

## ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ

### ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАЛЕЙКИНА В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТОВ

Бекмуратова З.Т., Янгиева Н.Р., Урманова Ф.М.,  
Аббасханова Н.Х.

Первый ташкентский государственный  
медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

В последнее время в научной медицинской литературе появились сообщения об успешном применении препарата Беталейкин при различных воспалительных заболеваниях в качестве иммуностимулятора. Учитывая тот факт, что лечение воспалительных заболеваний глаз, особенно вирусной этиологии, является актуальной проблемой офтальмологии, нами проведено исследование клинической эффективности Беталейкина в лечении герпетических и адено-вирусных заболеваний переднего отрезка глаза.

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 38 больных в возрасте от 20 до 60 лет, из них 18 больных герпетическим кератитом (ГК) и 20 больных адено-вирусным кератоконъюнктивитом (АВКК). Диагноз устанавливался клинически и подтверждался лабораторно (методом ИФА, ИФМ). Из 18 больных ГК Беталейкином было пролечено 10 человек, 8 больных было пролечено по общепринятой методике. В свою очередь больные АВКК также были разделены на две группы: основную группу, в которой применялся Беталейкин, составило 12 больных, у 8 больных контрольной группы Беталейкин в комплексном лечении не применялся.

Беталейкин применяли в виде форсированных инстилляций в конъюнктивальный мешок в дозе 2,5 нг (0,5 мл раствора) ежедневно в течение 5-7 дней. Для получения необходимого раствора содержимое ампулы (1000 нг) растворяли в 1 мл стерильного изотонического 0,9% раствора натрия хлорида и доводили общий объем раствора до 200 мл изотоническим 0,9% раствором натрия хлорида. Затем раствор набирался в 1,0 г одноразовые шприцы по 0,5 мл и хранился в замороженном состоянии.

**Результаты и обсуждение.** У всех больных ГК, получавших Беталейкин, был получен положительный эффект, выражавшийся в купировании воспалительного процесса в среднем на 11, 2±0,8 день. При этом улучшение процесса, которое отмечалось в виде начала резорбции инфильтратов, уменьшении отека роговицы и уменьшении субъективных симптомов, у больных этой группы отмечалось уже на 2-3 день от начала лечения. Срок лечения в контрольной группе больных ГК составил в среднем 15±1,3 дней.

Аналогичные результаты были получены и при применении Беталейкина у больных АВКК. Средняя продолжительность лечения больных основной группы составила 10,4±1,0 дней, в то время как лечение больных в контрольной группе длилось 14±1,2 дней. Кроме того, объективное и субъективное улучшение воспалительного процесса в глазах больных АВКК, получавшие инстилляции Беталейкина, отмечали уже на 1-2 сутки от начала лечения, в то время, как у больных контрольной группы аналогичный эффект отмечался лишь на 4-5 сутки.

Надо отметить, что применение Беталейкина не вызывало побочных действий и хорошо переносилось больными.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости препарата Беталейкин и обосновывают целесообразность его применения в комплексном лечении больных с вирусными поражениями переднего отрезка глаз.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$ В КАЧЕСТВЕ МЕСТНОГО ИММУНОСТИМИЛЮРИРУЮЩЕГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО СРЕДСТВА

Варюшина Е.А., Конусова В.Г., Котов А.Ю.,  
Анциферова М.А., Александров Г.В., Синева С.А.,  
Демьянов А.В., Саламатов А.В., Баринов О.В.,  
Москаленко В.В., Петропавловская О.Ю.,  
Тимчук Л.Э., Симбирцев А.С., Кетлинский С.А.

Государственный научный центр НИИ особо  
чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

Как известно, интерлейкин-1 (IL-1) является одним из важнейших медиаторов иммунного ответа, воспаления и острофазового ответа. В очаге воспаления IL-1 $\beta$  продуцируется в ответ на проникновение инфекции или повреждение тканей, и обладает активностью в отношении большинства клеток организма. Практически все воспалительные процессы протекают на фоне изменения продукции данного цитокина. IL-1 $\beta$  контролирует все этапы развития местного воспалительного процесса. Кроме иммуностимулирующего действия, IL-1 $\beta$  может обладать также ранозаживляющим действием. В связи с этим, в настоящее время одним из главных вопросов в изучении биологии IL-1 $\beta$  является перспектива использования данного медиатора в качестве иммунотерапевтического и ранозаживляющего средства. Клинические испытания IL-1 $\beta$  продемонстрировали его высокую эффективность при системном применении. В последние годы получило развитие местное применение IL-1 $\beta$ , которое позволяет достичь значительных клинических эффектов при отсутствии системной токсичности. Однако исследования роли IL-1 $\beta$  в местной воспалительной реакции *in vivo* на животных и клинические работы пока носят единичный характер. Целью данной работы является клинико-экспериментальное обоснование применения IL-1 $\beta$  как местного иммунотерапевтического и ранозаживляющего средства. Экспериментальная часть выполнена на мышевой модели осложненного заживания кожных ран. Исследовали влияние мази, содержащей IL-1 $\beta$  в дозе 50 нг/мл, на основные параметры заживления в динамике. Показано, что при применении IL-1 $\beta$  происходит ускорение заживления ран в эксперименте. Не отмечено изменений в хемиллюминесценции крови в группе животных с применением IL-1 $\beta$ . Клиническая часть работы отражает изучение местных факторов защиты при осложненном течении местных воспалительных процессов и влияния IL-1 $\beta$  на данные параметры. Исследовали функциональную активность лейкоци-

тов, продукцию цитокинов, проводили цитологическое исследование содержимого очага воспаления у больных с хроническими воспалительными заболеваниями дыхательной системы и при плохо заживающих ранах в динамике лечения препаратом IL-1 $\beta$ . Также изучали ряд показателей системного иммунитета. Полученные данные свидетельствуют об активации местных факторов защиты при применении IL-1 $\beta$ . Не было отмечено влияния IL-1 $\beta$  на исследованные показатели иммунитета в крови этих пациентов. Полученные данные служат обоснованием новых подходов к использованию рекомбинантного IL-1 $\beta$  в качестве местного иммуностимулирующего средства при вялотекущих и осложненных воспалительных процессах у человека с учетом механизмов действия препарата, а также для выбора оптимальных доз, схем и длительности лечения.

### **ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ФОСПРЕНИЛ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ**

Григорьева Е.А., Пронин А.В., Деева А.В.,  
Ожерелков С.В., Санин А.В.,  
Наровлянский А.Н.

НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва

Фоспренил – новейший противовирусный препарат, применяемый для лечения многих вирусных инфекций домашних животных. Ранее показано и его защитное действие при гриппозной инфекции у мышей.

**Цель данной работы:** выявить возможные механизмы влияния препарата на течение гриппозной инфекции у мышей СВА.

**Материалы и методы.** Заражение производилось вирусом гриппа (ВГ), штамм A/Aichi/2/68 интраназально, под легким эфирным наркозом в дозе 5LD<sub>50</sub>. Исследованы 4 группы мышей: 1. Контрольная; 2. Мыши, которым был интраназально введен Фоспренил (5 мкл/мышь); 3. Мыши, инфицированные ВГ; 4. Мыши, которым ВГ вводили вместе с Фоспренилом. Через сутки после заражения исследовали активность NK-клеток, уровень сывороточного TNF, а также способность спленоцитов вырабатывать факторы с активностью IL-1, IL-2 и IFN - спонтанно и под действием Кон А.

Влияние Фоспренила на активность NK-клеток и уровень сывороточного TNF, исследовали на клетках L-929. В качестве цитотоксических клеток использовали спленоциты.

Исследование факторов с активностью IL-1, IL-2 и IFN проводили в супернатантах спленоцитов, культивированных с добавлением Кон А и без него. Продукцию IL-1 тестирували на тимоцитах с добавлением ФГА и последующим внесением за 16 часов до окончания тестирования <sup>3</sup>H - тимидина.

**Результаты.** Было показано достоверное повышение активности NK-клеток в группе 4, по сравнению с группой 3 (ИЦ 51,8 и 45% соответственно), тогда как ИЦ в контроле составлял 32,8%, а в группе 2 - 34,5%.

Наибольшая выработка TNF наблюдалась в группе 3, а в группе 4 уровень TNF снижался до контрольных значений. Уровень TNF у мышей группы 2 был незначительным.

Спонтанная продукция IL-1 была наиболее высокой в группе 4, что в два раза выше, чем в группах 2 и 3. После стимуляции клеток Кон А наибольшая активность IL-1

зарегистрирована в группе 2, а группы 3 и 4 показали в 2,5 раз более низкую активность.

Тестирование супернатантов на наличие IL-2 проводили на КонА-blastах. Наивысшая спонтанная выработка фактора с активностью IL-2 наблюдалась в группах 3 и 4, что примерно в 2 раза выше, чем в группе 2. После культивирования спленоцитов с Кон А в супернатантах выявлена высокая активность IL-2 в группе 2. В группах 3 и 4 активность была значительно ниже.

В группе 3 не регистрируется фактор с активностью IFN, тогда как в группе 4 IFN был обнаружен. После стимуляции спленоцитов Кон А в группе 3 IFN регистрировался на том же уровне, что и в группе 4.

**Заключение.** Таким образом, можно сделать вывод, что Фоспренил является активным иммуномодулирующим препаратом, который значительно изменяет ответ организма на вирусную инфекцию, что проявляется в изменении способности иммунных клеток продуцировать цитокины.

### **ДИНАМИКА УРОВНЯ TNF $\alpha$ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

Гущина Я.С., Маркелова Е.В.,  
Суровенко Т.Н.

ВГМУ, Владивосток

В настоящее время применению иммунокорригирующей терапии при атопической бронхиальной астме (БА) уделяется большое внимание. Целью ее проведения является восстановление факторов естественной защиты дыхательных путей, коррекция иммунных нарушений.

Нами было обследовано 12 детей в возрасте от 4 до 16 лет с атопической БА разной степени тяжести, в анамнезе которых перенесенные пневмонии, бронхиты. У данной группы пациентов, в периоде нестабильной ремиссии, в комплексное лечение был включен иммунокорригирующий препарат Ронколейкин (rIL-2) в дозе 125 тыс.ед. подкожно трехкратно с интервалом 72 часа и однократно ингаляционно в той же дозе через небулайзер (приоритетная справка 2002115541 от 10.06.02., получено положительное решение на выдачу патента). Трем пациентам, в ремиссию, дополнительно введена вакцина Пневмо-23. Уровень содержания TNF $\alpha$ , одного из наиболее активных провоспалительных цитокинов, в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов фирмы « R & D diagnostics Inc.» (США).

В результате исследований клинически было отмечено значительное снижение тяжести обострений БА, удлинение периода ремиссии, уменьшение дозы и спектра базисной терапии. Зафиксировано снижение содержания TNF $\alpha$  в сыворотке крови после применения Ронколейкина с  $16,41 \pm 0,21$  pg/ml до  $10,25 \pm 0,34$  pg/ml. ( $p < 0,05$ ). У двух детей с дополнительной вакцинацией Пневмо-23 уровень этого цитокина стал еще ниже (с  $12,62$  pg/ml до  $1,98$  pg/ml и с  $7,93$  pg/ml до  $3,84$  pg/ml). У одного ребенка после вакцинации содержание TNF $\alpha$  существенно не изменилось.

Таким образом, применение Ронколейкина снижает уровень провоспалительного цитокина – TNF $\alpha$ , а дополнительная вакцинация Пневмо-23 у детей-астматиков, с перенесенной пневмонией, возможно, усиливает этот эффект.

## **ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ (СОД), РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 (АРИЛ) И ЕГО МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФОРМЫ (М-АРИЛ) НА ПРОЯВЛЕНИЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

**Добрица В.П., Чурилова И.В., Мартюшин С.В.,  
Ищенко А.М.**

*Государственный научный центр – Гос НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия*

В настоящее время в семейство IL-1 объединены три белка – IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , и рецепторный антагонист интерлейкина 1, IL-1Ra (препарат Арил), которые имеют вместе с активными радикалами кислорода ведущее значение в инициировании и развитии острого или хронического инфекционного или иммунного воспаления. Рекомбинантный препарат Арил интенсивно изучается в эксперименте и клинике при лечении ревматоидного артрита (РА) и сепсиса, а новая модификация М-Арил пока не имеет достаточных экспериментальных исследований. Рекомбинантный СОД представляется особенно интересным в изучении терапевтического и профилактического воздействия на различные виды воспаления.

Целью исследований являлась отработка различных доз, схем и курсов назначения препаратов Арил, М-Арил и СОД в монотерапии, а также определение оптимальных возможностей их сочетанного применения для лечения и профилактики острого каррагенанового воспаления в эксперименте.

Работа проведена на 150 линейных мышах-самцах, гибридах DBA/C57 Black. Каждой мыши внутрибрюшенно вводили различные дозы монопрепаратов в чистом виде или в сочетании различных доз при изучении терапевтического действия – спустя 30-40 минут после интраплантарного введения 1% раствора каррагенана, а при исследовании возможного профилактического действия рекомбинантных лекарственных средств – за 30-40 минут до аналогичного введения каррагенана в аналогичных объемах 0,1 и 0,05 мл физиологического раствора. Количественные изменения выраженности степени отека конечностей в динамике наблюдений производили прямым измерением (в мм) и по объему вытеснения жидкости в мерной пробирке на 1,3 и 5 часов после инъекции каррагенана, а также в баллах по описанной методике Alonzi T. e.a., 1998.

Установлено, что профилактическим антиэксудативным действием обладал только препарат СОД, но не Арил и его модифицированная форма.

При исследовании терапевтической активности препаратов наибольшее количество достоверных различий между группами были получены на первом сроке наблюдений после инъекции (1 час). Минимальная антиэксудативная активность была зафиксирована для групп животных, которым вводили Арил в чистом виде (дозы 4 - 40 мкг на мышь). Значения, полученные для Арила, достоверно отличались практически от всех опытных групп. Минимальную воспалительную и эксудативную реакции отмечали для группы, которой вводили М-Арил в дозе 4 мкг. Интересно, что среднее значение, полученное для этой группы, достоверно отличалось от средних значений в группах, получавших другие дозы Арила и М-Арила в чистом виде или в сочетании с СОД 1,2 мкг. В группах животных, получивших комбинированные сочетания этих же веществ (в том числе и с СОД) достоверные различия с группой М-Арил 4 мкг не зафиксированы.

На третий час после инъекции количество достоверно отличающихся групп резко снижалось. Минимальные значения (M-ARIL 4 мкг + СОД) достоверно не отличались ни от одной из опытных групп. Любопытно, что для группы M-ARIL 4 мкг на этом сроке были получены максимальные значения, которые достоверно отличались от групп с разными дозами Арила в сочетании с СОД. На пятом часу результаты динамично выравнивались и достоверность различий сглаживались. Аналогичная картина наблюдалась и при изучении динамики антиэксудативной активности при введении 1% каррагенана в объеме 0,05 мл.

В заключение можно констатировать, что рекомбинантный СОД эффективно профилактировал и оказывал выраженное супрессивное воздействие на эксудацию и развитие воспаления в монотерапии и в сочетании с IL-1Ra.

Препараты Арил и М-Арил в монотерапии оказывали только терапевтическое (но не профилактическое) антиэксудативное воздействие на развитие острого каррагенанового воспаления с более выраженной активностью у М-Арила.

Сочетанное применение рекомбинантных препаратов СОД, Арила и М-Арила потенцировало их фармакологическое воздействие и открывает перспективы повышения эффективности терапии и профилактики воспаления.

## **ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ**

**Козлов В.А., Гресь С.Н., Розентул А.Ш.,  
Смолянинов А.Б.**

*Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
г.Новосибирск. Военно-медицинская академия,  
г.Санкт-Петербург, Россия*

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. Заболеваемость составляет 8-15 случаев на 1000 человек населения. У больных ВП с тяжелым течением, в связи с выраженной интоксикацией отмечены изменения ряда психофизиологических показателей на фоне проявлений иммунодефицита.

Обследовано 28 больных ВП с тяжелым течением. В острой фазе болезни у 10,7% больных наблюдался делириозный синдром в форме галлюцинаторных наплывов, а у 17,9% пациентов различного рода вестибулопатии (кружение, перемещение тела в пространстве) в сочетании с сенестопатиями. В ряде случаев (7,9%) у лиц с преморбидной агрессивной дезадаптированностью, галлюцинации сопровождаются психомоторным возбуждением и агрессией. В клинической картине ВП наблюдался астенический феномен с различными синдромальными оттенками (60,7%), которые зависят от преморбидных индивидуально-психологических особенностей больных. При этом преобладали депрессивный (14,3%), тревожно-фобический (28,6%), ипохондрический компоненты (25,0%) либо их сочетания. В то же время у части больных ВП (особенно с выраженными преморбидными тенденциями спонтанности и лабильности) к концу лихорадочной фазы может наблюдаться в 35,7% случаев эйфорическая недооценка тяжести заболевания (анозогнозия и расторможенность). У 67,9% больных ВП депрессивный компонент осложняется реакцией на лечение, усиливается тревожность в свя-

зи с необходимостью длительного нахождения в стационаре и соблюдения определенного режима. У лиц с истероидной акцентуацией (39,3%) на фоне астенического состояния может наблюдаться феномен психогенного индуцирования, с появлением симптоматики, индуцированной окружающими больными.

21 пациенту ВП после оценки иммунологического статуса с целью иммунокорригирования на фоне антибиотикотерапии применяли интерлейкин-2 ронколейкин («Биотех») в дозе 500,000 МЕ, через 2-3 дня, № 3-4. При этом отмечено, что на фоне облегчения клинического течения ВП проявления астенического синдрома (тревожность, депрессия) не достигали дезадаптирующих значений и к моменту выписки из стационара определялись лишь в форме заостренностей по соответствующим шкалам. При среднетяжелых формах ВП с невыраженной или кратковременно выраженной общей интоксикацией и лихорадкой определялись их нормальные значения. Применение цитокиновой терапии с помощью ронколейкина приводит к нормализации психофизиологического статуса у лиц, страдающих ВП с тяжелым течением.

### ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ

**Козлов В.А., Розентул А.Ш., Смоляников А.Б.**

Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
г. Новосибирск. Военно-медицинская академия,  
городская больница № 20. г. Санкт-Петербург,  
Россия

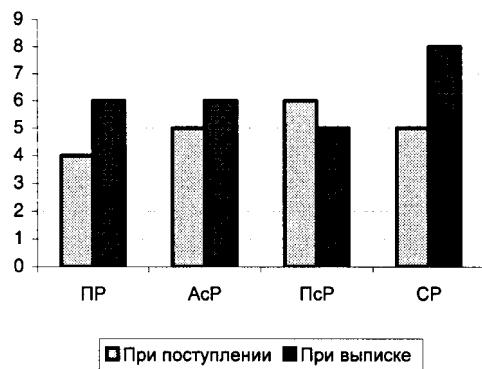
Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из главных причин смертности населения цивилизованных стран. С учетом того, что одной из важных составляющих объек-

тивного состояния больных данного профиля являются показатели, характеризующие их психофизиологический статус, представляется актуальным изучение их динамики, в частности, в процессе проведения терапии с использованием новых лечебных методик. Под наблюдением находилось 8 больных ИМ, получавших в составе комплексной терапии аутологичные стволовые клетки «CD34+CD38», выброс которых в периферическую кровь был стимулирован гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) – граноцит «Aventis» и интерлейкином-2 (IL-2) – ронколейкин («Биотех»). При поступлении больных особенности эмоционально-поведенческих доминант устанавливались методом контент-анализа, в последующий период пребывания в стационаре психодиагностическое обследование проводилось с использованием многофакторного личностного опросника «Адаптивность». Контрольную группу составили 8 больных ИМ, которым проводилось базовое лечение без применения клеточных технологий. Эмоционально-поведенческая составляющая указанных пациентов ИМ, по данным проведенного нами контент-анализа, характеризовалась повышенной раздражительностью, нетерпеливостью, агрессивностью, враждебностью, высокой тревожностью и страхом смерти. При этом две последние характеристики значительно преобладали над остальными (таб.).

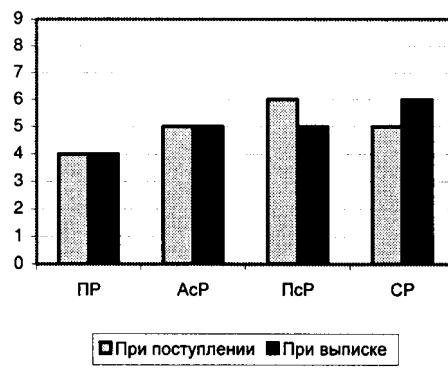
В группе больных, получавших в составе комплексной терапии ИМ аутологичные стволовые клетки «CD34+CD38», выброс которых стимулирован Г-КСФ – граноцит и IL-2 – ронколейкин, наблюдалось достаточно быстрая (в течение 8 дней) положительная динамика личностного адаптационного потенциала по критериям поведенческой регуляции, астенических реакций и суициdalного риска. В контрольной группе этот процесс протекал значительно медленнее, и отдельные проявления астенических реакций сохранялись к моменту выписки из стационара. Динамика основных социально-психологи-

### ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ДОМИНАНТЫ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Показатели	Всего	
	Абс.	%
Тревожность	15	93,7
Страх смерти	14	87,5
Раздражительность, нетерпеливость	6	37,5
Агрессивность, враждебность	3	18,8



A



Б

Рис. 1. Динамика устойчивости по критериям показателей личностного адаптационного потенциала больных ИМ в процессе лечения аутологичными стволовыми клетками «CD34+CD38» (ПР - поведенческая регуляция, AcP – астенические реакции, PsP – психотические реакции, CP – суицидальный риск): А – с использованием Г-КСФ, Б – на фоне стандартной терапии.

ческих и клинико-психологических составляющих обследованных нами больных ИМ представлена на рисунке 1.

Таким образом, полученные нами первые результаты изучения психологических особенностей больных ИМ при лечении аутологичными стволовыми клетками «CD34+CD38» представляют несомненный клинический интерес и требуют продолжения дальнейших исследований.

## **ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ И ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ-КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ И ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2**

**Козлов В.А., Смолянинов А.Б., Годунова И.В.,  
Порхал Е.Н., Козлов В.В.**

*Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
г. Новосибирск, Военно-медицинская академия,  
городская больница № 20,  
г. Санкт-Петербург, Россия*

Целью нашей работы было определение влияния аутологичных стволовых клеток, выброс которых стимулирован гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и интерлейкином-2 (IL-2) на течение инфаркта миокарда (ИМ), при помощи эхокардиографии и телеметрического мониторинга «Динамика-100». Нами исследованы 8 больных ИМ (в возрасте от 50 до 69 лет). Лечение ИМ у этих больных проводили при помощи базовой терапии и терапии аутологичными стволовыми клетками «CD34+CD38», выброс которых в периферическую кровь был стимулирован Г-КСФ – граноцит «Aventis» и IL-2 – ронколейкин («Биотех»), что способствовало более быстрому течению восстановительного периода. Группа сравнения состояла из 24 пациентов ИМ, которые получали только базовую терапию.

Раннее выявление дисфункции миокарда при ИМ исследовали при помощи эхокардиографии. Формирование сердечной недостаточности происходит на фоне диастолической дисфункции миокарда, которая является процессом отражения ремоделирования левого желудочка. О наличии систолической дисфункции судили по снижению фракции выброса. Эффективность лечения оценивали по функциональному классу стенокардии (NYHA), сердечной недостаточности (ACC/AHA, 2001), левожелудочковой дисфункции, изменению пороговой мощности выполненной нагрузки, наличию осложнений (постинфарктная стенокардия, аневризма сердца, нарушения ритма), а также развитию реинфарктов и смертельных исходов.

У пациентов ИМ, которым вводили аутологичные стволовые клетки отмечалось улучшение глобальной сократимости левого желудочка, фракция укорочения до лечения составляла  $26,1 \pm 0,56\%$ , а после лечения  $32,2 \pm 0,95\%$  ( $p < 0,05$ ). Фракция выброса изменилась у группы исследования больных ИМ с  $52,1 \pm 1,3\%$  в начале лечения до  $59,4 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,001$ ) в конце лечения. В группе контроля таких изменений не наблюдалось. Г-КСФ (граноцит) и IL-2 (ронколейкин) уменьшает зону ИМ на  $48,4 \pm 4,3\%$ , степень дилатации левого желудочка на  $29,8 \pm 2,6\%$ , увеличивает глобальную фракцию выброса левого желудочка, значительно улучшает гемодинамику.

В группе больных, получавших в составе комплексной терапии ИМ аутологичные стволовые клетки «CD34+CD38», выброс которых стимулирован Г-КСФ и

IL-2, наблюдалось достаточно быстрая положительная динамика при телеметрическом мониторинге. До лечения у больных наблюдался срыв адаптации ( $1,2 \pm 0,1\%$ ) при норме от 50%, истощение энергетических ресурсов и резервов центральной и вегетативной регуляции, энергетический дисбаланс, нервный стресс и признаки депрессии, нарушение вегетативного гомеостаза в сторону резкого преобладания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. После проведенного лечения ИМ аутологичными стволовыми клетками улучшилось функциональное состояние организма - общая адаптация увеличилась до  $29,9 \pm 1,3\%$ , увеличились энергетические ресурсы и резервы центральной и вегетативной регуляции.

## **КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ-КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ И ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2**

**Козлов В.А., Смолянинов А.Б., Козлов В.В.**

*Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
г. Новосибирск. Военно-медицинская академия,  
городская больница № 20,  
г. Санкт-Петербург, Россия*

Инфаркт миокарда (ИМ) наиболее частое проявление ишемической болезни сердца и одна из наиболее частых причин смерти в развитых странах. В США ежегодно ИМ развивается у 1000000 человек, умирает около 300000 больных, причем около 150000 смертей приходится на первый час от начала заболевания (АНА, 1999). В России распространенность ИМ составляет 500 на 100000 среди мужчин и 100 на 100000 среди женщин. Целью нашей работы было изучение влияния мобилизованных аутологичных стволовых клеток, выброс которых стимулирован гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) граноцит («Aventis») и интерлейкином-2 (IL-2) ронколейкин («Биотех») на клиническое течение ИМ.

Под нашим наблюдением находилось 32 пациента ИМ. Средний возраст больных составил  $55,8 \pm 11,4$  года. 8 больным ИМ (группа исследования) лечение проводили при помощи базовой терапии и терапии мобилизованными аутологичными стволовыми клетками. 24 пациентам ИМ (группа контроля) проводилось традиционное лечение. Динамику изменения количества стволовых клеток крови оценивали по данным проточной цитометрии. Ее выполняли на проточном цитометре FACScan фирмы «Becton Dickinson» с использованием тройной комбинации прямых моноклональных антител CD34FITC/CD38 PE/CD45 PerCP для определения  $CD34^+ CD38^-$  клеток, LeucoGATE (CD45/CD14) для выделения лимфоцитарного гейта и изоптического контроля IgG<sub>1</sub> FITC/IgG<sub>2</sub> PE/CD45. У 5 пациентов группы исследования отмечался Q-инфаркт миокарда, а у 3 не-Q-инфаркт миокарда.

Мобилизация аутологичных стволовых клеток у больных группы исследования приводит к более благоприятному течению ИМ. Больные ИМ (группа исследования) находились на лечении в стационаре  $16,5 \pm 2,1$  суток, а группы контроля  $21,8 \pm 1,9$  дня, дальнейшая реабилитация больных ИМ осуществлялась в кардиологическом санатории. В группе исследования отмечалось снижение смертности, летальный исход был только у 1 (12,5%) пациента. В то же время в группе контроля смерть в процессе лечения наступила у 29,2% больных. В группе исследования через 45 дней отмечалось уменьшение зоны ИМ на  $48,4 \pm 4,3\%$ , бо-

левой синдром в процессе лечения отмечался только у 2 (25%) пациентов. У 37,8% больных ИМ (группа исследования) на электрокардиограмме отмечены желудочковые экстрасистолы.

Таким образом, мобилизация аутологичных стволовых клеток Г-КСФ граноцит и IL-2 ронколейкин у больных ИМ приводит к быстрому выздоровлению. Цитокиновая терапия ИМ приводит к более благоприятному течению и отсутствию осложнений.

### **ПРИМЕНЕНИЕ МОБИЛИЗИРОВАННЫХ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ-КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ И ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2 АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

Козлов В.А., Смоляников А.Б., Никитин В.Ю.

Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
г.Новосибирск. Военно-медицинская академия,  
городская больница № 20,  
г.Санкт-Петербург, Россия

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из крупных проблем современной медицины. Постоянно идет поиск новых путей предупреждения развития и лечения ИМ. Предпринимались попытки восстановления инфарцированных участков миокарда путем трансплантации миобластов скелетной мускулатуры, фетальных клеток (D.Orlic et al., 2001). Положительный эффект отсутствовал из-за неспособности трансплантированных клеток трансформироваться, структурно и функционально интегрироваться в нормальную ткань миокарда. Была обнаружена способность стволовых клеток костного мозга к росту и превращению (дифференциации) во «взрослые» кардиомиоциты.

Мы изучали влияние мобилизованных аутологичных стволовых клеток, выброс которых стимулировали гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) граноцит («Aventis») и интерлейкином-2 (IL-2) ронколейкин («Биотех») при лечении ИМ. Нами получена приоритетная справка на изобретение: Способ лечения инфаркта миокарда, № 2003100172 от 04.01.03.

Г-КСФ и IL-2, являются цитокинами, которые регулируют дифференцировку и пролиферацию стволовых клеток CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>, мобилизируя их из костного мозга в кровь. У больных ИМ происходит вживление клеток CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> в зону повреждения и некроза, что способствует восстановлению кардиомиоцитов, формированию вместо рубца полноценного миокарда. Граноцит и ронколейкин останавливают процессы ремоделирования сердца при инфаркте миокарда, восстанавливают систолическую дисфункцию сердца, увеличивая количество нормально функционирующих кардиомиоцитов, предотвращая процессы формирования рубцовой ткани на месте некроза, за счет мобилизации клеток CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>. Мобилизованные клетки устремляются в поврежденную ткань, где они не только превращаются в кардиомиоциты, но и успешно интегрируются в окружающую жизнеспособную интактную ткань. Стволовые клетки, попадая в перинфарктную зону, превращаются во взрослые кардиомиоциты, оплетаемые капиллярной сетью, то есть образуют полноценный миокард, структурно и функционально интегрированный в исходную ткань.

Под нашим наблюдением находилось 32 пациента ИМ. Средний возраст больных составил 55,8±11,4 года. 8 больным ИМ лечение проводили при помощи базовой терапии

и терапии мобилизованными аутологичными стволовыми клетками. 24 пациентам ИМ (группа контроля) проводилось традиционное лечение.

Таким образом, мобилизация стволовых клеток костного мозга может стать новой неинвазивной стратегией лечения сердечно-сосудистых заболеваний, направленной на регенерацию миокардиальной ткани, утраченной в результате ИМ. Бурное развитие фундаментальных научных исследований в области клеточной биологии привело к созданию отдельной научной дисциплины, известной как клеточная кардиомиопластика. Целью этого научного направления является разработка методов трансплантации клеток для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. Предложенная нами новая клеточная технология доставки стволовых клеток к месту репарации - с помощью мобилизации стволовых клеток посредством инъекций цитокинов Г-КСФ и IL-2, может стать наиболее перспективным клиническим направлением в клеточной кардиомиопластике.

### **ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КОЛИЧЕСТВА АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

Козлов В.А., Цыган В.Н., Смоляников А.Б., Никитин В.Ю.

Институт клинической иммунологии СО РАМН,  
г.Новосибирск;

Военно-медицинская академия, городская больница № 20, г.Санкт-Петербург, Россия

Мобилизованные стволовые клетки костного мозга способствуют репарации миокарда в зоне инфаркта, улучшая тем самым функцию сердца и прогноз заболевания. Целью работы было изучение динамики изменения уровня мобилизованных аутологичных стволовых клеток, выброс которых стимулирован гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) граноцит («Aventis») и интерлейкином-2 (IL-2) ронколейкин («Биотех») при цитокиновой терапии инфаркта миокарда (ИМ).

Под нашим наблюдением находилось 32 пациента ИМ. 8 больным ИМ (группа исследования) лечение проводили при помощи базовой терапии и терапии мобилизованными аутологичными стволовыми клетками. 24 пациентам ИМ (группа контроля) проводилось традиционное лечение. Динамику изменения количества стволовых клеток крови оценивали по данным проточного цитометрии. Ее выполняли на проточном цитометре FACScan фирмы «Becton Dickinson» с использованием тройной комбинации прямых моноклональных антител CD34FITC/CD38 PE/CD45 PerCP для определения CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> клеток, LeucoGATE (CD45/CD14) для выделения лимфоцитарного гейта и изоптического контроля IgG<sub>1</sub> FITC/IgG<sub>2</sub> PE/CD45. У 5 пациентов группы исследования отмечался Q-инфаркт миокарда, а у 3 не-Q-инфаркт миокарда.

У больных ИМ исследовали уровень стволовых клеток периферической крови до лечения. Он составил по клеткам CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 0,07±0,02%, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 0% при Q-инфаркте миокарда. При не-Q-инфаркте миокарда CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 0,15±0,02%, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 0,02±0,001%. После стимуляции Г-КСФ граноцит уровень стволовых клеток составил CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 0,71±0,04%, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 0,58±0,05% ( $p<0,001$ ) при Q-инфаркте миокарда. При не-Q-инфаркте миокарда после стимуляции граноцитом уро-

вень клеток составил  $CD34^+ CD38^+$   $0,99 \pm 0,03\%$ ,  $CD34^+ CD38^- 0,75 \pm 0,02\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ИМ в периферической крови отмечено отсутствие стволовых клеток при Q-инфаркте миокарда и весьма незначительное количество при не-Q-инфаркте миокарда. Мобилизованные аутологичные стволовые клетки, выброс которых стимулирован Г-КСФ граноцит и IL-2 ронколейкин был выражен в обоих случаях ИМ, но больше при не-Q-инфаркте миокарда.

## РОНКОЛЕЙКИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

Курманова Г.М., Жанкин А.А.\*,  
Курманова К.Б.\*\*, Дуйсенова А.К.\*\*

*Научный центр гигиены и эпидемиологии МЗ РК;*

*\*\*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова;*

*\*\*Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, Алматы, Казахстан*

Бруцеллез – особо опасное инфекционное заболевание из группы антропозоонозов, характеризующееся склонностью к хроническому течению с длительной персистенцией патогена, с высоким риском инвалидизации, что и обуславливает социальную значимость этой инфекции. Бруцеллез занимает особое положение среди других инфекционных болезней из-за своеобразия возбудителя, а именно: высокая контагиозность или инфицирующая способность бруцелл; устойчивость их к неспецифическим факторам защиты; устойчивость микробы к действию ферментов лизосомального аппарата лейкоцитов, что даёт возможность размножаться внутриклеточно; ничтожно малая инактивирующая роль противобруцеллёзных антител. Несмотря на достигнутые успехи, современные методы лечения не всегда обеспечивают полную санацию организма от бруцелл. Решающее значение для исходов бруцеллёзного процесса в остром периоде болезни имеет своевременное использование комплексной терапии, включающей эффективные этиотропные средства в сочетании с иммуномодуляторами, направленными на повышение клеточного иммунитета и микроцидной активности фагоцитов. При хроническом течении процесса благоприятный исход напрямую зависит от своевременной рациональной иммунокорригирующей терапии. Поскольку при бруцеллезе формируется вторичное имунодефицитное состояние, которое характеризуется снижением абсолютного количества иммунокомpetентных клеток и их функциональной несостоительностью, то применение IL-2 в комплексной терапии больных, особенно в хронический стадии болезни является патогенетически обоснованным. Препарат рекомбинантного IL-2 уже нашел широкое применение при инфекции-

онной патологии и является одним из наиболее перспективных препаратов класса цитокинов.

Эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 при хроническом декомпенсированном бруцеллезе была оценена у 32 больных со следующими ведущими очаговыми проявлениями: полиартрит (7), полиартрит с бурситами и/или тендовагинитами (5), васкулит сосудов головного мозга (5), остеомиелит (трубчатых костей - 2; позвонков - 3), спондиллит/спондилодисцит - 2, орхоэпидидимит - 2, сальпингоофорит - 3, нейробруцеллез (полиомиелит - 2, лейкоэнцефалит - 1). У всех больных на момент начала лечения наблюдалась умеренная лихорадка или субфебрилитет, полиартронейромиалгия, слабость, потливость, головные боли, утомляемость. У трети больных была лимфоаденопатия, гепатосplenомегалия.

Рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 (Ронколейкин, «Биотех», Санкт-Петербург) применяли на фоне этиотропной терапии (спустя 5-7 дней после начала приема ципрофлоксацина по 1000 мг/сут) по 0,5 млн. п/к с интервалом 72 часа от 3 до 10 инъекций. Число инъекций зависело от тяжести и выраженности очаговых проявлений, а также их динамики в ответ на лечение. Длительность антибактериальной терапии составила 21 день, у больных остеомиелитом и нейробруцеллезом и у 1 больного с тяжелым полиартритом – 30 дней. Дополнительно больные получали противовоспалительные препараты.

У больных при применении Ронколейкина на первые 1-2-3 инъекции наблюдалось усиление воспалительных проявлений, у части больных отмечалось повышение температуры тела в первые часы после введения препарата. Далее наблюдалось быстрое купирование основных клинических симптомов, по сравнению с контрольной группой быстро исчезали симптомы интоксикации, полиартронейромиалгия, потливость, уменьшались размеры периферических лимфоузлов, нормализовались размеры печени и селезенки, исчезали воспалительные изменения суставов, восстанавливалась работоспособность. У больных остеомиелитом в довольно короткие сроки (1-2 недели) исчезало отделяемое из натечников, сами натечники уменьшались в размерах или полностью ликвидировались. В течение 4-6 недель исчезали рентгенологические признаки остеомиелита.

В динамике лечения у больных возросло исходно сниженное содержание  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  лимфоцитов. Количество  $CD16^+$  клеток, нормальное до начала лечения, к концу лечения выросло в 2 раза. Из нашего опыта мы знаем, что подобная динамика  $CD16^+$  лимфоцитов коррелирует с отсутствием рецидивов в отдаленные сроки наблюдения. Содержание В-лимфоцитов изменилось недостоверно. Значительно возросло число клеток, несущих рецептор к IL-2 ( $CD25^+$ ). В динамике возросли показатели стимулированного (ЛПС *E.coli*) НСТ-теста с  $21,5 \pm 4,25\%$  до  $36,3 \pm 2,22\%$  ( $P < 0,01$ ).

## ОСНОВНЫЕ СУБ/ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ

Лимфоциты	до лечения Ронколейкином $\times 10^6/\text{л}$	через 1 месяц $\times 10^6/\text{л}$	P
$CD3^+$	520,7 $\pm$ 127,51	920,1 $\pm$ 90,62	0,001
$CD4^+$	467,3 $\pm$ 85,88	745,1 $\pm$ 65,49	0,05
$CD8^+$	254,5 $\pm$ 75,46	523,7 $\pm$ 69,94	0,05
$CD16^+$	256,8 $\pm$ 22,50	506,4 $\pm$ 81,30	0,01
$CD20^+$	194,3 $\pm$ 92,57	381,2 $\pm$ 81,30	0,01
$CD25^+$	66,9 $\pm$ 14,89	302,4 $\pm$ 70,39	-

В катамнезе (от 4 до 10 месяцев) рецидив наблюдался у 2 больных: больной с тяжелым полиартритом (были поражены все крупные и мелкие суставы конечностей, позвоночника, реберно-грудинные сочленения) – при рецидиве наблюдался артрозоартрит плечевого и голеностопного суставов; больная с лейкозно-энцефалитом – рецидив протекал со значительно менее выраженной неврологической симптоматикой. Этим больным был проведен повторный курс Ронколейкина + флероксацин по 800 мг/сут 20 дней.

Таким образом, рекомбинантный интерлейкин-2 является эффективным и перспективным препаратом для иммунокорригирующей терапии хронического декомпенсированного бруцеллеза. Необходимо дальнейшее изучение возможностей его применения при бруцеллезной инфекции при различных клинических вариантах ее течения, в том числе при остром и подостром процессе.

### **МЕСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛНОМОЙ**

**Лихваницева В.Г.\* , Зиангирова Г.Г.\*\* ,  
Слепова О.С\*, Сутулов А.Ю. \*, Верещагина М.В.\***

\*Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца,

\*\*Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН, Москва, Россия

Увеальная меланома (УМ) – наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль, представляющая угрозу зрению и жизни. Частота метастазирования УМ достигает 50 % при 5-летних сроках наблюдения. Системное назначение ронколейкина (рIL-2) существенно удлиняет продолжительность жизни пациентов с диссеминированной УМ, замедляя скорость прогрессирования. Местные эффекты рIL-2 на первичный узел УМ при системном введении препарата, при этом совершенно не изучены, что и послужило целью работы.

**Материал и методы.** Ронколейкин вводили по 1 млн. МЕ внутривенно капельно через день с суммарной дозой 5 млн. МЕ 5 пациентам с УМ в стадии Т<sub>3-4</sub> N<sub>0</sub> M<sub>1</sub> до энуклеации. После гистологической верификации УМ на парaffиновых срезах опухоли, толщиной 3-5 микрон, проводили исследования в 3 этапа: с помощью световой микроскопии, иммуногистохимического Tunel-метода и электронной микроскопии. Просмотр препаратов осуществляли под микроскопом “Opthon” с телевизионной приставкой (Ч40, Ч125, Ч1250, Ч1800) и на электронном микроскопе EM100 (Opthon, Германия, х 5000-20000). Контроль – не леченые УМ.

**Результаты.** Биомодифицированные опухоли различались от контроля изобилием тумор-инфилтратирующих лимфоцитов (ТИЛ), макрофагов и плазматиков в основании и в строме опухоли (1). В местах их депонирования концентрировались апоптирующие клетки, выявляемые в виде так называемых «клеток-теней», что свидетельствовало об иммунных клеточно-опосредованных реакциях. Инфильтрация ТИЛ сопровождалась расширением зоны апоптоза (2). Апоптоз в биомодифицированных опухолях протекал по физиологическому типу и завершался формированием апоптозных телец с последующим их макрофагированием (3). Апоптоз в контроле происходил с нарушениями на всех этапах. Так, на первом этапе имела место фрагментация ядра по незавершенному типу, причем, наиболее крупные его фрагменты, вместе с прилежащим

участком цитоплазмы и небольшим количеством органелл, оказывались жизнеспособными и давали начало новой популяции мелких, дедифференцированных клеток. Несмотря на то, что из-за потери части хромосом, эта популяция имела дефектное ядро с неполнценным геном, она обладала высокой пролиферативной активностью, способностью к диссоциации и миграции, легко проникала в сосудистое русло. На конечном этапе из-за дефицита макрофагов и ТИЛ в УМ происходил аутолиз апоптозных телец, сгруппировавшихся вокруг зоны апоптоза наряду с популяциями дедифференцированных клеток. Известно, что аутолиз апоптозных телец приводит к освобождению митогенных и мутагенных факторов, а, следовательно, к стимуляции пролиферации низкодифференцированных опухолевых клеток, обладающих ограниченным спектром белковых синтезов и отсутствием чувствительности к традиционным программам запуска апоптоза, то есть к формированию феномена полирезистентности к терапии (4). Биомодифицированные УМ отличались также отсутствием зоны пролиферации опухолевых клеток, как правило, окружающих зону апоптоза в контроле (5).

#### **Выходы.**

1. Ронколейкин (рIL-2) индуцирует запуск иммунных клеточно-опосредованных реакций, усиливая инфильтрацию УМ ТИЛ, макрофагами и плазмоцитами, по-видимому, через экспрессию опухоль-ассоциированных антигенов.

2. Препарат устраняет нарушения апоптоза, приводящие к формированию клона дедифференцированных опухолевых клеток, нечувствительных к стандартным программам запуска апоптоза, а, следовательно, препятствуя формированию лекарственной резистентности.

3. Переводя апоптоз в физиологическое русло, он снижает пролиферативную активность опухоли.

### **БЕТАЛЕЙКИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД**

**Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Ботиева В.И.,  
Осипова О.Н., Ерёмина М.В.**

Военно-медицинская академия,  
Северо-Западный окружной медицинский центр,  
Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Несмотря на проводимую профилактику, ежегодно возникают эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), сопровождающиеся значительными трудопотерями и осложнениями. Мы исходили из того, что цитокины являются одними из основных патогенетических факторов развития и исхода воспалительного процесса и, видимо, у людей, часто и длительно болеющих гриппом и ОРВИ, имеет место дисбаланс провоспалительных цитокинов. Беталейкин, который является иммуномодулятором широкого спектра действия, можно использовать для коррекции данного дисбаланса.

**Цель исследования.** Изучить динамику основных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) у людей, болеющих гриппом и ОРВИ не менее 2-3 раз в году. Оценить профилактическое воздействие беталейкина на снижение заболеваемости этими инфекциями в эпидемический период.

**Материалы и методы.** Нами были отобраны 19 человек (9 мужчин и 10 женщин), средний возраст кото-

рых составил  $47,6 \pm 2,5$  года. Беталейкин вводили подкожно в в/З наружной поверхности плеча, предварительно разведя в 1 мл 0,5% раствора новокаина в количестве 5 нг на 1 кг массы тела.

Динамику цитокиновых профилей (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) осуществляли с помощью диагностических тест-систем ООО «Протеиновый контур» методом ИФА и оценивали по отношению к данным группы редко болеющих людей (12 чел., средний возраст  $42,4 \pm 3,2$  года). Заболеваемость гриппом и ОРВИ сопоставляли с аналогичной группой из 15 чел., не получавших беталейкин.

**Результаты.** Уровни цитокинов в опытной группе IL-1 $\beta$  составили  $16,2 \pm 3,1$  пг/мл; TNF $\alpha$  –  $21,1 \pm 2,4$  пг/мл; IFN $\gamma$  –  $60,5 \pm 5,8$  пг/мл, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже показателей контрольной группы. В результате проведения иммуномодулирующей терапии беталейкином уровни цитокинов возросли в 1,8–2,7 раза, по сравнению с исходными данными. Уровни цитокинов в группе не получавших Беталейкин, но так же длительно и часто болеющих гриппом и ОРВИ достоверно не отличались от показателей основной опытной группы. Заболеваемость в основной опытной группе в эпидемический период составила – 6 чел. (31,6%), а в группе не получавших беталейкин – 9 чел. (75%), что в 2,4 раза выше.

**Заключение.** Таким образом, часто и длительно болеющие гриппом и ОРВИ, – это люди, которых необходимо отнести к пациентам с вторичными иммунодефицитными состояниями. У них выявлена недостаточная активность иммунокомпетентных клеток, проявляющаяся сниженным синтезом провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) и IFN $\gamma$ . Экзогенное введение рекомбинантного IL-1 $\beta$  позволяет не только повысить эндогенный синтез провоспалительных цитокинов, IFN $\gamma$ , но и снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ у таких пациентов.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЯТИЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕТАЛЕЙКИНА

**Осипова О.Н.,** Москалев А.В., Сбоячаков В.Б., Ботиева В.И., Ерёмина М.В..

*Северо-Западный окружной медицинский центр, Военно-медицинская академия;*

*Санкт-Петербург, военный госпиталь, Моздок, Россия*

**Введение.** На сегодняшний день установлено, что оппортунистическая микрофлора (как бактериальной, так и вирусной природы) является одной из этиологических причин вторичных иммунодефицитных состояний (ВИД). У таких больных, как правило, выявляются недостаточность активации иммунокомпетентных клеток (ИКК), процессов хемотаксиса, регуляции функциональной активности микрофагов в очаге воспаления, механизмов фагоцитоза и др. Исходя из этого, мы в комплексной терапии больных с ВИД применяли беталейкин, являющийся иммуномодулятором широкого спектра действия.

**Материалы и методы.** Беталейкин применяли в комплексном лечении 47 больных с рецидивирующими течением хронических эрозий желудка (РТХЭЖ) и с инфекционной патологией – 29 больных с герпетической (ВПГ

типа 1, 2) и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекциями, 24 человека с хронической хламидийной урогенитальной инфекцией и 38 больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ).

Динамику цитокиновых профилей (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\alpha$ ) осуществляли с помощью диагностических тест-систем ООО «Протеиновый контур» методом ИФА.

**Результаты.** Применение беталейкина у больных с РТХЭЖ вызывало более выраженную положительную динамику иммунологических показателей в периоде обострения заболевания по сравнению с больными, получавшими только комплексную терапию. Наряду с этим мы отмечали сокращенные сроки эпителизации эрозивных дефектов на 4,5 дня в опытной группе, а в периоде динамического наблюдения (4 года) снижение количества рецидивов в 3,4 раза у больных, получавших беталейкин. Соответственно 2 чел. (4,7%) и 26 чел. (16,3%),  $p < 0,1$ , увеличение периода ремиссии..

Использование беталейкина в комплексной терапии больных с ЦМВ и ВПГ тип 1, 2-инфекциями, вирусами с выраженным иммуносупрессивными свойствами, способствовало усилиению активизации всех этапов фагоцитоза, особенно его завершающей стадии. Это компенсировало изначальную недостаточность механизмов фагоцитоза у таких больных и значительно (в 1,8 раза) сокращало количество рецидивов в периоде динамического наблюдения. Особенно эффективным было применение беталейкина у больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), которая трудно поддается известным методам терапии. Применение беталейкина в комплексной терапии больных с ПВИ значительно ускоряло эпителизацию мест деструкции на  $5,5 \pm 0,6$  сут. в сравнении с больными, получавшими только комплексную терапию. Уровни провоспалительных цитокинов в данной группе восстанавливались также быстрее и достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Уровни IgG были практически такими же, как в контрольной группе, а IgA оставались достоверно сниженными у больных, получавших только комплексную терапию. При наблюдении в течение 1 года рецидив заболевания у больных, в комплексном лечении которых применялся беталейкин, был выявлен у двух человек (10%), а в группе больных, находящихся только на комплексном лечении, у 7 человек (38,9%). Эффективность применения беталейкина у больных с ПВИ –  $p < 0,01$ .

У больных с хламидийной урогенитальной инфекцией также выявлены нарушения кинетики воспаления и иммунного ответа внутриклеточно паразитирующими *C. trachomatis*. В результате страдает кинетика провоспалительных цитокинов, характеризующаяся снижением уровней IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$  и увеличением уровней IL-1 $\alpha$ , который конкурирует за связывание с рецепторами иммунокомпетентных клеток. Введение экзогенного рекомбинантного IL-1 $\beta$  (беталейкина) восстанавливало нормальную иммунокинетику и значительно улучшило результаты этиотропной терапии.

**Заключение.** Таким образом, в комплексной терапии больных с ВИД, проявляющихся как соматической патологией, так и инфекционным синдромом, необходимо применять беталейкин как в периоде обострения, так и в периоде динамического наблюдения, что позволяет снизить количество рецидивов заболевания и увеличить период ремиссии.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ И АДЕНОВИРУСНОЙ  
ГЛАЗНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РЕКОМБИНАНТНЫМ  
ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА (ПРЕПАРАТ ИНТЕРАЛЬ) В  
СОЧЕТАНИИ С ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ ЖИВЫМИ  
БАКТЕРИЯМИ LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS  
(ПРЕПАРАТ ВИТАФЛОР)**

**Половинкина Г.В., Добрица Е.В.**

*Городской глазной диагностический центр,  
Санкт-Петербург, Россия*

В структуре глазной патологии герпетическая и адено-вирусная инфекции имеют все возрастающее значение, особенно в мегаполисах при повышенных контактах инфицированных со здоровым населением (до 50 000 больных ежегодно по обращаемости в г.Санкт-Петербурге), а существующие тактика и стратегия лечения и профилактики рецидивов нуждаются как в разработке высокоеффективных новых препаратов, так и в оптимизации принципов комбинирования местной и системной терапии противовирусных препаратов с пробиотиками.

Целью проведенной работы явилось изучение возможности оптимизации эффективности терапии таких больных с острой и хронической формами заболеваний в период обострения рекомбинантным препаратом Интераль (полученным по высоким генно-инженерным технологиям в ГосНИИ ОЧБ) в монотерапии, а также в сочетании с пробиотической терапией препаратом Витафлор.

Комплексное клинико-лабораторное изучение лечебно-профилактической эффективности препаратов проводили в установленном порядке согласно протоколу исследований в течение 6 месяцев у 20 больных герпетическим и адено-вирусным конъюнктивитом, адено-вирусным кератоконъюнктивитом и герпетическим древовидным кератитом. Возраст больных варьировал от 20 до 70 лет.

Контрольные группы больных набирали с аналогичной патологией и соответствующими возрастными категориями.

Среди пациентов были больные острой первичной формой заболевания, а также ужелеченные в поликлиниках города антибиотиками и сульфаниламидными препаратами с развивающейся картиной токсико-аллергической реакции на медикаментозное лечение препаратом Реаферон.

Всем больным проведены динамические клинические и лабораторные исследования до и после проведенных курсов лечения с изучением в ПЦР соскобов с конъюнктивы на адено-вирус и герпес.

С целью восстановления нормального микробиоценоза, для нормализации иммунного статуса и использования конкурентных антагонистических взаимоотношений между вирусами и бактериями-латобациллами данной группы больных был назначен регос препарат Витафлор в соответствии с действующей инструкцией о системном его применении один раз в день курсом от 10 до 30 дней.

Использованные дозы, курсы, схемы и продолжительность лечения цитокиновой терапии - местно на конъюнктиву ежедневно капельно Интераль из флакона с 1 млн МЕ, растворенным в 5 мл изотонического физиологического раствора по 2 капли 8-9 раз в день, по мере улучшения состояния и самочувствия - 4-6 раз в день.

Средняя продолжительность полноценного лечения при вирусных конъюнктивитах составляла 10-14 дней, при адено-вирусных кератоконъюнктивитах и герпетических древовидных кератитах от 14 до 30 дней (удлинение сроков лечения было вызвано отягощающей сопутствующей патологией - сахарным диабетом, лимфогрануломатозом или

из-за ослабления общей резистентности организма полостными операциями на органах желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы).

Практически у всех больных после комбинированной терапии Интералем и Витафлором отмечали ускоренное и более полное выздоровление без последующих рецидивов в течение 6 месяцев (срок наблюдения), что сочеталось с улучшением функций желудочно-кишечного тракта, нормализацией стула у пожилых и ослабленных больных, устранением метеоризма и общим улучшением психо-эмоционального статуса у всех больных.

Препараты не проявляли нежелательных побочных или сопутствующих эффектов, присущих цитокинам (например, угнетение функций центральной нервной системы и аллергических реакций на наполнители готовых лекарственных форм) и могут быть рекомендованы в клиническую практику для оптимизации лечения больных с герпетическими и адено-вирусными заболеваниями глаз.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Селихова Ю.Б., Старостина Н.М., Коалов В.А.,  
Кузнецова Н.П.**

*ГУ Научно-исследовательский институт  
клинической иммунологии СО РАМН,  
Новосибирск, Россия*

У пациентов с онкологическими заболеваниями после проведения хирургического лечения и стандартной цитостатической терапии наблюдаются выраженные нарушения функции иммунной системы. В данном случае можно выделить несколько составляющих иммунодепрессии. Во-первых, онкопатология возникает, когда дефект функции иммунного надзора дает возможность малигнизированным клеткам беспрепятственно размножаться; таким образом, уже на момент первичной диагностики онкологического заболевания можно говорить о наличии у пациента иммунодефицитного состояния. Во-вторых, сами опухолевые клетки оказывают локальное и системное иммуносупрессивное влияние за счет выработки различных субстанций. В-третьих, современное комплексное лечение онкологических заболеваний (хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия) оказывается мощным фактором, индуцирующим генерализованную иммуносупрессию. Иммунодефицит, ассоциированный с процессом малигнизации, и иммуносупрессивные составляющие лечения объясняют глубокую иммунодепрессию, характерную для онкопатологии. В этих условиях резко возрастает риск развития вторичных инфекций, аутоиммунных заболеваний, лимфопролиферативных и других вторичных онкозаболеваний.

Вышесказанное объясняет включение в комплекс лечения онкологических больных средств иммунотерапии. Для успешной иммунореабилитации пациентов необходимо соблюдение некоторых условий: 1) предварительное максимальное удаление опухолевой ткани для снижения опухолезависимой иммуносупрессии и уменьшения риска иммуностимуляции опухоли; 2) ее проведение только после окончания химио- и лучевой терапии, так как стимуляция роста и дифференцировки может повышать чувствительность иммунокомпетентных клеток к цитотоксическим воздействиям и усиливать иммуносупрессию, исшающая костный мозг.

У больных раком молочной железы II-III стадий после проведения радиального хирургического лечения и 4-6 курсов химиотерапии по схеме CAF нами наблюдалось развитие лейкопении и иммунодефицита с преимущественным снижением количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета. С учетом структуры выявленного иммунодефицита разработана комбинация иммуномодуляторов (ронколейкин, лейкинферон, тактивин) для использования в виде "иммунологического коктейля" в реабилитации больных раком молочной железы. Парентеральное введение препаратов осуществляется по определенной схеме в течение первого месяца после окончания химиотерапии. Одновременное использование нескольких препаратов позволяет более эффективно решать следующие задачи: профилактика инфекционных осложнений, уменьшение частоты метастазирования, улучшение качества жизни.

## **IFN 1 ТИПА: НОВЫЕ ПОДКЛАССЫ И НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЯХ**

**Серебряная Н.Б.**

*Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург*

У человека к IFN I типа давно отнесены IFN- $\alpha$  (13 генов), IFN- $\beta$  и IFN- $\omega$  (по одному гену), обладающие выраженной противовирусной и антипролиферативной активностью [Biron C., Sen G., 2001]. Первоначально предполагалось, что гены IFN- $\alpha$  и IFN- $\omega$  экспрессируются преимущественно лейкоцитами, а IFN- $\beta$  - фибробластами. Однако оказалось, что при соответствующей индукции большинство типов клеток человека могут продуцировать IFN- $\alpha$  и  $\beta$  [Maeuer E., Maeuer-Guignard J., 1998]. В последние годы определены новые подклассы: IFN- $\kappa$  [LaFler F., 2001] и IFN- $\lambda$  [Vilcek J., 2003]. IFN- $\kappa$  экспрессируется в неактивированных кератиноцитах и клетках, относимых к системе врожденного иммунитета (моноциты и дендритные клетки) [Yaar M., 1986]. IFN- $\kappa$  характеризуется примерно 30% гомологией по отношению к другим интерферонам I типа. Роль IFN- $\kappa$  в неактивированных кератиноцитах может быть связана с защитными функциями кожи, являющейся барьерным органом [Nardelli B., 2002].

Несмотря на различия в их строении, IFN- $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\kappa$  используют общий рецептор (IFNAR). В течение многих лет не было удовлетворительного объяснения, для чего существует такое разнообразие IFN 1 типа, если все они действуют через один и тот же рецептор. Однако теперь определено, что  $\beta_2$ -субъединица рецептора имеет длинную ( $\beta_L$ ) и короткую ( $\beta_S$ ) формы. Для проявления своих противовирусных свойств разные IFN используют различные внутриклеточные регионы  $\beta_L$ -цепи и, вероятно, активируют различные сигнальные молекулы, не являющиеся членами STAT-пути [Domanski P. et al. 1998].

Связывание IFN I класса с IFNAR вызывает подключение факторов Jak-STAT пути и MAPK. В клетках некоторых типов, кроме STAT1 и STAT2, активируется и STAT3 [Velichko S., 2002]. STAT3 известен как онкоген, и данные о его активации интересны в связи с тем, что IFN используются как средства для терапии рака [Bromberg J., 2000]. Ключевыми регуляторами экспрессии генов IFN являются белки IFN - регулирующие факторы (IRF). Показано, что в клетке, неинфицированной вирусом, при взаимодействии IFNAR с лигандом активируется только IRF3

(p48), а в инфицированных вирусом клетках индуцируется дополнительно IRF7, способный активировать значительно больше генов, принадлежащих к семейству IFN- $\alpha$  [Levy D., 2003].

IFN- $\lambda$  представляют собой субкласс IFN I и одновременно новое семейство цитокинов. Три члена нового семейства цитокинов были названы одной группой исследователей IFN- $\lambda 1$ , IFN- $\lambda 2$  и IFN- $\lambda 3$  [Kotenko S., 2002], а другой группой - IL-28A, IL-28B и IL-29 [Sheppard R., 2003]. Белки IFN- $\lambda$  структурно схожи с IFN I типа, а их геномная структура имеет большее сходство с генами семейства IL-10. Рецептор IFN- $\lambda$  состоит из специфичной субъединицы (IFN- $\lambda R1$ ) и второй цепи, известной как  $\beta_2$ -цепь IL-10R. События, происходящие при передаче сигналов от рецептора IFN- $\lambda$ , неотличимы от сигналинга через IFNAR [Vilcek J., 2003].

Продукция и противовирусная функция IFN- $\alpha/\beta$  позитивно и негативно регулируется различными цитокинами. IL-8, хемокин, который обычно индуцируется различными вирусами, ингибирует противовирусную функцию IFN- $\alpha/\beta$  [Khabar K., 1997]. Позитивная регуляция IFN- $\alpha/\beta$  может осуществляться самими IFN 1 типа, которые усиливают экспрессию друг друга. IFN  $\alpha/\beta$  влияют на экспрессию и функцию ряда других цитокинов (IL-12, IL-15, IFN- $\gamma$ ) [Biron A., 2001].

Иммунорегуляторные возможности IFN- $\alpha/\beta$  в реакциях противоинфекционного иммунитета связаны со способностью вирусов и внутриклеточных микроорганизмов быть сильными или слабыми индукторами IFN- $\alpha/\beta$ . При инфицировании слабыми индукторами, IFN- $\alpha/\beta$  (синергично с IL-12) увеличивают продукцию IFN- $\gamma$  CD4 $^+$  и CD8 $^+$  Т-лимфоцитами. При инфицировании сильными индукторами экспрессируется более широкий диапазон генов IFN- $\alpha/\beta$ , что приводит к угнетению продукции IL-12 и IFN- $\gamma$  и стимуляции ответов CD8 $^+$  Т-лимфоцитов и NK-клеток, особенно эффективных при защите от вирусов [Bogdan C., 2000]. Т.о., IFN- $\alpha/\beta$ , взаимодействуя с некоторыми другими цитокинами и их рецепторами, способны осуществлять связь естественного и адаптивного иммунитета, что может быть использовано для регуляции противоинфекционного и противоопухолевого иммунных ответов.

## **ЦИТОКИНЫ СЕМЕЙСТВА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОЙ И СИСТЕМНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

**Симбирцев А.С.**

*ГНЦ НИИ особо чистых биопрепараторов, Санкт-Петербург, Россия*

Семейство интерлейкина-1 (IL-1) представлено несколькими белками с высокой степенью гомологии в структуре.

Одними из важнейших цитокинов, регулирующих развитие защитных реакций, являются агонисты среди членов данного семейства - IL-1 альфа и IL-1  $\beta$ . Оба цитокина взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, причем, внутриклеточный путь передачи сигнала сходен с передачей активационного сигнала от Толл белков, служащих первичными рецепторами для распознавания патогенов. Обладая плейотропным характером биологической активности, семейство белков IL-1 регулирует все стороны воспалительной реакции и иммунного ответа. Уникальные свойства этих

цитокинов в настоящее время используются для лечения заболеваний человека. Клиническое применение цитокинов семейства IL-1 стало возможным благодаря клонированию генов IL-1, очистке, всестороннему исследованию биологической активности рекомбинантных белков и созданию на их основе медицинских препаратов.

Препараты агонистов семейства IL-1 используются в клинической практике по двум основным назначениям: 1) для восстановления костномозгового кроветворения у больных раком после интенсивных курсов химио- и радиотерапии, 2) в качестве иммуностимуляторов при вторичных иммунодефицитных состояниях и инфекционных заболеваниях.

Особенно перспективным в настоящее время представляется местное применение IL-1. Местное применение препаратов IL-1 имеет целый ряд преимуществ, так как оно позволяет достигать высокой локальной концентрации действующего начала, целенаправленно воздействовать на инфекционный очаг и избежать системных нежелательных проявлений. Местное применение IL-1 уже нашло клиническое применение при лечении гнойных абсцессов легких, флегмон, трофических язв у больных сахарным диабетом, отитов и риносинуситов. Существует две принципиально разные возможности применения белков семейства IL-1 в клинической практике.

Первая связана с использованием IL-1 для стимуляции защитных реакций организма, сниженных в результате травм, инфекционных заболеваний и воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе, радиации. Вторая, напротив, направлена на снижение концентрации IL-1 в организме, чтобы избежать чрезмерных проявлений воспалительной реакции и острофазового ответа, вызванных гиперпродукцией эндогенного IL-1. В этом случае может быть использован другой член семейства IL-1 - рецепторный антагонист IL-1 (РАИЛ), как лучший специфический блокатор биологического действия IL-1, в частности, при ревматоидном артрите, острых и хронических воспалительных процессах.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИЕЙ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Снимщикова И.А., Юдина С.М.\*,  
Медведев А.И., Ререкин И.А.,  
Шманева И.А.

Медицинский институт Орловского  
государственного университета, Орел;  
Курский государственный медицинский  
университет, Курск, Россия

Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей до настоящего времени остаются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их распространностью, тенденцией к хроническому и рецидивирующему течению, недостаточной эффективностью традиционных методов лечения.

Исследованиями последних лет показано, что нарушение сложной сети медиаторных взаимодействий, сопровождающихся накоплением в крови провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 и др.), является

ключевым фактором патогенеза воспалительных и регенераторных процессов в тканях. Дефекты синтеза и восприятия цитокинов, необходимых для роста, активации, пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы, приводят к развитию иммунодефицита.

Применение эндогенных иммуномодуляторов (цитокинов, миелопептидов и др.), в т.ч. их локальное введение в очаг воспаления, является новым перспективным направлением терапии инфекционных, онкологических заболеваний, вторичных иммунодефицитов.

В связи с этим, целью работы явилась разработка способов локального применения препаратов эндогенных иммуномодуляторов и сравнительное изучение их клинической эффективности у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (фурункул, карбункул, абсцесс, флегмона и др.).

Исследована клиническая эффективность локальной иммунокоррекции (ЛИ) препаратами суперлимф (композит гетерологичных цитокинов, не обладающих видовой специфичностью, с активностью IL-1, IL-2, IL-6, ЗТФР- $\beta$ ) и миелопида (комплекс свиных миелопептидов).

Препараты (суперлимф в концентрации 2 мкг/мл; миелопид - 60 мкг/мл) применяли местно путем ультразвуковой кавитации на аппарате УРСК 7Н 18 с модифицированным волноводом ежедневно до полной санации очага инфекции у 30 больных. Локальной иммунокоррекции (ЛИ), состоящей из 3-5 сеансов, предшествовало промывание очага воспаления растворами антисептиков.

Эффективность терапии оценивали в 4-х балльной системе по разработанным нами критериям. При этом учитывали следующие симптомы: интоксикация, количество и характер раневого отделяемого, длительность стояния дренажа, срок полного заживления раны, результаты бактериологического посева. Контрольную группу составили 20 больных, которым проводилась традиционная терапия, включавшая дренирование и санацию гнойных полостей, антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, физиолечение. Для исследования локального иммунитета использовали смывы из очага воспаления, которые собирали путем активной аспирации предварительно введенного в него физиологического раствора.

Оценка клинической эффективности лечения показала, что если купирование патологического процесса в очаге инфекции при использовании эндогенных иммуномодуляторов происходило к 3-4 дню, то на традиционной терапии только 6-7 дню, соответственно. Выявленная положительная динамика клинических симптомов у больных на фоне ЛИ сочеталась с быстрой нормализацией исходно нарушенных показателей локального иммунитета: уменьшением числа нейтрофилов в полостных смывах, восстановлением их фагоцитарной и метаболической активности, снижением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ).

Таким образом, проведенные исследования показали высокую клиническую эффективность ультразвуковой кавитации в сочетании с локальной иммунокоррекцией препаратами эндогенных иммуномодуляторов, по сравнению с традиционной терапией, и обосновали возможность их использования для быстрого купирования гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях, обеспечивающего сокращение сроков лечения.

**БАЛАНС ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. ВЛИЯНИЕ ИММУНОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Соловьева Н.Ю., Сенникова Ю.А., Гришина Л.В., Сенников С.В., Ширинский В.С., Козлов В.А.

ГУ НИИ Клинической иммунологии СО РАМН,  
Новосибирск, Россия

В патогенезе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний как бактериальной, так и вирусной природы большое значение придают нарушениям функции иммунной системы, обозначаемым синдромом вторичного иммунодефицита. Целью настоящего исследования явилось изучение содержания в сыворотке крови некоторых цитокинов и стандартных показателей иммунного статуса у больных хроническим бронхитом и герпетической инфекцией, оценка влияния иммуноактивной терапии.

Обследовано 20 больных хроническим бронхитом (ХБ) в период обострения, получавших полиоксидоний (1 группа), 22 человека с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) в фазе обострения, получавших виферон (2 группа), и 30 здоровых доноров (3 группа). До и после лечения у больных, а также у доноров, определялись стандартные показатели иммунного статуса (ИС), пролиферативная активность МНК ПК и содержание в сыворотке крови основных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ). Изменения, выявленные у больных, соответствовали клинико-лабораторным критериям ВИД. У больных ХБ обнаружен ряд статистически значимых различий по сравнению с группой здоровых. Так, у больных ХБ наблюдалось угнетение функциональных свойств моноцитов и гранулоцитов, в сыворотке крови было значительно повышено содержание провоспалительных (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) и Th1-продуцируемых (IL-2, IFN $\gamma$ ) цитокинов. У больных РГИ на фоне угнетения функциональных свойств моноцитов, гранулоцитов и Т-эффекторов ГЗТ, отмечалось увеличение относительного числа CD4 $^+$  клеток, спонтанная пролиферативная активность МНК ПК была снижена, но повышен индекс стимуляции пролиферативной активности в сравнении со здоровыми. Также в сыворотке крови было существенно повышено содержание провоспалительных (TNF $\alpha$ , IL-1), Th1-продуцируемых (IL-2, IFN $\gamma$ ) цитокинов, а также, IL-10 (при нормальном уровне IL-4). Больные из 1 и 2 групп различались по следующим параметрам: у больных ХБ было ниже относительное содержание CD4 $^+$ , но больше CD8 $^+$  клеток; выше уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах, но сильнее угнетена активность нейтрофилов; выше сывороточный уровень провоспалительных и Th1-цитокинов, но ниже IL-10, чем в группе больных РГИ. В динамике лечения больных ХБ полиоксидонием произошла частичная нормализация показателей ИС, снизилось содержание IL-4, IFN $\gamma$  и возрос уровень IL-10. У больных РГИ, получавших виферон, помимо тенденции к нормализации индивидуальных нарушений ИС, отмечалось увеличение числа CD20 $^+$  лимфоцитов, нормализация показателей пролиферативной активности МНК ПК, баланс цитокинов сместился в сторону преобладания Th1 профиля при снижении уровней провоспалительных цитокинов и IL-4.

Таким образом, больные с хронической бактериальной и вирусной инфекционной патологией отличаются по спектру содержащихся в сыворотке крови иммунорегуляторных цитокинов с преобладанием Th1 профиля, в первом случае, и дисбалансом цитокинов Th2 профиля во втором. Включение в терапию данных категорий больных иммуномодулирующих препаратов способствует коррекции выявленных в уровне сывороточных цитокинов нарушений.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ**

Сутулов А.Ю. \*, Лихванцева В.Г. \*\*, Степанова Е.В.\*\*\*, Астахова С.Е. \*, Верещагина М.В. \*\*

Рязанский медицинский университет им. И.П. Павлова\*,

Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца \*\*,

Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН\*\*\*, Москва, Россия.

Увеальная меланома (УМ) – наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль, представляющая угрозу зрению и жизни. Частота метастазирования УМ достигает 50 % при 5-летних сроках наблюдения. Системное назначение ронколейкина (рIL-2) существенно удлиняет продолжительность жизни пациентов с диссеминированной УМ, замедляя скорость прогрессирования. Однако молекулярные механизмы действия рIL-2 в опухолевых клетках УМ при системном его введении совершенно не изучены, что и послужило целью работы.

**Материал и методы.** Ронколейкин вводили по 1 млн. МЕ внутривенно капельно через день с суммарной дозой 5 млн. МЕ 5 пациентам с УМ в стадии T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>бес</sub> до энуклеации. После гистологической верификации УМ на парaffиновых срезах опухоли, толщиной 3-5 микрон, проводили иммуногистохимические исследования с помощью антител Bax, Bcl-2 p53 (маркеры апоптоза). Контроль – не леченые УМ (n=11, метастазы в печени определены на момент оперативного вмешательства). Группа сопоставления – УМ в стадиях T<sub>1-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>(n=87). Было оценено комбинированное влияние экспрессии маркеров (p53 и Bcl-2; p53 и Bax; Bcl-2 и Bax) на безрецидивную и общую выживаемость пациентов всех трех групп. Результаты подверглись пошаговому регрессионному анализу и корреляционному анализу с фактом лечения.

**Результаты.** Клинически системное введение ронколейкина сопровождалось удлинением продолжительности жизни больных с генерализованной УМ в среднем с 13,0±2,3 месяца в группе, не получавшей лечения до 36,3±9,8 месяцев, в трех случаях имела место регрессия одиночных метастазов с продолжительностью ремиссии до 3-х лет при сроках наблюдения – 5 лет.

Анализ результатов показал, что определяет прогрессирование УМ соэкспрессия Bcl-2-/Bax. 4 различные комбинации экспрессии Bcl-2 и Bax показали статистически значимые различия в безрецидивной и общей выживаемости больных (p=0,043). Группа Bcl-2-/Bax+ опухолей (7 человек) имела самую низкую безрецидивную и общую выживаемость, а больные Bcl-2-/Bax- (10 больных) самую высокую. Именно соотношение уровня экспрессии

Bcl-2:Bax определяет готовность клеток к апоптозу. Экспрессия Bcl-2 и Bax слабо коррелировала с присутствием p53 в опухоли. Опухоли, экспрессирующие p53, имели низкий уровень экспрессии Bcl-2, высокий уровень экспрессии Bax и, что наиболее важно, соотношение Bcl-2:Bax ≤ 1 (прогностически неблагоприятное). Мутантный p53 слабо коррелировал с прогнозом УМ ( $p=0,09$ ).

У 11 больных группы контроля. Все больные были положительными по p53 и не содержали Bcl-2. Четверо больных имели экспрессию Bax. У всех больных соотношение Bcl-2:Bax было ≤ 1.

Леченные ронколейкином УМ отличались отсутствием p53 (негативного прогностического фактора,  $p=0,048$ ), а ср. индекс экспрессии Bcl-2:Bax был достоверно выше, чем в контроле ( $p=0,034$ ).

#### Вывод.

1. Системная терапия ронколейкином позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с диссеминированной УМ (в среднем с –  $13,0 \pm 2,3$  месяца до  $36,3 \pm 9,8$  месяцев) за счет полной или частичной регрессии развившихся метастазов и замедления появления новых.

2. Механизм лечебного эффекта IL-2 при УМ обусловлен восстановлением баланса анти- и проапоптических пептидов в опухолевых клетках (1), снятием феномена апоптозорезистентности за счет подавления экспрессии p53 (2).

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТАЛЕЙКИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Тимчук Л.Э.

НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург,  
Россия

Лечение хронических гнойных риносинуситов является одним из перспективных направлений использования препарата Беталейкин (рекомбинантного IL-1  $\beta$ ). Цель исследования заключалась в разработке схем, доз и методики введения Беталейкина при хроническом гноином риносинусите. Нами наблюдалось 15 больных хроническим гноином риносинуситом в возрасте от 23 до 60 лет, из них 9 женщин и 6 мужчин. Давность заболевания - от 3-х до 10-ти лет. Всем пациентам проводилась пункция верхнечелюстных пазух на 1-й, 2-й, 5-й и 8-й (контрольный) день лечения, аспирация гноиного содержимого с последующим посевом на чувствительные среды, промывание пазух и введение Беталейкина в концентрации 10 нг/мл в объеме 2 мл физиологического раствора. На 3-й и 4-й день проводилось промывание пазух Беталейкином в объеме физиологического раствора 100 мл, процедурой «перемещения» по методу Проетца. Исследуемыми материалами являлись периферическая кровь больного до и после лечения, смывы из пазух до введения Беталейкина. Согласно полученным результатам схема введения Беталейкина в дозе 10 нг/мл местно даёт «положительный» эффект на 2-е сутки в 73% случаев. У 20% больных на 5-е сутки отмечалось слизистое содержимое при промывании пазух в виде сгустка. Клиническими критериями оценки выздоровления являлись: уменьшение отёка слизистой полости носа и околоносовых пазух, что подтверждалось рентгенологическими и эндоскопическими методами, восстановление функций естественных соустий и нормализация состояния аэродинамического сопротивления носа, прекращение

продукции патологического секрета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Лишь в 7% случаев отмечалась неэффективность применения Беталейкина, обусловленная локальным блоком соустия полипозным процессом. Клинический контроль через месяц после лечения показал отсутствие признаков воспаления в придаточных пазухах носа. Анализ полученных результатов исследования позволяет сделать вывод, что у 73% больных уже на вторые сутки после начала лечения достигается положительный клинический эффект. Для 20% пациентов необходимо было продолжать введение препарата для достижения клинического выздоровления. Полученные результаты исследования ставят перед нами задачу поиска критерия индивидуальной подборки доз и схем введения Беталейкина при лечении больных хроническим гноиным риносинуситом.

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Хайруллина Р.М., Коценко Т.М., Кальметьев А.Р.

Республиканская детская клиническая больница,  
Уфа, Россия

Гноино-септические процессы и хронические рецидивирующие заболевания хирургического профиля сопровождаются формированием синдрома «иммунологической недостаточности», в значительной степени обусловленной персистенцией возбудителя, реинфекцией. Установлено, что главную роль в локализации и последующей полной элиминации возбудителя играют иммунологические реакции.

Цель настоящего исследования - оценка эффективности применения цитокиновых препаратов ронколейкин и беталейкин в общем базисном комплексе этиопатогенетической терапии

Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов хирургических отделений с гноино-септическими процессами различной локализации: дети из соматических и реанимационных отделений, из них 3 детей с диагнозом «первичное иммунодефицитное состояние» (ПИД). Проводилось общеклиническое и иммунологическое обследование до и после применения препарата. Мониторингу подвергался комплекс тестов, включающий лейкоцитограмму, иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, HLA-DR), определение уровня цитокинов (IL-1, IL-8), методом ИФА, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, компонентов комплемента, оценку фагоцитарной и микробоцидной функции микрофагов, хемилюминесценции цельной крови и клеток бронхиального лаважа. Пациентам, входившим в группу сравнения, проводилось аналогичное обследование с последующей базисной терапией без рекомбинантных цитокиновых препаратов.

Ронколейкин вводили внутривенно капельно, из расчета 0,2-0,5 млн.МЕ на 1 кв.м. поверхности тела, в суточной дозе от 0,5 до 2 млн.МЕ, в течение 4-6 часов. Повторные инфузии осуществлялись, при необходимости, с перерывом в 2-3 дня. Кроме того, проводилось подкожное введение Ронколейкина 8 пациентам при контактном дерматите, обусловленном воздействием серной мази; врожденной ихтиозоформной эритродермии Брука; герпетиформном дерматозе Дюринга, обострениях атопического дерматита, сопровождавшихся присоединением стрептостафилодермии. Наблюдаемые нами дерматозы протекали на

фоне сепсиса или угрозы его развития вследствие обширности поражения кожного покрова, а терапия ронколейкином проводилась в комплексе с адекватной антибактериальной терапией.

Весьма важным моментом при назначении того или иного иммуномодулятора является «отвечаемость» больного. В случае с Ронколейкином проведение хемилюминесцентных методов исследования в динамике позволило нам сделать заключение о возможности использования данных хемилюминесценций в качестве критериев для оценки эффективности. Выявлен клинико-иммунологический параллелизм: отсутствие динамики на хемилюминограммах через сутки после введения Ронколейкина сопровождалось отсутствием клинического улучшения.

Применение Ронколейкина в комплексной терапии ургентных состояний имело свои особенности. Дети поступали, как правило, в крайне тяжелом состоянии: с явлениями септического шока, наличием моно- или полиорганной недостаточности (РДС, энцефалопатия, острая почечная дисфункция). Показания к применению Ронколейкина в этих случаях были следующими: 1) разлитой характер персистирующего перитонита, с выраженным токсическим компонентом; 2) ограниченный характер перитонита при неблагоприятном соматическом фоне (в частности при ОГО). Иммунологические критерии назначения Ронколейкина при перитонитах, равно как и при других ургентных состояниях, сводились к следующим: снижение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов; инверсная реакция иммунного ответа в целом. Условием его назначения было купирование полиорганной недостаточности ( $K \leq 3,0$  по Бонне). Рекомбинантный IL-1 (Беталейкин) применялся в комплексной терапии гноено-септических состояний (15 больных). Кроме того, контингент больных, получавших коррекцию Беталейкином, включал пациентов, перенесших нейрохирургическую операцию по поводу удаления опухоли мозга (преимущественно медуллобластомы, эпендимомы). Беталейкин вводили подкожно, внутривенно капельно и интрабронхиально, после бронхоскопии и санации ВДП для купирования затяжных и хронических воспалительных процессов (больным с рецидивирующими фурункулезом (РФ), хроничес-

кими абсцедирующими инфильтратами (ХРИ), хроническим деформирующим бронхитом с гнойными бронхэкстазами (ХДБГБ), рецидивирующим гнойным гидроаденитом (РГГ), затяжным течением бронхопневмонии (БПЗТ) и др.). Суточная доза для внутривенного и подкожного введения составляла 2,5 нг/кг, № 3-5, через день. На фоне терапии отмечалось улучшение общего состояния, настроения, аппетита. Пирогенный эффект имел место практически у всех больных, но лишь в одном случае гипертермия достигла фебрильных значений и возникла необходимость введения антиперегреватов.

В процессе иммунологического мониторинга отмечена тенденция к формированию адекватного, односторонне направленного иммунного ответа. Повышался абсолютный и относительный уровень CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> клеток, нивелировалась дисиммуноглобулинемия, формировался нормергических тип хемилюминограмм. Содержание цитокинов до и после проведенной терапии в большинстве случаев характеризовалось тенденцией к снижению IL-1. Интересной находкой было полное отсутствие динамики изменений IL-1, IL-8 у детей с ПИД. Причем, наряду с отсутствием динамики по показателям цитокинового статуса, отмечалось выраженное клиническое улучшение, стабилизация общегематологических и иммунологических параметров (концентрация иммуноглобулинов, ЦИК, хемилюминесценция). Период ремиссии длился более 1,5 лет, тогда как при традиционной заместительной терапии иммуноглобулинами ремиссия была кратковременной.

В целом анализ клинико-иммунологических показателей в процессе лечения, по-видимому, характеризует модулирующий и заместительный эффект ронколейкина, проявляющийся формированием баланса между гуморальным, неспецифическим и клеточным компонентами иммунного ответа. Клиническая динамика наблюдалась уже в первые сутки после инфузии: улучшалось общее состояние, снижалась температурная реакция до субфебрильных значений, уменьшались проявления интоксикации. Эффективность терапии беталейкином, по-нашему мнению, обусловлена активацией фагоцитирующих клеток, ответственных за элиминацию патогена.