УДК 615.37:577.175.14]:616-002-097

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Юдина С.М.

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии
Курского государственного медицинского университета

Приводятся данные о патогенетическом обосновании применения топический цитокинотерапии с препаратом Суперлимф при воспалительных процессах различной локализации. Установлена иммуномодулирующая, антибактериальная и противовирусная активность препарата.

Разработаны способы топической цитокинотерапии при острых гайморитах, абсцессах легких, гнойно-воспалительных заболеваниях матки и ее придатков. Проведена оценка клинической эффективности ее в комплексном лечении этой патологии, определены показания и противопоказания к назначению.

Ключевые слова: цитокины, Суперлимф, топическая цитокинотерапия, воспалительные процессы.

The information about pathogenetical basing of topical cytokinotherapy with preparation Superlymph application in inflammatory processes of different localization is given. Immunomodulative, antibacterial and antiviral activity of preparation is established.

Methods of topical cytokinotherapy in acute maxillary sinusitis, pulmonary abscess, pyo-inflammatory diseases of uterine and uterine appendages are devised. The clinical effectiveness of this therapy in complex treatment of this pathology is estimated, indications and contrindications are fixed.

Key words: cytokines, Superlymph, topical cytokinotherapy, inflammatory processes.

В последние годы доказано участие цитокинов в патогенезе различных заболеваний, и в первую очередь, сопровождающихся воспалительными реакциями [5, 9, 12]. Иммуноцитокины продуцируются и секретируются всеми типами клеток (лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, клетками эндотелия, эпителия и др.), и оказывают свое действие через рецепторы на поверхности клеток-мишеней. Связывание цитокина с соответствующим рецептором приводит, как правило, к активации клетки, ее пролиферации, дифференцировке или гибели.

Регуляторные эффекты цитокинов относят к антиген-неспецифическим. Антигенная стимуляция является пусковым фактором к активации многих продуцентов цитокинов, участвующих в регуляции воспаления и иммунного ответа. Действие цитокинов реализуется по сетевому принципу, т.е. передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом они действуют как синергисты или антагонисты, каскадно индуцируют выработку друг друга, трансмодулируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам [3, 6, 13].

Цитокины как короткоживущие продукты короткодистантного действия, образуясь в норме при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток и обнаруживаются в сыворотке крови в очень низких концентрациях (пкг/мл). При определении уровня некоторых цитокинов в биологических жидкостях (бронхоальвеолярный лаваж, смыв из гайморовых пазух, слеза, слюна и др.) у здоровых лиц не было выявлено повышения локальной продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α по сравнению с их содержанием в сыворотке крови [5, 8].

По биологической активности все цитокины подразделяют на цитокины-регуляторы «клеточного» и «гуморального» антигенспецифического иммунного ответа и цитокины-регуляторы воспалительных процессов [168, 160]. В последние годы сложилось представление о системе цитокинов, объединяющей клетки-продуценты, растворимые цитокины и их антагонисты, клетки-мишени и их рецепторы [2, 10, 11].

Знание природы, структуры и механизмов

действия цитокинов позволило сформулировать понятие об иммуноцитокиновом статусе и определить круг иммунопатологий, при которых существенно нарушена их продукция и рецепция.

Практическое значение цитокинов связано, прежде всего, с их участием в регуляции воспаления. В ответ на многочисленные повреждающие воздействия развивается воспалительная реакция, направленная на ограничение и ликвидацию повреждения. Эта реакция может развиваться местно или на уровне всего организма, системно [1, 5, 12].

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β). Воспалительные цитокины координируют клеточные взаимодействия, регулируют миграцию клеток в очаг воспаления, их активацию и превращение в эффекторные клетки.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови приводит к активации различных систем организма и развитию острофазового ответа, который характеризуется лихорадкой, похуданием, снижением аппетита, лейкоцитозом, появлением острофазовых белков в сыворотке крови, активацией гипофизоадреналовой и свертывающей систем крови, развитием болевого синдрома и, как следствие, - к нарушению функционирования различных органов. Течение и исход воспалительного процесса контролируют противовоспалительные цитокины. В частности, ТФР-β, ИЛ-4 и ИЛ-10 участвуют в его ограничении путем подавления секреции провоспалительных цитокинов, регулируя таким образом степень повреждения тканей [3, 6]. ИФН-γ также является регулятором продукции воспалительных цитокинов, способствуя усилению синтеза и секреции ФНО-α и ингибируя синтез ИЛ-10 еще на ранней стадии транскрипции [10, 12]. Дисбаланс в выработке цитокинов может привести к нарушению взаимосвязей в локальной системе [2, 11], что в конечном итоге приведет к патологии регенерации (длительно незаживающие раны, грубое рубцевание, развитие тяжелых экссудативных реакций и т.д.). Показано, что неблагоприятный исход тяжелых гнойно-воспалительных процессов коррелирует с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, главным образом ИЛ-1β и ФНО-α.

Таким образом, все этапы формирования местной и системной воспалительных реакций контролируются цитокинами. На основании данных об изменении продукции и рецепции цитокинов сформулирована концепция цитокинзависимой иммунопатологии.

С учетом того, что цитокины являются не только эндогенными регуляторами иммунных реакций, но и ключевыми факторами, инициирующими развитие воспалительного процесса различной локализации, в последние годы разработано новое направление в иммунофармакологии – цитокинотерапия [5, 4, 7].

На кафедре иммунологии ведутся многолетние исследования по изучению цитокинового статуса как на системном, так и локальном уровнях при воспалительных процессах различной локализации, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом (респираторного и урогенитального трактов, воспалительных заболеваниях матки и ее придатков и т.д.).

Установлено, что воспалительные процессы различной локализации сопровождаются дисбалансом продукции цитокинов, в первую очередь на уровне поврежденного органа [7, 9]. Поэтому наиболее адекватным методом лечения представляется иммунотерапия препаратами, корригирующими цитокиновый статус. В настоящее время в клинической практике с успехом применяются рекомбинантные препараты цитокинов при иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекционными, вирусными и другими заболеваниями. Однако цитокины как короткоживущие продукты короткодистантного действия оказывают желаемый эффект при условии их высокой локальной концентрации, а их системное применение сопряжено с частым развитием побочных эффектов (энцефалопатии, лихорадки, коллапса и др.). Поэтому одним из наиболее перспективных методов лечения является топический способ применения цитокинов.

С целью обоснования топической цитокинотерапии при воспалительных процессах различной локализации проведены экспери-

ментальные исследования, в результате которых была выявлена иммуномодулирующая, антибактериальная и противовирусная активность препарата комплекса природных цитокинов – Суперлимф. Так, in vitro было установлено, что препарат дозозависимо задерживает или практически полностью ингибирует репродукцию ВПГ-1 в первичной культуре эндотелиальных клеток человека. Противовирусная активность Суперлимфа может быть обусловлена комплексом природных цитокинов, в частности ФНО и ИЛ-1, входящих в его состав. Кроме этого, было установлено, что молекулярный механизм действия препарата Суперлимф заключается в активации двух ферментов фагоцитов НАДФН-оксидазы и NO-синтазы, результатом чего является совместная генерация активных форм кислорода и оксида азота – определяющих факторов противобактериальной и противовирусной защиты.

С учетом этого была проведена оценка клинической эффективности топической цитокинотерапии с препаратом Суперлимф при некоторых видах патологии. Так, был разработан метод топической цитокинотерапии острых гайморитов, позволивший нам применить ее в качестве монотерапии. После дренирования пазухи и промывания ее физиологическим раствором до чистых вод, вводили Суперлимф в дозе 50 мкг на 5,0 мл 3% оксипропилметилцеллюлозы для пролонгации воздействия препарата на воспаленную слизистую оболочку гайморовой пазухи в течение 5 дней. При контроле эффективности лечения, которая оценивалась сроками купирования воспалительного процесса в гайморовых пазухах по совокупности регрессии клинических симптомов, данных риноскопии, компьютерной томографии придаточных пазух носа, оценки транспортной функции мерцательного эпителия полости носа и динамики восстановления показателей местного иммунитета, установлено более быстрое купирование воспалительного процесса (к 5-7 дню) по сравнению с больными, получавшими традиционную терапию (к 10-12 дню).

Применение топической цитокинотерапии в комплексном лечении больных острыми абсцессами легких приводило к более быстрому, по сравнению с традиционным лечением, купированию локального воспалительного процесса в очаге деструкции и формированию на его месте участка ограниченного пневмосклероза, сокращению сроков лечения и частоты рецидивов заболевания. С учетом размеров полости деструкции разработаны показания к дифференцированному применению топической цитокинотерапии при абсцессах легких.

Топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф была применена также в комплексном лечении пациенток с острым и обострением хронического эндометрита. Патогенетическим обоснованием применения топической цитокинотерапии при эндометритах было наличие вторичной иммунологической недостаточности, выявленной как в системном иммунитете, так и на уровне иммунной защиты эндометрия, сопровождающейся дисбалансом продукции цитокинов и усугубляющейся повторными курсами антибактериальной терапии. Клиническими показаниями назначения топической цитокинотерапии являлась неэффективность или малая эффективность традиционного лечения.

Больным с классическим течением острого эндометрита топическую цитокинотерапию проводили с 5-6 суток традиционного лечения, а с вялотекущим течением острого и обострением хронического эндометрита – параллельно с началом традиционного лечения. Противопоказанием к назначению топической цитокинотерапии являлось наличие остатков децидуальной оболочки или плацентарной ткани в полости матки, гематометра. У этих больных топическую цитокинотерапию применяли только после выскабливания полости матки. Для проведения топической цитокинотерапии препарат Суперлимф вводили ежедневно в полость матки через кубитальный катетер (медленно) в дозе 100 мкг на 2–5 мл физиологического раствора. Курс лечения составлял от 3 до 5 дней.

Оценка эффективности топической цитокинотерапии показала, что у 95,3% больных уже к 5-6 дням лечения выраженность симптомов заболевания снижалась до 0,1±0,09 балла. Положительная динамика купирования воспалительного процесса в матке подтверждалась данными УЗИ и гистероскопии. Вместе с тем у больных, получавших тради-

ционное лечение, полное купирование воспалительного процесса в эндометрии было достигнуто только к 16-17 дню.

С учетом распространенности гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки, тяжести их течения и влияния на репродуктивную функцию женщин, в комплексном лечении сальпингита и пиосальпинкса была применена также топическая цитокинотерапия. Для обоснования ее назначения были проведены исследования по выяснению механизмов формирования иммунной дисфункции при этой патологии. Изучение показателей иммунной защиты брюшины в области малого таза у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки выявило существенные отклонения в статусе нейтрофилов перитонеальной жидкости (нарушение бактерицидности, способности к адгезии и повышение апоптоза), значительное увеличение содержания ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, снижение ИЛ-4, а также дисбаланс уровня иммуноглобулинов G, M и секреторного IgA.

Топическую иммунотерапию с препаратом Суперлимф проводили по ходу эндоскопической операции и в послеоперационном периоде. Во время операции после наложения пневмоперитонеума, осмотра эпи-, мезо- и гипогастрия производилось выделение гнойного образования из спаек, вскрытие пиосальпинкса путем туботомии, стоматопластика, аспирация гнойного содержимого, удаление фибрина и некротических масс, промывание труб и брюшной полости растворами антисептиков с последующим дренированием брюшной полости силиконовой трубкой (диаметром 5 мм), введенной через один из троакаров второго прокола в малый таз. При гнойном сальпингите производилась аспирация гнойного выпота с промыванием полости малого таза растворами антисептиков. Заключительным этапом операции было орошение брюшной полости раствором Суперлимфа (в дозе 0,1 мг в 50 мл физиологического раствора), который продолжали вводить через дренаж еще в течение 4-5 дней. Динамическую лапароскопию с ревизией органов малого таза выполняли на 3-4 сутки после эндохирургической операции. Визуально оценивали динамику купирования воспалительного процесса по выраженности гиперемии и отека маточных труб, наличию налета фибрина, выпота, спаечного процесса.

Анализ эффективности лечения показал, что топическая иммунотерапия способствует сокращению на 4-5 дней сроков лечения больных, предотвращению рецидивов заболевания, а также восстановлению анатомической проходимости маточных труб у 58,6% (по результатам гистеросальпингографии и отсроченной лапароскопии через 6-8 месяцев) и наступлению в течение 10-15 месяцев беременности у 34,5% пациенток, по сравнению с традиционным лечением (33,3% и 14,8%, соответственно). Кроме этого, топическая иммунотерапия приводила к устранению дисбаланса «воспалительных» цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, восстановлению количества иммунорегуляторных лимфоцитов в периферической крови и экспрессии ими активационных маркеров, а также нормализации уровня иммуноглобулинов и функциональной активности нейтрофилов перитонеальной жидкости.

Многолетний клинический опыт показал высокую эффективность топической цитокинотерапии, которая внедрена и с успехом применяется сейчас в комплексном лечении гайморитов, абсцессов легких, воспалительных заболеваниях матки и ее придатков. В настоящее время продолжаются дальнейшие исследования по изучению механизмов развития иммунной дисфункции при атопическом дерматите, парадонтите, холангите и панкреонекрозе, вирусных гепатитах В и С, заболеваниях урогенитального тракта, разрабатываются методы топического применения различных препаратов цитокинов и оценка их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абелев Г.И.* Воспаление / Г.И. Абелев // Соросовский образовательный журнал. - 1996. - № 10. – С. 28-32.
2. *Беляков И.М.* Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология. – 1997. – № 4. – С.7–12.
3. *Бережная Н.М.* Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. / Н.М. Бережная. –

Киев: Наук. думка, 1988. – 192 с.
4. *Добрица В.П.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей / В.П. Добрица, Н.М. Ботерашвили, Е.В. Добрица. – СПб.: Политехника, 2001. – 251 с.
5. *Кетлинский С.А.* Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 254 с.
6. *Кетлинский С.А.* Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. –1995. - № 5. – С. 30-37.
7. *Ковальчук Л.В.* Локальная иммунокоррекция цитокинами / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Аллергология и клинич. иммунология. – 1999. – № 1. – С. 64–71.
8. *Медуницин Н.В.* Содержание цитокинов в иммунобиологических жидкостях / Н.В. Медуницин, Ж.И. Авдеева, С.Е. Акользина // Иммунология. - 1997. – № 2. – С. 42-45.
9. *Фрейдлин И.С.* Кинетика воспаления и иммунного ответа / И.С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 1, № 3–4. – С. 25–26.
10. *Фрейдлин И.С.* Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой регуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. – 2001. - № 5. – С.4-15.
11. *Roitt I.M.* Essential Immunology / I.M. Roitt –Oxford, 1997.– 458 p.
12. *Thomson A.W.* The Cytokine Handbook. / A.W. Thomson. - London: Academic Press, 1994. – 615 p.
13. *Tushinski R.J.* Biology of cytokines: The interleukines / R.J. Tushinski, J.J. Mule // Biologic Therapy of Cancer. – / Eds. V.T. De Vita. - Philadelphia: Lippincott Com. – 1995. – P. 87-94.