация 5.

**Факторы некроза опухолей.** Фактор некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ) и лимфотоксин (LT или TNF $\beta$ ) являются центральными медиаторами иммунитета и воспаления. Эти цитокины можно было бы определить и как интерлейкины, однако факторы некроза опухолей вызывают гибель культивируемых опухолевых клеток. Следовательно, цитокины этого семейства могут быть эффекторными молекулами, реализующими прямую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам. Факторы некроза опухолей регулируют многие иммунные процессы, влияя на апоптоз иммунцитов, нормальных и злокачественно перерожденных клеток. Факторы некроза опухолей имеют ярко выраженные системные эффекты, которые напрямую зависят от их концентрации в кровотоке. Так, TNF $\alpha$  обуславливает выраженную потерю массы тела у септических и онкологических больных, поэтому его называют кахектином, а в высоких концентрациях является причиной развития септического шока и инициирует коллапс и ДВС-синдром.

**Тимозины** ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) продуцируются эпителиальными клетками тимуса. Эти пептидные молекулы активируют процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе и за его пределами, поэтому их нередко называют гормонами тимуса. Тимические гормоны достаточно активны как факторы эндокринной регуляции, и поэтому их чаще не рассматривают как цитокины, а относят к гормонам.

**Колонiestимулирующие или ростовые факторы клеток (CSF)** играют основную роль в контроле гемопоэза, но могут проявлять и другие виды активности, особенно при воспалении. Колонiestимулирующие факторы регулируют деление, дифференцировку костномозговых стволовых предшественников клеток крови, а также могут стимулировать дифференцировку и функциональную активность некоторых клеток вне костного мозга. Ростовые факторы действуют синергично с другими цитокинами. Некоторые колонiestимулирующие факторы активно взаимодействуют с факторами некроза опухолей и интерлейкинами.

**Цитокины со свойствами нейропозитинов.** Эти пептидные медиаторы поддерживают выживание нейронов. В эту группу цитокинов обычно включают IL-6, IL-11, кардиотрофин-1 (CT-1), цилиарный нейротрофин (CNTF) и онкостатин М (OSM).

**Факторы, трансформирующие рост клеток.** TGF $\beta$  — универсальный и многофункциональный фактор роста и другие подобные факторы могут оказывать противовоспалительное действие, а также угнетать

антителообразование и дифференцировку цитотоксических клеток. Эти цитокины регулируют иммунные процессы, проявляя иммуносупрессорную активность и влияя на апоптоз. Они регулируют также процессы митогенной активности и дифференцировки клеток. В группу цитокинов со свойствами **ростовых факторов** обычно включают фибробластный, эпидермальный, тромбоцитарный, инсулиноподобный ростовые факторы, фактор роста нервных клеток, фактор роста гепатоцитов. Эти цитокины способствуют также регенерации поврежденных тканей

**Хемокины.** Примерами цитокинов этой группы являются RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha/\beta$  и другие, которые отвечают за направленное движение лейкоцитов в очаг воспаления и проявляют функции хемоаттрактантов для клеток различных популяций. Хемокины — индуцибельные молекулы, так как их гены не экспрессируются в нестимулированных клетках.

**2.3. Функциональная классификация цитокинов.** Классифицирование цитокинов по их функциональному предназначению, вероятно, наиболее оправдано с целями использования в клинической практике (иллюстрация 6).

**2.4. Цитокиновая сеть как система клеток и медиаторов межклеточных взаимодействий.** Как уже отмечалось (см. иллюстрацию 1), цитокины как пептидные медиаторы межклеточных взаимодействий организованы по принципу сети взаимосвязанных элементов и в организме функционируют как особая регуляторная система, определение которой приводится на иллюстрации 7.

Как медиаторные сигнальные молекулы цитокины действуют: *интракринно* (внутри клетки-продуцента); *аутокринно* (то есть в отношении клеток, которые их продуцируют), *паракринно* (на близко расположенные клетки и ткани) и *эндокринно* (на клетки, отдаленные от места выделения цитокинов).

Цитокиновая сеть образует во внеклеточном матриксе пространственно-временную информационную структуру, которая на локальном уровне принимает участие в тонкой настройке всех функциональных проявлений при взаимодействиях любых типов клеток в среде внеклеточного матрикса. При этом фибробласты, в качестве основных клеток, синтезирующих молекулярные компоненты внеклеточного матрикса и тем самым выполняющие трофическую функцию, вероятно, замыкают контролируемый цитокинами контур регулирования межклеточных взаимодействий.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОКИНОВ

(Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г., 2000; с изменениями).

### 1. Медиаторы доиммунного воспаления:

TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IL-1, IL-6, IL-12; хемокины.

*Клетки-продуценты:* тканевые макрофаги  
(резидентные клетки покровных тканей).

### 2. Регуляторы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов:

IL-2, IL-4, IL-13, TGF $\beta$ ;

*Клетки-продуценты:* лимфоциты из лимфоидной ткани,  
ассоциированной со слизистой, TCR $\alpha\beta$  лимфоциты, основные  
субпопуляции зрелых Т-лимфоцитов.

### 3. Регуляторы иммунного воспаления:

IFN $\gamma$  (активатор моноцитов/макрофагов и NK-клеток);

TNF $\beta$  (активатор нейтрофилов);

IL-5 (индуктор и активатор эозинофилов);

IL-9 (активатор тучных клеток);

IL-10 (ингибитор активности моноцитов/макрофагов);

IL-12 (активатор специфических Т-лимфоцитов-киллеров  
/CTL клеток/и К-клеток).

### 4. Факторы роста

#### клеток-предшественников гемопоэза:

IL-3 (фактор роста ранних предшественников лейкоцитов,  
мульти-CSF);

IL-7 (фактор роста пре-B и пре-T-лимфоцитов);

IL -11 (фактор роста мегакариоцитов);

GM-CSF, M-CSF (факторы роста гранулоцитов  
и /или моноцитов);

SCF (фактор роста тучных клеток).

Иллюстрация 6.



**Система цитокинов** – универсальная, полиморфная, регуляторная сеть медиаторов, которые предназначены для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, эффекторных функций клеток и клеточных популяций, а также процессов их апоптоза в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма.

Иллюстрация 7.

Образование и высвобождение таких высокоактивных молекул как цитокины происходит очень быстро и жестко контролируется на уровне экспрессии генов, ответственных за их синтез. В свою очередь цитокины воздействуют на клетки, связываясь со специфическими рецепторами их цитоплазматических мембран и вызывая последующую каскадную реакцию, которая приводит к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов. Итогом этого оказывается активация процессов пролиферации и дифференцировки тех клеток, которые чувствительны к информационным сигналам конкретных цитокинов. Происходит и усиление секреции этими клетками индуцибельных цитокинов, других биоактивных субстанций (например, бактерицидных агентов гранулоцитарными и мононуклеарными фагоцитами), а также усиление эффекторного потенциала клеток иммунореактивности (например, их цитотоксичности или способности к антителообразованию).

Цитокины вырабатываются клетками разных морфологических типов, которые могут иметь различную функциональную специализацию. Факт циркуляции большинства клеточных мишеней, воспринимающих активационные и регуляторные воздействия цитокинов озна-

чает, что через локальные зоны, где продуцируются цитокины, могут мигрировать и при этом активироваться, а затем системно распределяться весьма обширные количества клеток. Цитокины лишены специфичности к конкретному антигену, вызвавшему активацию адаптивной составляющей иммунитета, но в ответ на антигенную стимуляцию продукция цитокинов интенсифицируется. Для цитокиновой сети как регуляторной системы характерна универсальность позитивных биологических эффектов при управляемой продукции клетками цитокинов и возможность инициации тяжелой системной патологии при избыточной активации цитокиновой сети — генерализованной воспалительной реакции, септического (эндотоксинового) шока, а также цитокинового (опосредованного поликлональной и избыточной продукцией IL-2 лимфоцитами при их возбуждении лектинами) шока.

Эндогенным цитокинам как биологически активным соединениям присущ ряд свойств (иллюстрация 8), предопределяющих уникальность этих регуляторных молекул и в целом системы цитокинов.



## **Цитокины как биорегуляторные молекулы:**

- ✓ каждый цитокин кодируется только одной копией гена;
- ✓ вырабатываются преимущественно клетками иммунной системы;
- ✓ имеют мишени на клетках разных систем организма;
- ✓ способны самостоятельно индуцировать свою продукцию;
- ✓ обладают синергизмом биологической активности;
- ✓ плеiotропны, а их биологические эффекты характеризуются каскадностью, разнообразием и нередко избыточны, ибо один и тот же эффект может вызываться несколькими цитокинами;
- ✓ вместе с клетками-продуцентами и клетками-мишенями формируют цитокиновую сеть.

Иллюстрация 8.

**2.5. Особенности функционирования системы цитокинов.** Система цитокинов имеет целый ряд особенностей организации и функционирования. Особенности организации и деятельности системы цитокинов как варианта гомеостатической регуляции можно считать:

- специфичность действия,
- универсальность функционирования,
- плейотропность вызываемых цитокинами эффектов,
- наличие принципа структурно-временной организации цитокиновой сети,
- наличие феномена аллельного полиморфизма генов цитокинов и их промоторов,
- возможность альтернативного сплайсинга генов цитокинов.

**Специфичность действия цитокинов.** Для каждого цитокина есть свой рецептор. Для некоторых цитокинов охарактеризованы высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы. Следовательно, цитокины будут действовать только на те клетки, которые экспрессируют специфичные к ним рецепторы.

**Универсальность цитокиновой сети.** Большинство типов клеток способны продуцировать цитокины, а все клетки организма имеют рецепторы со специфичностью к цитокинам. При функционировании цитокиновой сети в здоровом организме ее универсальность связана со способностью этих медиаторов регулировать пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность любого типа клеток. С другой стороны, практически все типы клеток при определенных условиях превращаются в клетки-продуценты цитокинов. Следовательно, благодаря такой универсальности все клетки могут участвовать во взаиморегуляции. Фактически система цитокинов обеспечивает организм «понятным всем» языком информационных взаимодействий, то есть является системой связи антигенного гомеостаза, а более широко общего гомеостаза организма. Предметом «клеточного диалога» являются такие темы, как необходимость начала и темп пролиферации, скорость клеточной дифференцировки, потребность в клеточном самоуничтожении — апоптозе, необходимость усиления функциональной активности клеток. Помимо самих цитокинов определяющим обстоятельством оказывается интенсивность экспрессии клетками «воспринимающих сигнал устройств» — рецепторов цитокинов.

**Плейотропность системы цитокинов.** Эффекты цитокинов как медиаторов по многим составляющим их биологической активности не уникальны, а взаимоперекрываются, и принципиально возможна, а в действительности широко реализуется замена конкретного активационного или супрессорного цитокина на другой цитокин. На мышах, «нокаутированных» по генам цитокинов, показано, что, если и есть у таких животных выпадение или снижение какого-то одного эффекта, то этот феномен, как правило, не затрагивает всех вариантов биологической активности целевого цитокина. Следовательно, за счет плейотропности цитокиновой сети как регуляторной системы высокой надежности, отсутствие гена цитокина и соответствующего конкретного пептидного медиатора не всегда будет сопровождаться наличием ярко выраженной патологии, что наблюдается при других первичных иммунодефицитах, и это не приведет к фатальным для носителя генного дефекта последствиям.

**Структурно-временная организация цитокиновой сети.** Цитокиновая сеть как функциональная система работает во времени и пространстве, реализуя благодаря сетевой организации последовательное взаимодействие цитокиновых медиаторов с клетками-мишенями, экспрессирующими соответствующие рецепторные образования. Это создает возможность регуляции иммунных и различных других вариантов процессов, как в самой иммунной системе, так и в других органно-функциональных системах организма. Существуют и циркадные ритмы экспрессии генов цитокинов и их рецепторов, что может усиливать/подавлять эффективность работы отдельных цитокинов и всей системы цитокинов в целом.

**Аллельный полиморфизм генов цитокинов и их промоторов.** Каждый ген цитокина и его рецептора имеет до 20 аллельных вариантов. Эти аллельные варианты отличаются между собой в основном уровнем продукции конечного медиатора. Формирование иммунного ответа зависит от десятков различных медиаторов, которые образуют цитокиновую сеть и суммарная продукция которых приводит к формированию иммунореактивности того или иного типа.

В человеческой популяции представлены разные индивидуумы, и у конкретных лиц генетически запрограммирована либо высокая, либо низкая продукция тех или иных цитокинов. Различные сочетания аллельных вариантов могут сформировать как сбалансирован-

ную продукцию, например цитокинов, свойственных Th1 и Th2 типам лимфоцитов, так и не сбалансированную. При несбалансированной продукции возможен вариант сочетания аллельных вариантов генов с повышением продукции цитокинов Th2 типа, которые преимущественно определяют и инициируют реакции гуморального типа иммунного реагирования, что будет увеличивать вероятность развития той патологии, в которой этот тип клеток играет существенное значение (например, аллергических заболеваний с повышенной продукцией IgE антител-реагинов). У индивидуумов, несущих сочетание аллельных вариантов генов цитокинов Th1 типа с пониженной продукцией соответствующих медиаторов, будет формироваться слабый T-клеточный иммунный ответ, и у этих лиц возрастает вероятность развития онкопатологии. Следовательно, сочетание аллельных вариантов различных групп генов цитокинов может предопределять вероятность развития тех или иных заболеваний.

***Альтернативный сплайсинг генов цитокинов и их рецепторов.***

Альтернативный сплайсинг позволяет получать разные продукты от одного единственного гена без изменения его генной организации, а только посредством продукции мРНК, кодирующих структурно родственные белки, одинаковые аминокислотные последовательности которых определяются общими экзонами, а индивидуальные аминокислотные последовательности экзонами, участвующими в альтернативном сплайсинге. Белки, образующиеся в результате функционирования этого механизма, могут выполнять как сходные, так и отличные функции. Сплайсинг транскриптов некоторых генов может происходить по-разному в зависимости от типа ткани, стадии развития организма и пола.

Таким образом, цитокиновая сеть как регуляторная система имеет многоуровневую организацию и при отсутствии возмущений обычно проявляет минимум активности, однако сохраняет постоянную готовность основных клеточных составляющих к активации. Компоненты цитокиновой сети функционируют, используя аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы регуляции, и способны к реализации плейотропных регуляторных воздействий по отношению к различным клеточным, тканевым и органно-функциональным системам организма. В структуре цитокиновой сети функции цитокинов дублируются, а эффекты отдельных составляющих сети перекрываются.

ся, что обеспечивает большую надежность функционирования сети как единого целого. Для цитокиновой сети характерны каскадность при активации продукции отдельных цитокинов и каскадность вызываемых эффектов активации сети. Работа цитокиновой сети как регуляторной системы быстротечна, а компоненты сети функционируют преимущественно короткодистантно при обеспечении локальных регуляторных эффектов, что не исключает суммирования отдельных составляющих на системном уровне при чрезмерной активации цитокиновой сети.

**2.6. Система цитокинов в регуляции процессов иммунореактивности и гемопоэза.** Цитокины играют определяющую роль в различные периоды иммуногенеза (иллюстрация 9) и во многом определяют характер конституционного и приобретенного иммунитета. В частности, цитокины играют центральная роль в положительной и отрицательной регуляции адаптивного иммунного ответа при мобилизации иммунной системы во время инфекций.

### ФУНКЦИИ ИММУНОРЕАКТИВНЫХ КЛЕТОК, РЕГУЛИРУЕМЫЕ ЦИТОКИНАМИ

Регулируемая функция	
Резистентность к вирусным инфекциям	Процесс программируемой гибели клетки - апоптоз
Гемопоэз	Экспрессия цитокиновых рецепторов
Пролиферация и созревание клеток	Хемотаксис и хемокинез
Генерирование специфических и неспецифических цитотоксических клеток	Продукция других цитокинов
Ангиогенез	Фагоцитоз
Развитие и регенерация тканей	Продукция антител
Резорбция костной ткани	Ингибирование секреции протеаз
Адгезия к базальным мембранам	
Адгезия к другим типам клеток	

Иллюстрация 9.

Тип последующего ответа зависит в основном от того, какие клетки активируются, а также от профиля продуцируемых клетками цитоки-

нов. Регуляцию иммунного ответа осуществляют хелперные Т-клетки (Th) (иллюстрация 10). Отвечая на антиген, Т-хелперы разного типа выделяют различные наборы цитокинов и тем самым инициируют включение клеточных элементов, выявляющих разные эффекторные функции. Так, Th1-клетки активируют макрофаги, а Th2-клетки способствуют секреции антител плазматическими клетками. Если при инфекционном заболевании в силу тех или иных причин инициировано развитие реактивности иммунной системы по неадекватной стратегии ответа, то элиминации возбудителя не происходит. В этом случае могут сформироваться хронические иммунопатологические процессы, в генезе которых весьма значимо участие цитокинов, продукция которых характерна для превалирующего типа Т-лимфоцитов хелперов.

### БАЛАНС ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ

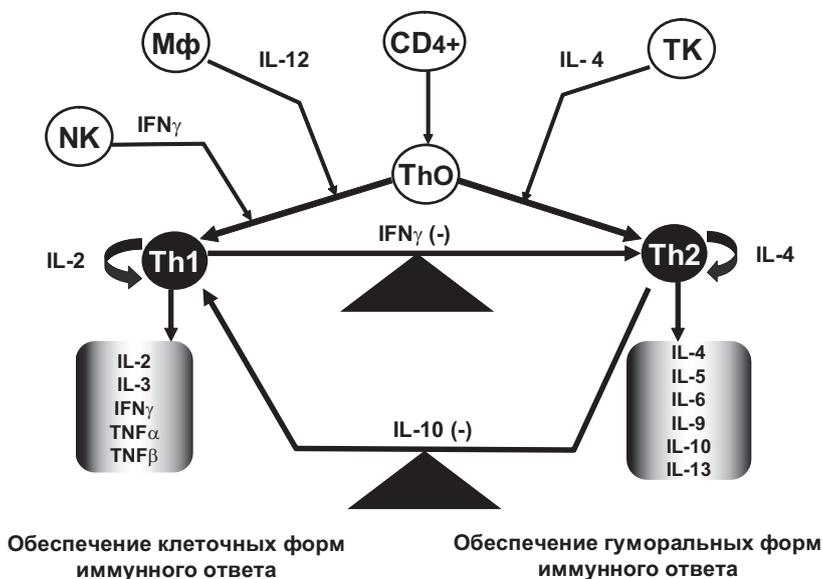


Иллюстрация 10.

Цитокины принимают деятельное участие в регуляции процессов кроветворения (иллюстрация 11). Ряд цитокинов проявляет свойства избирательных колониестимулирующих факторов: GM-CSF, M-CSF

— факторы роста гранулоцитов и /или моноцитов, SCF — фактор роста тучных клеток, IL-2 и IL-4 — ростовые факторы Т- и В-лимфоцитов, IL-11 — фактор роста мегакариоцитов. Известны также мультиколониестимулирующие факторы: IL-3 — фактор роста ранних предшественников лейкоцитов, мульти-CSF и IL-1 $\beta$ . IL-3 действует синергично с линиеспецифичными ростовыми факторами. В присутствии эритропоэтина IL-3 стимулирует образование эритроидных клеточных колоний и дифференцировку клеток эритроидного роста кроветворения. Совместно с IL-5 или тромбопоэтином IL-3 может усиливать процесс развития эозинофилов и мегакариоцитов. IL-3 участвует в стимулировании клеток кроветворения на самых ранних этапах их дифференцировки, начиная со стволовой клетки.

### УЧАСТИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОПОЭЗА

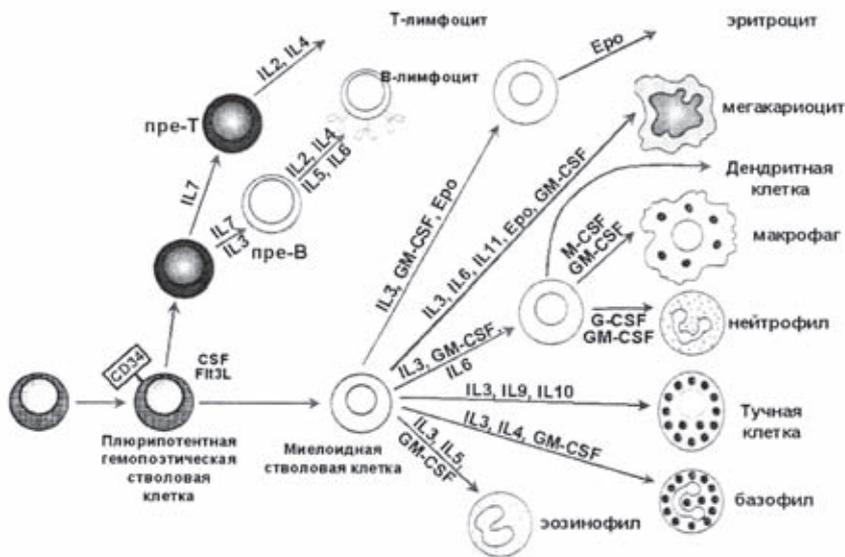


Иллюстрация 11.

Пролиферацию стволовых клеток обеспечивают IL-1, IL-3, IL-6, IL-11 и SCF. Некоторые же цитокины как ростовые факторы избирательно специфичны по отношению к клеткам, которые находятся

на определенной стадии развития. Подобными свойствами обладает IL-7, который является фактором роста пре-В и пре-Т-лимфоцитов и особенно тимоцитов. В этом процессе участвуют также IL-2 и IL-3.

Пролиферацию антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, образующих пролиферирующие лимфоидные клоны, стимулируют IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15 и TNF $\alpha$ . Пролиферацию Т-лимфоцитов преимущественно обеспечивают IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12 и IL-15, а пролиферация В-лимфоцитов стимулируется IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 и IL-13.

Таким образом, система цитокинов представляет собой универсальную, регуляторную систему медиаторов, построенную по принципу сети. Эта полиморфная биорегуляторная система контролирует процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза, а также проявления функциональной активности клеточных элементов кровяной, иммунной и других систем организма, ответственных за обеспечение его гомеостаза. Цитокины определяют стратегию мобилизации иммунной системы при инфекциях, участвуют в обеспечении и координации воспалительной реакции, влияют на процессы ангиогенеза, а также регенерации и репарации тканей. Цитокины выполняют и функцию информационной системы межклеточных взаимодействий, а также системы организующей пространство этих взаимодействий и их метаболическое обеспечение.

### 3. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И ИНФЕКЦИЯХ

**3.1. Принцип активации системы цитокинов при воспалении и инфекциях.** При инициации ответа организма на инфекционный возбудитель распознавание микробных структур происходит в самом начале реакции иммунной системы на инфекцию еще до развития специфического иммунного ответа. Это происходит за счет того, что определенные участки инфекционных возбудителей — паттерны патогенности (иллюстрация 12) взаимодействуют с соответствующими рецепторными образованиями (Toll-like рецепторы) на клетках естественной резистентности, и это активирует экспрессию генов цитокинов, после чего немедленно начинается процесс выработки клетками этих медиаторов.

#### ЛИГАНДЫ ДЛЯ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ И ИХ НОСИТЕЛИ

Рецепторы	Лиганды	Источник лиганда
TLR1 – TLR2	Растворимые факторы, высвобождаемые живыми бактериями	<i>Neisseria meningitidis</i>
TLR2 – TLRX	Липопроотеины Липотейхоевая кислота Липоарабиноманнан Фосфатидилинозитол диманнозид Гликозилфосфатидилинозитол (домены) Эндотоксин (LPS)	Некоторые виды бактерий <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leptospira interrogans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
TLR2 – TLR6	Пептидогликан Растворимый фенол модулин Зимозан Макрофаг-активирующий липопептид (MALP-2)	Грамположительные бактерии <i>Staphylococcus aureus</i> Дрожжи <i>Mycoplasma fermentans</i>
TLR3	Двухцепочечная РНК	Вирус
TLR4	Эндотоксин (LPS)	Грамотрицательные бактерии
	Таксол	Растения
TLR5	Флагеллин	Флагеллиновые бактерии
TLR7	Имидазохинолин противовирусные соединения (имихимод и R-848)	Химические соединения
TLR9	Неметилированная CpG (CpG) ДНК	Бактерии

Иллюстрация 12.

Система распознавания клетками врожденного иммунитета паттернов патогенности микроорганизмов и рецепторы цитокинов ранней фазы воспалительной реакции в частности, рецепторы к ИЛ-1, функционально сопряжены за счет единых путей внутриклеточного сигналинга, которые обеспечивают эти пути активации. Поэтому при инфекционном процессе обязательно запускается типовая реакция воспаления, сопровождаемая каскадной активацией цитокиновой сети.

**3.2. Системные эффекты цитокинов как эндокринно действующих медиаторов при воспалении и инфекциях.** Ряд входящих в цитокиновую сеть цитокинов помимо выполнения функции медиаторов межклеточных взаимодействий клеток иммунореактивности проявляет ярко выраженные системные эффекты (иллюстрация 13).

### **СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОКИНОВ ( TNF $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ) ПРИ ВОСПАЛЕНИИ**

- Системная вазодилатация и последующая гипотония (коллапс);
- Повышение проницаемости сосудов и экстравазация плазмы (интерстициальные отеки);
- ДВС-синдром, коагулопатия потребления, кровоточивость;
- Нарушение перфузии почек, печени, сердца и легких;
- Гипертермия (активация гипоталамуса);
- Гипогликемия и дисметаболизм клеток головного мозга;
- Активация эндотелиоцитов и дисфункция эндотелия;
- Существенная потеря массы тела (кахексия).

Иллюстрация 13.

Большинство системных эффектов цитокинов связано с эндокринным механизмом цитокиновой регуляции. Под эндокринным механизмом цитокиновой регуляции обычно подразумевают их дистантные регуляторные воздействия на элементы иммунной системы, обеспечение пирогенного эффекта, индуцирование процесса выработки гепатоцитами белков острой фазы, а также участие цитокинов в развитии симптомокомплекса эндогенной (ауто) интоксикации и мультиорганных нарушений, включая полиорганную несостоятельность при токсико-септических состояниях, которые сопутствуют тяжелым инфекциям.

Очевидно, что при инфекциях в процессах мобилизации иммунной и других органно-функциональных систем общего гомеостаза организма системные эффекты цитокиновых медиаторов (иллюстрации 9, 10, 13) наиболее важны и патогенетически значимы: 1) в момент запуска и поддержания острофазового ответа организма (острофазовый ответ является сбалансированной активацией систем воспаления и конституционного иммунитета); 2) при интенсификации функционирования костного мозга как органа кроветворения и процессов репарации тканевых и органных повреждений; 3) при обеспечении направления и темпов пролиферации лимфоидных клонов; 4) как механизм усиления эффекторных функций клеток иммунореактивности; 5) при процессах общей активации иммунной системы и выборе адекватной возбудителю стратегии мобилизации систем противоинфекционной реактивности организма.

При патологии ярко выраженными системными эффектами обладают не все цитокины, а лишь те, которые участвуют в реализации системных патологических процессов. Цитокины, способные оказывать подобные эффекты, вовлекают в данные процессы и другие органно-функциональные системы организма, а не только иммунную систему, которая эти цитокины вырабатывает. Столь сложноорганизованная и многокомпонентная система, какой является цитокиновая сеть, при экстраординарных обстоятельствах не может функционировать без издержек. Неадекватность функционирования данной системы в подобных ситуациях — правило, а не исключение. Самой показательной иллюстрацией неадекватности работы системы цитокинов при инфекциях является совокупность патологических проявлений, которые характерны для генерализованной (и обычно вызываемой микроорганизмами-комменсалами) внутрисосудистой инфекции — сепсисе.

По современным представлениям основой патогенеза сепсиса является системный воспалительный ответ, патогенетические эквиваленты которого во многом обеспечиваются вырабатываемыми в чрезмерных количествах цитокинами с ярко выраженными системными эффектами — TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 (см. иллюстрацию 13). При этом на разных стадиях развития патологического процесса иммунные факторы и механизмы, включая цитокины, выступают как в качестве основных составляющих защитных реакций организма, так и в каче-

стве генератора и исполнителя реакций повреждения. Негативные последствия избыточной функциональной активности цитокинов с ярко выраженными системными эффектами являются следствием их чрезмерной концентрации в кровотоке.

При системном воспалительном ответе изменяется протекание многих физиологических процессов, резко меняется характер жизнедеятельности клеток, в частности их потребность в энергообеспечении и метаболизм основных веществ. Из всех пептидных медиаторов наиболее значимыми метаболическими эффектами обладают интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ ), которые в повышенных количествах вырабатываются иммунокомпетентными клетками при разворачивании системного воспалительного ответа.

В сравнении с прочими цитокинами, участвующими в формировании любых вариантов ответа острой фазы воспаления, другой интенсивно продуцируемый в начале системной воспалительной реакции цитокин — IL-1 $\beta$  — имеет наиболее разнообразный спектр биологической активности. Именно этот пептидный медиатор запускает каскад всех последующих событий. В частности, известно, что IL-1 $\beta$  способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникает в мозг, где в паравентрикулярном ядре гипоталамуса стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, который в свою очередь повышает продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ).

АКТГ инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикоидных гормонов. При разворачивании ответа острой фазы это приводит к усилению воздействия факторов стресса на все физиологические системы организма и оказывает мощный ингибирующий эффект на экспрессию в клетках генов интерлейкинов, что сдерживает последующую активацию иммунной системы.

При разворачивании процессов воспаления следствием выработки макрофагами и Т-лимфоцитами значительных количеств TNF $\alpha$  и резкого возрастания концентрации этого цитокина в кровотоке оказывается реализация системных эффектов данного медиатора. Системные эффекты TNF $\alpha$  ярко выражены и опосредованы гипоталамусом. Хорошо известно, что TNF $\alpha$  в физиологически избыточных концентрациях снижает аппетит и одновременно активирует процессы катаболизма, индуцирует синтез клетками печени белков острой фазы,

активирует сторожевую полисистему плазмы крови и подавляет деление гемопоэтических стволовых клеток. Это приводит к развитию анемии, лимфопении и формированию значимых субпопуляционных дисбалансов клеток иммунной системы.

Для совместного системного воздействия на организм повышенных концентраций TNF $\alpha$  и IL-1 (синтез которого индуцируется TNF $\alpha$ ), а также IL-6 характерны такие проявления как: лихорадка, сонливость, повышение порога болевой чувствительности. TNF $\alpha$  инициирует и повышенную функциональную активность клеток ряда эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня АКТГ и гонадотропина, а также других гуморальных факторов. Эти факторы оказывают негативное воздействие на функциональную активность иммуноцитов. В ещё более высоких концентрациях TNF $\alpha$  вызывает симптомы септического шока.

В метаболическом плане системным проявлением действия TNF $\alpha$  является нарастающая кахексия. Не случайно TNF $\alpha$  известен также как кахексин. TNF $\alpha$  помимо его системных эффектов в качестве основного медиатора генерализованной воспалительной реакции относительно рано начинает индуцировать механизмы иммунодепрессии, в частности, посредством стимуляции липолиза.

Таким образом, как при нормальном функционировании иммунной системы, так и при ее мобилизации при воспалении и инфекциях цитокины чрезвычайно важны в обеспечении адекватной активности клеток и их взаимодействий. Велика роль системы цитокинов и в процессах интеграции иммунной системы с другими органно-функциональными системами организма, в частности с эндокринной, иммунной системами и системой гемопоэза.

## 4. СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ И ИНТЕГРАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

**4.1. Роль цитокинов в интегративной регуляции и обеспечении взаимосвязей различных органно-функциональных систем организма.** Качество интегративно-регуляторных взаимоотношений важно при формировании и развитии любых заболеваний, включая инфекционные болезни. В роли информационных сигналов, обеспечивающих взаимосвязи между частями интегративно-регуляторной системы организма, выступают цитокины. Именно эти пептидные медиаторы, функционирующие как регуляторная сеть, а также системные гормоны совместно интегрируют компоненты системной регуляции — нервную, эндокринную и иммунную системы в единое целое и одновременно обеспечивают идеальную связь с исполнительными элементами — органно-функциональными системами организма (иллюстрации 14 и 15).

Бесспорно, не менее важна и нервная система, также построенная по принципу сети, однако имеющая и центры управления как в центральной нервной системе, так на периферии. Эти центры управления представлены, в том числе симпатическими и парасимпатическими нервными регуляторными центрами и проводниками вегетативной иннервации всех внутренних органов, включая лимфотические узлы и скопления лимфоидной ткани.

Встроенность гормонально-иммунных и нервных элементов друг в друга и их теснейшая взаимосвязь в регуляторных процессах формируют по сути единую интегративно-регуляторную систему, которая мобилизуется, а при избыточном напряжении (например, во время тяжелого и длительного стресса, а также при генерализованной воспалительной реакции и тяжелых инфекциях) истощается. В этом суть неспецифических дисрегуляторных расстройств, универсальных для многих патологических состояний. Для дисрегуляторных расстройств, которые составляют патогенетическую основу донозологических форм патологии и всегда являются значимым звеном патогенеза большинства заболеваний, включая инфекционные болезни, характерно отсутствие органно-специфичных проявлений, что в рамках существующих классификаций заболеваний затрудняет диагностику и клиническую трактовку подобных нарушений, однако не умоляет

их значения, в особенности на ранних (донозологических) стадиях формирования нарушений — «на пути в болезнь».

## ОСНОВНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ИНТЕГРАТИВНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

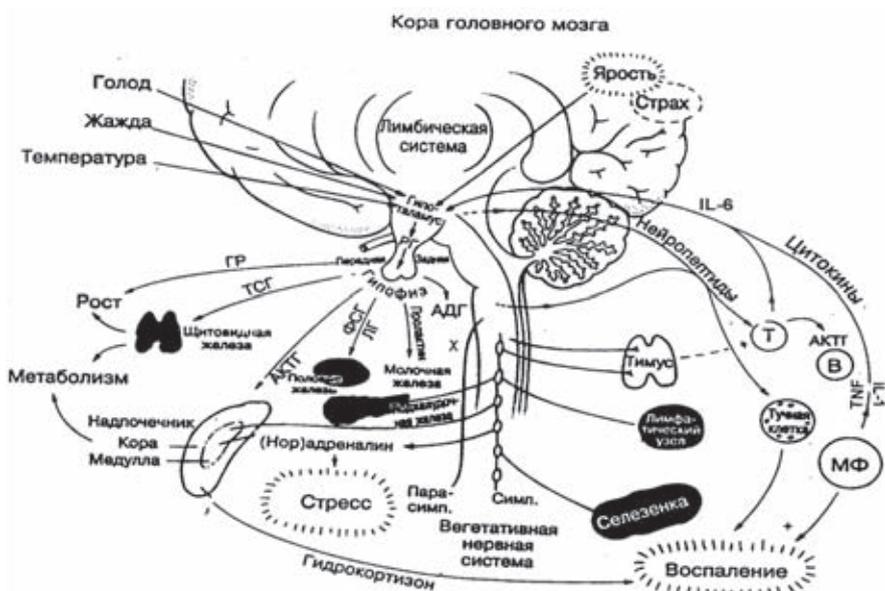


Иллюстрация 14.

Высокая частота клинической манифестации симптомокомплексов, обусловленных именно расстройствами интегративно-регуляторных взаимоотношений, диктует необходимость дополнения существующих синдромов инфекционной патологии такими синдромами как: дисрегуляторный синдром, синдром сопутствующих инфекциям вегетоэндокринопатий, синдром хронической усталости. Необходимость выделения в клинической картине соматической патологии и инфекционных болезней именно этих синдромов и их важное диагностическое значение нами ранее уже неоднократно декларировались (Козлов В. К. и соавт., 2001, Козлов В. К., 2002, 2005, 2006). Эти представления созвучны идеям и других исследователей (Бибикова Л. А., Ярилов С. В., 2000; Александровский Ю. А., 2005; Парцерняк С. А., 2007; Шабров А. В., 2007).

**4.2. Нервно-иммунные взаимоотношения.** Как и центральная нервная система, иммунная система способна распознавать, запоминать и извлекать информацию из памяти. Иммунная система распознает внешние и внутренние сигналы разной природы, запоминает и передает информацию в центральную нервную систему. При этом функцию оперативной связи выполняет цитокиновая сеть. В свою очередь нервная система, обработав сигнал, оказывает регуляторное воздействие на иммунную систему. Это воздействие осуществляется с помощью нейропептидов и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой группы. Формируется довольно сложноорганизованная регуляторная система, включающая прямые и обратные управляющие связи. Нервная и иммунная системы, взаимодействуя между собой, обеспечивают возможность более совершенного приспособления организма к изменениям окружающей среды.

В онтогенезе развитие иммунной системы идет параллельно с развитием и функционированием нервной системы. Нервная и иммунная системы тесно связаны друг с другом не только функционально, но и морфологически. Периферические лимфоидные органы и кишечник обильно иннервированы. Адекватное функционирование этих органов определяется полноценностью иннервации.

При рассмотрении общности нервной и иммунной систем обращает на себя внимание сходство их морфо-функциональной организации: обе системы состоят из большого числа клеток, имеющих разный фенотип, который представлен антигенами клеточной дифференцировки. Эти клетки организованы в сложные ансамбли взаимодействующих элементов, которые работают по принципу сетей. В подобных сетях клетки взаимосвязаны и функционируют, используя механизмы прямых и обратных связей. Однако в нервной системе клетки жестко фиксированы в пространстве, а в иммунной системе клетки постоянно меняют свое пространственное расположение и взаимодействуют друг с другом, а также с нервными клетками при непосредственных кратковременных контактах — когнатных взаимодействиях, и эти взаимодействия обеспечиваются специализированными молекулами клеточной адгезии. Сигналы передаются не только при прямых контактах клеток, но и на значительные расстояния с помощью пептидных медиаторов — цитокинов. В свою очередь как нервные, так и иммунные

клетки в условиях их активации обладают способностью продуцировать цитокины.

Установлено, что функции иммунной системы регулируются такими структурами мозга как гипоталамус, гипофиз, вентральное поле покрышки. Нейрохимические системы мозга, в особенности, — дофаминергическая и серотонинергическая медиаторные системы, оказывают непосредственное влияние на функции иммунной системы и ее клеточных элементов. Главным центром регуляции являются гипоталамические структуры. Гипоталамус дает начало сложному эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунные клетки, которые обладают соответствующими рецепторами к нейротрансмиттерам, нейропептидам, а также к гормонам эндокринных желез.

Многие факты свидетельствуют о теснейшей функциональной связи нервной, эндокринной и иммунной систем. Наличие многочисленных нервных проводников, а также циркулирующие в крови гормоны, которые транспортируются по разветвленной системе сосудов, способствуют совершенным взаимоотношениям центральной и периферической нервной системы со всеми органами и организуют адаптивные реакции сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем, а также адекватное метаболическое обеспечение многих функций организма, включая иммунную защиту при инфекциях.

Прослежено два пути участия центральной нервной системы в регуляции иммунных реакций. Во-первых, большинство лимфоидных тканей имеют прямую автономную (в том числе симпатическую и парасимпатическую) иннервацию. Во-вторых, нервная система непосредственно или косвенно контролирует секрецию различных гормонов, в частности кортикостероидов, гормона роста, тироксина и катехоламинов. Это создает возможности для контроля нервной системой процесса созревания иммунокомпетентных клеток, стадий ответа иммунной системы на антигены и другие факторы внешней среды. Нервная система контролирует и различные системные процессы, формирование и протекание которых обеспечивается в большей степени иммунной системой. К подобным системным процессам можно отнести: 1) местное и системное (генерализованное) воспаление, 2) инициацию и поддержание адаптивного иммунного ответа, который регуляторно ограничен как по интенсивности, так и по продолжительности,

3) активацию кроветворения, 4) обеспечение репарации и регенерации поврежденных тканей.

Нервная и иммунная системы обладают и единым запасом ресурсов, а также регуляторных молекул в форме трансмембранных рецепторов, растворимых молекулярных мессенджеров и медиаторов. Такие пептидные продукты иммунных клеток, как ранние цитокины воспалительного ответа — TNF $\alpha$ , IL-1 и IL-6, которые продуцируются формирующими функциональное клеточное ядро цитокиновой сети клетками иммунной системы в ответ на инфекцию или повреждение, очень важны и для обеспечения функций нервных тканей. Эти цитокины могут непосредственно воздействовать на нейроны гипоталамуса и клетки передней доли гипофиза. С этим связаны их ярко выраженные системные эффекты. Регулировать функции центральной нервной системы могут также такие цитокины, как IL-2, интерфероны всех типов и гормон вилочковой железы — тимозин.

В центральной нервной системе функционирует и большое количество нейронов, а также нейроглиальные клетки, способные продуцировать пептиды, которые оказывают регулирующее влияние не только на различные процессы в нервной системе, но и на функции эндокринных желез и иммунной системы. Взаимодействия цитокинов со специфическими цитокиновыми рецепторами на морфологических структурах нервной системы обеспечивает проведение сигнала, определяющего выживание и регенерацию нейронов, секрецию различных медиаторов, в частности нейропептидов и катехоламинов. Общность функционирования нейроиммуноэндокринной регуляции стала еще более понятной после открытия в головном мозге эндогенных морфиноподобных соединений и их рецепторов.

Мишенями для медиаторов, функционирующих преимущественно в нервных синапсах, прежде всего для катехоламинов и нейропептидов являются три основных типа клеток лимфоидных органов:

- эпителиальные клетки и фибробласты стромы лимфоидных органов, а также аксессуарные клетки, включая клетки, способные презентировать антигены лимфоцитам;
- гладкомышечные клетки артериол и лимфатических сосудов, клетки эндотелия, являющиеся морфологическими элементами системы сосудов внутренних органов;

- мононуклеарные фагоциты и лимфоциты разной функциональной специализации, относящиеся к эффекторным клеткам иммунореактивности.

Известно, что при стимуляции симпатических нервных образований, иннервирующих регионарные лимфатические узлы, число проходящих транзитом через эти лимфоузлы лейкоцитов утраивается, а лимфоток удваивается. Считают, что эти эффекты зависят от  $\beta$ -адренергического контроля процесса фильтрации лимфы через лимфоидные коллекторы. Катехоламины также уменьшают прилипание к эндотелию кровеносных сосудов (особенно мелких) лейкоцитов, находящихся в краевом потоке крови и их адгезию, что способствует более быстрому повышению числа лейкоцитов в циркуляции.

Различные нервные структуры, такие как сенсорные нервы, симпатические постганглиальные нервы, висцеральные и кожные афферентные нервы, участвуют и в регуляции экстравазации плазмы. Процесс экстравазации плазмы через эндотелий посткапиллярных венул типичен для воспалительного ответа на повреждение и наблюдается при инфекциях. В условиях увеличенного кровотока по сосудам облегчается доставка в нужное место гуморальных иммунных факторов — комплемента и антител, а также создаются условия для диapedеза клеток иммунореактивности в участок повреждения. При воспалении активируется система передачи информации по нервным проводникам в ганглиальные, спинномозговые и корковые центры нервной регуляции. Активация гипоталамуса по афферентным нервам, наряду со стимуляцией системно действующими цитокинами, является основным триггерным механизмом развития лихорадочной реакции.

**4.3. Эндокринно-иммунные взаимоотношения.** Важные функции регуляции выполняют гормоны, которые продуцируют органы эндокринной системы. Эндокринные влияния на функции иммунной системы особенно важны при разворачивании стрессовых реакций. При этом ведущее значение имеют катехоламины и глюкокортикоиды.

До недавнего времени считалось, что взаимодействия между нейроэндокринной и иммунной системами в основном реализуются при посредничестве катехоламинов, гормонов коры надпочечников и ацетилхолина. Однако оказалось, что и такие пептидные гормоны как АКТГ, соматотропин, аргинин-вазопрессин, окситоцин, тиреотропин, эндорфины и энкефалины, а также субстанция Р и вазоак-

тивный интестинальный пептид имеют важное значение в регуляции как функций иммунной системы в целом, так и в регуляции активности иммунокомпетентных клеток. Клетки иммунной системы имеют рецепторы для названных эндогенных биологически активных соединений и помимо этого для нейротрансмиттеров, нейропептидов и опиоидов. Открыто и новое семейство трансмембранных и секреторных молекул — семафорины, представители которого участвуют в эмбриональном развитии нейронов и одновременно являются регуляторами иммунного ответа.

Лимфоциты экспрессируют рецепторы для многих гормонов, нейротрансмиттеров и нейропептидов, включая стероиды, катехоламины (адреналин и норадреналин), энкефалины, эндорфины, субстанцию P и вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Экспрессия рецепторов и способность к ответу на эти гормоны и медиаторы различна у разных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов.

Активно секретируемые при стрессе кортикостероиды, эндорфины и энкефалин оказывают иммуносупрессорные эффекты и способны инициировать состояние общей (системной) иммунодепрессии. Кортикостероиды как гормоны осуществляют отрицательную обратную связь по отношению к интенсивности и продолжительности адаптивного иммунного ответа, и в этом качестве они известны давно. Однако оказалось, что и лимфоциты способны продуцировать АКГГ в ответ на выделяемый гипоталамусом кортикотропин-релизинг фактор. АКГГ лимфоцитарного происхождения может стимулировать и секрецию кортикостероидов корой надпочечников.

Взаимодействия между нейроэндокринной системой и иммунной системой взаимообусловлены и являются очень тесными. Так, цитокины (в основном IL-1 $\beta$  и IL-6) функционируют в качестве двусторонних модуляторов нейроэндокринных и иммунных взаимодействий. В частности, эти цитокины являются мощными стимуляторами продукции кортикостероидов надпочечниками, что опосредуется их воздействием на интенсивность секреции кортикотропин-релизинг-фактора (см. схемы, представленные на иллюстрациях 14 и 15).

Существенно то обстоятельство, что источниками продукции IL-1 $\beta$  и IL-6 помимо иммунокомпетентных клеток являются нейроны и клетки глии, а также специализированные клетки передней доли гипофиза и надпочечников. Тем самым подтверждается возможность

участия этих цитокинов не только в иммунных реакциях, но и в процессах регуляции секреции гормонов при стрессе и инфекциях.

## ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ИНТЕГРАТИВНЫХ СИСТЕМАХ: ИММУННОЙ, НЕРВНОЙ, ЭНДОКРИННОЙ

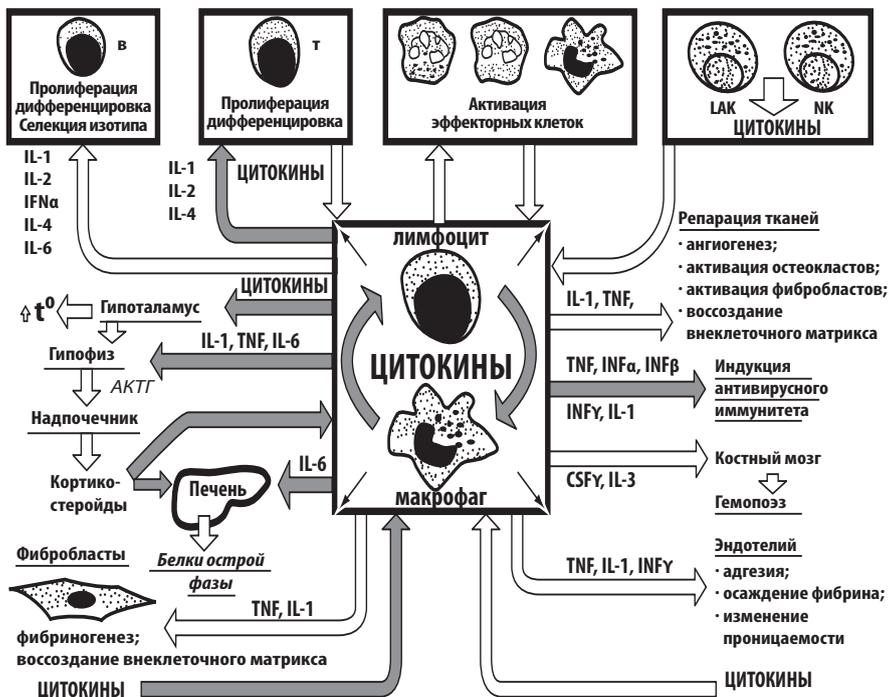


Иллюстрация 15.

Участие кортикостероидов в регуляции иммунных процессов обычно связывают с их способностью ингибировать продукцию паттерна цитокинов, вырабатываемого Th1-клетками, что приводит к изменению баланса между Th1 и Th2 субпопуляциями. Изменение баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов хелперов в этом случае способствует преобладанию Th2-клеток в регуляции стратегии иммунореактивности, а именно более выраженному гуморальному ответу, причем преимущественно поликлональному. Кортикостероиды также стимулируют продукцию TGF $\beta$ , который в свою очередь может

ингибировать иммунный ответ. В тимусе кортикостероиды усиливают апоптоз тимоцитов, и в этом процессе антагонистом кортикостероидов обычно выступает гормон роста.

В настоящее время имеются весьма многочисленные данные, свидетельствующие об активности гормона роста как эндогенного иммуномодулятора. Так, гормон роста способствует выживанию ранних тимоцитов (про-T1 и про-T2). При этом гормон действует синергично с фактором стволовых клеток (SCF). Вероятно, этот фактор может стимулировать и продукцию цитокинов эпителиальными клетками тимуса. При стрессе гормон роста функционирует как антиапоптотический фактор и стимулирует процессы пролиферации клеток, а в качестве фактора клеточной пролиферации усиливает активность других цитокинов, поэтому этот гормон важен при обеспечении экспансии лимфоидных и миелоидных клеток.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что нервные и нейроэндокринные пути регуляции совместно осуществляют сложную модуляцию различных форм иммунореактивности и оказывают существенное влияние на общую реактивность организма при инфекциях. Контроль и координация защитных реакций при обеспечении иммунологической отвечаемости организма на инфекцию осуществляется как посредством активации цитокиновой сети, так и при непосредственном участии нервной системы (преимущественно автономной), что обеспечивается механизмами нейроэндокринной регуляции.

**4.4. Цитокины как система коммуникаций и обеспечения взаимосвязей элементов интегративной регуляции.** О том, что иммунные процессы и нейроэндокринные механизмы регуляции на многих уровнях биологической организации (от целостного организма и до клетки) тесно взаимосвязаны, свидетельствуют следующие факты:

- центральная и периферическая части нервной системы влияют на иммуногенез;
- железы эндокринной системы существенно влияют на иммунные процессы;
- у иммунной системы имеется ряд свойств, аналогичных тем свойствам, которые характерны для нейроэндокринной системы;
- в нейроэндокринной и иммунной системах прослеживается функциональная общность рецепторных образований и сигнальных молекул.

Показано, что при реализации иммунного ответа иммуноциты продуцируют целый ряд гормонов и медиаторов, которые обычно относят к продуктам клеток нервной и эндокринной систем: кортикотропин, кортизол, СТГ,  $\beta$ -эндорфин, энкефалин и другие биологически активные соединения. Мембрана лимфоцита содержит рецепторы к медиаторам —  $\beta$ -эндорфину, метэнкефалину, адренергическим веществам. Гормоны тимуса — тимозины участвуют в регуляции функции половых желез, коры надпочечников, а клетки тимуса обнаруживаются в ткани мозга. Стимуляторы антителопродукции — миелопептиды, которые продуцируются клетками костного мозга, одновременно обладают и эндорфиноподобными свойствами.

Таким образом, между нервной, эндокринной и иммунной системами имеются многочисленные прямые и обратные регуляторные связи, а оперативность и надежность взаимодействий между компартаментами интегративной регуляторной системы и отдельными типами взаимодействующих клеток обеспечиваются именно системой цитокинов. Система взаимосвязанных элементов регуляции работает как единая интегративно-регуляторная система, и для обеспечения надежности внутрисистемных связей функции многих цитокинов, которые формируют цитокиновую сеть, дублированы.

Ядро цитокиновой сети (см. схему на иллюстрации 15) представлено взаимодействующими и способными к взаимной активации и /или подавлению макрофагами и лимфоцитами. Именно эти клетки активно продуцируют наибольшее число цитокинов. Продуцируемые макрофагами и лимфоцитами цитокины воздействуют на процессы пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, увеличивают эффекторный потенциал клеток иммунореактивности и инициируют продукцию этими клетками дополнительных количеств цитокинов. Цитокины, обладающие системными эффектами, активируют нервные центры гипоталамуса и гипофиз, а также инициируют выброс релизинг-факторов и активационных гормонов.

В ответной реакции на цитокиновую стимуляцию также участвуют: 1) печень (продукция белков-адаптогенов), 2) костный мозг (наработка клеток иммунореактивности), 3) эндотелий (активация эндотелиоцитов, изменение морфологии эндотелиальной выстилки, увеличение экспрессия молекул клеточной адгезии и продукции цитокинов), 4) рыхлая соединительная ткань (выполнение функции трофической

среды и обеспечение взаимодействий мигрирующих из крови клеточных элементов иммунной системы между собой, с клеточными элементами стромы и межклеточным матриксом).

При развитии системного воспаления неинфекционного генеза (например, при тяжелой травме) и при неадекватном течении инфекционного процесса эффекты активационных «провоспалительных» цитокинов регулируются посредством продукции их структурных антагонистов — растворимых и циркулирующих в кровотоке молекулярных форм рецепторов, а также работающих как рецепторные антагонисты цитокинов молекул. Существуют и цитокины со свойствами не структурных, а функциональных антагонистов, имеющих противоположный (иммуносупрессорный) тип активности, в частности, «противовоспалительные» цитокины. Еще один путь ограничения активности «провоспалительных» цитокинов — это воздействие на чувствительные к цитокинам клетки противовоспалительных и антипролиферативных гормонов, в частности глюкокортикоидов.

Некоторые цитокины (в наибольшей степени IL-2, IFN $\gamma$ , CSF) имеют широкий круг возможностей по влиянию на процессы наработки клеток и продуцируются клетками, которые выполняют важные регуляторные функции, поэтому эти цитокины целесообразно относить к *цитокинам интеграционно-регуляторного типа* с полипотентной активностью.

**4.5. Расстройства интегративной регуляции и предопределенность направленности вторичных иммунных расстройств.** На схемах, приведенных на иллюстрациях 14 и 15, хорошо видно, что компартмент нервной системы в интегративной регуляции («нервная связь») включает в себя симпатический и парасимпатический компоненты. Компартмент эндокринной системы в интегративной регуляции («гормональная связь») функционально организуется тироксиновым и кортизоловым типами регуляторных воздействий. Компартмент иммунной системы в интегративной регуляции («иммунная связь») имеет клеточный и гуморальный компоненты.

Симпатический, тироксиновый и клеточно-опосредованный иммунный компоненты, функционируя совместно, образуют «быстрый» вектор управления одного регуляторного типа (или направленности). Парасимпатический, кортизоловый и гуморально-опосредованный иммунный компоненты совместно формируют «медленный» вектор

другого регуляторного типа (или направленности). Оба типа управления в своей конечной цели ориентированы на оптимальное энергетическое обеспечение управляемых процессов в тканях и органах. Следовательно, **главная задача системной регуляции в онтогенезе, по сути, сводится к управлению скоростью течения обменных процессов в интересах организма на разных этапах его развития и жизнедеятельности.**

Задаче подобного типа отвечает бимодальная структурно-функциональная схема организации управления, подразумевающая наличие управляющих структур разной инерционности — «быстрых» и «медленных». При таком подходе общепризнанная трехзвенная (нейро-эндокрино-иммунная) структурно-функциональная схема организации управления (иллюстрация 16) может быть упрощена до двухзвенной (нейро-гуморальной) функциональной схемы (иллюстрация 17), что подразумевает, что каждый из двух компонентов в схеме управления должен обладать свойством бимодальности.

### БИМОДАЛЬНАЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ (ТРЕХЗВЕННАЯ) СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ИНТЕГРАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

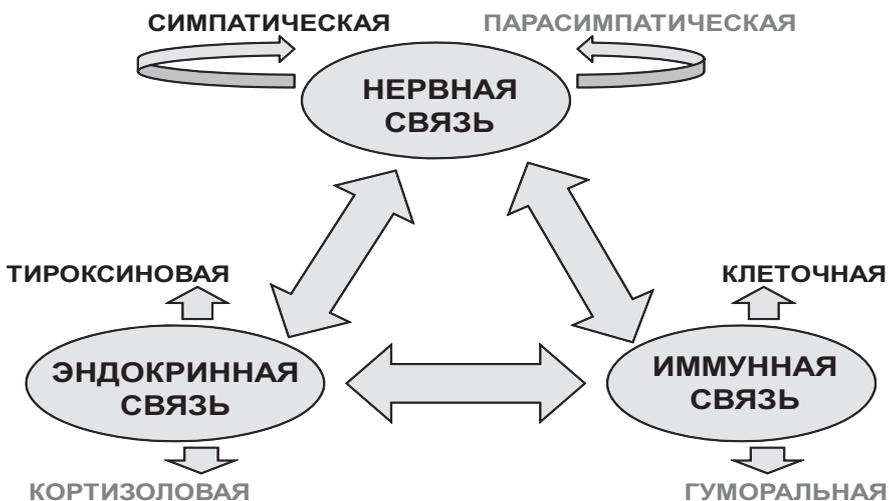


Иллюстрация 16.

## БИМОДАЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ (ДВУХЗВЕННАЯ) СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ИНТЕГРАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ



Иллюстрация 17.

Под термином гуморальная понимается природа регулирующих воздействий (например, цитокины являются по своей природе гуморальными продуктами), функция которых может быть реализована и на значительных удалениях от точки продукции, а, следовательно, «медленно». *Цитокины при их функционировании в качестве молекул, обеспечивающих эндокринные механизмы передачи информации, выполняют свои функции в рамках «медленной» регуляции.* Так же как и когнатные межклеточные взаимодействия, реализуемые при непосредственных контактах клеток друг с другом и опосредованные молекулами клеточной адгезии, аутокринный и паракринный механизмы функционирования цитокинов отвечают представлениям о «быстрой» связи.

В сложноорганизованных живых системах представления о механизмах обеспечения здоровья и механизмах развития болезней посредством реализации совокупности патологических изменений на различных уровнях биологической организации обязательно должны базироваться на принципах функционирования системной

и по своей природе колебательной функции нейрогуморальной регуляции.

На аperiodичность системной регуляторной функции, то есть на неуравновешенность регуляторных фаз, контролируемых нервным и гормональным (гуморальным) звеньями регуляции, в своих работах обращал внимание еще А. А. Ухтомский. Аperiodичность системной регуляции подразумевает наличие органично присущих регуляторной системе изъянов функционирования, которые могут становиться значимыми в условиях крайнего напряжения жизнедеятельности. Иначе говоря, развитие любых заболеваний запрограммировано самим характером работы системного управления в онтогенезе. Специфические черты любого патологического процесса будут формироваться под воздействием определенных внешних и сугубо индивидуальных внутренних условий, но в своей основе любой патологический процесс неспецифичен.

Ярким примером реализации этой закономерности являются иммунопатологические состояния и заболевания, развивающиеся у индивидуумов с исходно нормальной иммунной системой, то есть у тех лиц, которые не страдают первичными — генетически обусловленными иммунодефицитами, а иммунные нарушения формируются вторично в результате воздействия неблагоприятных внешних факторов самой разнообразной природы. Развитие вторичной дисфункции иммунной системы и формирование иммунопатологических состояний у таких лиц в своей основе имеют нарушения интегративной регуляции. Углубляясь, вторичная дисфункция иммунной системы претерпевает несколько последовательных фаз своего развития со сменой функциональных расстройств на ранних стадиях структурно-морфологическими изменениями компонентов иммунореактивности на стадии недостаточности и нарушениями процессов кроветворения на поздних этапах.

При вторичной иммунной недостаточности помимо наличия различных структурно-морфологических и функциональных дефектов в звеньях иммунной системы, обязательно прослеживаются признаки ее общей функциональной неполноценности. Неполноценность функционирования иммунной системы манифестируется соответствующими синдромами, из которых в клинической иммунологии ведущим признается *инфекционный синдром* — неспособность им-

мунной системы адекватно противодействовать инфекциям. С другой стороны, инфекции инициируют нарастание иммунных расстройств, что обуславливает формирование своеобразной спирали иммунных нарушений во времени: «дисфункция иммунной системы — инфекция — недостаточность иммунной системы — инфекция — тотальная несостоятельность иммунной системы».

В целом патологические изменения развиваются по сценариям двух модальностей — *аллергически-аутоиммунной* и /или *иммунодепрессивной*. В первом случае имеет место избыточный и быстро реализуемый — ***тироксинный тип интегративной регуляции***, при котором в процессе гипер (ауто) сенсibilизации возможно неспецифическое повреждение тканей и органов в результате избыточной воспалительной реакции и ее особых вариантов — гиперчувствительности немедленного типа, в которых задействованы факторы иммунореактивности (*аллергические заболевания*), или же имеет место реализация специфических механизмов альтерации, целиком осуществляемых в соответствии с иммунными механизмами и направленных на собственные (ауто) антигены (*аутоиммунные заболевания*). Во втором случае обычно прослеживается недостаточный и медленно реализуемый — ***кортизоловый тип интегративной регуляции***, при котором активность иммунной системы подавлена из-за формирования и углубления системной иммунодепрессии. Системная иммунодепрессия может формироваться и углубляться при реализации иммуносупрессорных эффектов избыточно продуцируемых эндогенных глюкокортикоидов и катехоламинов. В этом случае повреждения носят вторичный характер и являются следствием воздействия инфекционных агентов, обладающих многочисленными факторами вирулентности и часто представленных оппортунистической микрофлорой, с которой у высших организмов имеется опыт эволюционно обусловленного и многовекового сожительства. Оппортунистическая микрофлора при отсутствии сдерживающих воздействий со стороны иммунной системы начинает выявлять свой агрессивный потенциал. Конкретные детали развития подобных и других патологических процессов можно найти в работах Л. А. Бибиковой и соавт. (2000) и В. К. Козлова (2005-2008).

**4.6. Нарушения в системе интегративная регуляции и их роль в патогенезе вторичной дисфункции иммунной системы.** Наряду с эндокринными расстройствами логично позиционирование вторич-

ных иммунных нарушений в рамках единого и дистантно функционирующего (гуморального) звена управления, для которого характерна медленная скорость регуляции. В роли связи между управляющим контуром и исполнительными структурами в этом случае выступают гормоны и цитокины, функционирующие в рамках эндокринного механизма передачи информации. Понятно, что сама возможность альтернативной направленности изменений системной регуляции формирует бимодальные сдвиги и в сфере энергопродукции и метаболизма: **анаболические** при функционировании активационной (тироксиновой) программы интегративной регуляции и **катаболические** при функционировании депрессивной (кортизоловой) программы интегративной регуляции. Очевидно, что названным программам будут соответствовать и разнонаправленные иммунные нарушения.

При вторичной дисфункции иммунной системы наличие двух типов иммунных расстройств: активационных, по типу гиперфункции (*гипер- и аутосенсбилизация*), и депрессивных, по типу гипофункции (*вторичные иммунодефицитные состояния*) имеет принципиальное значение, так как при иммунокоррекции диктует назначение иммуноактивных препаратов разного типа. В первом случае активационная терапия иммуностимуляторами возможна, но должна проводиться осторожно и с акцентом на возможность коррекции дисбаланса компонентов иммунной системы, а не ее общую активацию. Во втором случае необходима интенсивная общая активация иммунной системы, а коррекция дисбаланса компонентов иммунореактивности имеет меньшее значение.

Наличие двух типов вторичных иммунных нарушений требует изменения идеологии трактовки сдвигов в иммунном статусе. **При вторичной дисфункции иммунной системы диагностика должна иметь целью не выявление дефектного звена** (как при первичных иммунодефицитах), **а ориентироваться на оценку дисбалансных сдвигов параметров иммунного статуса** (наличие цитокинового и /или фенотипического дисбаланса) **и выяснение степени общей иммунодепрессии** (уменьшение количества клеток иммунореактивности с различными фенотипическими маркерами, анергия клеток, увеличение концентраций в крови и возрастание продукции мононуклеарами значимых иммуносупрессорных регуляторных факторов).

Обозначенным выше типам системных сдвигов иммунореактивности при активационных расстройствах будут соответствовать избы-

точные нервные (симпатотонические) и гормональные (тироксिनно-адренергические) влияния одной направленности, а при депрессивных расстройствах избыточные нервные (ваготонические) и гормональные (кортизоловые) влияния другой направленности (иллюстрация 18).

### **БИМОДАЛЬНАЯ СХЕМА РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ**



Иллюстрация 18.

Вся же совокупность вторичных иммунных расстройств как отражение алгоритмов работы системной нелинейной волновой регулирующей функции на основе классических нейрофизиологических представлений о функционировании механизмов регуляции может быть интерпретирована по четырем смысловым позициям:

- по превалированию модальности (направленности) изменений, что подразумевает подразделение всех расстройств на иммуноактивационные и иммунодепрессивные;

- по количественной выраженности сдвигов в каждом из направлений — глубине иммунных расстройств (расстройства разной степени выраженности формируют стадии вторичной иммунной дисфункции);
- по степени дезорганизации (хаоса) иммунной системы — дисбалансу как тенденций и глубины системной дисрегуляции, так и структурно морфологических эквивалентов разных типов иммунореактивности, как характеристики лабильности иммунной системы;
- по скорости сдвигов (острота появления и устойчивость или хронизация) любых иммунопатологических проявлений.

Главная несуразность современного толкования вторичных нарушений в функционировании иммунной системы, а, соответственно, и принципов компоновки иммунного статуса, на наш взгляд, кроется в настойчивых попытках добиться объяснений любых сдвигов в иммунореактивности только в рамках изучения одного (иммунного) компонента регуляции с обязательным выявлением наличия иммунного дефекта. В тех же случаях, когда признается роль в развитии иммунных расстройств нервного и эндокринного компонентов системной регуляции, то внимание обычно обращается не на существенные свойства единого механизма сохранения гомеостаза организма, а на частные структурно-функциональные детали расстройств отдельных элементов системы управления.

## 5. ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**5.1. Направления цитокинотерапии.** Медицинские технологии лечения с использованием в качестве основы лекарственных воздействий компонентов системы цитокинов могут быть определены как цитокинотерапия. В настоящее время известны следующие направления и варианты цитокинотерапии (иллюстрация 19).

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ

#### 1. Применение рекомбинантных и природных цитокинов:

- препараты интерферонов;
- беталейкин;
- ГМ-КСФ (лейкомакс);
- ИЛ-2 (ронколейкин);
- ИЛ-12;
- ИЛ-10; регуляторы баланса Th1/Th2
- ИЛ-4;
- ИФНγ.

#### 2. Экстракорпоральная цитокинотерапия с использованием:

- ЛАК-клеток;
- цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК);
- лимфоцитов, инфильтрующих опухоль.

#### 3. Аутоцитокинотерапия.

#### 4. Генная цитокинотерапия.

#### 5. Ингибиторы цитокинов:

- ингибиторы цитокинового синтеза;
- ингибиторы освобождения цитокинов;
- моноклональные антитела;
- ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей (циклоспорин А, FK506);
- глюкокортикоиды.

Иллюстрация 19.

Из анализа представленных в таблице направлений цитокинотерапии вытекает, что, кроме применения рекомбинантных и природных цитокинов в качестве иммуноактивных препаратов системной иммунокоррекции, к технологиям цитокинотерапии следует относить: 1) экстракорпоральную цитокинотерапию аутоклетками разного типа, предварительно обработанными *in vitro* цитокинами; 2) аутоцитокинотерапию, 3) генную цитокинотерапию, 4) терапию факторами, оказывающими ингибирующее влияние на симстему цитокинов.

Представление об экстракорпоральных методах цитокинотерапии можно составить на основе методик использования ЛАК-клеток, которые чаще применяют при лечении онкологических заболеваний. При лечении инфекционных больных описано применение экстракорпоральных методик у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями (Останин А. А. и соавт., 2000).

Заманчивые перспективы связаны и с технологиями региональной (местной) цитокинотерапии. При проведении местной или региональной цитокинотерапии могут быть нивелированы опасности неблагоприятного воздействия на организм цитокинов с ярко выраженными системными эффектами. Этот подход существенно расширяет возможности применения при цитокинотерапии тех пептидных медиаторов, которые отличаются ярко выраженными системными эффектами — препаратов  $\text{rIL-1}\beta$  и  $\text{rTNF}\alpha$ . В Российской Федерации обоснован принцип и накоплен реальный клинический опыт применения региональной цитокинотерапии  $\text{rIL-1}\beta$  в комплексном лечении хирургических больных с хроническими гнойно-воспалительными процессами различной локализации (Абакумов М. М. и соавт., 2005; Саламатов, А. В. и соавт., 2008; Козлов В. К., Лебедев В. Ф., 2008).

При лечении больных с аутоиммунной патологией и больных ревматоидным артритом большие перспективы сулит использование лекарственных препаратов, имеющих в качестве действующего начала молекулы со свойствами антагонистов «провоспалительных» цитокинов или же иммунных факторов, противодействующих поликлональной активации В-лимфоцитов. Помимо моноклональных антител к «провоспалительным» цитокинам в клинической практике лечения ревматических заболеваний уже реализованы подходы, основанные на получении и использовании как лекарств рекомбинантных препаратов растворимых рецепторных антагонистов и растворимых

рецепторов «провоспалительных» цитокинов (обычно по отношению к TNF $\alpha$  и IL-1). Успешная практика использования этих технологий лечения расширяется и уже имеются значимые клинические результаты лечения больных ревматоидным артритом.

Тем не менее, рассмотрение названных выше направлений цитокинотерапии не является целью настоящего издания, поэтому далее будет рассматриваться только направление цитокинотерапии, предусматривающее использование цитокинов в качестве лекарственных средств системной цитокинотерапии, что подразумевает применение препаратов природных и рекомбинантных цитокинов в качестве лекарственных средств путем их парентерального (реже регионального) введения. Прочие известные направления цитокинотерапии рассматриваться не будут.

Выбор для подробного рассмотрения именно этого направления цитокинотерапии вовсе не означает его самой большой перспективности, однако именно в этом направлении в настоящее время накоплены самые представительные клинические результаты, и имеется большой опыт практического использования цитокинов для неспецифической иммунопрофилактики развития инфекционных осложнений у хирургических и терапевтических больных, а также лечения инфекционных больных.

**5.2. Препараты цитокинов как лекарственные средства: характеристика и области применения в медицине.**

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦИТОКИНОВ**

**Новая группа средств патогенетической иммуноориентированной терапии.**

**Некоторые цитокиновые препараты сочетают в себе свойства средств активной и пассивной иммунотерапии.**

Известны два типа цитокиновых препаратов — естественные (донорские) и генноинженерные (рекомбинантные) цитокины. Сравнительные качества препаратов двух типов обобщает иллюстрация 20.

### ПРЕПАРАТЫ ЦИТОКИНОВ

<b>ПРИРОДНЫЕ</b>	<b>РЕКОМБИНАНТНЫЕ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▼ <i>Естественный состав;</i></li><li>▼ <i>Невысокая степень очистки;</i></li><li>▼ <i>Невозможность стандартизации и характеристики из-за большого числа биологически активных веществ;</i></li><li>▼ <i>Использование в производстве компонентов крови доноров.</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▼ <i>Структурные и функциональные аналоги эндогенных соединений;</i></li><li>▼ <i>Стандартизованы по биохимическим и биологическим свойствам;</i></li><li>▼ <i>Генно-инженерные, биотехнологичные продукты с высокой степенью очистки от примесей.</i></li></ul>

Иллюстрация 20.

Потенциальные возможности генно-инженерных (рекомбинантных) цитокинов в качестве лекарственных препаратов патогенетической направленности при лечении различных заболеваний хорошо известны. Цитокинотерапию обычно используют по жизненным показаниям (иллюстрация 21).

Наиболее широко в медицинской практике применяют препараты рекомбинантного IFN $\alpha$  при лечении инфекционных и онкологических больных и колониестимулирующие факторы для активации красного и белого ростков кроветворения при лечении цитопений разного генеза. Именно эти рекомбинантные цитокины имеют наибольшие объемы продаж. В настоящее время только в Европе и США объемы продаж этих цитокиновых препаратов достигают нескольких десятков миллиардов долларов и в ближайшем будущем прогнозируется их дальнейшее увеличение.

## ПРЕПАРАТЫ ЦИТОКИНОВ В МЕДИЦИНЕ

<b>Цитокины</b>	<b>Заболевания и патологические состояния</b>
<b>Эритропоэтин</b>	Анемия при почечной недостаточности
<b>Тромбопоэтин</b>	Тромбоцитопении различного генеза
<b>Колониестимулирующие факторы</b>	Нейтропении различного генеза, инфекционные заболевания, сепсис
<b>Эпидермальный фактор роста</b>	Лечение глубоких ожогов, эффективен при пересадке кожи
<b>TNF<math>\alpha</math></b> (менее токсичные мутантные формы)	Терапия злокачественных опухолей
<b>Интерлейкин 1</b>	Коррекция лейкопении и восстановление кроветворения при химиотерапии, хронические гнойно-воспалительные заболевания
<b>Рецепторный антагонист IL-1, анти -TNF</b>	Ревматоидный артрит
<b>Интерлейкин 2</b>	Химиоиммунотерапия при онкопатологии, инфекционные заболевания, СПИД, сепсис, травма, панкреатит
<b>Интерлейкин 3</b>	Тромбоцитопении и анемии различного генеза
<b>Интерлейкин 4</b>	Иммунотерапия при солидных опухолях
<b>Интерлейкин 4</b> (мутантная форма — антагонист IL-4)	Бронхиальная астма (клинические испытания, 1 и 2 фазы)
<b>Интерлейкин 8</b>	Воспалительные заболевания
<b>Интерлейкин 10</b>	Иммуносупрессия при воспалительных процессах
<b>Интерлейкин 11</b>	Тромбоцитопении, воспалительные заболевания кишечника
<b>Интерлейкин 12</b>	Онкопатология, гепатит, вирусные заболевания

<b>Цитокины</b>	<b>Заболевания и патологические состояния</b>
<b>Интерферон <math>\alpha</math></b>	Онкопатология, вирусный гепатит, СПИД
<b>Интерферон <math>\beta</math></b>	Множественный склероз
<b>Интерферон <math>\gamma</math></b>	Лейшманиоз, инфекционные заболевания, сепсис
<b>Лейкинферон (комплексный донорский препарат: интерфероны, IL-1, IL-6, TNF<math>\alpha</math>, другие цитокины)</b>	Лечение вирусных заболеваний
<b>Суперлимф (комплексный донорский препарат: IL-1, IL-6, TNF<math>\alpha</math>, TGF<math>\beta</math>)</b>	Лечение гнойных ран, трофических язв, воспалительно-деструктивных осложнений

Иллюстрация 21.

Видно, что для проведения цитокинотерапии у инфекционных больных во всем мире широко используют следующие генноинженерные цитокины: 1) препараты рекомбинантных интерферонов альфа и гамма (rIFN $\alpha$ , rIFN $\gamma$ /показания: гемоконтактные гепатиты, ВИЧ-инфекция, другие острые и хронические вирусные инфекции, инфекционные заболевания мочеполового тракта, передающиеся половым путем; сепсис, лейшманиоз/); 2) препараты некоторых рекомбинантных интерлейкинов (rIL-2, rIL-12/показания: гемоконтактные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сепсис/); 3) препараты рекомбинантных колоние-стимулирующих факторов (показания: осложнения этиологической терапии при инфекционных заболеваниях, сепсис).

В качестве средств патогенетической терапии при лечении больных с хроническими вирусными инфекциями, а также больных с генерализованными формами гнойно-септической патологии — хирургическим и панкреатическим сепсисом, разлитым гнойным перитонитом, больных нозокомиальными пневмониями наиболее значимые для клинической практики результаты получены при использовании препаратов rIFN $\alpha$ , rIFN $\gamma$ , rIL-2 и rCSF.

Будучи генноинженерными аналогами эндогенных цитокинов человека, рекомбинантные цитокины воспроизводят биологические эффекты естественных цитокинов. Как иммуноактивные лекарствен-

ные средства цитокиновые препараты детально охарактеризованы (иллюстрация 22), а именно: 1) идентифицированы специфичные рецепторы и описана фармакодинамическая активность большинства препаратов цитокинов; 2) известна их фармакокинетика; 3) подтверждена зависимость клинической эффективности и степени выраженности иммунокорректирующих эффектов от используемых доз; 4) клиническая эффективность генноинженерных цитокинов доказана на основании результатов международных многоцентровых рандомизированных научных исследований, выполненных на протяжении последних 15 лет; 5) имеются международные стандарты назначения некоторых цитокиновых препаратов и российские методические рекомендации по лечению конкретных инфекционных заболеваний и сопутствующих иммунных нарушений.

Благодаря перечисленным качествам ***цитокиновые препараты могут считаться иммуноактивными лекарственными средствами нового типа.*** Применительно к рекомбинантным цитокиновым препаратам имеется возможность довольно точного прогноза клинической эффективности терапии, а достигаемые эффекты хорошо контролируются. Оказалось также, что рекомбинантные цитокиновые препараты имеют ярко выраженную иммунотропность. В сравнении с другими иммуноактивными препаратами неспецифического механизма действия воздействие рекомбинантных цитокиновых препаратов на иммунную систему более селективно.

В России при лечении инфекционных больных имеется обширный клинический опыт применения рекомбинантных препаратов альфа интерферона, дрожжевого рекомбинантного ИЛ-2 (препарат Ронколейкин®) (острые и хронические инфекционные болезни различной этиологии, гемоконтактные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сепсис) и бактериального рекомбинантного ИЛ-1β (препарат Беталейкин) (вялотекущие хронические инфекции, туберкулез, гемоконтактные гепатиты).

***Основная цель проведения заместительной цитокинотерапии рекомбинантными препаратами — активация иммунной системы посредством коррекции ее дефектных звеньев и реализация индуктивного воздействия на цитокиновую сеть с помощью применяемых цитокинов.***

## ЦИТОКИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- эффективность цитокиновых препаратов подтверждена результатами международных многоцентровых рандомизированных научных исследований, проводимых на протяжении более 20 лет;
- в настоящее время разработаны международные методические стандарты назначения цитокиновых препаратов при лечении конкретных заболеваний и иммунных нарушений;
- при применении рекомбинантных цитокинов возможно точное прогнозирование и контроль иммунокорригирующего эффекта препарата;
- подтверждена зависимость выраженности иммунотерапевтического эффекта от применяемой дозы цитокиновых препаратов;
- рекомбинантные цитокины обладают более выраженным и селективным иммуностропным воздействием на организм по сравнению с другими современными иммунокорригирующими препаратами неспецифического механизма действия.

### Иллюстрация 22.

При оценке патогенетической направленности цитокинотерапии должна учитываться возможность вмешательства цитокинов, имеющих выраженные системные эффекты (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), их рецепторных антагонистов (sTNF R, IL-1 Ra), а также цитокинов регуляторно-интеграционной направленности (IL-2, IFN $\gamma$ ) в функционирование системы общей интеграции организма (нервно-эндокринно-иммунная система) и в субпопуляционные взаимоотношения клеток иммунореактивности. Важны также свойства IL-2 как основного фактора, способного ингибировать апоптоз клеток и одновременно активировать процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, а также свойства TNF $\alpha$  как проапоптотического фактора. Следует учитывать и прямую противовирусную активность препаратов rIFN $\alpha$ .

## **6. ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

Для иллюстрации важности патогенетической направленности цитокинотерапии выбраны две области клинического применения рекомбинантных цитокиновых препаратов, в которых при использовании рекомбинантных цитокинов были достигнуты весьма впечатляющие клинические результаты: 1) вирусная инфекция с гемоконтактным механизмом передачи гепатотропного вируса, склонная к хроническому течению и со временем вызывающая тяжелые осложнения — вирусный гепатит С; 2) генерализованные госпитальные инфекции у хирургических больных, для которых характерен высокий риск развития полиорганной дисфункции, а, следовательно, летального исхода.

**6.1. Иммунопатогенез HCV-инфекции: патогенетическое обоснование необходимости цитокинотерапии.** Рациональное лечение пациентов, инфицированных HCV, без понимания иммунопатогенеза HCV-инфекции невозможно, так как существующие лекарственные средства противовирусной терапии — препараты интерферонов и нуклеот(з)идных аналогов не только недостаточно эффективны, вызывают многочисленные побочные эффекты, приводящие к невозможности завершения терапии, но и способны усиливать свойственную этой инфекционной патологии дисфункцию иммунной системы.

**Биологическая характеристика HCV.** Мультивариантная антигенная изменчивость возбудителя и его способность поражать не только гепатоциты, но и клетки иммунореактивности — лимфоциты, моноциты, мононуклеарные фагоциты печени и других органов предопределяют роль иммунных нарушений в патогенезе данной инфекции. Сутью иммунопатогенеза HCV-инфекции на стадии хронического вирусного гепатита является прогрессирующий диссонанс между необходимостью системной активации иммунитета при борьбе с инфекцией и невозможностью иррадикации вируса в условиях его ускользания от иммунного надзора и поддерживаемого вирусом хронического воспаления в печеночной паренхиме.

**Интрапеченочные иммунные нарушения при ХВГС.** Хроническое воспаление в печеночной ткани поддерживается персистенцией ви-

руса в гепатоцитах и самоподдерживается факторами иммунной природы (иллюстрация 23).



Иллюстрация 23.

В генезе воспаления такого типа существенное значение имеет тесное соседство в ткани печени мононуклеарных фагоцитов, цитотоксических лимфоцитов и эндотелиоцитов синусоидов печени. В свою очередь очаги хронического воспаления в печеночной паренхиме являются причиной активации системных факторов естественной реактивности организма с продукцией «провоспалительных» цитокинов и поликлональным механизмом активации адаптивного гуморального иммунитета. При этом существенно то обстоятельство, что гуморальные факторы иммунореактивности в принципе не способны обеспечивать защиту от внутриклеточно паразитирующих вирусов. Это формирует разнообразные варианты дисбаланса в иммунной системе. Дисбаланс разворачивается при постоянно нарастающих иммунных расстройствах депрессивной природы и продолжающихся в печеноч-

ной паренхиме процессах воспалительно-дистрофического характера. Не менее важной особенностью этой инфекции является выраженность механизмов аутоповреждения печени, в которых значим вклад иммунных факторов альтерации.

При прогрессировании заболевания с нарастанием фиброза печеночной паренхимы выраженность региональной иммунной дисфункции неуклонно увеличивается, что еще более усугубляет те патологические процессы, которые разворачиваются в ткани печени. Со временем это способствует развитию цирроза печени (иллюстрация 24).



Иллюстрация 24.

*Дисфункция иммунной системы при ХВГС.* При углубленном исследовании иммунного статуса больных ХВГС можно выявить отклонения, как в регуляторном, так и в эффекторных звеньях иммунитета. Компоненты иммунопатогенеза HCV-инфекции сведены в таблицу (иллюстрация 25).

## ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ХВГС

- **Общая иммунодепрессия клеточной составляющей иммунитета:**
  - общая и субпопуляционная ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ) лимфопения;
  - уменьшение митоген-индуцированной пролиферативной активности мононуклеаров в реакции бласттрансформации;
  - анергия мононуклеаров по способности к активационной продукции цитокинов;
  - уменьшение интенсивности фагоцитоза.
- **Субпопуляционный дисбаланс Т-хелперов ( $Th2 > Th1$ ).**
- **Поликлональная активация гуморальной составляющей иммунитета.**
  - Дисбаланс цитокинов:**
    - гиперцитокинемия «провоспалительных» цитокинов ( $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IFN\alpha/\beta$ ) и  $IL-4$ ;
    - нарушения интерферонового статуса;
    - снижение продукции лимфоцитами плейотропных цитокинов ( $IL-2$ ,  $IFN\gamma$ ).
  - **Аутосенсibilизация:**
    - участие CTL-клеток в повреждении гепатоцитов и формировании зон атипичного некроза печеночной паренхимы;
    - повышение титров сывороточных аутоантител, имеющих разнообразную антигенную специфичность как следствие поликлональной активации В-лимфоцитов;
    - криоглобулинемия;
    - более высокая, чем в среднем по популяции частота различных аутоиммунных заболеваний (*плоский лишай ротовой полости, поздняя кожная порфирия, аутоиммунные тиреозит и тромбоцитопения, ксеростомия и ксерофтальмия, миозиты и миалгии, синдром Шегрена, артралгии и артриты, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет, кожные аллергические реакции*).
  - **Дисфункция мононуклеарных фагоцитов синусоидов печени**
    - нарушение равновесия между окислительными и антиокислительными процессами в системе внутрипеченочных фагоцитов;
    - искажение спектра продуцируемых клетками цитокинов с региональной гиперцитокинемией «провоспалительных» цитокинов;
    - извращение взаимоотношений мононуклеаров с эндотелиоцитами печеночных синусоидов и гепатоцитами.

Иллюстрация 25.

Так, оказалось, что нарушение баланса цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 субпопуляциями Т-клеток, играет важную роль в иммунопатогенезе ХВГС. Цитокины, локально продуцируемые в печени и циркулирующие в системном кровотоке, принимают участие в контроле интенсивности вирусной репликации. Сравнительный уровень цитокинов, относимых к разным функциональным группам, оказывается важным фактором в формировании феноменов и механизмов гепатоцеллюлярного повреждения.

Как известно соотношение между Th1 и Th2 субпопуляциями CD4+ лимфоцитов предопределяет тип и выраженность иммунного ответа. Th1 клетки стимулируют клеточный ответ и секретируют цитокины, которые увеличивают активность цитотоксических клеток: IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ . Th2 поддерживают гуморальный тип иммунной ответа и выработку специфических антител. Эта субпопуляция Т-лимфоцитов хелперов также секретирует цитокины — IL-4, IL-10. Эти цитокины напротив ингибируют выраженность цитотоксических реакций эффекторных клеток и проявляют другие иммуносупрессорные эффекты.

Установлено также, что интерлейкин-12 (IL-12), который в печени синтезируется в основном клетками Купфера, является ключевым фактором, регулирующим баланс субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов в направлении образования Th1-клеток. *При острой и саморазрешающейся HCV-инфекции (в отличие от хронически протекающей HCV-инфекции) Т-клеточный ответ ярко выражен и носит высокоспецифичный характер, а среди лимфоцитов преобладают Th1-клетки с фенотипом CD4+ Т-лимфоцитов и CD8+ цитотоксические лимфоциты. При этом в сыворотке крови и ткани печени определяются высокие концентрации TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2 и IL-12. Большинство исследователей сходится во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th-2 клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса. Недостаточную продукцию Th-1 цитокинов связывают со способностью IL-4 и IL-10 ингибировать функции Th-1 и угнетать продукцию IFN $\gamma$  и IL-2, что является одним из механизмов нарушения адекватного иммунного реагирования при ХВГС.*

При ХВГС основным проявлением вторичной иммунной недостаточности следует считать *снижение количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета.* Это касается

T-лимфоцитов хелперов, NK-клеток, CTL-клеток и мононуклеарных фагоцитов.

В литературе имеются сообщения о том, что при ХВГС нарушается цитокиновая регуляция иммунореактивности, и в плазме крови пациентов *повышаются уровни основных «провоспалительных» цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$ )*. Оказалось, что в случае повышения концентраций этих цитокинов по их уровням может осуществляться диагностика наличия нарушений функций печени, причем эта диагностика оказывается значительно более точной, чем по биохимическим маркерам воспаления печеночной паренхимы. В частности, при обострении различных хронических заболеваний печени, включая вирусные гепатиты, установлена роль повышенной продукции «провоспалительных» цитокинов: IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  и плеiotропных цитокинов: IL-2, IFN $\gamma$  в качестве неблагоприятных факторов прогноза. Предполагают, что названные цитокины могут участвовать в процессах альтерации тканей, в частности усиливая прогрессирование фиброза и воспаления в области портальных трактов у больных ХВГС. При этом установлено, что данные цитокины не влияют на экспрессию генов или процессы репликации HCV.

Следовательно, иммунный ответ при ХВГС имеет многие признаки неполноценности, причем как на этапе презентации антигена, так и на эффекторном этапе иммунных реакций. Иммунная дисфункция при ХВГС проявляется и дисбалансом цитокиновой регуляции, что сопровождается изменением соотношения уровней в сыворотке крови цитокинов различных функциональных групп. Цитокиновый дисбаланс не имеет однонаправленного характера, и его роль различна в разные фазы патологического процесса. Аналогичный вывод может быть сделан и по отношению к субпопуляционному дисбалансу T-лимфоцитов хелперов разных функциональных типов.

***Синдромы иммунной недостаточности при ХВГС.*** Синдром иммунной недостаточности (инфекционный синдром) — это неспособность иммунной системы адекватно ответить на HCV-инфекцию. В итоге, тот или иной вариант течения HCV-инфекции является результатом от репликативной активности вирусного возбудителя и эффективности механизмов иммунного надзора, направленных на его элиминацию. При несоответствии защитных возможностей иммунной системы вирулентности возбудителя инфекция прогрессирует.

*Синдром аутосенсублизации* с выраженными аутоиммунными расстройствами — смешанной криоглобулинемией, аутоиммунным тиреоидитом, появлением органоспецифических аутоантител и аутоантител с другой специфичностью, несомненно, ассоциирован с хроническим течением HCV-инфекции и характерен для ХВГС.

Характерно ли наличие при HCV-инфекции лимфопролиферативного синдрома? Имеющиеся клинические данные позволяют утвердительно ответить на этот вопрос. При ХВГС развитие у больных полилимфоэденопатий наблюдается часто, хотя припухание лимфотических узлов может не быть постоянным, а наблюдается циклично. Также известно, что при HCV-инфекции имеет место клональная экспансия В-лимфоцитов. Этот процесс обуславливает выраженность *лимфопролиферативного синдрома* при ХВГС.

Клональная экспансия В-лимфоцитов может развертываться в воспалительных инфильтратах печени, в региональных лимфоузлах, в костном мозге и в периферической крови. Явление клональной экспансии В-лимфоцитов, что сопровождается их пролиферацией, характерно и для первой стадии не-Ходжкинской В-клеточной лимфомы/иммуноплазматомы. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев данное заболевание, но не другие формы не-Ходжкинских лимфом, ассоциировано с фактом инфицирования и длительной персистенцией HCV в сочетании с развитием у больных криоглобулинемии. Практически у 60% больных ХВГС, имеющих криоглобулинемию, наблюдаются те или иные нарушения морфологии лимфоидной системы, и эти расстройства могут быть предвестниками злокачественного перерождения В-клеток. Очевидно, что длительная персистенция HCV может приводить к развитию В-клеточных лимфопролиферативных нарушений, таких как не-Ходжкинская злокачественная лимфома.

Как и при других хронических вирусных инфекциях с поражением внутренних органов определенное значение имеет и дисбаланс, обусловленный нарушением взаимосвязей в физиологических системах регуляторной интеграции: иммунной, нервной, эндокринной. Эта форма регуляторного дисбаланса непосредственно связана с развитием дисфункции иммунной системы при ХВГС и лежит в основе клинических проявлений дополнительных синдромов, таких как *дисрегуляторный синдром, синдром вегетозендокринопатий, синдром хро-*

*нической усталости.* Описанные выше нарушения совместно с эндотоксикозом, прогрессивно нарастающим при углублении процессов нарушения морфологии печеночной паренхимы, а также значимой утратой печенью функции органа эндогенной детоксикации являются и патогенетической основой развития проявлений энцефалопатии при ХВГС.

Таким образом, по совокупности патологических процессов и их клинических проявлений хроническая HCV-инфекция может быть отнесена к мультисистемным заболеваниям с выраженной вторичной дисфункцией иммунной системы. Дисфункция иммунной системы характеризуется ее структурно-функциональной дезорганизацией и наличием значимого аутоиммунного компонента, что создает дополнительные сложности диагностики стадий основных патологических процессов и затрудняет выбор оптимальной стратегии и тактики лечения больных ХВГС.

Особенности патогенеза HCV — инфекции диктуют необходимость применения в качестве эффективных средств лечения не только противовирусных препаратов, но и средств патогенетической направленности. Наиболее патогенетически оправданными и эффективными иммуноактивными лекарственными средствами с плеiotропными эффектами являются препараты рекомбинантных цитокинов и средства коррекции клеточного метаболизма.

**6.2. Интерферонотерапия и использование противовирусных препаратов при хроническом вирусном гепатите С: применяемые лекарственные средства.** В качестве противовирусных средств для лечения HCV-инфекции сегодня позиционируются лекарственные препараты двух основных групп — рекомбинантные интерфероны и нуклеоз(т)идные аналоги. Среди этих лекарственных средств есть современные препараты последнего поколения, в частности пегилированные рекомбинантные интерфероны и нетоксичные нуклеоз(т)идные аналоги. При лечении больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГС) наиболее широко применяют *генно-инженерные (рекомбинантные) препараты альфа-интерферона* — *rIFN $\alpha$*  как обычные, так и пегилированные (rIFN $\alpha$ -2a: «Роферон-А», «Пегасис»; rIFN $\alpha$ -2b: «Интрон-А», «Интераль», «Реальдирон», «Реаферон», «ПегИнтрон»), а также химиотерапевтические (противовирусные) средства — *препараты синтетических аналогов нуклеоз (т) идов* (рибавирин от раз-

личных производителей и другие препараты). Рекомбинантные препараты альфа-интерферона (rIFN $\alpha$ ) — это высокоочищенные белки, получаемые технологией рекомбинантных ДНК с использованием генно-инженерного штамма *Escherichia coli*, который содержит генно-инженерный плазмидный гибрид, кодирующий интерферон альфа человеческих лейкоцитов. Являясь рекомбинантным аналогом эндогенного цитокина, его рекомбинантная форма при использовании в качестве лекарственного препарата воспроизводит все биологические эффекты естественного цитокина. Противовирусное действие IFN $\alpha$  в большей степени обусловлено способностью этого цитокина стимулировать иммунитет, а не его качествами агента, индуцирующего в восприимчивых к вирусу клетках состояние противовирусной резистентности.

Нуклеоз(т)идные аналоги подавляют процесс репликации вируса, в частности обеспечивают ингибирование обратной транскриптазы вирусов (азидотимидин, рибавирин) и ингибируют вирусные протеазы (криксиван). В последние годы после расшифровки трехмерной структуры всех трех ферментов HCV: геликазы, протеазы и РНК-полимеразы интенсивно разрабатываются новые противовирусные препараты, эффективные при HCV-инфекции, а также совершенствуются уже применяемые препараты (например, левовирин — L — изомер рибавирина второго поколения, верамидин — пролекарство рибавирина). С использованием названных препаратов во всем мире накоплена наиболее впечатляющая база данных по результатам клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины. Эти препараты наиболее широко применяют как средства противовирусной терапии при лечении пациентов с ХВГС, и они должны быть основой комплексного лечения при HCV-инфекции. Препараты rIFN $\alpha$  как противовирусные средства и одновременно лекарственные средства заместительной иммунокоррекции обладают противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью: ингибируют репликацию и высвобождение вирусов в инфицированных клетках, повышают фагоцитарную активность макрофагов, усиливают специфическое цитотоксическое действие на клетки-мишени лимфоцитов, стимулируют образование антител и лимфокинов, что объясняет их эффективность при лечении пациентов с HCV-инфекцией. Из-за высокого уровня распространенности HCV-инфекции, отсут-

ствия специфических средств профилактики и неизбежности развития осложнений у значительной части инфицированных проблема достижения более высокой эффективности лечения хронических форм этой инфекции является более чем актуальной, поэтому активно изучаются различные подходы эффективной терапии.

**6.3.Mono- и комбинированная противовирусная терапия препаратами альфа интерферона и рибавирина, пути оптимизации, достигнутая эффективность лечения.** Эффективность интерферонотерапии у больных ХВГС, оцениваемая по вирусологическим и биохимическим критериям достижения стабильной ремиссии, при использовании в режиме монотерапии неpegилированных rIFN $\alpha$ , как отечественного производства, так и импортных лекарственных препаратов, относительно невелика. При HCV генотипов 2 и 3 эффективность терапии колеблется в пределах 15-30%, а при HCV 1b генотипа эффективность не превышает 6-8% (в среднем — 12% без учета генотипа вируса) (Lindsay K. L. et al., 2001).

В настоящее время «стандартом» лечения больных инфицированных HCV генотипов 2 и 3 считается схема, при которой альфа-интерферон используется в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 24-48 недель. Клинически апробированы следующие подходы увеличения той эффективности лечения, которая достигнута в монорежиме терапии и при использовании обычных препаратов интерферонов:

- увеличение разовых доз обычных препаратов rIFN $\alpha$  (до 9 млн. ЕД интерферона в сутки) и общей продолжительности курсов интерферонотерапии;
- использование комбинации препаратов rIFN $\alpha$  и нуклеоз(т)идных аналогов (обычно с рибавирином);
- использование комбинации препаратов rIFN $\alpha$  и индукторов интерферогенеза (обычно с неовиром или циклофероном);
- использование комбинации препаратов rIFN $\alpha$  с другими цитокинами (rIL-2, rIFN $\gamma$ );
- применение комбинации препаратов rIFN $\alpha$ , рибавирина и иммунокорректирующих препаратов (циклоферон, полиоксидоний, глутоксим, Ронколейкин®) — «тройная» терапия;
- применение препаратов rIFN $\alpha$  пролонгированного типа (pegилированных интерферонов) как в режиме монотерапии, так и их комбинаций с рибавирином;

- применение высоких доз пегилированных интерферонов и рибавирина в начале проведения комбинированного лечения (индуктивный режим) и длительных курсов комбинированной терапии (до 72-96 недель).

Результаты представительных многоцентровых клинических испытаний показали значительное преимущество комбинированного лечения по сравнению с монотерапией. Наибольшая эффективность комбинированной терапии была достигнута при использовании препаратов пегилированных  $\alpha$ IFNа пролонгированного типа в комбинации с рибавирином. Эта схема лечения считается «золотым стандартом» терапии больных ХВГС. Эффективность этой схемы терапии в сравнении с другими вариантами лечения отражена в данных, представленных на иллюстрации 26.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХВГС

Схема лечения	Частота достижения стойкого ответа (СВО)	
	Генотип HCV 1	Генотип HCV 2,3
<b>Монотерапия <math>\alpha</math>IFNа короткого действия</b>	6-8%	26-28%
<b>Монотерапия пегилированными IFNа</b>	12-14%	46-49%
<b><math>\alpha</math>IFNа + Рибавирин</b>	31-36%	58-65%
<b>Пегилированные IFNа + Рибавирин</b>	42-46%	77-82%

Иллюстрация 26.

Комбинированная терапия препаратами  $\alpha$ IFNа и рибавирином по «золотому стандарту» является эталоном при лечении больных ХВГС и по отношению к этому «стандарту» обычно оценивается перспективность любых вариантов оптимизации лечения пациентов с HCV-инфекцией. Однако наличие противопоказаний к назначению противовирусной терапии «золотого стандарта», побочные эффекты высоких доз обычных и в особенности используемых для лечения режимов назначения пегилированных препаратов, неэффективность тера-

пии у ряда больных и вероятность развития рецидивов HCV-инфекции оправдывают усилия по оптимизации комплексного лечения.

**6.4. Углубление дисфункции иммунной системы в условиях проведения стандартной противовирусной терапии, возможности коррекции препаратами цитокинов.** Лечение больных ХВГС как в режиме монотерапии препаратами rIFNα, так и в режиме комплексной противовирусной терапии усугубляет нарушения клеточного звена иммунитета и усиливает дисбаланс цитокиновой регуляции. Какие иммунные нарушения характерны для больных ХВГС? У больных ХВГС обычно выявляют: 1) уменьшение абсолютного количества в циркуляции Т-лимфоцитов и Т-хелперов при одновременном повышении числа «нулевых» лимфоцитов; 2) увеличение уровней в циркуляции IL-2 и TNFα — цитокинов, продуцируемых Th1 лимфоцитами, а также IL-4, продуцируемого Th2 лимфоцитами, и IL-1β, продуцируемого макрофагами.

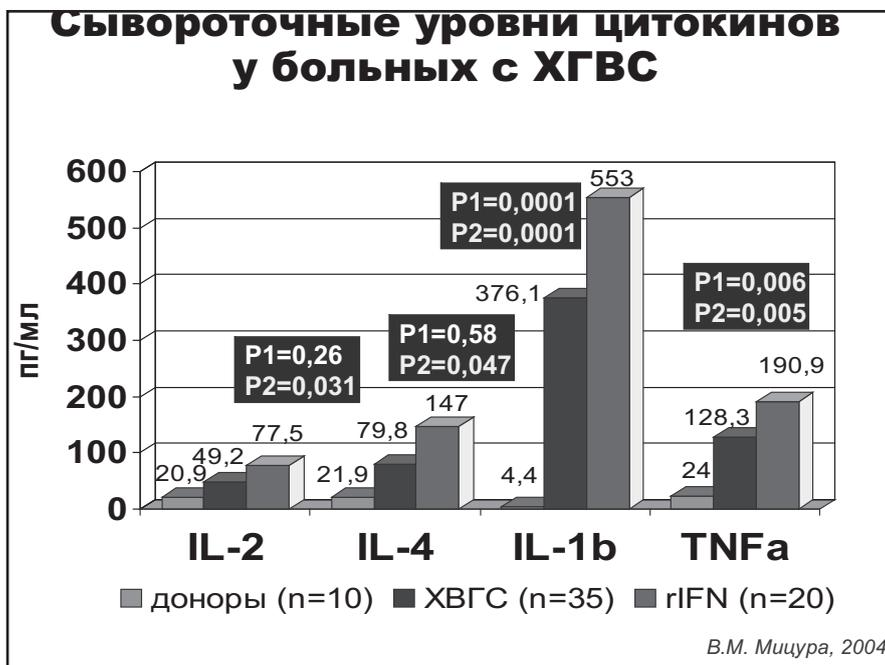


Иллюстрация 27.

Из данных, представленных на иллюстрации 27, видно, что дисбаланс цитокинов с гиперцитокинемией IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-4, который уже отмечали у больных с ХВГС до проведения лечения, в условиях проведения интерферонотерапии увеличивался. Следовательно, на фоне противовирусной терапии дисфункция Т-клеточного звена иммунитета у больных ХВГС нарастает, причем риск углубления дисфункции этого звена растет при увеличении доз получаемого пациентами препарата интерферона и длительности интерферонотерапии. Цитокиновый дисбаланс как компонент дисфункции иммунной системы при ХВГС в процессе проведения стандартной противовирусной терапии препаратами интерферона также не устраняется, а напротив нарастает.

Более чем у 40% пациентов на фоне комбинированной терапии rIFN $\alpha$  и нуклеот(з)идными аналогами сохраняются также Т-клеточная анергия и изначально высокий уровень «провоспалительных» цитокинов. Уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN $\alpha/\beta$ , TNF $\alpha$  в периферической крови на протяжении всего срока проведения противовирусной терапии закономерно нарастает у большинства пациентов. На фоне проведения противовирусной терапии любые проявления общей иммунодепрессии также нарастают, вплоть до развития лимфопении у части больных.

Положительный эффект стандартной противовирусной терапии у больных ХВГС закономерно ассоциирован с повышением по ходу лечения уровня IL-2, снижением TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, как на региональном уровне (продукция названных цитокинов мононуклеарами в ткани печени), так и в системном кровотоке (уровень названных цитокинов в периферической крови). Оказалось также, что, если при проведении комплексного лечения удастся стимулировать Th1 популяцию Т-лимфоцитов, то эффективность противовирусной терапии у больных с выраженной иммунодепрессией, оцениваемой по степени выраженности Т-клеточной анергии, увеличивается. Если у больных с HCV-инфекцией активировано макрофагальное звено клеточного иммунитета с повышением фагоцитарной активности (особенно значимых для фагоцитарного индекса) и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ ), то это является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на лечение. Больные, ответившие на противовирусную терапию, исходно имели в циркулирующей крови более высокие уровни IFN $\gamma$ , чем не ответившие на терапию пациенты. Повышенные уровни IL-4 в ходе лечения также способствуют

неэффективности интерферонотерапии, отражая повышение продукции Th2-цитокинов и переориентацию иммунной ответственности на гуморальный тип ответа.

Прогноз неэффективности проводимой противовирусной терапии может быть сделан и на основании теста на анергию мононуклеаров, что возможно при определении их способности продуцировать интерфероны известных типов (иллюстрация 28).



Иллюстрация 28.

Видно, что с нарастанием анергии (в состояниях от I к III) выраженность расстройств интерферонового статуса увеличивается.

Перечисленные негативные эффекты стандартной противовирусной терапии могут корректироваться при использовании лекарственных средств патогенетической направленности в составе комплексного лечения, в частности иммуноактивных препаратов, из которых наибольшие перспективы, вероятно, связаны с лекарственными средствами цитокинотерапии (иллюстрация 29).



## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- ✓ **ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ:**  
(*rIL-1 $\beta$* , **rIL-2**,  *$\gamma$ -IFN*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *эритропоэтин*,  
*rIL-10?* *rIL-12?*)
- АНТИЦИТОКИНОТЕРАПИЯ:  
(*рецепторный антагонист IL-1*,  
*моноклональные антитела к TNF- $\alpha$* )
- ✓ **ГОРМОНЫ ТИМУСА И ТИМОМИМЕТИКИ:**  
(*Тималин*, *Т-активин*, *Имунофан*, *Тимоген*, *Тимозин-альфа*)
- ✓ **ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ:**  
(*На-нуклеинат*, *Ларифан*, *Ридостин*, *Деринат*)
- ✓ **ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:**  
\* *Глюкокортикостероиды (Преднизолон)*  
\* *Цитостатики (Азатиоприн, Метотрексат)*

Иллюстрация 29.

Одним из таких препаратов, широко используемым в медицине при лечении заболеваний различного генеза, является отечественный рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 — препарат Ронколейкин®. Ронколейкин® уже давно применяют в комплексном лечении бактериальных и вирусных инфекций, в том числе гемоконтактных вирусных гепатитов В и С.

**6.5. Цели цитокинотерапии Ронколейкином® при хроническом вирусном гепатите С и ее эффективность.** У больных ХВГС Ронколейкин® может быть использован с несколькими целевыми установками:

1) как эффективный корректор развивающейся иммунной дисфункции, 2) как препарат для проведения монотерапии у больных с противопоказаниями к проведению стандартной противовирусной терапии, 3) в составе комбинированной с другими рекомбинантными препаратами терапии для увеличения общей эффективности лечения, 4) для проведения противорецидивных курсов у больных с неустойчивой ремиссией.

На иллюстрации 30 приведены данные по увеличению эффективности противовирусной терапии непегилированным препаратом rIFN $\alpha$  посредством дополнительного включения в схему лечения Ронколейкина®. Видно, что эффективность комплексного лечения как по критериям частичного, так и полного ответа на терапию увеличилась в сравнении с пациентами, получавшими только интерферонотерапию.

Включение цитокинотерапии в комплексное лечение сопровождалось и иммунокорректирующим эффектом, а именно уровень гиперцитокинемии основных «провоспалительных» цитокинов и IL-4 при комбинированной терапии с использованием Ронколейкина® у пациентов в ходе лечения существенно уменьшался (иллюстрации 31 и 32).

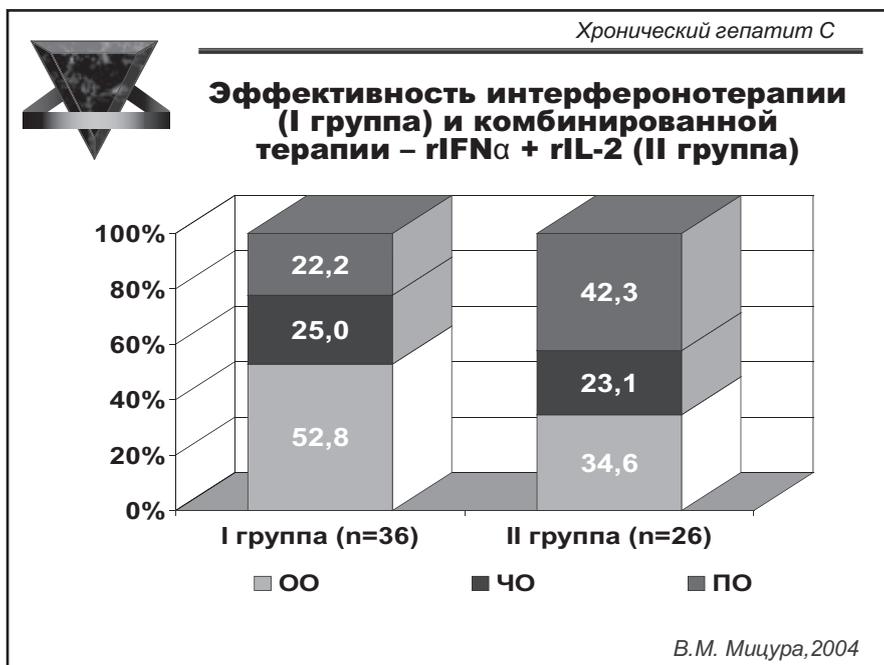


Иллюстрация 30.

При этом на фоне такой комбинированной терапии одновременно увеличивалась продукция IL-2 и rIFN $\gamma$  мононуклеарными клетками, что свидетельствует о ликвидации характерной для HCV-инфекции анергии мононуклеарных клеток. Ни у одного из обследованных на ци-

токиновый статус пациентов (0%) не было отмечено одновременного повышения уровней IL-4 (Th2-цитокин) и IL-2 (Th1-цитокин). Это косвенно свидетельствует, что дисбаланс функциональных субпопуляций Т-хелперных клеток как патогенетически значимое звено развития дисфункции иммунной системы у больных ХВГС на фоне такой комбинированной терапии устраняется, и это, наряду с коррекцией общего фенотипического дисбаланса Т-лимфоцитов, является предиктором благоприятного ответа пациентов на проводимое лечение. Вероятно, при комбинированном лечении с использованием двух цитокинов, которые регулируют эффективность противовирусного иммунитета и способны к взаимному потенцированию противовирусных и иммунокорректирующих эффектов друг друга, достигается не только подавление репликации вируса гепатита С, но и восстанавливается адекватность ответа иммунной системы на вирусную агрессию.

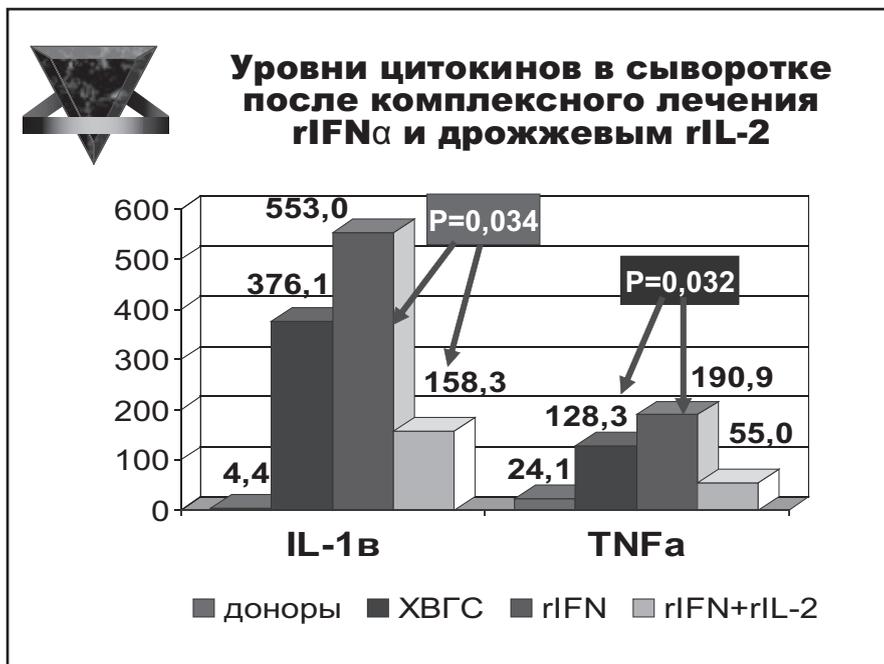
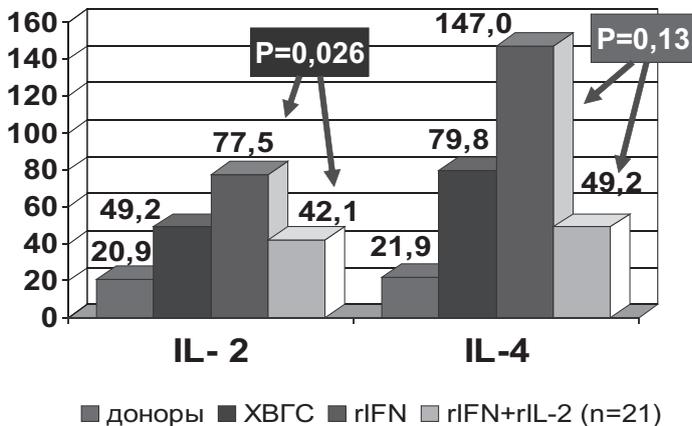


Иллюстрация 31.



## Уровни цитокинов в сыворотке после комплексного лечения rIFN $\alpha$ и дрожжевым rIL-2



В.М.Мицура, 2004

Иллюстрация 32.

Активация механизмов, обеспечивающих элиминацию вируса, доказывается фактом подавления репликации вирусов в период проведения цитокинотерапии и сохранением в течение длительного времени стойкого ответа на лечение после его окончания. У всех больных, получивших комбинированную цитокинотерапию препаратами rIFN $\alpha$  и rIL-2, не наблюдали возобновления репликации HCV на протяжении 4 лет. Если сопоставить данные по повышению эффективности лечения больных ХВГС посредством включения в интерферонотерапию рекомбинантного дрожжевого IL-2 со спектром фармакодинамической активности этого препарата (иллюстрация 33), то видно, что когда общая биологическая активность препарата и спектр его фармакодинамических эффектов достаточны для эффективной коррекции иммунных нарушений, то достигается и клинический эффект.



## **ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РОНКОЛЕЙКИНА**

- активация клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов;
- усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (СТЛ-клетки) и естественных киллеров (НК-клетки);
- усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток;
- увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов;
- уменьшение апоптоза мононуклеаров и нейтрофилов

Иллюстрация 33.

Дополнительным аргументом возможности оптимизации комплексного лечения больных ХВГС посредством включения в схемы противовирусной терапии препарата Ронколейкин® является коррекция побочных эффектов препаратов rIFN $\alpha$  и их комбинаций с рибавирином. У пациентов, которым назначали подобную терапию, побочные эффекты интерферона и противовирусных препаратов полностью отсутствовали.

**6.6. Итоги и перспективы использования Ронколейкина® при оптимизации лечения больных хроническим вирусным гепатитом С.** Анализ всей совокупности информации, которая накоплена практикующими врачами, лечащими больных с HCV-инфекцией, и врачами-исследователями, занятыми поисками современных медицинских технологий лечения хронических гепатитов, свидетельствует о том, что у рекомбинантного дрожжевого rIL-2 — препарата Ронколейкин® имеются заманчивые перспективы использования для лечения больных ХВГС.

Клинический опыт использования при лечении больных ХВГС препаратов rIL-2, включая Ронколейкин® (монотерапии или же в комбинации с препаратами rIFNα, индукторами интерфероногенеза /«двойные» схемы комбинированной терапии/, а также аналогами нуклеоз(т)идов/«тройные» схемы комбинированной терапии/) свидетельствует о том, что ***Ронколейкин® может быть рекомендован к применению в тех ситуациях, когда эффективность стандартной противовирусной терапии недостаточна или же использование интерферонотерапии в составе комплексного лечения больных противопоказано.***

Эффективность комбинированной этиопатогенетической терапии (препарат rIFNα + Ронколейкин®) у больных ХВГС сопоставима с эффективностью стандартной схемы противовирусной терапии с использованием в схеме «золотого стандарта» непегилированных препаратов rIFNα, а у больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции и при HCV-инфекции 1 генотипа — существенно выше. Лечение больных ХВГС по названной схеме терапии может иметь меньшую продолжительность (не более 16-20 недель).

Комбинированное лечение названными препаратами обычно переносится больными лучше, чем схемы стандартной терапии. Характерные для препаратов интерферонов побочные эффекты при назначении комбинации препарата rIFNα с Ронколейкином® не развиваются. Пациенты с резистентностью к интерферонам хорошо отвечают на подобную терапию, и комбинированное лечение у таких больных не менее эффективно. И, наконец, комбинированная терапия с включением Ронколейкина® фармакоэкономически привлекательна, так как значительно дешевле стандартной терапии при достаточной эффективности.

Помимо общего увеличения эффективности лечения и возможности лечения пациентов с противопоказаниями к проведению противовирусной терапии использование Ронколейкина® позволяет добиваться активации клеточного звена иммунитета у больных ХВГС. Так, в периферической крови пациентов нормализуется число CD3, CD4, CD8, CD25 — позитивных лимфоцитов, восстанавливается нормальное значение иммунорегуляторного индекса, повышается содержание CD16-позитивных клеток, нормализуется цитокиновый дисбаланс и восстанавливается функциональная активность моноклеарных клеток. Налицо эффект коррекции дисфункции иммунной системы,

и этот эффект доказывает иммуноориентированность цитокинотерапии как компонента комплексного лечения.

В пилотных клинических исследованиях апробированы и показали достаточную эффективность также следующие схемы комбинированного лечения с назначением Ронколейкина® и противовирусных препаратов:

**Ронколейкин® (дрожжевой rIL-2)**

500 тыс. МЕ п/к с интервалом 72 часа курсом в течение 2-4 месяцев

+

**рибавирин** (ребетол, рибамидил) 1000-1200 мг/сут

на протяжении всего периода назначения дрожжевого rIL-2

**Ронколейкин® (дрожжевой rIL-2)**

500 тыс. МЕ п/к с интервалом 72 часа курсом в течение 2-4 месяцев

+

**ламивудин** (зеффикс) 300 мг/сут на протяжении всего периода

назначения дрожжевого rIL-2

Возможно использование и схем «тройной» терапии (rIFN $\alpha$  + дрожжевой rIL-2 + рибавирин). Интерес к подобным схемам комбинированного лечения наиболее оправдан применительно к пациентам, которые не отвечают на стандартную противовирусную терапию, в частности у пациентов, инфицированных HCV 1b генотипа, а также применительно к пациентам, утративших чувствительность к препаратам интерферона.

Совокупность клинических наблюдений по применению различных схем комбинированной терапии с использованием препаратов rIFN $\alpha$ , цитокинов и /или их индукторов при ХВГС позволяет сформулировать следующие обобщения:

- лечение больных ХВГС препаратами rIFN $\alpha$  и дрожжевого rIL-2 и /или rIFN $\gamma$ , а также индукторами интерферогенеза должно проводиться дифференцированно в зависимости от типа морфофункциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов и выраженности дисфункции иммунной системы;

- сочетанное применение препаратов rIFN $\alpha$  и индукторов интерферогенеза целесообразно у пациентов без признаков общей иммунодепрессии и с сохраненной функциональной активностью клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени;

- последовательное применение препаратов rIFN $\alpha$  и индукторов интерфероногенеза и /или rIL-2/rIFN $\gamma$  целесообразно у пациентов с признаками общей иммунодепрессии и цитопеническим синдромом;
- у пациентов с существенным угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток показана заместительная терапия rIFN $\alpha$  в комбинации с rIL-2 или rIFN $\gamma$ , проводимая на фоне активной метаболической коррекции (препараты реамберин, ремаксол) и нутриентной поддержки.

Нам представляется, что совершенствование стратегии комплексного лечения ХВГС имеет перспективы реализации именно в этих направлениях.

**6.7. Иммунопатогенез генерализованных форм инфекционных осложнений у хирургических больных: патогенетическое обоснование необходимости цитокинотерапии.** В трактовке патогенеза генерализованных хирургических инфекций и при оценке роли дисфункции иммунной системы в их развитии господствует идеология системной воспалительной реакции, сопровождаемой «цитокиновым пожаром» и преобладанием в системной циркуляции «провоспалительных» цитокинов. Однако лекарственные препараты, созданные на основе этой идеологии, — рецепторные антагонисты цитокинов и моноклональные антитела со специфичностью к основным (TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) «провоспалительным» цитокинам оказались клинически неэффективными. Использование подобных препаратов не уменьшало, а увеличивало летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Столь «неожиданный» результат, а фактически провал лечебных технологий, основанных на удалении из системной циркуляции избыточных концентраций основных «провоспалительных» медиаторов, должен был поставить вопрос о правомочности трактовки патогенеза сепсиса как дисфункции иммунной системы активационного типа. Однако этого не произошло, хотя очевидно, что наряду с реакциями системного воспалительного ответа у больных с хирургическим сепсисом уже на фоне генерализованной воспалительной реакции формируется, а позднее становится преобладающей дисфункция иммунной системы противоположной направленности — многофакторная иммунодепрессия.

Основные звенья иммунопатогенеза сепсиса детально описаны нами ранее (Козлов В. К., 2002-2008). Подробный анализ патогенеза

хирургических инфекций не является темой настоящей работы, однако этот вопрос требует хотя бы кратких комментариев. Представляется, что при рассмотрении патогенеза генерализованных форм инфекционных осложнений у больных хирургического профиля целесообразно выделить следующих основных звеньев:

- прорыв защитных барьеров иммунитета,
- антигемия и эндотоксикоз,
- дисбаланс цитокиновой регуляции при реализации генерализованной формы воспаления,
- неспецифическое иммуносупрессорное воздействие на иммунную систему активационных гормонов стресса и других супрессорных факторов — неспецифическая иммунодепрессия,
- анергия иммунокомпетентных клеток, в частности Т-лимфоцитов, и другие варианты специфической иммунодепрессии.

Выделение именно этих патогенетических звеньев хорошо обосновано результатами выполненных в Российской Федерации клинических исследований. Очевидно также, что выше обозначенные звенья патогенеза сепсиса имеют самое непосредственное отношение к адекватности функционирования иммунной системы при генерализованных формах хирургических инфекций.

***Прорыв защитных барьеров иммунитета.*** Селективная барьерная функция характерна для любых биологических мембран. Функцию первой линии защиты выполняют поверхностные клеточные структуры и ассоциированные с ними гуморальные факторы покровных эпителиев кожи и внешних слизистых оболочек, клеточные структуры слизистой оболочки кишечника и других полых органов, серозные покровы внутренних полостей. При ранениях и травмах естественные барьеры утрачивают анатомическую целостность и функциональную состоятельность. Эти барьеры становятся проницаемыми и при реализации повреждающего потенциала генерализованной воспалительной реакции. Барьерные функции свойственны грануляционной ткани, образующейся в областях травматических повреждений при процессах репарации, и «лимфо-лейкоцитарному валу» воспалительных очагов. Во всех региональных лимфотических узлах и селезенке — специализированных органах иммунной системы, «проверяющих» кровь и лимфу на содержание в них антигенов, осуществляется процесс избирательное улавливание чужеродных ан-

тигенов. Эти анатомические образования иммунной системы являются местом инициации реакций адаптивного иммунитета, что требует предшествующей обработки («процессинга») антигенов и реализации процессов клеточной кооперации. В выполнении системной барьерной функции участвуют также печень и почки, которые одновременно специализированы на функции детоксикации циркулирующей крови. Барьерную функцию выполняет и вся система мононуклеарных фагоцитов организма, а также плазменные гуморальные системы, активирующиеся путем каскадного протеолиза, прежде всего, система комплемента, и белки опсонины и пентраксины.

Основной причиной прорыва представителями экзогенной микрофлоры естественных барьеров иммунитета является несоответствие их патогенных потенций защитным возможностям факторов и механизмов естественной резистентности покровных тканей (кожа, эпителий), анатомических образований иммунной системы на органном и региональном уровнях, а также интенсивности системного ответа острой фазы воспаления. При травмах различной этиологии имеет место прямое разрушение барьеров.

Гипоэргоз клеток кишечного барьера, который является следствием системных расстройств микроциркуляции и нарастающей тканевой гипоксии, а также воздействие иммуносупрессорных факторов и механизмов углубления общей иммунодепрессии снижают защитный потенциал кишечной стенки, что создаёт условия для транслокации микроорганизмов из кишечного содержимого в кровь и служит одним из существенных источников бактериемии и токсемии.

Кишечная ишемия/реперфузия (например, при гипоксии после травмы и кровопотери) могут также активировать лёгочные макрофаги, приводя (за счёт освобождения свободных радикалов кислорода и TNF $\alpha$ ) к повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому взрослых (ARDS). В страдающих от гипоксии клетках синтезируются белки теплового шока, которые тоже способны нарушать функции Т-лимфоцитов.

**Антигенемия и эндо(ауто)токсикоз.** Гиперантигенемия — избыток антигенов различного происхождения является важным звеном иммунопатогенеза сепсиса. Велико значение этого феномена и при других жизнеугрожающих состояниях у хирургических больных. Причиной гиперантигенемии, а затем эндо (ауто) токсикоза,

является массивное поступление экзогенных антигенов (экзо- и эндотоксины, другие факторы вирулентности микроорганизмов), аутоантигенов, продуктов клеточной деградации и продуктов метаболизма белковых макромолекул, которые высвобождаются при первичной альтерации тканей, при их последующем метаболическом повреждении в результате полного выключения органов из функционирования, а также при реализации процесса инвазии инфекционных возбудителей. При прорыве защитных биологических барьеров антигены и токсические продукты как эндогенного, так и экзогенного происхождения поступают во внутренние среды организма — в кровь, лимфу и интерстициальную жидкость. В условиях гиперантигемии и эндо(ауто)токсикоза резко изменяются естественные условия обезвреживания антигенов и реализация основных процессов иммунореактивности. Так, при развитии и углублении патогенных процессов, формирующих генерализованную форму воспаления, из которых наибольшее значение имеют коагулопатия, микротромбоз сосудов, ишемия и гипоксия тканей, усиливается системная воспалительная реакция, изначально индуцированная первичной альтерацией тканей и воздействием факторов вирулентности инфекционных возбудителей, а также их суперантигенов.

В роли антигенов, способных запускать, а при избыточной антигемии и блокировать гуморальные и клеточные составляющие адаптивного иммунитета, обычно выступают: секретлируемые и структурные антигены микроорганизмов, аутоантигены, модифицированные при воздействии факторов вирулентности микроорганизмов-возбудителей и свободных радикалов, продукты ферментативной деградации клеток. Все эти продукты в избытке образуются при сопутствующих повреждениям процессах некробиоза, при микротромбозе сосудов, при ишемии и гипоксии тканей.

Наличие анатомических повреждений естественных барьеров и местный специфический эффект экзотоксинов и других секретлируемых антигенов грамположительных микроорганизмов облегчает последующее проникновение в ткани грамотрицательных возбудителей, которые в свою очередь также являются источниками антигенных и токсических субстанций. Массовый выброс эндотоксинов происходит при гибели грамотрицательных микроорганизмов в процессе реализации инвазии и осуществлении неизбежных взаимодействий

с факторами и клетками конституционного иммунитета организма. По биологической природе эндотоксины являются составной частью наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов и представляют собой единый белково-липополисахаридный комплекс, в котором белковый компонент тесно связан с липополисахаридом (ЛПС).

Молекула ЛПС грамотрицательных микроорганизмов считается ключевым фактором генерализации системной воспалительной реакции и эндотоксикоза. Так как грамотрицательные микроорганизмы широко представлены в экосистеме пищеварительного тракта человека, то в случае нарушения кишечного барьера с биологической активностью ЛПС связано разноплановое участие проникающих через кишечную стенку микроорганизмов — представителей эндогенного микробиоциноза в различных патологических процессах, в том числе и как источника эндотоксикоза.

Мононуклеарные клетки различной морфологии и функциональной специализации (моноциты крови, тканевые макрофаги, купферовские клетки печени, лимфоциты) активируются ЛПС и начинают продуцировать TNF $\alpha$ , который обладает местным провоспалительным действием и разноплановыми системными эффектами, активирует широкий круг клеток, а также вызывает последующую продукцию медиаторов. Активация клеток и избыточное образование ими медиаторов лежит в основе системных патофизиологических нарушений и клинических проявлений эндотоксикоза. Особая роль отводится ЛПС в инициации патологических процессов, сопутствующих эндотоксиновому шоку, основным патогенетическим компонентом которого оказывается избыточная концентрация TNF $\alpha$  в системной циркуляции.

В аспекте формирования совокупности патологических процессов, лежащих в основе патогенеза эндо (ауто) токсикоза, токсичные вещества могут действовать на разных уровнях биологической организации. На уровне клеточных структур и клеток блокируются энергетические процессы в митохондриях, иницируются свободно-радикальные реакции, активируются лизосомальные ферменты, реализуется некробиоз клеток, наблюдается их цитолизис. На уровне тканей иницируется возникновение зон некроза. На межорганном и межсистемном уровнях наблюдаются активация калликреин-кининовой системы, а также усиление коагуляции и фибринолиза.

Ишемия тканей является одним из пусковых механизмов развития эндо(ауто)токсикоза и может быть обусловлена как нарушением регионарного кровотока в магистральных сосудах, так и расстройствами микроциркуляции. Клеточный метаболизм при этом нарушается путем интенсификации перекисного окисления липидов, что сопровождается дестабилизацией биологических мембран всех типов, и при анаэробной трансформации гликолиза. Ведущим фактором другого пускового механизма является воздействие микроорганизмов-возбудителей. Основными факторами его реализации выступают экзо- и эндотоксины микроорганизмов, которые выделяются при их жизнедеятельности и инициируют протеолиз тканей. Развитие эндотоксикоза может быть также связано с нарушениями барьерной функции тканей при их повреждении, что способствует проникновению за пределы инфекционно-воспалительного очага и дальнейшему распространению как продуктов аутолиза тканей, так и эндотоксинов микроорганизмов. Третий пусковой механизм эндотоксикоза заключается в суммации последствий многоплановых нарушений внутриклеточного метаболизма и накоплением ультраструктурных изменений в клетках, которые способны завершиться реализацией программы некробиоза. Названные пусковые механизмы редко являются самостоятельными в развитии эндотоксикоза. Чаще они реализуются совместно.

Клиническим проявлением эндо(ауто)токсикоза является синдром эндогенной интоксикации в виде нарушений сосудистого тонуса, капиллярной перфузии, реологических свойств крови, водного и электролитного баланса, гиповолемии, тромбозов и других органно-системных проявлений, метаболических расстройств. Нарастающая эндогенная интоксикация типична при наличии массивных зон повреждения тканей (множественная травма, панкреанекроз при остром деструктивном панкреатите). Антигены экзогенных микроорганизмов могут попадать в кровь из инфицированных ран. Крайне опасна высокая вирулентность микроорганизмов, контаминирующих раневую поверхность. В этом случае динамика клинической картины может иметь молниеносный характер (раневой сепсис, бактериально-токсический шок). Очевидно, что основные причины и патологические процессы, приводящие к гиперантигемии (иллюстрация 34), являются сходными при травматической болезни,

остром деструктивном панкреатите и генерализованных инфекционных осложнениях у больных хирургического профиля.

## ИСТОЧНИКИ ГИПЕРАНТИГЕНЕМИИ



Иллюстрация 34.

Дополнительным источником антигенов могут быть переливания консервированной донорской крови и ее компонентов. В системную циркуляцию поступают также антигены эндогенных микроорганизмов. В частности, источником микробных антигенов может быть кишечный микробиоценоз, преодолевающий кишечный барьер при нарушенных барьерных функциях слизистой кишечника. Некоторые факторы конституционного иммунитета являются агентами, которые, также как и иммуноглобулины, активируют систему комплемента, что при избыточной активации может сопровождаться альтерацией собственных клеток и тканей. Итоги подобного варианта иммунореактивности могут быть разрушительными как по силе, так и по точкам приложения повреждающих воздействий. В результате альтерации тканей в системной циркуляции появляются аутоантигены.

**Эффекты бактериальных суперантигенов.** Суперантигенами являются бактериальные и вирусные белки, способные вызывать одновременную активацию более 20% клеток, составляющих популяцию Т-лимфоцитов, посредством взаимодействия с их антиген-связывающим рецептором, которое осуществляется вне зоны комплементарности пептидного фрагмента обычного антигена. Одновремен-

ное высвобождение множеством лимфоидных клонов избыточного количества IL-2 чрезмерно активирует цитокиновую сеть и моноциты/макрофаги. Высвобождение клетками воспалительных медиаторов в токсических концентрациях, которое следует вслед за этим, является причиной фульминантного воспаления после контакта с суперантигенами. При этом главным эффекторным медиатором последующих клеточных и тканевых повреждений выступает TNF $\alpha$ .

Неизбежным следствием первоначальной и чрезмерной активации лимфоцитов после взаимодействия с суперантигенами оказывается их последующая глубокая анергия, которая характерна для Т- и В-лимфоцитов. Из циркуляции исчезают также специфические иммуноглобулины широкого репертуара специфичностей, которые связываются суперантигенами, продуктами аутолиза тканей и другими токсическими субстанциями. Примерами бактериальных суперантигенов являются: стрептококковый суперантиген (streptococcal superantigen — SSA) *Streptococcus pyogenes*, энтеротоксин некоторых штаммов *Clostridium perfringens*, стафилококковый энтеротоксин В (staphylococcal enterotoxin В — SEB) и токсин-1 стафилококкового токсического шокового синдрома (staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 — TSST-1).

**Дисбаланс цитокинов.** При сепсисе и тяжелом сепсисе дисбаланс цитокиновой регуляции может наблюдаться по отношению к цитокинам всех функциональных групп (медиаторы доиммунного воспаления; регуляторы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов; регуляторы иммунного воспаления; факторы роста клеток-предшественников гемопоэза), а не только затрагивать цитокины с про- и противовоспалительными эффектами. Именно дисбаланс цитокинов, а не общий уровень гиперцитокинемии характеризует вклад нарушений цитокиновой регуляции в патогенез сепсиса. К тому же структура дисбаланса цитокинов претерпевает фазовые изменения по ходу развития основных патологических процессов. Например, фазовые переходы в характере цитокиновой регуляции у пациентов с тяжелой травмой в зависимости от периода травматической болезни описаны нами ранее (Козлов В. К. и соавт., 2006, 2008).

**Системная иммунодепрессия.** Общее угнетение иммунной системы — системная иммунодепрессия при любых заболеваниях, включая

сепсис, оказывается результирующей двух равноценных патогенетических составляющих: неспецифической иммунодепрессии и специфической иммунодепрессии. Иммуносупрессорные факторы и механизмы, ответственные за формирование состояния системной иммунодепрессии, воздействуют как на систему естественной резистентности организма (*эндотоксиновая толерантность моноцитов, анергия других фагоцитирующих клеток*), так и на систему адаптивного иммунитета (*«иммунопаралич» В-лимфоцитов, анергия Т-клеток*). В роли факторов иммуносупрессии могут выступать как специфические (*избыток антигена, супрессорные факторы специфичных лимфоидных клонов*), так и неспецифические регуляторные молекулы (глюкокортикоиды, простагландины, TGF $\beta$ , IL-1Ra), цитокины (IL — 4; IL — 6; IL — 10); а также клетки (*В- и Т-лимфоциты с функциональной активностью клеток-супрессоров*).

В формировании неспецифической иммунодепрессии самыми значимыми являются *супрессорные эффекты факторов компенсаторного противовоспалительного ответа («противовоспалительные» цитокины, растворимые антагонисты провоспалительных цитокинов и их рецепторов, простагландины, глюкокортикоиды)*. Из этих факторов наибольшее значение при сепсисе имеют «противовоспалительные» (иммуносупрессорные) цитокины, которые способны подавлять активность различных клеток, участвующих в обеспечении иммунореактивности, и рецепторные антагонисты «провоспалительных» цитокинов, блокирующие активационные сигналы «провоспалительных» цитокинов. Существенной составляющей неспецифической иммунодепрессии являются также *регуляторные иммуносупрессорные механизмы, противодействующие* обычно наблюдаемой при генерализованных инфекциях *поликлональной активации лимфоцитов*. Наконец, весомый вклад в развитие неспецифической иммунодепрессии может вносить *толерантность мононуклеарных фагоцитов к активационным эффектам бактериальных эндотоксинов*, прежде всего к липополисахаридам грамотрицательных бактерий.

Одним из компонентов специфической иммунодепрессии следует считать *блокаду антигенраспознающих структур иммунокомпетентных клеток в условиях массивной антигенемии*, когда фактически все распознающие структуры блокируются избытком антигена. В этих условиях зрелые клетки-эффекторы иммунных реакций длительное

время не могут осуществлять свои функции, а незрелые клетки просто не способны к эффекторным функциям, так как они не достигли должного уровня дифференцировки.

При сепсисе наибольшее значение в формировании специфической иммунодепрессии имеет *уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов различной специфичности* — тех иммунокомпетентных клеток, которые ответственны за большинство защитных эффектов адаптивного иммунитета и должны быть основным компонентом противоинфекционной защиты при гематогенном и лимфогенном путях распространения этиопатогенов. Не случайно атрибутивным признаком тяжелого сепсиса является прогрессирующая лимфопения. В условиях эндо (ауто) токсикоза и гиперантигенемии механизмом интенсификации убыли лимфоцитов как специфических, так и поликлональных является гипоксический и свободно-радикальный некробиоз. Интенсифицируется также апоптоз лимфоцитов. Например, при стафилококковом сепсисе массивная гибель Т-лимфоцитов механизмом апоптоза индуцируется их предшествующей поликлональной активацией стафилококковыми энтеротоксинами, которые являются суперантигенами для Т-лимфоцитов. В-лимфоциты при стафилококковом сепсисе и сепсисе, вызванном этиопатогенами кишечной флоры, блокируются протеином А стафилококка и кишечным сиалопротеином и на длительный срок (по механизму терминальной дифференцировки) становятся толерантными к различным антигенам. До 80% всех циркулирующих специфичных иммуноглобулинов может быть одномоментно блокировано суперантигенами названных микроорганизмов возбудителей. При этом иммуноглобулины утрачивают изначально присущую им способность к опсонизации различных антигенов.

В соответствии с перечисленными механизмами, Т- и В-лимфоциты и их продукты не участвуют в противоинфекционной защите, и инвазия гематогенно и лимфогенно распространяющихся бактериальных этиопатогенов становится бесконтрольной.

Одним из механизмов, способствующим при тяжелом сепсисе развитию специфической иммунодепрессии, может быть уменьшение количества моноцитов и макрофагов с высоким уровнем экспрессии активационного маркера HLA-DR. Эти клетки должны участвовать

в представлении антигенов лимфоцитам, но не имея должного уровня эксперессии обязательной молекулы двойного распознавания не выполняют эту функцию.

Таким образом, *низкое содержание Т- и В-лимфоцитов в циркулирующей крови, анергия зрелых эффекторных и регуляторных клеток адаптивного иммунитета, а также неспособность специфичных к антигену эффекторных молекул (прежде всего иммуноглобулинов имеющих низкую аффинность) взаимодействовать с антигенами* — второй важнейший компонент специфической иммунодепрессии при сепсисе. Еще одну составляющую специфической иммунодепрессии формируют супрессорные эффекты «противовоспалительных» цитокинов и растворимых рецепторных антагонистов «провоспалительных» цитокинов в отношении специфичных к антигену лимфоидных клонов.

**Дисфункция иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности.** Системная воспалительная реакция (иллюстрация 35) (SIRS-ответ) и роль так называемого компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS-ответ) в патогенезе сепсиса хорошо описаны (Ваue, А. Е., 1997; Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., 2001; Козлов В. К., 2006), поэтому в данной работе нет смысла останавливаться на деталях генерализованного воспаления. Вклад же различных составляющих дисфункции иммунной системы в развитие полиорганной несостоятельности нуждается в дополнительных комментариях. Главный смысл нашей позиции по этому вопросу состоит в том, что тяжелые иммунные расстройства, которые сопровождают гнойно-септическую патологию (прежде всего тяжелый сепсис), вносят существенный вклад в формирование и углубление полиорганной несостоятельности. При этом иммунные расстройства характеризуются бимодальностью, то есть могут быть разнонаправленными — как активационными, так и депрессивными.

Когда речь идет о ранней полиорганной несостоятельности, то в первую очередь следует иметь в виду последствия процессов, связанных с генерализацией воспаления — активационную дисфункцию иммунной системы. При развитии поздней полиорганной несостоятельности превалируют последствия гнойно-септических осложнений, вызванных условно-патогенной флорой, которые развиваются на фоне общей иммунодепрессии (иллюстрация 36).

## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

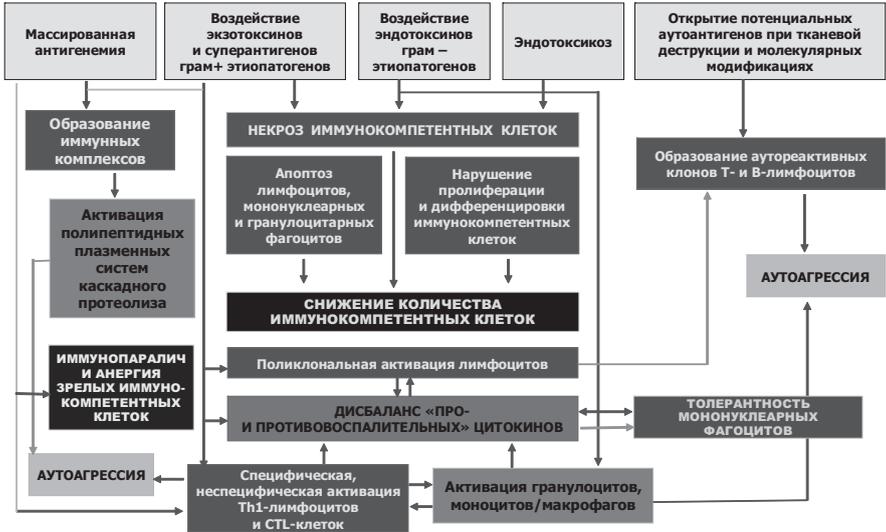


Иллюстрация 35.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПОЗДНЕЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Иллюстрация 36.

Компонентами общей (системной) иммунодепрессии являются: 1) эндотоксиновая толерантность мононуклеарных фагоцитов, 2) уменьшение количества клеток-эффекторов иммунных реакций и эффекторных молекул, 3) последствия блокады активационного и эффекторного потенциалов антигенраспознающих клеток и мононуклеаров, представленных специфичными к антигену клонами лимфоцитов, 4) анергия Т- и В-лимфоцитов. По отношению к клеточным элементам конституционного иммунитета в развитии неспецифических механизмов супрессии наиболее важны глюкокортикоидные гормоны, катехоламины и простагландины. Неспецифическая иммунодепрессия метаболического типа являются также следствием расстройств обмена веществ и недостатка в клетках макроэргических соединений при катаболических процессах, сопутствующих системной воспалительной реакции.

Таким образом, при сепсисе имеет место несоответствие этиопатогенной нагрузки барьерным возможностям иммунитета. В этих условиях защитные барьеры иммунной системы могут быть прорванными, и последующая инвазия микроорганизмов-возбудителей не сдерживается иммунной системой. Затем формируется и углубляется дисбаланс регуляторных систем, контролирующую воспалительную реакцию — цитокинов и других медиаторов. Одновременно развивается и нарастает общая иммунодепрессия как результат кооперативного воздействия на иммунную систему многих патологических процессов и иммуносупрессорных механизмов.

Показательны закономерности, которые выявлены при исследовании иммунных расстройств у больных с острым деструктивным панкреатитом. Оказалось, что в ферментативной фазе заболевания начинает формироваться дисфункция иммунной системы, признаками которой оказывается тенденция снижения параметров иммунного статуса пациентов, характеризующих Т-лимфоцитарное и фагоцитарное звенья клеточной иммунореактивности. Интересно, что в дальнейшем иммунный статус пациентов обычно соответствует двум типам реактивности иммунной системы: гиперреактивности («SIRS»-ответ) и гипореактивности («CARS»-ответ). При реагировании иммунной системы по варианту «SIRS»-ответа в реактивной стадии острого деструктивного панкреатита большинство параметров иммунного статуса больных восстанавливается. Если же иммунная система па-

циентов не выходит из состояния ранней иммунодепрессии («CARS»-ответ), то дисфункция иммунной системы продолжает углубляться (иллюстрация 37).

### ВАРИАНТЫ ИММУНОГРАММ ПРИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ОДП

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	ТИП SIRS (реактивный)	ТИП CARS (ареактивный)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,0-7,0	Лейкоцитоз $\uparrow$	Норма или лейкопения $\downarrow$
Лимфоциты, абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	1,6-2,6	Восстановление до норм, значений * $\uparrow$	Дальнейшее уменьшение** $\downarrow$
CD3+	0,7-1,6	Аналогично * $\uparrow$	Аналогично ** $\downarrow$
CD4+	0,4-1,1	Аналогично * $\uparrow$	Аналогично ** $\downarrow$
CD8+	0,28-0,71	Аналогично * $\uparrow$	Аналогично ** $\downarrow$
CD20+	0,12-0,45	Норма или выше нормы $\uparrow$	Ниже нормы $\downarrow$
CD95+	0,09-0,11	Увеличение $\uparrow$	Резкое увеличение $\uparrow$
Иммуноглобулины плазмы, г/л	IgA-1,5-3,5; IgM - 0,7-2,1; IgG - 9-15	Норма или увеличение концентрации $\uparrow$	Норма или снижение концентрации $\downarrow$
Фагоцитарный индекс	61-64%	Норма	Увеличение $\uparrow$
Фагоцитарное число	6-7	Норма	Уменьшение $\downarrow$
Лизосомально-катионный тест	2,5-3	Выше нуля	Показатель близок к нулю
Спонтанная миграция лейкоцитов РТМЛсФГА	56-59 отн. ЕД 48-52%	Высокая Очень высокая $\uparrow$	Норма или снижение Низкая или отрицательная $\downarrow$
Спонтанная хемилюминесценция крови	6,2-7,2 мВ (сумма)	Увеличение $\uparrow$	Возможны разные значения
Индукцированная хемилюминесценция крови	7,4-8,3 мВ (сумма)	Увеличение $\uparrow$	Уменьшение $\downarrow$
* тенденция к увеличению до нормальных значений показателей, закономерно сниженных на протяжении ферментативной фазы острого деструктивного панкреатита (ОДП)			
** дальнейшее уменьшение значений показателей, закономерно сниженных на протяжении ферментативной фазы острого деструктивного панкреатита			

Иллюстрация 37.

Оказалось также, что частота развития инфекционных осложнений при остром деструктивном панкреатите напрямую зависит от объёма панкреонекроза. При крупноочаговом панкреонекрозе перипанкреатические инфильтраты подвергаются нагноению у 60-80% пациентов, а при субтотальном панкреонекрозе у 100% больных, которые пережили ферментативную стадию, возникают тяжелые инфекционные осложнения.

T-клеточно-моноцитарный иммунодефицит с преобладанием в структуре иммунных нарушений проявлений общей иммунодепрессии сопутствует и утяжеляет течение этой патологии и является фоном для развития инфекционных осложнений. Подобный иммунодефицит характерен практически для всех больных с острым деструктивным панкреатитом. Выраженность иммунодефицита является прогностическим фактором, определяющим выживаемость пациентов. Следовательно, проявления системной иммунодепрессии, которые обычно обсуждаются в контексте гипореактивности иммунной системы («CARS»-ответ), у пациентов в ферментативную фазу острого деструктивного панкреатита выявляются независимо от варианта последующего реагирования иммунной системы.

Аналогичная закономерность отмечена и для дисфункции иммунной системы, сопутствующей тяжелой механической или огнестрельной травме, — у большинства тяжело травмированных пострадавших была диагностирована многофакторная общая иммунодепрессия.

Параметры иммунного статуса хирургических больных с инфекционными осложнениями (Останин А. А., Черных Е. Р., 2002) представлены в таблице (иллюстрация 38).

Видно, что у хирургических больных с инфекционными осложнениями также преобладают иммунные расстройства депрессивной направленности. При исследовании у хирургических больных с признаками системной воспалительной реакции (по SIRS-критериям), частоты манифестации иммунодепрессии (по наличию иммуносупрессорных факторов в сыворотке крови/критерий ИСА $<0,8$ /и коэффициенту преобладания иммуносупрессорных цитокинов над иммуноактивационными цитокинами/отношение IL-1Ra/TNF $\alpha$   $> 10$ /) оказалось, что нарастающая клиническая манифестация генерализованной воспалительной реакции закономерно сопровождается и большей выраженностью общей иммунодепрессии, и признаки SIRS клини-

чески могут маскировать ее развитие и углубление. Так, при сепсисе с явлениями полиорганной недостаточности (тяжелый сепсис) явные признаки иммунодепрессии имели три четверти обследованных хирургических пациентов (иллюстрация 39).

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Показатель	Доноры $M \pm S.E. (LQ-UQ)$	Больные
Лимфоциты ( $\times 10^9/л$ )	$1,85 \pm 0,09(1,55-2,05)$	$1,74 \pm 0,14$
HLA-DR+моноциты (%)	$44 \pm 2,0 (30-58)$	$28 \pm 1,0^{**}$
Пролиферация (имп/мин): Спонтанная КонА-индуцированная	$2430 \pm 215 (1550-2980)$ $58330 \pm 3990 (24000-71640)$	$1750 \pm 66^{**}$ $26540 \pm 2030^{**}$
Продукция IL-2 (Ед/мл): Спонтанная КонА-индуцированная	$4,4 \pm 0,8 (08)$ $75 \pm 3 (66-89)$	$0,8 \pm 0,1^{**}$ $43 \pm 5^{**}$
Апоптоз лимфоцитов (%): Спонтанный КонА-индуцированный	$6,5 \pm 0,6 (4,5-8,5)$ $9,4 \pm 1,2 (5-12)$	$14,8 \pm 1,1^{**}$ $17,2 \pm 1,0^{**}$
Апоптоз лимфоцитов (%):	$4 \pm 0,6 (2-10)$	$11,6 \pm 1,0^{**}$
Апоптоз нейтрофилов (%):	$7,5 \pm 1,0 (2-18)$	$20 \pm 2,1^{**}$
Индекс супрессорной активности сыворотки (усл.ед.)	$0,95 \pm 0,04 (0,8-1,05)$	$0,75 \pm 0,03^{**}$
<p>** — <math>pU &lt; 0,01</math>, достоверность различий показателей больных (<math>n=100</math>) с группой здоровых доноров (<math>n=35</math>) (<math>pU</math> — непараметрический критерий Вилкоксона МаннаУитни).  <math>M \pm S.E.</math> — средняя <math>\pm</math> стандартная ошибка.  LQ-UQ — диапазон квартильных отклонений нормативных значений.</p>		

Иллюстрация 38.

## ИММУНОДЕПРЕССИЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ПРОГРЕССИИ SIRS

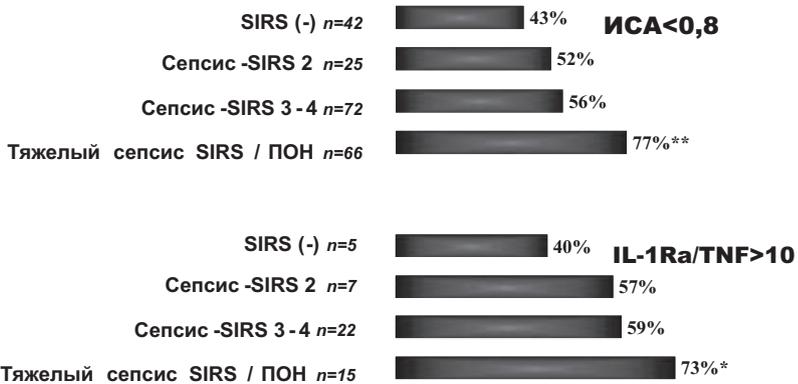


Иллюстрация 39.

Таким образом, у большинства (около 70%) хирургических пациентов с генерализованными формами инфекционных осложнений патогенетическая структура вторичных иммунных нарушений представлена преимущественно иммунодепрессивными расстройствами, и эти расстройства должны расцениваться как системный патологический процесс — общая иммунодепрессия. Для таких пациентов характерно: 1) резкое преобладание содержания в сыворотке иммуносупрессорных цитокинов над иммуноактивационными, 2) нарушение экспрессии на моноцитах маркеров клеточной активации, 3) снижение митогенной реактивности Т-лимфоцитов и их пролиферативного потенциала, 4) повышение готовности лимфоцитов к гибели механизмом апоптоза, 5) нарушение секреции мононуклеарными клетками Т-клеточного ростового фактора — ИЛ-2. Следовательно, как эффективные иммунокорректирующие препараты у таких пациентов должны использоваться лекарственные средства активационного типа, характеризующиеся достаточной мощностью и разнообразием вариантов иммуотропной активности. Этим качествам отвечают рекомбинантные цитокиновые препараты с выраженными интеграционно-регуляторными эффектами по отношению к компонентам иммунной системы, прежде всего, по от-

ношению к иммунокомпетентным клеткам. При назначении септическим пациентам подобных иммуноактивных лекарственных препаратов возможен перелом в неблагоприятном течении инфекционного процесса. Поэтому у таких пациентов как средства цитокинотерапии эффективны обладающие необходимой биологической активностью рекомбинантные препараты IL-2, CSF, IFN $\gamma$ .

**6.8. Алгоритмы диагностики иммунных расстройств у больных хирургического профиля с инфекционными осложнениями. Критерии необходимости назначения Ронколейкина®.** Какие варианты иммунных расстройств следует считать основанием для назначения хирургическим больным рекомбинантных цитокинов, в частности препарата Ронколейкин®?

Наблюдаемые у хирургических больных иммунные нарушения обобщены в таблице, представленной на иллюстрации 40. Очевидно, что формулировка клинико-лабораторных критериев, пригодных для диагностики иммунных расстройств у хирургических больных с развившимися инфекционными осложнениями, в частности при хирургическом сепсисе, хотя и сложна, но принципиально возможна.

### ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Звено иммунореактивности	Показатель иммунного статуса
Лимфоциты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общая и субпопуляционная (по CD-3, CD-4, CD-8, CD-20 позитивным клеткам) лимфопения;</li> <li>• Фенотипический дисбаланс лимфоцитов;</li> <li>• Существенное угнетение индуцированной митогенами пролиферации лимфоцитов;</li> <li>• Угнетение продукции IL-2 лимфоцитами;</li> <li>• Функциональная ареактивность (анергия) лимфоцитов различной функциональной специализации;</li> <li>• Увеличение уровня спонтанного и активационного апоптоза лимфоцитов.</li> </ul>

Звено иммунореактивности	Показатель иммунного статуса
Антигенпрезентирующие клетки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение относительного содержания HLA-DR позитивных мононуклеаров и уровня экспрессии этого маркера на презентующих антигены клетках.</li> </ul>
Клетки, осуществляющие фагоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение функциональной активности фагоцитов (продукция кислородных радикалов и бактерицидных субстанций, подвижность, фагоцитоз);</li> <li>• Увеличение уровня спонтанного и активационного апоптоза моноцитов крови.</li> </ul>
Цитокиновая регуляция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преобладание в системной циркуляции иммуносупрессорных над иммуноактивационными цитокинами со значительным увеличением индексов IL-1Ra/TNF<math>\alpha</math> и IL-10/IFN<math>\gamma</math></li> <li>• Снижение в системной циркуляции уровней интеграционно-регуляторных цитокинов (IL-2, IFN<math>\gamma</math>) и уменьшение интенсивности их продукции при стимуляции иммуноцитов митогенами;</li> <li>• Дисбаланс цитокинов всех основных функциональных групп.</li> </ul>

Иллюстрация 40.

На основании анализа изменений параметров иммунного статуса септических больных и дополнительного рассмотрения литературных данных по иммунным нарушениям при развитии инфекционных осложнений предлагаются алгоритмы диагностики, которые описаны ниже. Предлагаемые критерии условно могут быть разделены на две группы показателей: *основные критерии* и *уточняющие критерии*. В основную группу включены только максимально просто определяемые признаки. Ориентация на уточняющие критерии дисфункции иммунной системы имеет смысл только при привлечении диагностических возможностей специализированной иммунологической лаборатории, имеющей в арсенале методов в качестве рутинных тех-

нологий лабораторной диагностики следующие методики: 1) реакция бласттрансформации мононуклеаров, 2) иммуноферментный анализ, 3) метод проточной цитофлюориметрии. Естественно, что сложность лабораторного обеспечения ограничивает широкое практическое использование уточняющих критериев.

В группу **основных признаков наличия тяжелой дисфункции иммунной системы у септических больных** включены показатели, которые представлены в таблице (иллюстрация 41).

### ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ ЗНАЧИМОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и /или значение)
Клинические проявления инфекционного синдрома	≥ 2 критерия SIRS
Общая лимфопения	Уменьшение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови ( $\leq 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ )
Субпопуляционная Т — лимфопения	Уменьшение относительного количества CD3+ лимфоцитов в периферической крови ( $\leq 20\%$ ).

Иллюстрация 41.

Определение у пациента с предположительным диагнозом «сепсис» двух и более из вышеперечисленных основных диагностических критериев позволяет констатировать выраженную вторичную иммунную недостаточность, что является показанием к обязательному назначению таким пациентам иммуноактивных препаратов заместительного типа действия, в том числе Ронколейкина®.

**Уточняющие критерии дисфункции иммунной системы** требуют применения более чувствительных лабораторных методов анализа. Определение дополнительных критериев дисфункции иммунной системы (иллюстрация 42) не только позволяет с высокой достоверностью констатировать факт наличия у септических больных существенных нарушений иммунитета, но и даёт возможность оценки патогенетической структуры иммунных нарушений с выяснением конкретного звена функционально-структурной дефектности (неадекватности)

иммунной системы. Тестирование этих параметров в динамике дает возможность осуществлять лабораторный мониторинг состояния больных.

### АЛГОРИТМ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и /или значение)
Субпопуляционный дисбаланс Т- лимфоцитов	Уменьшение иммунорегуляторного индекса (значение отношения CD4+ /CD8+ Т-лимфоцитов < 0,8).
Суррогатные маркеры септического воспаления: С-реактивный белок (CRP),IL-6, прокальцитонин	Повышение уровня в крови суррогатных маркеров (концентрация CRP и прокальцитонина > 2 стандартных отклонений от нормальных значений).
Общая бактерицидность крови и способность клеток к фагоцитозу	Снижение бактерицидности (НСТ-тест) и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных фагоцитов.
Пролиферативная и другая функциональная активность мононуклеаров	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение пролиферативной активности мононуклеаров периферической крови,</li> <li>• Нарушение интенсивности экспрессии на мононуклеарах активационных маркеров CD25 и HLA-DR;</li> <li>• Уменьшение продукции IL-2 мононуклеарами <i>in vitro</i>,</li> <li>• Уменьшение количества периферической крови мононуклеаров, экспрессирующих маркер HLA-DR, (относительное количество моноцитов крови, экспрессирующих HLA-DR ≤ 30%).</li> </ul>
Апоптоз клеток крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество апоптотических лимфоцитов в периферической крови &gt; 10%,</li> <li>• Количество апоптотических нейтрофилов &lt; 20%</li> <li>• Резкое увеличение (в 1,5-2 раза) интенсивности спонтанного и активационного апоптоза мононуклеаров <i>in vitro</i>.</li> </ul>

Иллюстрация 42.

Изложенная выше методология оценки выраженности иммунных расстройств рекомендуется для практического использования у боль-

ных с гнойно-септической патологией. Эти же показатели иммунного статуса могут с успехом применяться при мониторинговании эффективности проводимой терапии.

Наиболее чувствительным и патогенетически обоснованным лабораторным тестом, позволяющим осуществлять раннюю диагностику дисфункции иммунной системы, которая при последующем углублении неизбежно проявится нарушениями в различных звеньях иммунореактивности, является оценка интенсивности процессов апоптоза клеток иммунной системы. Выраженность процессов апоптоза необходимо оценивать для основных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. Возможность использования показателей интенсивности апоптоза лимфоцитов и моноцитов как критерия ПОН имеет глубокое патогенетическое обоснование, так как повышенная интенсивность апоптоза лимфоцитов в условиях метаболической иммунодепрессии, обусловленной избытком продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, является одним из ведущих механизмов развития лимфопении у септических больных. Этот механизм снижения количества лимфоцитов начинает действовать уже на ранних фазах септического процесса в условиях разгара генерализованной воспалительной реакции. Другой вероятный критерий характеристики иммунной дисфункции как компонента ПОН — это снижение относительного количества в периферической крови моноцитов с высокой степенью экспрессии активационного маркера HLA-DR.

Определение уровня циркулирующих цитокинов в крови больных представляет собой исследовательскую методологию, которая в настоящее время широко используется при различных патологических состояниях и предназначена для характеристики дисбаланса в системе иммунореактивности. Оценка концентраций в системной циркуляции тяжелых септических больных наиболее важных цитокинов не выявила тенденции обычно постулируемого «цитокинового пожара» — гиперцитокинемии, в условиях которой в циркуляции должны резко возрасти и сохраняться на высоком уровне концентрации «провоспалительных» цитокинов.

Резкое увеличение уровня TNF $\alpha$  в системной циркуляции действительно описано (например, у больных с тяжелыми формами разлитого перитонита) как вариант дисбаланса цитокиновой регуляции в раннюю фазу развития тяжелого абдоминального сепсиса. У таких

пациентов на фоне клинических проявлений септического шока содержание TNF $\alpha$  в сыворотке превышало его уровень в крови условно здоровых доноров в 8 раз, а в перитонеальном экссудате — в 4 раза. У тех же больных уровень другого цитокина с «провоспалительной» активностью — IL-1 $\beta$  — был также повышен: в крови в 3 раза, в перитонеальном экссудате — в 2 раза (Кулибаба Д. М., 1998). По данным же других авторов (Останин А. А. и соавт., 2004), исследовавших уровень классических «провоспалительных» цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , а также других медиаторов цитокиновой природы в динамике тяжелого сепсиса, концентрация этих «провоспалительных» цитокинов оказалась не повышенной, а существенно сниженной, — соответственно более чем в 2 и 4 раза (по данным Bio-Plex-анализа). Напротив, тенденция к резкому увеличению концентрации в плазме крови была характерной для цитокинов с «противовоспалительной» (иммуносупрессивной) активностью — IL-1Ra, IL-6, IL-10 и MIP-1 $\beta$ . Резко увеличенной по отношению к норме оказалась также концентрация факторов активации процессов кроветворения — G-CSF и GM-CSF. Аналогичные данные были получены также у пациентов с неонатальным сепсисом.

Трудность трактовки большого объема информации и разнонаправленность тенденций в зависимости от фазовых характеристик патологического процесса и тяжести состояния септических пациентов — те обстоятельства, которые затрудняют широкое практическое использование лабораторного мониторинга по паттернам цитокинов. Тем более, когда имеются веские основания сомневаться в правомочности тезиса о «медиаторном пожаре» в разгар клинических проявлений септического процесса как патогномоничном признаке сепсиса даже применительно к классическим «провоспалительным» цитокинам.

**6.9. Применение Ронколейкина® для профилактики и лечения инфекционных осложнений у хирургических больных: клиническая эффективность цитокинотерапии.** Доступность и сравнительно невысокая стоимость дрожжевого rIL-2 человека (активная субстанция препарата Ронколейкин® производится в Российской Федерации) — одного из мощных иммунокорректоров, успешно используемого в хирургии, стали основанием для углубленного изучения его клинической эффективности как средства профилактики и лечения хирургического сепсиса.

Клинические исследования выполняли по методике рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования в процессе лечения пациентов с тяжелой механической травмой, острым деструктивным панкреатитом и тяжелыми формами хирургических инфекций. Исследования проводили в клинике военно-полевой хирургии Российской военно-медицинской академии, в панкреатологическом центре Санкт-Петербургского государственного научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и в клинических стационарах Новосибирска. В этих проспективных исследованиях, выполненных в соответствии с рекомендациями доказательной медицины, особое внимание уделялось вопросам клинической эффективности включения в комплексное лечение больных хирургического профиля цитокинотерапии дрожжевым  $\text{IL-2}$ .

**Эффективность дрожжевого рекомбинантного  $\text{IL-2}$  человека как средства профилактики и лечения инфекционных осложнений при механической травме.** Пострадавшим с тяжелыми травматическими повреждениями (множественная и сочетанная механическая травма) Ронколейкин® или «плацебо» назначали после выполнения необходимых хирургических и реанимационных мероприятий в период относительной стабилизации жизненно-важных функций. Пострадавшие в обеих группах были рандомизированы по тяжести травмы и тяжести состояния при поступлении. Эффективность препарата в составе комплексного лечения пострадавших, оцененная по критерию наблюдаемой летальности, проиллюстрирована представленными на диаграмме данными (иллюстрация 43). Дополнительно оценивали также состояние пострадавших в процессе проведения терапии.

В ходе комплексного лечения пострадавшим выполняли две внутривенные инфузии препарата Ронколейкин® (медленно, капельно) в дозе 0,5 мг (основная группа) или «плацебо» (контрольная группа) с интервалом в 48 часов (на 2-3 и 4-5 сутки после травмы). Прочие компоненты комплексного лечения в сравниваемых клинических группах были идентичны.

Комплексное лечение включало: восполнение кровопотери, неотложные и срочные оперативные вмешательства, а также анестезиологические пособия, респираторную поддержку, активную инфузионно-трансфузионную терапию; терапию, обеспечивающую коррекцию метаболических нарушений, нутриентную поддержку и использование

симптоматических лекарственных средств. Одновременно больным обязательно проводили адекватную антибактериальную терапию.

Необходимо констатировать, что включение цитокинотерапии с Ронколейкином® в комплексное лечение пострадавших кардинально изменяло исходы травматической болезни (иллюстрация 43).

### ИСХОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ ПОСТРАДАВШИХ (по показателю 28 суточной и общей госпитальной летальности)

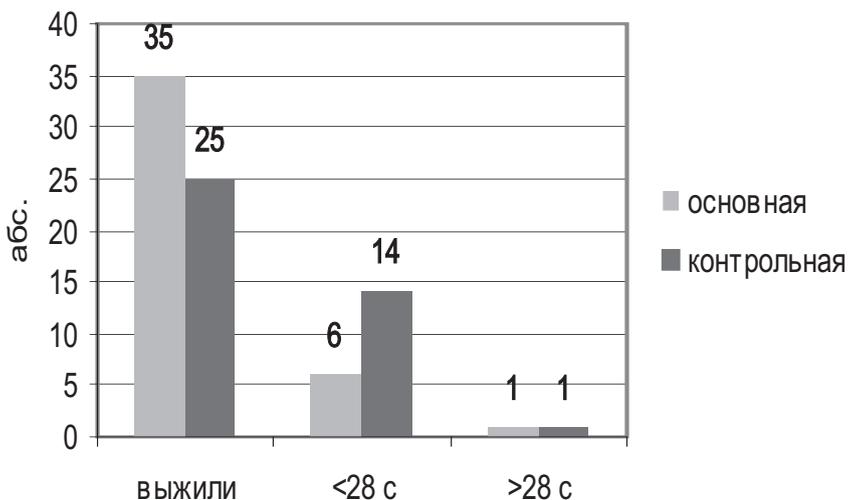


Иллюстрация 43.

Во-первых, у пациентов, получивших цитокинотерапию, существенно уменьшилась летальность. При одинаковой прогнозируемой летальности в сравниваемых группах, фактическая летальность резко различалась. В контрольной группе пострадавших («плацебо») практически половина пациентов погибла либо от ранней ПОН, либо от гнойно-септических осложнений. В группе пациентов, получавших Ронколейкин®, летальность составила только 15%. Был отмечен и профилактический эффект ранней цитокинотерапии в отношении вероятности развития посттравматического сепсиса. В группе пациентов, получавших Ронколейкин®, сепсис развился у двух пострадавших, и ни один не погиб от инфекционных осложнений травмы. В кон-

трольной группе сепсис диагностировали у 14 пациентов, 12 из которых погибли. При анализе структуры других инфекционных осложнений были также выявлены существенные различия. В опытной группе преобладали легкие формы гнойно-септических осложнений, тогда как в контроле — висцеральные и генерализованные. Сравнительный анализ структуры инфекционных осложнений в группах показал, что доля тяжелых висцеральных и генерализованных воспалительно-инфекционных осложнений, прежде всего пневмоний и посттравматического сепсиса с полиорганной недостаточностью, в группе получивших цитокинотерапию пациентов оказалась значительно меньше (35% и 4% случаев), чем в группе «Плацебо» (51% и 19% случаев, соответственно).

Помимо существенного уменьшения частоты случаев осложненного течения травматической болезни, у пострадавших, получивших цитокинотерапию, наблюдали также позитивную динамику их состояния (иллюстрация 44).

**ДИНАМИКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ (по шкале SAPS II)  
У ВЫЖИВШИХ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ  
В РАЗНЫЕ СРОКИ (сутки) ОТ НАЧАЛА ЦИТОКИНОТЕРАПИИ**

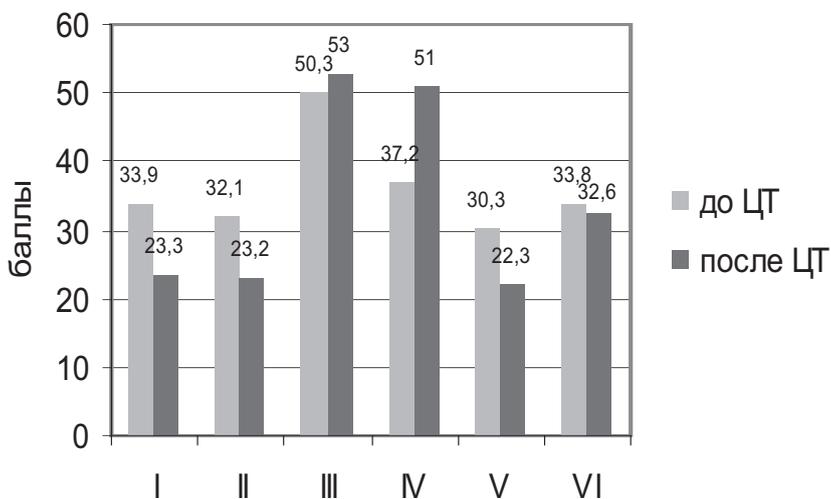


Иллюстрация 44.

При анализе сроков пребывания пациентов в отделении реанимации, а также общего срока госпитализации были выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами (иллюстрация 45). Так, в сравнении с контрольной группой пациентов, общий срок госпитализации пострадавших, получавших цитокинотерапию, уменьшился на 18 суток.

### ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ

Показатель	Ронколейкин	«Плацебо»	P
Среднее количество суток, проведённых пациентом в стационаре	31,5 ± 9,6	49,9 ± 10,8	< 0,05
Среднее количество суток, проведённых пациентом в ОРИТ	5,5	6,1	< 0,05

Иллюстрация 45.

Таким образом, результаты проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования позволяют заключить, что травматическая болезнь у пациентов, получивших цитокинотерапию дрожжевым rIL-2 в составе комплексного лечения, протекала более благоприятно. Поскольку пациентам обеих групп в остальном проводили идентичное лечение, то отмеченные различия несомненно связаны с включением в комплексное лечение препарата Ронколейкин®.

***Эффективность дрожжевого рекомбинантного ИЛ-2 человека как средства профилактики и лечения инфекционных осложнений при остром деструктивном панкреатите.*** Эффективность включения цитокинотерапии Ронколейкином® (2-3 внутривенные инфузии препарата в дозе 0,5 мг с интервалом между инфузиями 48 часов, капельно, медленно) в комплексное лечение пациентов с острым деструктивным панкреатитом (Толстой А. Д., 2002-2004) иллюстрируют клинические данные, которые обобщены в таблице (иллюстрация 46).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Клинические группы	Число больных	Из них с ГО*	%	Сепсис	%	Летальность	%
<b>ВСЕ БОЛЬНЫЕ</b>							
Базисная терапия	166	66	<b>40.0</b>	26	<b>15.7</b>	36	<b>21.7</b>
Ронколейкин®	334	56	<b>16.3</b>	27	<b>7,8</b>	25	<b>7.3</b>
P			<0.05		<0.05		<0.05
<b>БОЛЬНЫЕ С ТЯЖЕЛЫМ ПАНКРЕАТИТОМ</b>							
Базисная терапия	55	48	<b>87.2</b>	27	<b>49.1</b>	32	<b>58.2</b>
Ронколейкин®	19	6	<b>31.6</b>	4	<b>21.1</b>	2	<b>10.5</b>
P			<0.05		<0.05		<0.05
<b>ТЯЖЕЛЫЙ ПАНКРЕАТИТ СО СТАНДАРТНОЙ РАННЕЙ ТЕРАПИЕЙ</b>							
Базисная терапия	27	21	<b>77,8</b>	3	<b>11,1</b>	15	<b>55,6</b>
Ронколейкин®	124	47	<b>37,9</b>	22	<b>18,0</b>	21	<b>16.9</b>
P			<0.05		<0.05		<0.05
<i>* — гнойно-септические осложнения</i>							

Иллюстрация 46.

Видно, что при такой тяжелой хирургической патологии, как острый деструктивный панкреатит, включение цитокинотерапии Ронколейкином® в состав комплексного лечения резко уменьшало частоту развития гнойно-септических осложнений и панкреатогенного сепсиса. Летальность больных тяжелыми формами острого деструктивного панкреатита на фоне цитокинотерапии снизилась на 45-48%. У пациентов с тяжелым панкреатитом снижение летальности при включении Ронколейкина® в комплексное лечение наблюдали даже в условиях проведения максимально ранней и эффективной терапии. Высокая клиническая эффективность включения цитокинотерапии в комплексное лечение больных с деструктивным панкреатитом была подтверждена и наличием ярко выраженного иммунокорригирующего эффекта препарата по параметрам иммунного статуса пациентов в динамике клинических наблюдений.

*Комплексная оценка эффективности Ронколейкина® как средства профилактики и лечения генерализованных форм инфекции*

**онных осложнений у больных хирургического профиля.** Эффективность включения цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 в комплексное лечение хирургических больных с различными формами послеоперационных инфекционных осложнений оценивали (Останин А. А., Черных Е. Р., 2002; Анисимов А. Ю., 2004) по критериям наличия клинического, детоксикационного и иммунокорректирующего эффектов. Исследовали также влияние комплексной терапии на показатели летальности. Ронколейкин® больным хирургического профиля с послеоперационными инфекционными осложнениями вводили дважды подкожно в дозе 0,5 мг и с интервалом между введениями 48-72 часа. Полученные результаты иллюстрируют данные, представленные в таблице (иллюстрация 47).

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ У ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Показатели	Контрольная группа (n=44)	Ронколейкин (n=20)	P
Клинический эффект:			
Улучшение	9,10%	45,00%	0,001
Без эффекта	68,20%	40,00%	
Ухудшение	22,70%	15,00%	
Осложнения раннего послеоперационного периода	68,20%	35,00%	0,01
Иммунокорректирующий эффект:			
Улучшение	6,80%	55,00%	0,0001
Без эффекта	38,70%	30,00%	
Ухудшение	54,50%	15,00%	
Продолжительность госпитализации (койко-дни)	29,4±4,6 суток	19,7±3,7 суток	0,01
Летальность (в целом по группе)			
Прогнозируемая летальность	25,0 –30,0%	25,0 –30,0%	
Фактическая летальность	22,70%	15,00%	0,05

Иллюстрация 47.

По совокупности тех критериев, которые были использованы для оценки эффективности цитокинотерапии, у всех хирургических пациентов с инфекционными осложнениями, включая наиболее тяжелый контингент больных абдоминальным сепсисом, была установлена высокая клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином®. Так, оказалось, что на фоне цитокинотерапии фактическая летальность снизилась в каждой из клинических подгрупп, а в подгруппе с абдоминальным сепсисом на 8%.

В Российской Федерации было проведено многоцентровое клиническое исследование эффективности Ронколейкина® при тяжелом сепсисе. Оказалось, что общая летальность у хирургических пациентов, получавших в дополнение к традиционному консервативному этиопатогенетическому лечению цитокинотерапию, может быть снижена в два раза (с 44,4% до 22,2%) ( $p=0,04$ ), а 28 суточная летальность — более чем в два раза (с 35,6% до 15,6%) ( $p=0,03$ ).

Влияние цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 на объективные показатели тяжести клинической картины и на показатели лабораторного мониторинга у пациентов с абдоминальным сепсисом при комплексном лечении с включением Ронколейкина® иллюстрируют данные, представленные в таблице (иллюстрация 48). Наличие иммунокорректирующего эффекта при лечении хирургических пациентов Ронколейкином® было показано (Останин А. А., Черных Е. Р., 2002) как в отношении коррекции субпопуляционной лимфопении, так и по тем критериям функциональной активности лимфоцитов, которые непосредственно зависят от уровня продукции мононуклеарными клетками эндогенного IL-2 (иллюстрация 49), что доказывает факт прямого воздействия рекомбинантного цитокина при проведении иммунотерапии на эти клетки (в том числе на лимфоциты). Иммунокорректирующий эффект по отношению к лимфоцитам доказывает также лимфотропность Ронколейкина®.

Таким образом, цитокинотерапия Ронколейкином®, проводимая в режимах адекватного курсового и разового дозирования препарата — эффективный метод патогенетической терапии в составе комплексного лечения хирургических больных. Цитокинотерапию хирургическим пациентам следует назначать: 1) всем пациентам хирургических стационаров перед объёмными и травматичными хирургическими операциями, 2) пострадавшим с сочетанной и множествен-

ной травмой в 1-е — 2-е сутки периода относительной стабилизации жизненно-важных функций, 3) больным с острым деструктивным панкреатитом на стадии формирования панкреатического инфильтрата еще до развития инфекционных осложнений, 4) всем больным хирургического профиля с висцеральными и генерализованными послеоперационными инфекционными осложнениями.

### **ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ (у больных с разлитым перитонитом)**

Показатель	Контрольная группа (n=44)		rIL-2 дрожжевой (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
APACHE II	23,2 ± 0,6	14,4 ± 0,7	21,3 ± 0,5	10,1 ± 0,3***
Лейкоцитоз (x10 <sup>9</sup> /л)	9,75 ± 1,3	7,6 ± 1,3*	9,8 ± 1,2	7,85 ± 1,3*
Лимфоциты (%)	11,0 ± 0,7	10,0 ± 0,6	12,3 ± 1,0	12,0 ± 1,1 **
Лимфоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	1,15 ± 0,1	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2**
ЛИИ (расчетные ед.)	8,8 ± 0,7	6,6 ± 0,6 **	8,2 ± 0,9	3,4 ± 0,7 ***
Примечания: * — pU < 0,05; ** — pU < 0,01; *** — pU < 0,001 достоверность различий показателей до и после проведения цитокинотерапии в оппозитных подгруппах больных				

Иллюстрация 48.

## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ РОНКОЛЕЙКИНА® У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ИНФЕКЦИОН- НЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Параметр	«Плацебо» n=15		«Ронколейкин» n=15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3-Т клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,50 + 0,04	0,63 + 0,14	0,50 + 0,05	1,17 + 0,2**
CD4-Т клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,30 + 0,02	0,24 + 0,07	0,31+0,03	0,72 + 0,1 **
CD8-Т клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,18 + 0,02	0,15 + 0,08	0,16 + 0,01	0,47 + 0,1 **
КонА-пролиферация (имп/мин)	11620 + 1730	14220 + 2190	14200 + 1650	31720 + 3980**
Апоптоз лимфоцитов (%)				
Спонтанный	16,5 + 2,7	17,5 + 3,7	16,3 + 1,8	7,1+0,9**
КонА-индуцированный	18,8 + 2,0	23,1+4,2	19,0 + 2,1	10,9 + 1,7**

Иллюстрация 49

Включение цитокинотерапии с профилактической целью в комплексное лечение при механической и операционной травме, а также при деструктивном панкреатите позволяет вдвое снизить риск возникновения висцеральных инфекционных осложнений и в пять раз снизить вероятность развития хирургического сепсиса. Полученные результаты исследований клинической эффективности цитокинотерапии у хирургических больных формируют новый взгляд на существующую практику широкого использования антибиотиков у хирургических больных. В условиях проведения иммунокорректирующей цитокинотерапии возможен отказ от длительных курсов антибиотиков, что до сих пор широко практикуется в хирургических стационарах с целью лечения у больных с висцеральными гнойно-септическими осложнениями и сепсисом. При адекватной неспецифической иммунопрофилактике нет необходимости в антибиотикопрофилактике препаратами антибиотиков широкого спектра действия, так как эта порочная практика вносит существенный вклад в формирование резистентности к антибиотикам госпитальной микрофлоры.

Летальность при включении Ронколейкина® в комплексную терапию хирургических больных с гнойно-септической патологией, паци-

ентом с тяжелыми нозокомиальными пневмониями, а также при лечении детей с неонатальным сепсисом уменьшается на 15-35%. Одновременно в 74% клинических случаев отмечено улучшение общего состояния больных (оценка проводилась по различным/SAPS, SOFA, APACHE II, III/оценочным шкалам). В 68% случаев при проведении цитокинотерапии Ронколейкином® выявлена возможность уменьшения проявлений эндо(ауто)токсикоза и установлен значимый иммунокорректирующий эффект цитокинотерапии.

**6.10. Интерлейкин-2 зависимая дисфункция иммунной системы при инфекционной патологии: возможности коррекции Ронколейкином®.** Оценка выраженности дисфункции иммунной системы у пациентов с HCV-инфекцией и у тяжелых пациентов хирургического профиля, а также анализ ее патогенетически значимых звеньев по параметрам иммунного статуса (Козлов В.К. и соавт., 2001, 2004, 2008; Козлов В.К., 2002, 2005, 2006; Останин А.А. и соавт., 2002, 2004; Радченко В.Г. и соавт., 2004; Редькин Ю.В., Дронь Е.В., 2007) (см. иллюстр. 25 и 40) позволили идентифицировать наиболее характерные для таких больных иммунные расстройства. Оказалось, что, если руководствоваться только структурно-морфологическим принципом оценки иммунных нарушений, то идентификация «иммунных дефектов» при вторичной дисфункции иммунной системы, весьма затруднительна. При учете же и функциональных параметров иммунореактивности картина становится более ясной. Очевидно, что нарушения пролиферативной активности лимфоцитов, снижение антигенпрезентирующей функции макрофагов и дендритных клеток, недостаточный эффекторный потенциал фагоцитирующих и цитотоксических клеток зависят от адекватной продукции ИЛ-2, и эти функциональные возможности клеток иммунореактивности снижаются в условиях недостаточной выработки моноклеарами эндогенного цитокина. В условиях дефицита ИЛ-2 нарушается и баланс цитокиновой регуляции, что характерно как для пациентов с ХВГС, так и хирургических больных с инфекционными осложнениями. Анализ звеньев патогенеза дисфункции иммунной системы, которые являются атрибутивными для хирургических больных, включая пациентов с инфекционными осложнениями (см. иллюстр. 40), показал, что иммунные расстройства у таких больных могут расцениваться как вторичный Т-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный иммунодефицит. В патогенетической

структуре этого иммунодефицита преобладают компоненты общей IL-2 и IFN $\gamma$ -зависимой иммунодепрессии. Этими компонентами являются: 1) анергия Т-лимфоцитов и недостаточность эффекторных функций мононуклеарных фагоцитов, специфических (CTL-клетки) и естественных (NK-клетки) киллеров; 2) дисбаланс регуляции цитокинами процессов клеточной кооперации; 3) уменьшение экспрессии маркеров клеточной активации (CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на моноцитах/макрофагах и антиген-презентирующих клетках); 4) нарушение процессов антиген- и митоген-зависимой пролиферации мононуклеаров; 5) увеличение интенсивности гибели лимфоцитов и моноцитов механизмом апоптоза.

Признаки подобного иммунодефицита адекватно характеризуют дисфункцию иммунной системы при критических состояниях, и этот иммунодефицит должен рассматриваться как полноправный компонент ПОН. Практической же задачей является выбор наиболее информативного критерия общей иммунодепрессии и его адаптация под существующую систему оценочных шкал.

Многогранность биологической активности IL-2 (иллюстрация 50) объясняет, почему в условиях его недостаточной эндогенной продукции развиваются разнообразные иммунные нарушения, а также формируются расстройства на уровне интегративной регуляторной системы организма. Очевидно, что эти нарушения оказываются и одним из существенных звеньев патогенеза дисфункции иммунной системы в целом.

### **БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ IL-2 В КОНТРОЛЕ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ**

• Определяет тип и длительность иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости иммунокомпетентных клеток.

• «Атипичный цитокин»:

- ген IL-2 экспрессируется только в Т-лимфоцитах;
- IL-2 воздействует только на активированные Т-лимфоциты;
- IL-2 преимущественно «работает» в отношении одного антигена (его эффекты на клетки иммунной системы клонально зависимы).

Иллюстрация 50.

Данные расстройства могут быть классифицированы как IL-2 зависимая дисфункция иммунной системы (Козлов В.К., 2004, 2006) (иллюстрация 51). На иллюстрации 52 приводятся: основные патогенетические механизмы, возможные последствия для иммунной системы и организма в целом, которые будут наблюдаться в условиях недостаточной продукции эндогенного IL-2 и будут формировать ***IL-2-зависимые иммунные нарушения***.

### **ДИСФУНКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ПРОДУКЦИИ МОНОНУКЛЕАРАМИ ЭНДОГЕННОГО IL-2 («IL-2- ЗАВИСИМАЯ ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ»)**

- нарушение продукции IL-2 мононуклеарами;
- уменьшение экспрессии активационных маркеров CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на моноцитах/макрофагах, антигенпрезентирующих клетках;
- нарушение процессов пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов в ответ на антигены;
- недостаточность эффекторной функции мононуклеарных фагоцитов, специфических (CTL-клетки) и естественных (NK-клетки) киллеров;
- дефицит продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками;
- увеличение интенсивности гибели лимфоцитов механизмом апоптоза;

#### Иллюстрация 51.

У находящихся в критическом состоянии пациентов (политравма в период максимальной вероятности развития осложнений, тотальный или субтотальный панкреонекроз, тяжелый сепсис) крайне важно то обстоятельство, что в определении направленности глубоких и разнообразных нарушений иммунитета факторы и механизмы общей (системной) иммунодепрессии преобладают над активационными эффектами генерализованной воспалительной реакции.

Составляющие и общая патогенетическая направленность цитокинотерапии Ронколейкином® при инфекционной патологии отражена на диаграмме (иллюстрация 53).

## IL-2 ЗАВИСИМЫЕ ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

### **Основные патогенетические механизмы:**

- Нарушение выработки эндогенного IL-2.
- Изменения в функционировании IL-2 рецепторов.
- Снижение активности цитокинов и других факторов регуляции (ингибиторы, аутоантитела, другие компоненты).

### **Возможные последствия:**

- Нарушение роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток.
  - Нарушение функции моноцитов.
- Нарушение образования эозинофилов и тромбоцитов.
- Негативное влияние на процессы кроветворения.

### **Главный итог:**

нарушение иммунорегуляции, дезорганизация иммунной системы (дисбаланс и общая иммунодепрессия), расстройство координации в функционировании интегративно-регуляторной системы и её взаимодействий с другими органами и системами организма

Иллюстрация 52.

## ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ $\gamma$ IL-2 (РОНКОЛЕЙКИН®)

Восполнение дефицита эндогенного интерлейкина-2  
Воспроизведение биологической активности этого цитокина за счет  
прямых и индуктивных эффектов

Восстановление  
баланса  
ЦИТОКИНОВОЙ  
регуляции  
системного  
воспалительного  
ответа

Уменьшение  
антигенемии и  
эндотоксикоза

Коррекция  
вторичной  
иммунной  
недостаточности

Активация  
процессов  
репарации и  
регенерации  
тканей

Иллюстрация 53.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокиновая сеть является древнейшей регуляторной системой организма, которая на уровне околоклеточной и межклеточной регуляции обеспечивает взаимосвязь внеклеточного матрикса, как среды реализации основных пространственных взаимодействий клеток и места энергетического обеспечения этих взаимодействий, с периферической нервно-эндокрино-иммунной сетью. С другой стороны, цитокиновая сеть выполняет важные регуляторные функции в иммунной системе, участвует в работе органов кроветворения и играет роль коммуникационной системы в нервно-эндокрино-иммунных взаимодействиях на уровне целостного организма. Столь разнообразные функции цитокинов, совместно с продуцирующими и отвечающими на эти медиаторы клетками, формирующими систему цитокинов, сулят заманчивые перспективы использования этих биологически активных молекул в качестве лекарственных средств. Эти перспективы стали реальностью благодаря биотехнологиям получения рекомбинантных аналогов эндогенных цитокинов человека и расширяющейся практике их применения в медицине в качестве лекарственных средств иммуноориентированной терапии заместительного и индуктивного типов действия. В настоящее время прежде эмпирическая практика клинического применения таких рекомбинантных цитокинов как интерфероны и некоторые интерлейкины благодаря исследованиям патогенеза иммунных расстройств становится все более осознанной и эффективной, характерных для вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний. Накопление знаний по иммунопатогенезу этих инфекций превращает цитокинотерапию препаратами рекомбинантных цитокинов в одно из самых эффективных направлений патогенетической терапии.

Иммунные нарушения, обусловленные особенностью биологической организации HCV и его способностью при HCV-инфекции поражать не только гепатоциты, но и клетки иммунной системы, являются причиной стадийной и без лечения чаще прогрессирующей и необратимой трансформации патологических изменений в тканях печени. На стадии хронического вирусного гепатита в основе иммунопатогенеза HCV-инфекции лежит прогрессирующий диссонанс между необходимостью системной активации иммунитета при борьбе с инфек-

цией и невозможностью иррадикации вируса в условиях его ускользания от иммунного надзора и поддерживаемого вирусом хронического воспаления в печеночной паренхиме.

Тяжелые иммунные расстройства — это один из ключевых компонентов патогенеза заболеваний, требующих хирургического вмешательства, а также инфекционных осложнений у больных хирургического профиля. При развитии хирургического сепсиса как послеоперационного осложнения, панкреатогенного сепсиса, акушерско-гинекологического сепсиса иммунокомпрометация пациента и выраженная дисфункция иммунной системы являются предрасполагающими факторами возникновения этих грозных осложнений, а тяжесть иммунных расстройств во многом предопределяет у хирургических больных течение и исход как висцеральных, так и генерализованных инфекционных осложнений.

В процессах генерализации воспаления неадекватная работа иммунной системы является пусковым звеном формирования ранней полиорганной несостоятельности. Одним из важных компонентов патогенеза висцеральных и генерализованных инфекционных осложнений, включая тяжелый хирургический сепсис, следует считать системную иммунодепрессию. У трети хирургических пациентов выраженная иммунодепрессия имеет место даже на пике развития клинических манифестаций генерализованного воспаления. При развитии гнойно-воспалительных осложнений иммунодепрессия отмечается уже у 70% пациентов хирургического профиля и наблюдается у всех без исключения пациентов с тяжелым сепсисом.

Несмотря на кажущиеся различия между инфекциями, выбранными для иллюстрации патогенетической направленности и клинических возможностей современной цитокинотерапии, между ними имеются общие черты. Эти общие черты отражены в сопутствующей инфекционной патологии дисфункции иммунной системы. В свою очередь в патогенезе иммунной дисфункции весьма значительную роль играет недостаток продукции мононуклеарными клетками ИЛ-2.

Совокупность приведенных выше доводов обосновывает необходимость назначения рекомбинантного дрожжевого ИЛ-2 — препарата Ронколейкин® инфекционным больным. ***Ронколейкин® при ХВГС следует назначать пациентам с целью коррекции наблюдаемых иммунных нарушений при использовании любых схем противовирус-***

**ного лечения**, так как этот препарат имеет соответствующий спектр иммуноориентированных эффектов и достаточно активен. **Ронколейкин® следует также использовать** в современных схемах комплексного лечения для увеличения его эффективности и переносимости **в тех ситуациях, когда эффективность стандартной противовирусной терапии недостаточна или же использование интерферонотерапии в составе комплексного лечения больных противопоказано.**

Высокая клиническая эффективность препарата при гнойно-септической патологии в хирургии связана с ярко выраженным детоксикационным и иммунокорректирующим воздействием проводимой цитокинотерапии, что существенно увеличивает возможности противоинфекционной защиты. Поэтому **Ронколейкин® — это действенное средство профилактики и терапии инфекционных осложнений у больных хирургического профиля**, а также **обязательный компонент адекватного лечения тяжелого хирургического сепсиса.** При комплексном лечении хирургических больных с включением цитокинотерапии Ронколейкином® существенно снижается летальность пациентов от полиорганной несостоятельности в ранние сроки развития септического процесса и от последствий глубокой общей иммунодепрессии в отдаленные сроки.

**При тяжелой механической травме и остром деструктивном панкреатите включение цитокинотерапии Ронколейкином® в состав комплексной опережающей интенсивной терапии оказывает средством профилактики развития инфекционных осложнений**, включая их генерализованные формы — посттравматический и панкреатогенный сепсис.

Клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® является следствием патогенетической направленности препарата на: 1) восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, 2) уменьшение антигенемии и эндотоксикоза, 3) снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, а также на регуляцию процессов апоптоза клеток и активацию процессов репарации и регенерации тканей. Резко возрастает и общая эффективность проводимого лечения.

Те клинические возможности, которые продемонстрированы при проведении цитокинотерапии Ронколейкином®, обосновывают общие перспективы внедрения в медицинскую практику рекомби-

нантных цитокиновых препаратов. В настоящее время иммунотерапия препаратами рекомбинантных цитокинов — необходимый компонент современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов хирургических стационаров. При применении с целью неспецифической профилактики цитокиноterapia Ронколейкином® позволяет предохранять (протектировать) иммунную систему от возможности развития острой иммунной дисфункции, и поэтому этот вариант использования может быть определен как **цитокиновая иммунопротекция**.

При использовании Ронколейкина® в составе комплексного лечения септических больных на фоне уже развившейся вторичной иммунной недостаточности препарат за счёт разнообразных эффектов в отношении клеточных составляющих иммунореактивности реализует свои потенциальные возможности как **мощный иммунокорректор патогенетической направленности**. При курсовом применении данного препарата возможно **достижение иммунореставрационного эффекта в отношении клеток иммунореактивности и иммунной системы в целом**.

При лечении инфекционных больных установлена также следующая клиническая эффективность цитокинотерапии, проводимой препаратами rIFN $\alpha$  и rIFN $\gamma$ , а также дрожжевым rIL-2: 1) изменение объективных показателей клинического течения и исхода целевой нозологии (туберкулез, иерсиниозы, кишечные инфекции, гемоконтактные гепатиты С и В, ВИЧ-инфекция, герпетическая инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хламидиоз); 2) возможность обрыва инфекционного процесса и ускорение процесса полного выздоровления (ОРВИ, кишечные инфекции); 3) сокращение сроков выздоровления и санации организма от возбудителей (туберкулез, иерсиниозы, кишечные инфекции, гепатиты С и В, хламидиоз); 4) уменьшение частоты развития осложнений (рецидивирование, хронизация, гипер- и аутосенсibilизация); 5) коррекция развившихся и профилактика процесса углубления иммунных нарушений.

Клинический опыт цитокинотерапии современными лекарственными препаратами может быть расценен как позитивный, что позволяет рекомендовать эти препараты для проведения патогенетически обоснованной терапии сопровождения при инфекционных болезнях. При оценке патогенетической направленности цитокинотерапии не-

обходимо учитывать степень дисбаланса звеньев иммунореактивности, выраженность общей депрессии иммунной системы. Должна также учитываться возможность вмешательства цитокинов, имеющих системные эффекты, — TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6; их рецепторных антагонистов — sTNF R, IL-1 Ra, а также цитокинов с высоким интеграционно-регуляторным потенциалом — IL-2, IFN $\gamma$  в функционирование нервно-иммуно-гормональной системы как единой системы регуляторной интеграции организма, а также в субпопуляционные взаимоотношения клеток иммунореактивности. Важны свойства IL-2 как основного фактора, ингибирующего апоптоз клеток и одновременно активирующего процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Следует учитывать и прямую противовирусную активность препаратов rIFN $\alpha$ .

Таким образом, патогенетическая направленность рекомбинантных цитокинов при инфекционной патологии является залогом их высокой клинической эффективности. Результаты успешного клинического использования в комплексных схемах лечения инфекционных больных препаратов рекомбинантных интерферонов, рекомбинантного дрожжевого IL-2 — препарата Ронколейкин® и некоторых других цитокиновых препаратов подтверждают справедливость этого принципиально важного положения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов М.М. Применение цитокинов в комплексном лечении посттравматической эмпиемы плевры/М.М. Абакумов, Ш.Н. Даниелян, Г.В. Булава // Хирургия. — 2005. — № 2. — С. 4-8.
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной/И.Г. Акмаев // Усп. физиол. наук. — 1996. — № 1. — С. 3-20.
3. Акмаев И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии/И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2001. — Т. 131. — С. 15-23.
4. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса/И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич. — М.: Медицина, 2003.
5. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани/И.Г. Акмаев, В.С. Сергеев // Усп. физиол. наук. — 2002. — Т. 33, № 2. — С. 3-16.
6. Александровский Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств/Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 256 с.
7. Анисимов А.Ю. Иммуноterapia Ронколейкином® в комплексном лечении больных с абдоминальным сепсисом. Пособие для врачей/А.Ю. Анисимов. — Казань, 2004. — 28 с.
8. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем /П.К. Анохин. — М.: Медицина, 1971. — 61 с.
9. Анохин П.К. Очерки по теории функциональных систем/П.К. Анохин. — М., 1975. — 364 с.
10. Антонов В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности /В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 8-20.
11. Апанасенко Г.Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека /Г.Л. Апанасенко. — СПб.: МГП «Петрополис», 1992. — 123 с.
12. Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность/И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Биохимия. — 1986. — Т. 51. — С. 531-545.
13. Бабаченко И.В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний /И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова // Terra Medica. — 2006. — № 4 (44). — С. 35-39.
14. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза/А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с.
15. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты /С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. — М.: Издательство БИНОМ, 2008. — 240 с.

16. Бибикова Л.А. Системная медицина. Путь от проблем к решению /Л. А. Бибикова, С. В. Ярилов. — СПб, Ниих СПб ун-та, 2000. — 154с.
17. Богомолов П.О. Предварительные результаты применения комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (Интераль, Рибавег) при хроническом гепатите С /П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, С. В. Плюскин // Фарматека. — 2005. — № 1. — С. 67-70.
18. Буеверов А.О. Апоптоз периферических лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах/А. О. Буеверов, Е. В. Тихонина, Е. Ю. Москалева и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 6. — С. 30-33.
19. Василенко А.М. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета /А. М. Василенко, Л. А. Захарова // Успехи совр. биол. — 2000. — Т. 120, № 2. — С. 174-189.
20. Воробьев А.А. Иммуносупрессивное действие патогенных грамотрицательных бактерий/А. А. Воробьев, Е. В. Борисова, О. С. Моложаева, В. А. Борисов // Вестн. РАМН. — 2001. — № 2. — С. 21-25.
21. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма /Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1990. — 224 с.
22. Грачева Л. А. Цитокины в онкогематологии/Л. А. Грачева. — М.: Алтус, 1996. — 168 с.
23. Гринёв М.В. Хирургический сепсис/М. В. Гринёв, М. И. Громов, В. Е. Комраков. — СПб. — М., 2001. — 315 с.
24. Гриневич В. В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем/В. В. Гриневич, И. Г. Акмаев, О. В. Волкова. — СПб.: Simposium, 2004. — 159 с.
25. Громов М.И. Сепсис как осложнение позднего периода травматической болезни/М. И. Громов, С. И. Перегудов // В кн.: Травматическая болезнь и её осложнения/под ред. С. А. Селезнева, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапота, А. А. Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — С. 330-345.
26. Гуманенко Е.К. Фазы системного воспалительного ответа и инфекционные осложнения политравм. Классификация инфекционных осложнений травм и ранений/Е.К. Гуманенко, В.Ф. Лебедев, А.С. Рожков // В кн.: Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения/под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — С. 183-189.
27. Гусев Е.И. Сравнительный анализ бета-интерферонов, используемых для лечения рассеянного склероза/Е. И. Гусев // Нейроиммунология. — 2003. — № 1. — С. 45-50.
28. Гусев Е.Ю. Иммунология системного воспаления/Е. Ю. Гусев, А. В. Осипенко // Иммунология Урала. — 2001. — № 1 (1). — С. 4-8.

29. Давыдовский И. В. Методологические основы патологии/И. В. Давыдовский // Вопр. философии. — 1968. — № 5. — С. 84-94.
30. Егорова В. Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике/В. Н. Егорова, И. В. Бабаченко, М. В. Дегтярева и др. — СПб.: Альтер Эго, 2008. — 44 с.
31. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) /Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М.: ГЭОТФР-Медиа, 2005. — 368 с.
32. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия /Н. М. Калинина, С. А. Кетлинский, С. В. Оковитый, С. Н. Шуленин. — М.: Эксмо, 2008. — 496 с.
33. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии: Учебное пособие для студентов медВУЗов/А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 624 с.
34. Зурочка А. В. Диагностическое значение оценки уровня экспрессии HLA-DR антигенов на моноцитах при сепсисе/А. В. Зурочка, М. В. Кувейцев, С. В. Хайдуков //Мат. Объединенного иммунологического форума России: IV Съезда иммунологов России, IX Национального конгресса РААКИ, IV Конференции Российского цитокинового общества, III Конференции по иммунологии репродукции, XII Всероссийского форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург, 30 июня — 5 июля 2008 г. // Российск. иммунол. журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 2-3. — С. 248.
35. Жданов К. В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С /К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский и др. // Вестн. Рос. Воен. — мед. акад. — 2007. — № 2 (18). — С. 78-82.
36. Железнякова Г. Ф. Цитокины в оценке эффективности терапии вирусных гепатитов/Г. Ф. Железнякова, Л. Г. Горячева, И. В. Шилова, Н. Е. Монова //Мат. Объединенного иммунологического форума России: IV Съезда иммунологов России, IX Национального конгресса РААКИ, IV Конференции Российского цитокинового общества, III Конференции по иммунологии репродукции, XII Всероссийского форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург, 30 июня — 5 июля 2008 г. // Российск. иммунол. журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 2-3. — С. 132.
37. Журкин А. Т. Интерлейкинотерапия, повышающая реактивность Т-клеточного ответа — новая стратегия в лечении больных хроническим гепатитом С /А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, З. Н. Лисицина // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 317.
38. Журкин А. Т. Монотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С /А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, И. В. Хомченко // Клин. медицина. — 2002. — № 11. — С. 50-54.

39. Журкин А. Т. Вирусные гепатиты: Учебное пособие/А. Т. Журкин. — СПб, 2004. — 62 с.
40. Иванис В. А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов хантавируса. Автореф. дис....докт. мед. наук /В. А. Иванис. — Владивосток, 2004. — 48 с.
41. Ивашкин В. Т. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2а и рибаверином у первичных больных хроническим гепатитом С /В. Т. Ивашкин, Ю. В. Лобзин, Г. И. Сторожаков и др. // Клин. фармакол. терапия. — 2007. — № 16 (1). — С. 1-5.
42. Ильченко Л. Ю. Современные представления о хронических вирусных поражениях печени/Л. Ю. Ильченко // Экспер. и клин. гастроэнтерология. — 2002. — № 1. — С. 31-32.
43. Каминский Ю. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты парентеральных гепатитов/Ю. В. Каминский, Л. Ф. Скляр, О. Г. Полушин и др. — Учебное пособие для последипломной подготовки врачей. — Владивосток: Изд-во «Медицина ДВ». — 2005. — 100 с.
44. Каплина Н. А. Клинико-патогенетическое значение иммунных изменений при хроническом вирусном гепатите В и С у детей и вопросы терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук/Н. А. Каплина. — Нижний Новгород, 2008. — 26 с.
45. Каплина Н. А. Особенности биохимических и иммунологических нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С у детей/Н. А. Каплина, Е. И. Шабунина, Е. А. Жукова и др. // Сибирский мед. журн. — 2008. — Т. 23, № 1 (выпуск 2). — С. 83-88.
46. Кетлинский С. А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета/С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30-44.
47. Кетлинский С. А. Цитокины/С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
48. Киселев О. И. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии. Пособие для врачей /О. И. Киселев, В. И. Мазуров, В. В. Малиновская и др. — СПб., 2002. — 25 с.
49. Клиническая иммунология/под ред. А. В. Караулова. — М.: Медицинское информационное агентство. — 1999. — 397 с.
50. Ковальчук Л. В. Апоптогенные механизмы возникновения иммунодефицитных состояний/Л. В. Ковальчук, А. Н. Череев // Журн. микробиологии. — 1999. — № 5. — С. 47-52.
51. Ковальчук Л. В. Система цитокинов/Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Э. И. Рубакова. — М.: Янус-К, 2000. — 64 с.

52. Ковальчук Л.В. Анализ молекулярного взаимодействия в системе: IL-1beta-IL-1 Ra-IL-IR/Л.В. Ковальчук, Б.Н. Соболев, Л.В. Ганковская, Л.В. Юдин // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 6-10.
53. Ковальчук Л.И. Цитологические особенности лимфоцитов у больных с активной герпетической инфекцией: возможности ранней скрининговой диагностики/Л.И. Ковальчук, Д.В. Мальцев, Т.В. Войтюк и др. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 3 (14). — С. 55-58.
54. Козинец Г.И. Кровь и инфекция/Г.И. Козинец, В.В. Высоцкий, В.М. Погорелов и др — М.: Триада-фарм, 2001. — 456 с.
55. Козлов В.К. Иммуноориентированная терапия: средства и возможности/В.К. Козлов // Матер. науч. — практ. конф. «Этиотропные препараты в амбулаторной и госпитальной практике». Санкт-Петербург, 27-28 марта 2002 г. — СПб, 2002. — С. 19-26.
56. Козлов В.К. Иммунотерапия цитокинами инфекций и тяжёлой хирургической патологии/В.К. Козлов // Матер. науч. — практ. конф. «Этиотропные препараты в амбулаторной и госпитальной практике». Санкт-Петербург, 27-28 марта 2002 г. — СПб, 2002. — С. 73-78.
57. Козлов В.К. Дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека: клиническая и иммунологическая эффективность. Использование в медицинской практике /В.К. Козлов, М.Ф. Лебедев, М.Н. Смирнов. // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии, том 3/под ред. А.В. Караулова. — М.: Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2002. — С. 280-300.
58. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса /В.К. Козлов // Вестн. Росс. воен. — мед. академии. — 2002. — № 2 (8). — С. 12-22.
59. Козлов В.К. Эффективность применения дрожжевого рекомбинантного IL-2 при опасных вирусных инфекциях в эксперименте/В.К. Козлов, А.В. Степанов, Г.В. Цикарешвили // Вестн. Росс. воен. — мед. академии. — 2002. — № 2 (8). — С. 45-48.
60. Козлов В.К. Ронколейкин<sup>®</sup>: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение/В.К. Козлов. — СПб: Изд-во СПб ун-та, 2002. — 86 с.
61. Козлов В.К. Цитокинотерапия в комплексном лечении тяжелой хирургической и инфекционной патологии/В.К. Козлов // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Том 3/под ред. А.В. Караулова. — М.: Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2002. — С. 242-262.
62. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса: Пособие для врачей/В.К. Козлов — СПб.: Изд-во «Ясный свет», 2002. — 48 с.
63. Козлов В.К. Иммунные дисфункции при инфекционных болезнях и принципы их коррекции/В.К. Козлов // Тезисы докладов конгресса

- «XXI век новые и старые инфекции». Материалы XI международной выставки «МЕДИЦИНА+». — Нижний Новгород, 2002. — С. 94-95.
64. Козлов В.К. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 при инфекционной патологии/В.К. Козлов // Тезисы докладов конгресса «XXI век новые и старые инфекции». Материалы XI международной выставки «МЕДИЦИНА+». — Нижний Новгород, 2002. — С. 258-260.
65. Козлов В.К. Лекарственные средства заместительной иммунотерапии в профилактике и комплексном лечении хирургического сепсиса/В.К. Козлов // Украин. журн. экстр. медицины. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 44-60.
66. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса /В.К. Козлов, Л.И. Винницкий // Общая реаниматология. — 2005. — Т. 1, № 4. — С. 65-76.
67. Козлов В.К. Профиль цитокинов у пострадавших с политравмой в динамике посттравматического периода/В.К. Козлов, И.Р. Мальш, Л.В. Згржебловская // Вестн. Росс. воен. — мед. академии. — 2006. — № 1 (15). — С. 76-80.
68. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики/В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 15-29.
69. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии/В.К. Козлов. — СПб.: Изд-во «Диалект», 2006. — 296 с. (Издание 2-е — СПб.: Диалект, 2008. — 296 с.)
70. Козлов В.К. ИЛ-2 зависимая дисфункция иммунной системы в патогенезе критических состояний/Козлов В.К. — Материалы Российской научно-практ. конференции «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». Курск, 16-18 мая 2006 г. // Russian J. Immunology. — 2006. — Vol. 9, suppl. 3. — P. 105.
71. Козлов В.К. Тяжелый сепсис: новые лики старой проблемы/В.К. Козлов. — Материалы Российской научно-практ. конференции «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия», Курск, 16-18 мая 2006 г. // Russian J. Immunology. — 2006. — Vol. 9, suppl. 3. — P. 105-106.
72. Козлов В.К. Иммунопатологические состояния и заболевания спортсменов: вторичные иммунодефициты, вторичная иммунная недостаточность, вторичная дисфункция иммунной системы/В.К. Козлов // Доклады Первого международного конгресса «Термины и понятия в сфере физической культуры». — СПб., 2007. — С. 159-163.
73. Козлов В.К. Функциональная диагностика и коррекция донозологических состояний у спортсменов: традиционные и современные подходы/В.К. Козлов [и др.] // Материалы III Международного конгресса «Человек, спорт, здоровье». Итоговый отчет/под ред. В.К. Козлова. — СПб.: ООИС «Эдельвейс», 2007. — С. 84-103.

74. Козлов В.К. Цитокиноterapia при инфекционных болезнях: патогенетическая направленность и клиническая эффективность/В.К. Козлов // Актуальные вопросы инфекционной патологии/под ред. проф. В.М. Семенова — Материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням (Витебск, 5-6 июня 2008 г.). — Витебск, 2008. — С. 215-216.

75. Козлов В.К. Современная стратегия комплексного лечения больных хроническими вирусными гепатитами: направления и средства/В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы 7 Международного симпозиума гепатологов Беларуси (Витебск, 5-6 июня 2008 г.: в 2 т./редкол.: В.М. Цыркунов (отв. ред.) [др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 97-98.

76. Козлов В.К. Ронколейкин в современной стратегии комплексного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С/В.К. Козлов, В.В. Стельмах //Актуальные вопросы гепатологии: Материалы 7 Международного симпозиума гепатологов Беларуси (Витебск, 5-6 июня 2008 г.: в 2 т./редкол.: В.М. Цыркунов (отв. ред.) [др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 99-101.

77. Козлов В.К. Иммунопатогенез HCV-инфекции и средства оптимизации комплексной терапии/В.К. Козлов, В.В. Стельмах. — Мат. Объединенного иммунологического форума России: IV Съезда иммунологов России, IX Национального конгресса РААКИ, IV Конференции Российского цитокинового общества, III Конференции по иммунологии репродукции, XII Всероссийского форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге», Санкт-Петербург, 30 июня — 5 июля 2008 г. // Российск. иммунол. журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 2-3. — С. 266.

78. Козлов В.К. HCV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения: Пособие для врачей./В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко. — СПб.: Диалект, 2008. — 91 с.

79. Козлов В.К. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении пострадавших с политравмой. Итоги и перспективы применения иммуноактивных лекарственных препаратов/В.К. Козлов // В кн.: Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения/под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 409-447.

80. Козлов В.К. Результаты клинического применения Ронколейкина с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений политравм/В.К. Козлов // В кн.: Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения/под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 448-467.

81. Козлов В.К. Нарушения иммунорегуляции и продукции цитокинов при политравме: взаимосвязь факторов системного воспалительного ответа и общей иммунодепрессии в патогенезе полиорганной дисфункции/В.К. Коз-

лов, И. Р. Малыш // В кн.: Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения/под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 223-231.

82. Козлов В.К. Сепсис: патогенез тяжелого сепсиса. Роль дисфункции иммунной системы/В.К. Козлов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 6 (17). — С. 16-22.

83. Козлов В.К. Беталейкин: биологическая активность препарата, патогенетическая направленность и клиническая эффективность цитокинотерапии при хирургических инфекциях: пособие для врачей/В.К. Козлов, В. Ф. Лебедев. — СПб: Новая Альтернативная Полиграфия, 2008. — 84 с.

84. Козлов И.Г. Лекарственные взаимодействия через рецепторы врожденного иммунитета/И.Г. Козлов, Т.М. Андропова // В кн.: Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). — М., 2006. — С. 27-37.

85. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей/В.К. Козлов, М.Н. Смирнов, В.Н. Егорова, М. Ф. Лебедев. — СПб.: Изд-во СПб университета, 2001. — 24 с.

86. Корнева Е. А. Гормоны и иммунная система/Е. А. Корнева, Э. К. Шхинек. — Л.: Наука, 1988. — С. 250.

87. Костюченко А.Л. Иммунный ответ организма на хирургическую инфекцию /А.Л. Костюченко // В кн.: Хирургические инфекции: руководство/под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб.: Питер. — 2003. — С. 114-130.

88. Кузнецов В.П. Активация  $\gamma$ -интерфероногенеза/В.П. Кузнецов, И.В. Коробко, В.Я. Арион и др. // Вопросы вирусологии. — 1997. — Т. 32, №5. — С. 564-569.

89. Кузнецов В.П. Вторичные иммунодефициты (ВИД) и их коррекция лейкоинтерфероном — проблемы, перспективы/В.П. Кузнецов, А.В. Караулов // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Том 1./под ред. А.В. Караулова. — М., 2000. — С. 206-222.

90. Кузнецов В.П. Иммунокорригирующее лечение при инфекциях — вопросы стратегии/В.П. Кузнецов, Е.В. Маркелова, Н.В. Колесеникова и др. // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Том 2./под ред. А.В. Караулова. — М., 2001. — С. 199-230.

91. Кулибаба Д.М. Токсико-септический шок при перитоните: Автореф. дисс. докт....мед. наук/Д. М. Кулибаба. — СПб. — 1998. — 43 с.

92. Лебедев В.Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции/В. Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С. В. Гаврилин // Вестн. хирургии. — 2002. — Т. 161, №4. — С. 85-90.

93. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение)/К.А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.

94. Лечение перипанкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите. Пособие для врачей/Авторы-составители: А. Д. Толстой, М. И. Андреев, В. К. Козлов и др.). — СПб.: Изд-во СПб ун-та, 2002. — 32 с.
95. Лобзин Ю. В. Ронколейкин : иммунотерапия инфекционных заболеваний /Ю. В. Лобзин, В. К. Козлов, А. Т. Журкин и др. // Иммунол., аллергол., инфектология. — 2001. — № 2. — С. 19-35.
96. Лобзин Ю. В. Иммунный статус больных хроническим гепатитом С со слабовыраженным и умеренным фиброзом/Ю. В. Лобзин, В. Ю. Никитин, В. Н. Цыган и др. // Мед. академ. журн. — 2005. — Т. 5, № 3. — С. 68-73.
97. Лобзин Ю. В. Иммунотатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания/Ю. В. Лобзин, В. Ю. Никитин, И. А. Сухина и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. — № 6. — С. 75-84.
98. Логинов А. С. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите /А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина и др. // Терап. архив. — 2001. — № 2. — С. 17-20.
99. Логинов А. С. Вирусспецифические антитела и интерферонотерапия при хроническом гепатите С /А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина и др. // Терап. архив. — 2001. — № 1. — С. 52-55.
100. Мамаев С. Н. Показатели клеточного и гуморального иммунитета больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении интерфероном- $\alpha$ /С. Н. Мамаев // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 557-562.
101. Мамаев С. Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном- $\alpha$ /С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская и др. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 8. — С. 45-48.
102. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой/И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 15-29.
103. Масычева В. И. Разработка препаратов на основе генно-инженерных цитокинов/В. И. Масычева, Н. М. Пустошилова, Е. Д. Даниленко // Мед. иммунол. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 369-378.
104. Маянский А. Н. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты/А. Н. Маянский, А. Н. Бурков, Д. Г. Астафьев, С. П. Расанов // Клин. медицина. — 1998. — № 12. — С. 19-25.
105. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей /Д. Н. Маянский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 464 с.
106. Мирошник О. А. Иммуномодуляторы в России: Справочник/О. А. Мирошник, Ю. В. Редькин. — Омск: Изд-во «Полиграфический центр», 2004. — 342 с.

107. Мицура В. М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук/В. М. Мицура. — Минск, 2004. — 16 с.
108. Мицура В. М. Применение Ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С: Методические рекомендации/В. М. Мицура, С. В. Жаворонок, Е. Л. Красавцев. — Гомель, 2004. — 34 с.
109. Мицура В. М. Взаимосвязь параметров клеточного иммунитета и вирусной нагрузки при хроническом гепатите С/В. М. Мицура, Н. В. Иванова // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы 7 Международного симпозиума гепатологов Беларуси (Витебск, 5-6 июня 2008 г.: в 2 т./редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред) [др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 129-130.
110. Моисеев С. В. Антагонисты фактора некроза опухоли- $\alpha$  при аутоиммунных заболеваниях/С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — Т. 15, № 2. — С. 76-81.
111. Нагоев Б. С. Состояние апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами/Б. С. Нагоев, М. Т. Абидов, Ж. Б. Понежева // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы 7 Международного симпозиума гепатологов Беларуси (Витебск, 5-6 июня 2008 г.: в 2 т./редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 137-39.
112. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления/П. Г. Назаров. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
113. Насонов Е. Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаба) при ревматоидном артрите/Е. Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 1. — С. 71-74.
114. Насонов Е. Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите/Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — Т. 15, № 1. — С. 55-58.
115. Никитин В. Ю. Изучение особенностей иммунопатогенеза латентных форм хронических вирусных гепатитов В и С/В. Ю. Никитин, К. В. Жданов, И. А. Сухина // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 229-230.
116. Никитин В. Ю. Спектр цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С на различных стадиях заболевания/В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, В. Н. Цыган и др. // Мед. иммунология. — 2007. — Т. 9, № 2-3. — С. 236-237.
117. Никитин В. Ю. Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С. Автореф. дис. ... докт. мед. наук/В. Ю. Никитин. — СПб., 2007. — 42 с.
118. Николаева З. К. Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для вра-

- чей /З. К. Николаева, В. Н. Егорова, В. К. Козлов. — СПб: Изд-во СПб. университета, 2002. — 40 с.
119. Новик А. А. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции /А. А. Новик, В. Н. Цыган, В. К. Козлов и др.. — СПб.: ВМедА, 2001. — 104 с.
120. Норкин М. Н. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний/М. Н. Норкин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова и др. //Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 35-42.
121. Носик Н. Н. Цитокины при вирусных инфекциях/Н. Н. Носик // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 1. — С. 4-10.
122. Оковитый С. В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов /С. В. Оковитый. — ФАРМиндекс: ПРАКТИК. — 2003. — Вып. 4. — С. 104-149.
123. Останин А. А. Опыт использования экстракорпоральной иммунотерапии в лечении больных с гнойно-септическими заболеваниями/А. А. Останин, А. В. Пальцев, О. Ю. Леплина и др. // Мед. иммунология. — 2000. Т. 2, № 1. — С. 43-51.
124. Останин А. А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией /А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова и др. // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 38-45.
125. Останин А. А. Хирургический сепсис. II. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2/А. А. Останин., Ю. Г. Зайнутдинов, Е. И. Стрельцова и др. // Вестн. хирургии. — 2002. — Т. 161, № 4. — С. 79-84.
126. Останин А. А. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Рlex-анализа)/А. А. Останин, О. Ю. Леплина, Е. Р. Шевела и др. // Цитокины и воспаление — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 20-27.
127. Отчет о результатах многоцентрового проспективного контролируемого исследования «Оценка эффективности Ронколейкина в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса (автор-составитель отчета В. Ф. Лебедев)/ООО «Биотех». — СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 52 с.
128. Пальцев А. В. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции /А. В. Пальцев, А. В. Овечкин, Н. Ф. Захарова и др. // Анестез. и реаниматол. — 2000. — № 2. — С. 27-30.
129. Парцернак С. А. Интегративная медицина: путь от идеологии к методологии здравоохранения/под ред. акад. РАМН А. В. Шаброва/С. А. Парцернак. — СПб.: «Нордмедиздат», 2007. — 424 с.
130. Пашенков М. В. Основные свойства дендритных клеток/М. В. Пашенков, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 7-15.
131. Першин Б. Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость /Б. Б. Першин. — М., 1994. — 190 с.

132. Политравма. Септические осложнения / В.В. Агаджанян, И. М. Устьянцева, А. А. Пронских и др. — Новосибирск: Наука, 2005. — 391 с.
133. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения // под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 608 с.
134. Попов В. Ф. Лекарственные формы интерферонов/В. Ф Попов. — М: «Триада-Х», 2002. — 136 с.
135. Потапнев М. П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении /М. П. Потапнев // Иммунология. — 1995. — № 4.-С. 34-40.
136. Потапнев М. П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция /М. П. Потапнев // Иммунология. — 2002. — № 4. — С. 237-243.
137. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у больных анкилозирующим спондилитом. Рекомендации ASAS, 2006 // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 2. — С. 74-77.
138. Протасова С. Ф. Новые препараты на основе интерферонов против вирусов гриппа, включая А (H5N1)/С. Ф. Протасова, Л. И. Леонтьева, Н. М. Козлова // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 20-26.
139. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. Учебное пособие/Авторы-составители: А. Д. Толстой, В. Б. Красногоров, В. Р. Гольцев и др.). — СПб., 2002. — 23 с.
140. Радченко В. Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С.: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов/В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, В. К. Козлов. — СПб.: СПбГМА, 2004. — 168 с.
141. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы/В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. — СПб.: Изд-во «Диалект»; М.: Изд-во «БИНОМ», 2005. — 864 с.
142. Рейзис А. Р. Роль апоптоза лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и возможности его медикаментозной коррекции /А. Р. Рейзис, Н. Б. Матанина, Д. А. Шмаров // Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, лечения и профилактики. — М., 2005. — С. 3.
143. Ризопулу А. П. Спонтанная и митогениндуцированная продукция IL-1, IL-2, IL-8,  $\gamma$ -IFN у больных с хроническим гепатитом В (ХГВ)/А. П. Ризопулу, Ф. Ю. Гариб, Т. У. Арипова // Мед. иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 252-253.
144. Рожков А. С. Сепсис/А. С. Рожков, В. Ф. Лебедев, М. Г. Кобиашвили //В кн.: Избранные вопросы терапии инфекционных больных/под общей ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2005. — С. 855-879.
145. Руководство по инфекционным болезням/под ред. проф. Ю. В. Лобзина и проф. А. П. Казанцева. — СПб.: ТИТ «Комета», 1996. — 720 с.
146. Сагакянц А. Б. Современные аспекты фагоцитарной теории И. И. Мечникова /А. Б. Сагакянц, Р. М. Хайтов //Мат. Объединенного имму-

нологического форума России: IV Съезда иммунологов России, IX Национального конгресса РААКИ, IV Конференции Российского цитокинового общества, III Конференции по иммунологии репродукции, XII Всероссийского форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург, 30 июня — 5 июля 2008 г. // Российск. иммунол. журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 2-3. — С. 346.

147. Саламатов А.В. Клинический опыт использования Беталейкина при лечении пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры /Саламатов А. В., Баринов О. В., Варюшина Е. А. // В кн.: Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения/под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 488-516.

148. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме/Г. Селье. — М., 1960. — 254 с.

149. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: практическое руководство/под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — М.: Литера, 2006. — 176 с.

150. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение/под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю. В. Лобзина. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 79 с.

151. Симбирцев А. С. Биология семейства интерлейкина-1 человека/А. С. Симбирцев // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 9-17.

152. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма/А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9-17.

153. Симбирцев А. С. Медицинские препараты на основе белков семейства интерлейкина -1/А. С. Симбирцев // В кн.: Справочник по иммунотерапии для практического врача. — СПб: Изд-во «Диалог», 2002. — С. 152-165.

154. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции /А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16-22.

155. Сибиряк С. В. Оценка апоптоза в иммунологических исследованиях: Краткое методическое руководство/С. В. Сибиряк, С. В. Хайдуков, А. И. Зурачка, В. А. Черешнев. — Екатеринбург: УрО РАН, 2008. — 60 с.

156. Скляр Л. Ф. Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С /Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 43-46.

157. Скляр Л. Ф. Иммуноterapia Ронколейкином хронического вирусного гепатита С: Методические рекомендации/Л. Ф. Скляр, В. А. Иванис, Е. В. Маркелова. — Владивосток, 2003. — 36 с.

158. Скляр Л. Ф. Система цитокинов и показатели оксидативного стресса при хроническом гепатите «С» с учетом иммунокорригирующей терапии. Автореф. дис....докт. мед. наук/Л. Ф. Скляр. — Владивосток, 2006. — 50 с.

159. Сосюкин А. Е. Липидный обмен и иммунная система/А. Е. Сосюкин, Д. А. Вологжанин, Н. М. Калинина // Вестн. Рос. воен. — мед. акад. — 2003. — №2 (10). — С. 113-118.
160. Стадников А. А. Роль гироталамических нейропептидов во взаимодействиях про- и эукариот (структурно-функциональные аспекты)/А. А. Стадников. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 244 с.
161. Стельмах В. В. Морфофункциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом В и С при проведении этиопатогенетической терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук /В. В. Стельмах. — СПб., 2003. — 24 с.
162. Стельмах В. В. Рациональная терапия хронического гепатита С. Альтернативные возможности/В. В. Стельмах, В. Г. Радченко, В. К. Козлов // Врач. — 2006. — №2. — С. 57-62.
163. Стельмах В. В. Предикторы эффективности этиопатогенетической терапии в выборе стратегии и алгоритмов оптимизации лечения при хронических вирусных гепатитах/В. В. Стельмах, В. К. Козлов, В. Г. Радченко // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы 7 Международного симпозиума гепатологов Беларуси (Витебск, 5-6 июня 2008 г.: в 2 т./редкол.: В. М. Цыркунов (отв. Ред) [др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 191-192.
164. Степанов А. В. Дрожжевые рекомбинантные препараты цитокинов. Итоги и перспективы применения в инфектологии при опасных инфекционных заболеваниях/А. В. Степанов, В. М. Добрынин, Г. В. Цикаришвили и др — СПб.: ЗАО «Издательство Скиф», 2005. — 92 с.
165. Тимченко В. Н. Применение иммунокорректирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи у детей/В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульянова, Г. А. Тюленева // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, №2. — С. 131.
166. Тихомирова И. В. Цитокины Th1 и Th 2 при вирусных гепатитах В и С у подростков/И. В. Тихомирова, Г. Ф. Железнякова, Л. Г. Горячева //Цитокины и воспаление. — 2002. — №2. — С. 132-136.
167. Тищенко М. С. Особенности терапии Ронколейкином больных с хроническим вирусным гепатитом С /М. С. Тищенко, В. Н. Спиридонова, И. Н. Беляевская // Terra Medica. — 2003. — №2 (30). — С. 26-27.
168. Толстой А. Д. Эффективность Ронколейкина® при остром деструктивном панкреатите/А. Д. Толстой, Р. А. Сопия, М. И. Андреев // В кн.: Терапия иммунодефицитных состояний. — СПб., 2000. — С. 4-7.
169. Угрюмов М. В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе/М. В. Угрюмов. — М.: Наука, 1989. — 247 с.
170. Ульянова И. В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С» // Int. J. Immunorehabilitation. — 2003. — Т. 5, №2. — С. 197.

171. Ухтомский А. А. О нервно-гуморальных соотношениях / А. А. Ухтомский // Собрание сочинений. — Л., 1951. — Т. 2. — С. 136-147.
172. Ухтомский А. А. Параметры физиологической лабильности и нелинейная теория колебаний / А. А. Ухтомский // Собрание сочинений. — Л.: АН СССР, 1951. — Т. 2. — С. 160-167.
173. Ухтомский А. А. Физиологическая лабильность и равновесие / А. А. Ухтомский // Собрание сочинений. — Л., 1962. — Т. 6. — С. 168-198.
174. Федюкин В. С. Гамма-интерферон — трудности и перспективы / В. С. Федюкин, И. В. Шолохов // Мат. Объединенного иммунологического форума России: IV Съезда иммунологов России, IX Национального конгресса РААКИ, IV Конференции Российского цитокинового общества, III Конференции по иммунологии репродукции, XII Всероссийского форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург, 30 июня — 5 июля 2008 г. // Российск. иммунол. журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 2-3. — С. 139.
175. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4-7.
176. Хазанов А. И. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С / А. И. Хазанов, С. В. Плюскин, Н. С. Язенок // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктологии. — 2005. — Т. XV, № 1. — С. 32.
177. Хаитов Р. М. Принципы применения иммуномодуляторов при заболеваниях, связанных с нарушением иммунной системы / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Успехи клин. иммунологии и аллергологии. Под ред. А. В. Караулова. — М.: «Региональное отделение «Лекарства и пищевые добавки» РАЕН, 2000. — С. 22-37.
178. Хирургические инфекции: Практическое руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. Издание 2-е, переработанное и дополненное. — М.: Литтерра, 2006. — 736 с.
179. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова и З. Г. Апроксиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
180. Цыган В. Н. Роль апоптоза в патогенезе и лечении заболеваний / В. Н. Цыган, В. Д. Булавин, А. Т. Марьянович, Е. Ю. Пахомов // в кн.: Программированная клеточная гибель. — СПб: Наука, 1996. — С. 120-135.
181. Чередеев А. Н. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: современное состояние проблемы / А. Н. Чередеев, Л. В. Ковальчук // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. — М., 1997. — С. 74-80.
182. Чередеев А. Н. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу / А. Н. Чередеев, Л. В. Ковальчук // Клинико-лабораторная диагностика. — 1997. — № 7. — С. 31-34.

183. Черешнев В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов/В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев //Мед. иммунол. — 2001. — Т. 3, №3. — С. 361-368.
184. Черных Е. Р. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе/Е. Р. Черных, Е. В. Курганова, В. В. Сенюков и др. // Цитокины и воспаление — 2005. — Т. 4, №2. — С. 45-53.
185. Шабров А. В. Наша система взглядов на интегративную медицину /А. В. Шабров, С. А. Парцерняк, П. И. Юнацкевич // Интегративная медицина: путь от идеологии к методологии здравоохранения/под ред. акад. РАМН А. В. Шаброва. — СПб.: «Нордмедиздат», 2007. — С. 55-72.
186. Шанин В. Ю. Патофизиология критических состояний/В. Ю. Шанин. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. — 436 с.
187. Шмальгаузен И. И. Избранные труды. Организм, как целое в индивидуальном и историческом развитии/И. И. Шмальгаузен. — М., 1982. — С. 384.
188. Ширинский В. С. Цитокиновая и антицитокиновая терапия ревматоидного артрита и рассеянного склероза/В. С. Ширинский, О. А. Малышева, Н. В. Ширинский // Мед иммунология. — 2001. — Т. 3, №3. — С. 401-414.
189. Юдина С. М. Современные подходы к иммунотерапии острых абсцессов легких/С. М. Юдина, И. А. Снимщикова, Ю. П. Селезнев //Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2, №2. — С. 241.
190. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций./Пособие для врачей (Авторы-составители: Останин А. А., Черных Е. Р.). — СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2002. — 28 с.
191. Юшков В. В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров /В. В. Юшков, Т. А. Юшкова, А. В. Казьянин. — Екатеринбург: ООО «ИРА УТК», 2002. — 255 с.
192. Яковлев Г. М. Резистентность, стресс, регуляция/Г. М. Яковлев, В. С. Новиков, В. Х. Хавинсон. — Л.: Наука, 1990. — 238 с.
193. Ярилов С. В. Новая методология донозологической диагностики: исторические корни, современный подход и пути технологического воплощения/С. В. Ярилов, В. К. Козлов // Системная медицина: идеологический базис, методология, технологии. Материалы семинара «Системная медицина: стратегия и тактика диагностики донозологических состояний»/под общей ред. В. К. Козлова. — Великий Новгород: Изд-во Новгородского государственного ун-та, 2007. — С. 63-104.
194. Ярилин А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах/А. А. Ярилин. // Иммунология. — 1996. — №6. — С. 10-23.
195. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии/А. А. Ярилин. // Иммунология. — 1997. — №5. — С. 7-14.
196. Ярилин А. А. Основы иммунологии/А. А. Ярилин. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.

197. Ader R. Psychoneuroimmunology: interaction between the nervous system and the immune system/R. Ader, N. Cohen, D. Felten // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345, N 8942. — P. 99-103.
198. Ashkenazi A. Death receptors: Signaling and modulation/A. Ashkenazi, V.M. Dixit // *Science*. — 1998. — Vol. 281. — P. 1305-1308.
199. Badley A. Mechanism of HIV-associated lymphocyte apoptosis/A. Badley, A. Pilon, A. Landay et al. // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 2951-2964.
200. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome — Why no magic bullets?/A. E. Baue // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132. — P. 703-707.
201. Betz M. Prostaglandin E2 inhibits production of Th 1 lymphokines but not Th 2 lymphokines/M. Betz, B. S. Fox // *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 108.
202. Beutler B. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families /B. Beutler, C. Van Huffel // *Science*. — 1994. — Vol. 264, N5159. — P. 667-668.
203. Bingisser R. Apoptosis in human alveolar macrophages is induced by endotoxin and is modulated by cytokines/R. Bingisser, C. Stey, M. Weller et al. // *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 1996. — Vol. 15. — P. 64-70.
204. Bochud P.Y. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment/P. Y. Bochud, Th. Calandra // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326, N 738. — P. 262-265.
205. Burks J. Interferon-beta 1b for multiple sclerosis/J. Burks // *Expert. Rev. Neurother.* — 2005. — Vol. 5, N 2. — P. 153-164.
206. Cohen S.B. Bringing the clinical experience with anakinra to the patient/S. B. Cohen, A. Rubbert // *Rheumatology*. — 2003. — Vol. 42, Suppl 2. — P. i36-i40.
207. Dinarello C. A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism/C. A. Dinarello // *Blood*. — 1991. — Vol. 8. — P. 1627-1652.
208. Dinarello C. A. Biological basis for interleukin-1 in disease/C. A. Dinarello // *Blood* — 1996. — Vol. 87, N 6. — P. 2095-2149.
209. Ertel W. The complex pattern of cytokines in sepsis/W. Ertel, M. H. Morrison, P. Wang et al. // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214. — P. 141-148.
210. Faist E. Depression of cellular immunity after major injury: Its association with post traumatic complications and its restoration with immunomodulatory agents/E. Faist, T.S. Kupper, C. C. Baker et al. // *Arch. Surg.* — 1986. — Vol. 121. — P. 1000-1005.
211. Faist E. Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in human is caused by defective transmembrane signalling/E. Faist, C. Schinkel, S. Zimmer et al. // *J. Trauma*. — 1993. — Vol. 36. — P. 1-9.
212. Faist E. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation/E. Faist, C. Schinkel, S. Zimmer // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20. — P. 454-459.

213. Feagan B.G. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients/B.G. Feagan, W. Reinisch, P. Rutgeerts et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, N 4. — P. 794-802.
214. Fink M.P. Infection, sepsis, and septic shock/M.P. Fink // *Sepsis and multiple organ dysfunction*/Eds. E. A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor. — W.B. Saunders, 2002. — P. 49-62.
215. Fisher C.J. Jr. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group /C.J. Jr. Fisher, J.M. Agosti, S.M. Opal et al. // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1697-1702.
216. Fleischmann R. Developing a new generation of TNF-alpha antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis/R. Fleischmann, D. Shealy // *Molecular Intervention.* — 2003. — Vol. 3, N 6. — P. 310-318.
217. Fried M.W. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS<sup>®</sup>) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study/M. W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120 (Suppl 1). — A 55.
218. Gauldie J. IL-6 and the acute phase reaction/J. Gauldie, C. Richards, H. Baumann // *Res. Immunol.* — 1992. — Vol. 143, N7. — P. 755-759.
219. Gisbert J.P. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis/J. P. Gisbert, Y. Gonz`lez-Lama, J. Mat // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, N 1. — P. 19-37.
220. Hartung T. Immunomodulation by colony-stimulating factors/T. Hartung // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 136. — P. 1-164.
221. Heinrich P.S. Interleukin-6 and the acute phase response/P.S. Heinrich, J. V. Castell, T. Andus. // *Biochem. J.* — 1990. — Vol. 265, N 3. — P. 621-636.
222. Hillmen P. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/P. Hillmen, N. Young, J. Schubert et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 12. — P. 1233-1243.
223. Hoch R.C. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production /R. C. Hoch, R. Rodriguez, T. Manning et al. // *Crit. Care Med.* — 1993. — Vol. 21. — P. 839-845.
224. Hotchkiss R.C. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction/R. C. Hotchkiss, P.E. Swanson, B.D. Freeman // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1230-1250.
225. Howard M. Biological properties of interleukin 10/M. Howard, A. O'Garra // *Immunol. Today.* — 1992. — Vol. 13. — P. 198-200.
226. Hurlock E.C. Interferons: potential roles in affect/E.C. Hurlock // *Med. Hypothes.* — 2001. — Vol. 56, N 5. — P. 558-566.
227. Kary S. Anakinra: the first interleukin-1 inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis/S. Kary // *Int. J. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 57, N 3. — P. 231-234.

228. Katayama K. Immunological response to interferone-gamma priming prior to interferone-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance/K. Katayama, A. Kasahara, Y. Sasaki et al. // *J. Viral. Hepatol.* — 2001. — Vol. 8, N 3. — P. 180-185.
229. Mannick J.A. Trauma, sepsis and immune defects/J.A. Mannick // *Host Defense Dysfunction in Trauma, Shock and Sepsis: Mechanisms and Therapeutic Approaches*/Eds. E. Faist, J.L. Meakins, F.W. Schildberg. — N. Y.: Springer-Verlag, 1993. — P. 15-21.
230. Moore F.A. Postinjury multiple organ failure: A bimodal phenomenon /F.A. Moore, A. Sauaia, E.E. Moore et al. // *J. Trauma.* — 1996. — Vol. 40. — P. 501.
231. Murphy T. Use of intracellular cytokine staining and bacterial superantigen to document suppression of the adaptive immune system in injured patients/T. Murphy, H. Paterson, S. Rogers et al. // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 3. — P. 401-410.
232. Nagata S. Apoptosis by death factor/S. Nagata // *Cell.* — 1997. — Vol. 88. — P. 355 — 365.
233. Olsen N.J. New drugs for rheumatoid arthritis/N.J. Olsen, M. Stein // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 240. — P. 2176-2179.
234. Paphanassoglou E.D. E. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework/E.D. E. Paphanassoglou, J.A. Moynihan, M.H. Ackerman // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 537-549.
235. Piazzolla G. Relationship between interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 production in chronic hepatitis C and in vitro effects of interferon-alpha/G. Piazzolla, C. Tortorella, O. Schiraldi et al. // *J. Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 20, N 1. — P. 54-61.
236. Pruitt J.H. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome and septic shock/J.H. Pruitt, E. M. I. Copeland, L.L. Moldawer // *Shock.* — 1995. — Vol. 3. — P. 235-251.
237. Rudick R.A. Natalizumab plus interferon-beta -1a for relapsing multiple sclerosis /R. A. Rudick, W.H. Stuart, P.A. Calabresi et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 911-923.
238. Schwartzmann R.A. Glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells/R. A. Schwartzmann, J. A. Cidlowski // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1994. — Vol. 105. — P. 347-354.
239. Selleri C. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha suppress both early and late stages of haematopoiesis and induce programmed cell death /C. Selleri, T. Sato, S. Anderson et al. // *J. Cell Phys.* — 1995. — Vol. 165. — P. 538-546.
240. TNF-alfa inhibitors/Ed. by J.M. Weinberg, R. Buchholz. — Basel, Boston, Berlin: Birkhauser Verlag, 2006. — 133 p.

241. Topley N. Human peritoneal mesothelial cells synthesizes interleukin-6. Induction by IL-1 beta and TNF alpha/Topley N., Jorres A., Luttmann W. et al. // *Kidney Int.* — 1993. — Vol. 43. — P. 226-33.
242. Van Dissel, J.T. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patient /Van J.T. Dissel, van P. Langevelde, R.G. W. Westendorp et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 950-953.
243. Wang T. Immunomodulatory activities of IFN-gamma1b in the treatment of chronic HCV-infection/T. Wang, A. Blatt, S. Seiwert // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2006. — Vol. 26, N 7. — P. 473-483.
244. Yeh F.L. Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients F.L. Yeh, W.L. Lin, H.D. Shen // *Burns* — 2000. — Vol. 26, N 5. — P. 454-459.
245. Zelder S. T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns /S. Zelder, R. S. Bone, A. E. Baue et al. // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27, N 1. — P. 66-73.
246. Zeuzem S. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia/S. Zeuzem, M. Buti, P. Ferenci et al. // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 97-103.

ГОУВПО САНКТ- ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И. И. МЕЧНИКОВА  
ГОУДПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**В. К. Козлов**

**ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ  
ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

*Руководство для врачей*

Подписано в печать 26.04.10  
Формат 60×84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Minion. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,25  
Тираж 1000 экз. Заказ № 2604/1

Издательство «Альтер Эго»  
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н

Отпечатано в типографии «Альтер Эго»  
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н