

УДК 616-085:615.37

## ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Черненкова М.Л., Борисова Т.А., Виноходова Е.М.,  
Ларин В.В., Третьяков Е.В.**

*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России,  
Ижевск, Россия (426034, ул. Коммунаров, 281), [AnnaVLed@ya.ru](mailto:AnnaVLed@ya.ru)*

Цитокины – продуцируемые активированными клетками низкомолекулярные белково-пептидные факторы, гормоноподобные молекулы, которые осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, а также межсистемные взаимодействия. Цитокинотерапия нашла свое применение во многих областях клинической практики: в онкологии, хирургии, гинекологии, эндокринологии, педиатрии, ревматологии, инфектологии, фтизиатрии, пульмонологии, неврологии, офтальмологии, оториноларингологии и многих других. Среди современных иммуотропных препаратов Ронколейкин, представляющий собой рекомбинантный ИЛ-2, и Спленопид, в составе которого комплекс природных цитокинов, являются высокоэффективными иммуномодуляторами, применяемыми при гнойно-воспалительных заболеваниях брюшной полости, малого таза, мягких тканей, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом.

**Ключевые слова:** цитокины, Ронколейкин, Спленопид.

## CYTOKINOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE

**Ledneva A.V., Stjzhkina S.N., Chernenkova M.L., Borisova T.A., Vinohodova E.M., Larin  
V.V., Tretyakov E.V.**

*The Izhevsk state medical academy, Izhevsk  
Izhevsk, Russia (426034 Streets of Communards, 281), [AnnaVLed@ya.ru](mailto:AnnaVLed@ya.ru)*

Cytokines – is the low-molecular protein-peptide factors produced by the activated cells, is the similar hormone molecules which carry out short distance regulation of intercellular interactions of all parts of immune system, and also intersystem interactions. Cytokinothrapy has found the application in many areas of clinical practice: in oncology, surgery, gynecology, endocrinology, pediatrics, rheumatology, infectious diseases, phtisiology, pulmonology, neurology, ophthalmology, otorhinolaryngology and many others. Among modern immune medications the «Roncoleukin» consisting of recombinant IL-2 and «Splenopid» consisting of complex natural cytokines are highly effective immunomodulators, applied at the pyoinflammatory diseases of the abdomen cavity, the small pelvis, the soft tissues accompanied by a secondary immunodeficiency.

**Keywords:** cytokines, Roncoleukin, Splenopid.

История изучения цитокинов началась в 40-е годы XX века. Именно тогда были описаны первые эффекты кахектина – фактора, присутствовавшего в сыворотке крови и способного вызывать кахексию или снижение веса тела. В дальнейшем данный медиатор удалось выделить и показать его идентичность фактору некроза опухолей (ФНО). Следующий этап изучения цитокинов, относящийся к 60–70 годам, связан с очисткой природных молекул и

всесторонней характеристикой их биологического действия. К этому времени относится открытие Т-клеточного ростового фактора [Morgan, 1976], известного теперь как ИЛ-2, и целого ряда других молекул, стимулирующих рост и функциональную активность Т-, В-лимфоцитов и других типов лейкоцитов [6]. Цитокины – продуцируемые активированными клетками низкомолекулярные белково-пептидные факторы, которые осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, а также межсистемные взаимодействия. Цитокины определяют выживаемость, стимуляцию или угнетение роста клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [12; 14; 16]. Цитокины – это гормоноподобные молекулы. Действие их происходит через высокоаффинные, высокоспецифические рецепторы на мембране клетки-мишени. Цитокины являются полипептидами, часто гликозилированными, с молекулярной массой от 8 до 80 кД. Их действие на клетки осуществляется следующими путями: аутокринно – на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно – на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно – дистанционно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию [12; 16].

В зависимости от того, какие клетки иммунной системы преимущественно синтезируют тот или иной цитокин, различают интерлейкины, монокины и лимфокины. Цитокины можно разделить на несколько «семейств»: интерлейкины (в настоящее время известно 23 интерлейкина: ИЛ-1 – ИЛ-23), интерфероны ( $\alpha, \beta, \omega$  – I тип;  $\gamma$  – II тип), опухоленекротизирующие факторы (TNF $\alpha$ , LIGHT, CD27-ligand и др.) трансформирующие факторы роста, хемокины (СС, СХС, (ИЛ-8), СХ3С, С), факторы роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов (Th1, ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-21, TNF; дифференцирующие факторы: ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-18; В-клеточные факторы: ИЛ-6, ИЛ-20, ИЛ-14 и др.), факторы роста гемопоэтических клеток, CSF (эритропоэтин, тромбопоэтин, ИЛ-11, ИЛ-7, Kit-ligand и др.) [12; 16].

Условно выделяют четыре группы цитокинов иммунной системы [16]:

- гемопоэтические факторы (колониестимулирующие факторы, ИЛ-3, ИЛ-7, эритропоэтин) – стимуляторы роста и созревания незрелых кроветворных клеток;
- регуляторы естественного (врожденного, неинфекционного) иммунитета (IFN- $\beta$  и - $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , хемокины ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основные мишени – клетки-макрофаги и гранулоциты;
- цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (ИЛ-2, ИЛ-4, трансформирующий фактор роста – TGF- $\beta$  и др.). Они участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов;

– цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (IFN- $\gamma$ , лимфотоксин, IL-5, IL-10 и др.). Они активируют неспецифические эффекторные клетки – цитотоксические макрофаги и естественные киллеры.

Предпосылками к клиническому применению цитокинов явились картирование их генов, фармакологический синтез, определение клеток-продуцентов и клеток-мишеней, установление их участия в физиологических и патофизиологических процессах организма.

В настоящее время в современной клинике применение цитокинов видится в трех направлениях: с диагностической целью, в лечении многих заболеваний человека (цитокиноterapia) и с целью профилактики [7; 12].

Цитокиноterapia нашла свое применение во многих областях клинической практики: в онкологии, хирургии, гинекологии, эндокринологии, педиатрии, ревматологии, инфектологии, фтизиатрии, пульмонологии, неврологии, офтальмологии, оториноларингологии и многих других. Один из эффектов цитокинотерапии – это иммуностимуляция, которая необходима при многих заболеваниях, протекающих с развитием вторичного иммунодефицита.

Накопленные знания по клинико-иммунологической характеристике и лечению заболеваний, требующих хирургического вмешательства, указывают, что одним из ключевых компонентов патогенеза воспалительных хирургических, гинекологических болезней являются дисфункции иммунной системы. Иммунные расстройства, регуляторно-функциональные или структурные, наблюдаемые у таких больных, определяют вероятность перехода локального инфекционно-воспалительного процесса в генерализованный, формирование ранней иммунной несостоятельности, развитие гнойно-воспалительных осложнений [2]. Наличие многочисленных иммунных расстройств и преимущественно их депрессивная направленность является патогенетическим обоснованием для применения иммунокоррекции при комплексном лечении хирургических и гинекологических больных. Применение цитокинов в хирургии связано прежде всего с ксеноспленотерапией, начало которой положено с середины 80-х годов. В 1990 г. в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ СССР была создана технология получения из ткани селезенки препарата «Спленопид». Он представляет собой пептидную фракцию, выделенную из ткани селезенки свиней или крупного рогатого скота. В его составе – природный комплекс цитокинов: ИЛ-1, 2, 3, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ [13]. Установлено, что терапия Спленопидом оказывает детоксикационный, противовоспалительный, антисептический антиаллергический и иммуномоделирующий эффекты в организме. Активирует клеточный и

гуморальный иммунитет, обеспечивая повышение специфической и неспецифической резистентности организма.

Появление рекомбинантных препаратов на основе IL-2 для клинического применения, начиная с 1983 года, оказалось возможным после выяснения структуры и клонирования гена IL-2. Сотрудниками российской фирмы ООО «БИОТЕХ», организованной на базе лаборатории биохимической генетики Санкт-Петербургского государственного университета, уже к 1988 году был создан биотехнологический препарат рекомбинантного IL-2 (rIL-2) – «Ронколейкин»<sup>®</sup>, получаемый из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae* [9; 11]. Для понимания механизмов действия препаратов на основе IL-2 крайне важно учитывать иммунологическую роль эндогенного IL-2 и все факторы микроокружения, влияющие на его иммунотерапевтическую активность [4]. IL-2 – ключевой компонент системы пептидных регуляторов межклеточных взаимодействий различных физиологических систем организма. Данный цитокин сочетает в себе свойства одного из главных ростовых и мобилизационных факторов адаптивной составляющей иммунитета с широкой гаммой регуляторных эффектов и возможностью усиления цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток. IL-2 обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клеток) и естественных киллеров (NK-клеток), а также усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, в том числе дендритных клеток, увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов, наряду с уменьшением апоптоза мононуклеаров и нейтрофилов [4; 6; 8; 15]. Рекомбинантные цитокиновые препараты – интерфероны (IFN), колониестимулирующие факторы, некоторые интерлейкины (IL), в том числе IL-2, характеризуются большей безопасностью и эффективностью по сравнению с неспецифическими иммуномодуляторами. Это объясняется выраженной селективностью действия, обусловленной наличием специфических рецепторов на клетках-мишенях, а также существованием природных механизмов их элиминации. Применение генноинженерных технологий позволяет приблизить рекомбинантные интерлейкины к их эндогенным аналогам как по структуре, так и по функциям, а использование непатогенных клеток-продуцентов позволяет создавать эффективные и безопасные препараты, применение которых имеет минимальное количество противопоказаний и нежелательных эффектов [15].

### **Показания к цитокинотерапии с использованием rIL-2**

1. Сепсис любой этиологии, особенно на этапе несбалансированного развития системного противовоспалительного ответа, проявляющегося формированием глубокой иммунодепрессии [10].

2. В постшоковом периоде у больных с купированными явлениями инфекционно-токсического шока любой степени тяжести.

3. Гнойные осложнения послеоперационного периода у больных с высокой степенью риска генерализации инфекции (перитонит, панкреонекроз), сопровождающиеся нарастанием явлений эндотоксикоза и прогрессирующей иммунодепрессией.

4. Вялотекущие гнойные процессы при неэффективности предшествующей традиционной терапии (антибактериальной, детоксикационной, инфузионной, противовоспалительной и т.д.).

5. Любые инфекционно-воспалительные, послеоперационные осложнения, развивающиеся у исходно иммунокомпromетированных больных (лица пожилого и старческого возраста; с высокой степенью коморбидности; с клиническими признаками вторичного иммунодефицита) или же при выполнении объемных оперативных вмешательств.

6. Диагностированное состояние иммунодепрессии, которое подтверждается одним из следующих лабораторных признаков:

- абсолютная лимфопения (лимфоциты крови менее  $1,4 \times 10^9$  л);
- содержание HLA-DR<sup>+</sup> моноцитов менее 30%;
- количество апоптотических лимфоцитов крови более 10%;
- количество апоптотических нейтрофилов в крови более 18%;
- выраженная иммуносупрессорная активность сыворотки крови больных (индекс супрессорной активности менее 0,8) [13].

### **Противопоказания к применению цитокинотерапии**

1. Неадекватно проводимое хирургическое лечение гнойного процесса, связанное с неустранимой причиной или недостаточной санацией гнойного очага.

2. У больных с некупированным инфекционно-токсическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

3. Терминальное состояние больного с явлениями выраженной декомпенсации жизненно важных органов и систем (IV стадия полиорганной недостаточности по шкале SOFA) [13].

## Выводы

Иммунотропная терапия является неотъемлемым звеном в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний в хирургии, гинекологии. Широко применяется в эндокринологии, позволяет корректировать иммунную недостаточность у пациентов с гипотиреозом, тиреотоксикозом, сахарным диабетом [1; 3]. Для этого постоянно ведутся поиски эффективного и безопасного иммуномодулятора. Патогенетически обосновано на сегодняшний день – применение цитокинотерапии в лечении воспалительных заболеваний брюшной полости, малого таза, мягких тканей, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкином), который является высокоэффективным, безопасным иммуномодулятором или препаратом «Спленопид», в составе которого комплекс природных цитокинов.

## Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство для врачей) : учеб. пособ. – М. : Медицина, 2002. – 751 с.
2. Бубнова Н.А., Егорова В.Н. Обобщённый опыт применения Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей. – СПб. : Альтер Эго, 2010. – 80 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология : учебник для студ. мед. вузов. – Москва, 2000. – 100 с.
4. Егорова В.Н., Попович А.М. Ронколейкин. Опыт применения в хирургии и реаниматологии. – СПб. : Альтернативная полиграфия, 2004. – 48 с.
5. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30–44.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
7. Ковальчук Л.В. Новый класс биологически активных пептидов – иммуоцитокинов в клинической практике // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 1. – С. 59–61.
8. Козлов В.К. Цитокинотерапия в комплексном лечении тяжелой хирургической и инфекционной патологии / Успехи клинической иммунологии и аллергологии / под ред. А.В. Караулова. – М. : Изд. регион. отд. РАЕН, 2002. – Т. 3. – С. 242–262.
9. Мясников А.Н. [и др.]. Рекомбинантная плазмидная ДНК рJDB(MSIL), обеспечивающая синтез интерлейкина-2 человека в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, способ ее получения и штамм дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* – продуцент интерлейкина-2 человека : Патент РФ SU N 1770359, 24.03.92.

10. Наумов А.В. Особенности секреции цитокинов у больных с ограниченными гнойно-воспалительными жидкостными скоплениями брюшной полости // Трудный пациент. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 44–46.
11. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность : пособие для врачей. – СПб. : Изд. С.-Пб. ун-та, 2002. – 40 с.
12. Основы клинической цитокинотерапии : учебное пособие / под. ред. В.А. Ситникова, С.Н. Стяжкиной. – Ижевск, 1998. – 68 с.
13. Останин А.А., Черных Е.Р. Цитокинотерапия Ронколейкином<sup>®</sup> в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций : пособие для врачей. – СПб. : Альтер Эго, 2009. – 56 с.
14. Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 243–247.
15. Толстой А.Д., Шеянов Д.С., Захарова Е.В. Острый панкреатит как иммунологическая проблема // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 51–52.
16. Черный В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Справочник специалиста. – 2008. – № 12 (248).

**Рецензенты:**

Ситников В.А., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.

Варганов М.В., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.