
ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ

Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова, Н.Б. Серебрянная,
В.Н. Команцев, М.В. Савина

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

CYTOKINOTHERAPY AMONG CHILDREN WITH LEUKOENCEPHALITIS

N.V. Skripchenko, Yu.V. Lobzin, G.P. Ivanova, N.B. Serebriannaya,
V.N. Komansev, M.V. Savina

Federal State Research Institute of children infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Проведена оценка эффективности применения препарата ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) в комплексной этиопатогенетической терапии 16 детей с лейкоэнцефалитами в возрасте от 1 года до 17 лет в остром периоде и через 3, 6, 12 месяцев. Дети группы сравнения (20 больных) получали комплексную терапию без ронколейкина. Установлено, что применение ронколейкина сокращало длительность неврологических симптомов в среднем на $7,4 \pm 2,4$ суток, позволило снизить частоту рецидивов заболевания в 3,2 раза с 20% до 6,3% ($p < 0,02$). Сокращена частота развития рассеянного склероза в исходе лейкоэнцефалитов с 15% до 0% ($p < 0,01$). Клиническая эффективность коррелировала с данными МРТ диагностики и соматосенсорных вызванных потенциалов, а также с иммунологическими показателями.

Ключевые слова: лейкоэнцефалиты, дети, иммуномодулирующая терапия.

The evaluation of the efficiency of using roncoteukin (recombinant IL-2) medicine during the therapy for 16 children with leukoencephalitis (age 1 to 17 years) in the acute period and after 3, 6, 12 months was conducted. Children in the group of comparison (20 children) got the complex therapy without roncoteukin. It was detected that the usage of the roncoteukin reduced the duration of neurological symptoms by an average of 7,3 2, 4 days, reduced the frequency of relapses by 3,2 times from 20% up to 6,3% and reduced the frequency of development of multiple sclerosis after leukoencephalitis from 15% to 0%. Clinical efficiency correlated with the data of MRI diagnosis and results of the research of evoked potentials and immunological indicators.

Key words: leukoencephalitis; children; immunomodulating therapy.

Поражение белого вещества головного и/или спинного мозга встречается в 75-80% случаев у детей с инфекционными поражениями ЦНС, характеризуется развитием преимущественно синдромов лейкоэнцефалита (ЛЭ) или лейкоэнцефаломиелимита (ЛЭМ). Заболевание обусловлено воздействием многих вирусных и некоторых бактериальных агентов, особенностью которых является способность вызывать серозное воспаление в оболочках мозга с вовлечением проводников ЦНС [7]. Многие из этих возбудителей имеют склонность к персистенции в клетках глии и эндотелиоцитах, что приводит к ишемии и нарушению метаболизма мозга и синтеза миелина, способс-

твует развитию иммунопатологических процессов. ЛЭ отличаются частотой затяжного и хронического течения, а также различными исходами, как в виде полного выздоровления, так и с развитием повторных рецидивов, формированием неврологического дефицита, что определяется склонностью ЛЭ к развитию аутоиммунных процессов и обусловлено антигенной близостью многих возбудителей с антигенами мозга и, в частности, с основным белком миелина. Наиболее неблагоприятным исходом ЛЭ является трансформация его в рассеянный склероз (РС), в результате прогрессирующего аутоиммунного процесса. Однако, терапия ЛЭ у детей до настоящего времени имеет

большие трудности, обусловленные рядом факторов: ограниченным спектром воздействия и токсичностью многих противовирусных препаратов; отсутствием этиотропной терапии для большинства вирусных агентов; резистентностью отдельных штаммов вирусов к традиционным противовирусным препаратам; развитием L-форм и цист некоторых бактериальных агентов; трудностью этиологической верификации и наличием не уточненной этиологии, что в целом ограничивает использование этиотропной противовирусной терапии в детской практике [9]. В связи со сказанным, немаловажное значение для исхода заболевания имеет адекватный иммунный ответ пациента на инфекцию. Однако, чем тяжелее заболевание, тем меньше возможностей в организме оказать адекватное противодействие. Все это определяет необходимость применения иммуномодулирующей терапии при таком заболевании, как ЛЭ [3, 6, 8]. Одним из препаратов, регулирующих иммунный ответ, является отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 – ронколейкин. Применение ронколейкина как средства цитокинотерапии при многих гнойных бактериальных процессах и при некоторых вирусных заболеваниях позволило улучшить исходы [2, 5]. Известна многогранность биологической активности ронколейкина как иммуномодулятора, комплексно влияющего на течение инфекционного процесса, корригирующего проявления иммунной недостаточности, а также оптимизирующего функционирование всей системы иммунитета. Препарат воздействует не только на иммунную, но и на нервную систему, путем стимуляции пролиферации и дифференцировки нейроглии и восстановления нейрональных клеток [4]. Кроме того, применение ронколейкина является безопасным, поскольку хорошо переносится даже новорожденными [1]. Всё вышесказанное свидетельствует об актуальности проведения данного исследования.

Целью исследования явилась оценка эффективности препарата ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) в терапии лейкоэнцефалитов у детей для улучшения исходов заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 36 детей с ЛЭ в возрасте от 1 года до 18 лет. Из них: от 1 года до 3 лет – 8 детей, с 4 до 6 - 3, с 7 до 9 - 7, с 10 до 12 - 3, с 13 до 17 лет – 15. Преобладали девочки, составившие 61,1%. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, свидетельствующих об очаговой неврологической симптоматике, подтверждения инфекционной этиологии заболевания и/или получения положительной динамики от проводимой терапии и результатам МРТ обследования, выявлявшего одно-, многоочаговое или диффузное поражение белого или сочетанное поражение белого и серого вещества ЦНС. Вирусологическое исследование проводилось в отделе вирусологии НИИДИ (руководитель

- д.б.н. Е.А.Мурина) и включало определение титров специфических антител IgM и IgG методом ИФА и методом ПЦР ДНК вирусов: простого герпеса 1/2 типа (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), герпеса 6 типа, Эпштейна-Барра (ВЭБ), варицелла-зостер (ВВЗ), клещевого энцефалита (КЭ), а также на боррелии (*Borrelia burgdorferi*), энтеровирусы. При проведении ИФА использовались тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), для ПЦР – ООО «AmpliSens» производства ООО «ИнтерЛабСервис» (Москва). Для диагностики ВПГ, ЦМВ и ВЭБ также применялся иммуноцитохимический метод на основе моноклональных антител производства фирмы Dako, выявляющий антигены вирусов в лимфоцитарной взвеси и клетках ЦСЖ (руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов диагностики НИИДИ - д.м.н. В.В.Власюк).

Клинико-неврологическое обследование больных в течение всего острого периода проводилось в клинике нейроинфекций НИИДИ, а при диспансерном наблюдении в течение 6-12 месяцев - в поликлинике института или при повторных госпитализациях в случае обострений. Всем детям выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга или головного и спинного мозга при поступлении в стационар и далее через 3 и 6, 12 месяцев повторно, а при необходимости чаще - на сверхпроводящем магнитном томографе “Vectra” 1,5 Тесла фирмы General Electric или на General Electric Healthcare 3,0 Тесла.

Нейрофизиологические исследования проводились в отделе функциональных и лучевых методов диагностики (руководитель - д.м.н. В.Н.Команцев) всем больным при поступлении и через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара и включали исследования акустических стволовых (АСВП), соматосенсорных вызванных потенциалов при стимуляции большеберцового (ССВП n. tibialis) и срединного нервов (ССВП n. medianus) по стандартной методике [Mauguiere F., Allison T., Babilone C. et al., 1999] на 4-х канальном электронейромиографе фирмы «Нейрософт» (Россия). Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) проводилось на реверсивный шахматный паттерн с величиной паттерна 24° и 50°. Для анализа учитывались амплитуда и латентность зрительного коркового потенциала P100.

Иммунологические исследования проводились в иммунологической лаборатории НИИДИ и в ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России. Для определения реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на основной белок миелина (ОБМ) в концентрации 2,5 мг/мл и 15 мг/мл в 7-суточной культуре клеток применялся диагностикум «Sigma» (США). Для определения IgM и IgG к ОБМ в крови использовался диагностикум «Новина» (Москва). Определялись спонтанная и индуцированная продукция, содержание в сыворотке крови IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-4 в культуре клеток крови методом ИФА (тест-систем

- ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин» (СПб)). Для определения индуцированной продукции IFN- γ в культуре клеток использовался вирус болезни Ньюкастла, а для IL-10, IL-4, TNF- α - фитогемагглютинин. В крови определялось содержание иммуноглобулинов M, G, A, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD16, CD20, CD25, CD95). Исследования проводились при поступлении в стационар и повторно через 3-4 недели.

Оценка эффективности препарата ронколейкин проводилась у 16 детей, составивших основную группу, которым кроме базовой этиотропной и патогенетической терапии назначался препарат ронколейкин в дозе 0,5 мг внутривенно капельно в 200-400 мл 0,9% раствора NaCl ежедневно в течение 3 дней при остром течении, 5 дней - при подостром и хроническом. Показанием для назначения ронколейкина служило тяжелое течение лейкоэнцефалитов, протекающих с выраженными общеинфекционными, общемозговыми и очаговыми проявлениями и нарушением сознания. Группу сравнения составили 20 детей, получавших комплексную терапию без ронколейкина. Базовая терапия у всех пациентов включала этиотропные препараты: антибиотики цефалоспоринового ряда при выявлении бактериальной инфекции и противовирусные средства (зовиракс, ганцикловир, пенцикловир, рибавирин, панавир, α -интерфероны- интераль, виферон и индукторы интерферонов - амиксин, анаферон) при установлении вирусной этиологии заболевания. Кроме того, применялась патогенетическая терапия: пульс-терапия гормонами, плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины G. Назначались патогенетические и симптоматические средства, ФТЛ, массаж, ЛФК.

Результаты исследования.

Из 36 детей с ЛЭ в 86,1% случаев была установлена вирусная этиология заболевания, в 8,3% - бактериальная, а в 5,6% случаях этиология была не уточнена. Среди вирусов преобладали по частоте группа герпес-вирусов (74,2%), при этом наиболее часто, в 48,4% случаев, встречалась смешанная инфекция, характеризующаяся инфицированием несколькими типами вирусов этой группы, среди которых преобладали ВЭБ, ВПГ, цитомегаловирус и герпес 6 типов. Среди других вирусных агентов в 12,9% случаев выявлялись энтеровирусы, в 9,7% - вирус клещевого энцефалита, а в 3,2% - вирус краснухи. Бактериальная этиология во всех случаях была представлена боррелиями бургдорфери (*Borrelia burgdorferi*). На основании клинко-лабораторных данных (МРТ и ВП) были установлены следующие синдромы заболевания: энцефалит (29; 80,5%), энцефаломиелит (5; 13,9%), оптикоэнцефалит (2; 5,6%). При ЛЭ на МРТ наиболее часто выявлялось многоочаговое или диссеминированное поражение белого вещества головного или головного и спинного

мозга (79,5% случаев), реже отмечалось одноочаговое поражение белого вещества с локализацией очага в структурах задней черепной ямки, в частности в полушарии и ножке мозжечка (8,8%). В 11,7% случаев отмечалось диффузное поражение белого вещества. Длительность нарастания клинических симптомов и изменений на МРТ по данным анамнеза позволили установить на начало терапии 3 варианта течения ЛЭ: острое, составившее 63,9% (23), подострое - 22,2% (8) и хроническое - 13,9% (5). При остром течении отмечалось быстрое нарастание неврологических симптомов в течение $9,0 \pm 5,5$ суток с последующим постепенным восстановлением. При остром течении терапия, как в основной группе, так и в группе сравнения назначалась с 3 по 10 сутки заболевания (в среднем на $5,8 \pm 3,9$ сутки), что определялось сроками госпитализации пациентов в стационар. Подострое течение характеризовалось более продолжительным периодом нарастания симптомов: от 1 до 5 месяцев (в среднем $68,5 \pm 24$ суток). При этом период нарастания симптомов имел мультифазный характер и характеризовался чередованием этапов улучшения и частичного или полного регресса симптоматики, с периодами усиления имеющейся симптоматики и появлением «новых» симптомов, что сопровождалось возникновением на МРТ «свежих» очагов. Начало лечения при подостром течении осуществлялось на 2-5 обострении заболевания. При хроническом течении, как и при подостром, отмечалось рецидивирующее течение, но при этом длительность заболевания составила более 6 месяцев. При хроническом течении начало терапии пациентам было проведено на 6-10 месяце от начала развития первых симптомов (в среднем через 245 ± 83 дней от появления первых симптомов).

Клиническая картина до начала терапии имела особенности в зависимости от характера течения, но отличалась преобладанием пирамидных и мозжечковых расстройств у большинства пациентов. Особенностью острого течения ЛЭ у детей являлась достоверно большая частота развития общеинфекционного (43,5%) и общемозгового синдромов в виде нарушения сознания (34,7%), головной боли и рвот (100%), в сравнении с подострым и хроническим течением. При подостром течении, на фоне редкого развития общеинфекционной (12,5%) и отсутствия нарушения сознания, воспалительные изменения в ЦСЖ определялись практически с той же частотой, как и при остром (86,9% и 75%, соответственно). Хроническое течение характеризовалось отсутствием общеинфекционного и общемозгового синдрома, а также достоверно более редким развитием воспалительных изменений в ЦСЖ у 40% детей по сравнению с острым и подострым течением. При этом нарушения чувствительности и поражение черепных нервов возникали чаще по сравнению с острым течением. Оценка эффективности применения комплексной терапии с включением препарата ронколейкин

Таблица 1.

Длительность клинико-лабораторных синдромов при применении базовой терапии с ронколейкином (основная группа) и без ронколейкина (группа сравнения)

| Клинические синдромы | Длительность симптомов (сутки) | |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| | Основная группа (n=16) | Группа сравнения (n=20) |
| Нарушение сознания (оглушение) | 3,5±0,8 | 5,2±2,0* |
| Пирамидные симптомы | 32,0±2,4 | 40,8±4,8* |
| Мозжечковые нарушения | 29,6±2,8 | 37,8±3,9* |
| Расстройства чувствительности | 19,8±2,6 | 28,6±3,9* |
| Нарушения функции черепных нервов | 27,0±2,3 | 37,6±4,8* |
| Нарушения тазовых функций | 6,4±1,8 | 14,5±4,4* |
| Воспалительные изменения в ЦСЖ | 16,3±2,4 | 25,2±3,1* |

* - достоверные различия между двумя группами, $p < 0,05$

показала, что использование данного препарата положительно влияло на длительность сохранения неврологической симптоматики у пациентов основной группы и, в среднем, сокращало продолжительность большинства неврологических симптомов на 7,4±2,4 дня (табл.1). Длительность сохранения расстройства сознания в виде оглушения, наблюдавшееся в 34,7% случаев у детей при остром течении ЛЭ, также достоверно сокращалась на 1,7±1,0 суток по сравнению с пациентами группы сравнения.

Исходы ЛЭ оценивались на основании развития повторных рецидивов заболевания, а также частоты выявления неврологического дефицита к моменту выписки из стационара и через 3, 6 и 12 месяцев. Проведенные исследования показали, что частота неврологического дефицита достоверно сокращалась как к моменту выписки из стационара, так и в катанезе у детей, которым в комплексную терапию был включен препарат ронколейкин. К моменту выписки из стационара частота выявления неврологического дефицита у детей основной группы составила 75%, а в группе сравнения 90%. Через 6 месяцев в основной группе частота неврологического дефицита составила 31,3%, тогда как в группе сравнения сохранялась в 60% случаев, а через 12 месяцев - 25% и 40% соответственно ($p < 0,01$). Оценка неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS выявило достоверное уменьшения количества баллов после терапии с применением ронколейкина по сравнению с терапией базовыми препаратами к моменту выписки из стационара (2,5±1,0 балл и 3,5±1,2 балла соответственно, $p < 0,02$). Через 12 месяцев наблюдалось уменьшение среднего показателя неврологического дефицита по шкале EDSS в обеих группах до 1,2±0,5 и 2,5±1,0, соответственно ($p < 0,01$), а разница по баллам в группах составила 2,1 раза.

Среди синдромов, выявляемых после терапии через 12 месяцев, преобладали мозжечковые и пирамидные нарушения; парезы со снижением мышечной силы до 3-4 баллов отмечались у 2 пациентов

группы сравнения и не наблюдались среди пациентов основной группы. Достоверные различия получены по частоте парезов (0% и 10%, $p < 0,05$), пирамидных рефлекторных (25% и 40%, $p < 0,02$) и мозжечковых нарушений (12,5% и 20%, $p < 0,05$, соответственно), а также по частоте развития симптоматической эпилепсии (12,5 и 20%, соответственно, $p < 0,05$).

Скорость восстановления неврологического дефицита определялась вариантом течения заболевания. При подостром и хроническом течении ЛЭ восстановление неврологических функций было более продолжительным, чем при остром, что можно объяснить более затяжным процессом репарации при длительно текущем воспалительном процессе. Также скорость восстановления коррелировала со степенью выраженности нарушений на момент начала лечения ($r = 0,65$). Среди пациентов основной группы положительный результат после одного курса терапии был получен в 93,8% случаев. При этом у 11 больных (68,7%) к выписке из стационара наблюдалось существенное восстановление неврологического дефицита, а последующее наблюдение выявило постепенный регресс остаточной неврологической симптоматики, которая полностью исчезла через 6 месяцев у всех пациентов этой группы. У 4 пациентов (25%) основной группы также отмечалась положительная динамика к моменту выписки, но через 12 месяцев отдельные неврологические симптомы еще сохранялись у 3 больных. У 1 пациента основной группы наблюдался рецидив заболевания через 29 дней после выписки из стационара, что потребовало повторной госпитализации и курса лечения.

В отличие от основной группы, в группе сравнения рецидивы наблюдались у 4 пациентов, через 1-2 месяца после терапии (в среднем 28,5±11,9 дней) (рис.1). Кроме того, у трех пациентов этой группы через 6-10 месяцев после терапии (в среднем - 7,2±1,4 месяца) была выявлена трансформация заболевания в рассеянный склероз. Достоверные различия получены как по частоте рецидивов (20% и 6,3% соответствен-

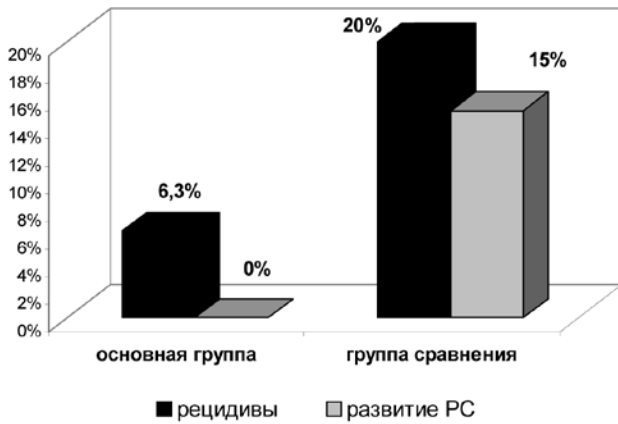


Рис. 1. Частота рецидивов и развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей в зависимости от терапии: с ронколейкином (основная группа) и без ронколейкина (группа сравнения).

но, $p < 0,02$), так и по частоте развития РС (15% и 0%, соответственно, $p < 0,01$). Положительный результат с выздоровлением в основной группе после одного курса терапии наблюдался в 65% случаев, хотя только у 12 пациентов группы сравнения наблюдался полный регресс клинических симптомов через год от начала терапии.

В большинстве случаев препарат переносился хорошо пациентами разных возрастных групп. Среди побочных эффектов препарата был отмечен повышение температуры. При этом у 2 пациентов наблюдалось повышение температуры до фебрильных цифр (38-39С), а у 2 детей - до субфебрильных (37,1-37,8С). Среди пациентов, развивших температурную реакцию на введение препарата, преобладали дети до 3-х лет (75%). Во всех случаях повышение температуры наблюдалось на фоне введения препарата, а назначение жаропонижающих средств приводило к нормализации температуры и не потребовало прекращения лечения.

Очаговые изменения на МРТ у детей с ЛЭ выявлены в 94,4% случаев, у 5,6% детей поражение белого вещества установлено на основании изменений вызванных потенциалов, подтверждающих поражение проводников ЦНС. Изменения на МРТ характеризовались гиперинтенсивным сигналом на T2 ВИ и FLAIR ИП и в 85,3% случаев - гипоинтенсивным сигналом на T1 ВИ. При ЛЭ на МРТ наиболее часто выявлялось многоочаговое или диссеминированное поражение белого вещества головного или головного и спинного мозга, наблюдавшееся в 79,5% случаев, реже отмечалось одноочаговое поражение белого вещества с локализацией очага в структурах задней черепной ямки, в частности, в полушарии и ножке мозжечка (8,8%). В 11,7% случаев отмечалось диффузное поражение белого вещества. Объем поражения белого вещества (количество очагов) и локализация изменений на МРТ при ЛЭ отличался в зависимости от течения. Так, при

остром течении определялось небольшое количество очагов - не более 5 в 66,7% случаев, у 23,8% детей отмечалось многоочаговое поражение и только в 2 случаях отмечалось диффузное вовлечение белого вещества головного мозга (9,5%). Размеры очагов в большинстве случаев не превышали 1-1,5 см. Локализация очагов в 26,1% случаев соответствовала сочетанному поражению белого и серого вещества головного мозга. При этом в 19% - в таламусах и базальных ганглиях и 7,1% - в сером веществе коры больших полушарий. У большинства пациентов (66,6%) отсутствовали изменения при T1-ВИ, а признаки масс-эффекта, свидетельствующие о преобладании явлений воспаления и отека белого вещества, наблюдались в 66,7% случаев. МРТ изменения у 71,4% детей регрессировали через 6 месяцев от начала заболевания, а в 33,3% случаев - уже через 3 месяца. Формирование остаточных изменений на МРТ в виде щелевидной кисты и/или незначительных атрофических изменений наблюдалось у 28,5% детей через год от начала лечения.

При подостром течении ЛЭ в 75% случаев количество очагов так же, как и при остром течении, было небольшим (не более 5). Однако имела свои особенности их локализация, преобладающая в белом веществе структур задней черепной ямки (в ножках мозжечка, полушариях мозжечка и в области моста и продолговатого мозга) и в перивентрикулярных отделах больших полушарий. При этом отсутствовали изменения в сером веществе головного мозга. У всех детей выявлялись изменения при T1-ВИ, что свидетельствовало о большей глубине поражения белого вещества ЦНС. Постконтрастное усиление с использованием парамагнетика и наличие масс-эффекта отмечалось в половине случаев. У 25% детей на начало терапии уже имелись умеренные атрофические изменения в веществе головного мозга. Через 6 месяцев уменьшение количества очагов отмечалось в 75% случаев, а у 25% - их исчезновение. При рецидивах заболевания у 3 пациентов с острым и у 2 с подострым течением наблюдалось появление «новых» очагов в белом веществе головного мозга и увеличение размеров «старых» очагов в 40% случаев через 1-2 месяца после проведения курса терапии. После повторных курсов терапии очаговые изменения регрессировали.

Хроническое течение характеризовалось появлением на МРТ распространенного поражения белого вещества одного или обоих полушарий многоочагового или диффузного характера с вовлечением от 50 до 100% в 40% случаев. Как и при подостром течении, отсутствовали очаговые изменения в сером веществе. Зоны демиелинизации отличались во всех случаях гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ. Очаговые изменения характеризовались также, как и при подостром течении перивентрикулярной, субкортикальной и инфратенториальной локализацией очагов. У 80% детей наблюдалось вовлечение мозолистого тела. Атрофические изменения выявлялись

Таблица 2

Динамика вызванных потенциалов при лейкоэнцефалитах у детей в зависимости от терапии, М ± σ

| ПОКАЗАТЕЛЬ ВП | ОСНОВНАЯ ГРУППА (N=16) | | ГРУППА СРАВНЕНИЯ (N=20) | |
|---------------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | До лечения | Через 3 мес. после лечения | До лечения | Через 3 мес. после лечения |
| ССВП n. tibialis | | | | |
| Межпиковый интервал N22-P37, мс | 22,34 ± 3,9 * | 18,31 ± 2,3 ** | 23,21 ± 7,9 * | 21,64 ± 7,13 |
| Амплитуда P37-N45, мкВ | 3,9 ± 1,67 | 3,26 ± 1,7 | 2,1 ± 2,36 | 2,1 ± 2,3 |
| ССВП n. medianus | | | | |
| Межпиковый интервал N13-N20, мс | 6,0 ± 0,7 | 6,5 ± 0,8 | 6,1 ± 0,65 | 6,2 ± 0,65 |
| Амплитуда N20-P25, мкВ | 4,24 ± 2,7 | 4,6 ± 2,7 | 6,63 ± 5,38 | 5,9 ± 3,1 |
| АСВП | | | | |
| Межпиковый интервал I-V, мс | 4,05 ± 0,29 | 4,1 ± 0,37 | 4,1 ± 0,34 | 4,1 ± 0,1 |
| Амплитуда V пика (V/I) | 1,1 ± 0,42 | 1,3 ± 0,8 | 1,5 ± 0,47 | 1,6 ± 0,7 |
| ЗВП | | | | |
| Латентность P 100, мс | 111 ± 9,3 * | 110,6 ± 13 | 109 ± 13,5 * | 108,1 ± 12,5 |

* - достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$)** - достоверность различий с показателями при первом исследовании ($p < 0,05$)

у всех пациентов уже при первичном лучевом обследовании, что свидетельствовало о длительности течения заболевания. Через 6 месяцев только у 20% пациентов наблюдалось исчезновение очагов, в остальных случаях отмечалась их положительная динамика разной степени выраженности. У всех больных после стабилизации клиничко-лучевых характеристик определялись резидуальные изменения на МРТ в виде атрофии мозгового вещества, что проявлялось постепенным расширением субарахноидальных пространств, увеличением размеров желудочков, а также формированием участков глиоза, что в совокупности свидетельствовало о преобладании процессов дегенерации, как проводников, так и нейронов ЦНС при хроническом течении заболевания. У 1 пациента с подострым и 2 с хроническим течением отмечалось развитие РС, что характеризовалось появлением «новых» очаговых изменений в более отдаленные сроки по сравнению с рецидивами (через 6-10 месяцев после курса терапии), при этом «старые» очаги лишь незначительно уменьшались в размерах.

Проведенные исследования по оценке эффективности препарата ронколейкин в комплексной терапии детей с ЛЭ установили его положительное влияние на динамику воспалительного процесса в ЦНС по данным МРТ. Нами было выявлено, что включение в комплексную терапию ЛЭ препарата ронколейкин ускоряет процессы саногенеза и снижает частоту выявления очаговых изменений на МРТ головного мозга, как через 3 месяца (со 100% до 81,3%), так и через 6 месяцев (с 85% до 68,5%), а через 12 месяцев – с 75% до 50% ($p < 0,05$). Препарат ронколейкин, благодаря своей способности ускорять эрадикацию возбудителей, стимулировать пролиферацию и дифференцировку нейроглии и восстановление нейрональных клеток,

приводит к достоверно более хорошему исходу регенераторного процесса в нервной ткани и обеспечивает исчезновение очаговых изменений на МРТ в половине случаев через 1 год от начала терапии.

Анализ вызванных потенциалов (ВП) различных модальностей у детей с ЛЭ выявил различную частоту нарушений показателей в зависимости от течения заболевания. Частота выявления нарушений ВП различных модальностей была достоверно выше при ЛЭ в случаях подострого и хронического течения по сравнению с острым течением ($p < 0,05$), что демонстрировало большую распространенность патологических изменений в пределах ЦНС при увеличении продолжительности заболевания. При этом чаще были нарушены показатели центрального афферентного проведения, амплитуды корковых ответов ССВП n. tibialis (75-80%) и латентность коркового потенциала P100 зрительных ВП (62,5-60%). Также было выявлено значимое увеличение межпикового интервала N22-P37 ССВП n. tibialis (21,1-21,6 мс) при подостром и хроническом течении ЛЭ по сравнению с острым течением. Амплитудные показатели корковых вызванных ответов ССВП n. tibialis также были достоверно снижены, но нарушались в меньшей степени, чем показатели центрального афферентного проведения. Наряду с показателями ССВП n. tibialis отмечалось значимое увеличение латентности зрительного коркового потенциала P100 при всех вариантах течения ЛЭ у детей, степень которого преобладала при подострых и хронических формах заболевания ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показателей ВП в ранние сроки заболевания и через 3 месяца выявил, что наиболее значимым показателем, отображающим динамику нейроинфекционного процесса, является межпиковый интервал N22-P37 (табл. 2).

Таблица 3.

Иммунологические различия в основной группе (получавших ронколейкин) и группе сравнения детей после терапии среди выздоровевших детей

| Группа/параметры | Основная группа (n=14) | Группа сравнения (n=13) | P |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| РБТЛ на ОБМ (15мг/мл) | 0,86 ± 0,04 | 1,02 ± 0,07 | 0,049 |
| Продукция TNF-α спонтанная (пг/мл) | 187,73 ± 72,50 | 47,38 ± 7,22 | 0,04 |
| Содержание TNF α в крови (пг/мл) | 31,27 ± 6,44 | 16,62 ± 2,65 | 0,03 |
| Содержание IL-4 в крови (пг/мл) | 53,91 ± 7,04 | 22,00 ± 4,12 | 0,0006 |
| Продукция INF-γ спонтанная (пг/мл) | 71,82 ± 7,68 | 43,08 ± 7,33 | 0,0065 |
| Содержание INF-γ крови (пг/мл) | 258,55 ± 63,58 | 36,08 ± 5,83 | 0,03 |
| Продукция IL-10 спонтанная(пг/мл) | 160,45 ± 42,53 | 34,69 ± 3,61 | 0,007 |
| Содержание IgA в крови (г/л) | 1,62 ± 0,13 | 1,29 ± 0,09 | 0,02 |
| Содержание IgG в крови (г/л) | 13,64 ± 1,75 | 9,78 ± 0,55 | 0,04 |

Установлено, что показатель центрального афферентного проведения при повторном исследовании имеет достоверные отличия у детей в зависимости от проводимой терапии ($p < 0,05$). Так, в основной группе пациентов, получавших комплексную терапию в сочетании с ронколейкином, отмечалась значимая динамика показателя N22-P37 при повторном исследовании через 3 месяца ($18,31 \pm 2,3$ и $22,34 \pm 3,9$ мс соответственно) по сравнению с пациентами, получившими комплексную терапию без ронколейкина ($21,64 \pm 7,13$ и $23,21 \pm 7,9$ мс соответственно). При ЛЭ у детей вне зависимости от варианта течения наиболее часто и в значительной степени нарушаются ССВП n. tibialis и ЗВП, причем преобладают частота и степень патологического увеличения скоростных параметров по сравнению со снижением амплитуд вызванных ответов, что связано с замедлением проведения импульсов по проводящим путям ЦНС в результате демиелинизирующего характера изменений. Только межпиковый интервал N22-P37 ССВП n. tibialis достоверно отражал степень ремиелинизации проводящих путей ЦНС на фоне лечения, причем динамика показателя центрального афферентного проведения зависела от характера проводимой терапии и быстрее восстанавливалась при терапии с применением ронколейкина. У пациентов основной группы через 3 месяца этот показатель был в пределах нормы у 37,5% детей, тогда как у детей в группе сравнения - только у 15%. Через 12 месяцев скорость центрального афферентного проведения (N22-P37) восстанавливалась у 50% пациентов основной группы и только у 31,3% детей группы сравнения.

Современные иммунологические концепции связывают развитие затяжного и хронического инфекционного процесса с успешным «ускользанием» патогенных микроорганизмов от иммунного ответа. Хроническое течение инфекционных заболеваний сопровождается активацией иммунных процессов, но направленность иммунного ответа при этом такова, что не приводит к элиминации патогенных микроорга-

низмов, а способствует развитию иммунопатологических реакций и осложнений. Однако, при оптимальном развитии иммунных процессов только иммунные эффекторные клетки в состоянии адекватной активации способны прервать инфекционный процесс и обеспечить выведение (клиренс) патогенных микроорганизмов из организма. Таким образом, эффективная активация иммунных процессов является залогом прерывания инфекционного процесса, сменой фаз от воспаления к регенерации, восстанавливающей морфофункциональные характеристики поврежденной ткани. Для оценки эффективности влияние ронколейкина на иммунологические параметры у детей с ЛЭ проведено сопоставление результатов иммунологических исследований среди детей с выздоровлением в обеих группах (основной и сравнения) после терапии. В результате был выявлен ряд достоверных различий в двух группах среди пациентов с одинаковыми исходами (табл.3). Так, к моменту окончания терапии в группе больных, получивших комплексную терапию с ронколейкином, была ниже сенсibilизация лимфоцитов к ОБМ, а показатели цитокинового статуса и концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови были выше, что свидетельствует о лучшем функциональном состоянии иммунокомпетентных клеток после лечения по сравнению с пациентами группы сравнения.

Сопоставление иммунологических показателей до и после лечения в основной группе и группе сравнения выявило, что в обеих группах среди выздоровевших больных после лечения увеличилось относительное количество лимфоцитов, снизилась сенсibilизация к ОБМ. В группе сравнения после лечения достоверно повысилось относительное количество лимфоцитов, однако это не привело к росту их абсолютного числа. Клиническое выздоровление сопровождалось снижением величин параметров, характеризующих аутоиммунизацию (РБТЛ на ОБМ и антител к ОБМ). Так, IgM к ОБМ снизились с $1,05 \pm 0,05$ до $0,90 \pm 0,05$ ($p < 0,049$), РБТЛ на ОБМ в разведении

2,5 мг/мл – с $1,15 \pm 0,07$ до $0,99 \pm 0,05$ ($p < 0,049$). Однако изменение параметров цитокинового статуса свидетельствовало об их снижении к моменту завершения терапии. В группе детей, не получавших ронколейкин, уменьшилась концентрация в крови TNF- α ($72,9 \pm 11,6$ и $16,6 \pm 2,5$ пг/мл, $p < 0,001$) и INF- γ ($129,3 \pm 30,5$ и $36,1 \pm 5,8$ пг/мл, $p < 0,0001$), а также спонтанная продукция INF- γ лимфоцитами ($113,6 \pm 14,1$ и $43,1 \pm 7,3$ пг/мл, $p < 0,0001$). У выздоровевших больных, получавших ронколейкин, к моменту окончания лечения достоверно увеличилось абсолютное количество лимфоцитов и снизилась сенсibilизация к миелину. Кроме того, произошло снижение спонтанной гиперактивности нейтрофилов (в спонтанной РТМЛ), но усилилась функциональная активность этих клеток (в РТМЛ с ФГА), увеличились численности В- и Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (с $0,65 \pm 0,11$ до $0,93 \pm 0,11$, $p < 0,04$). При этом показатели цитокинового статуса имели динамику, отличную от таковой в группе сравнения. Так, концентрация INF- γ в сыворотке крови выросла (с $61,55 \pm 12,91$ до $239,71 \pm 67,14$ пг/мл, $p < 0,006$), так же, как и содержание IL-4 в сыворотке крови (с $14,8 \pm 3,3$ до $55,2 \pm 7,65$ пг/мл, $p < 0,001$). При этом также возросла способность лимфоцитов крови к продукции TNF- α (с $45,0 \pm 12,75$ до $118,90 \pm 25,2$ пг/мл, $p < 0,04$) и IL-10 (с $47,73 \pm 8,82$ до $137,90 \pm 39,87$ пг/мл, $p < 0,013$), что говорит об улучшении их функционального состояния. Всего достоверно изменились 17 параметров, причем дополнительные изменения касаются увеличения численности лимфоцитов и улучшения их функционального состояния. Выявленная динамика иммунологических параметров у детей до и после терапии показала, что использование ронколейкина приводило к нормализации более широкого ряда иммунологических параметров и свидетельствовало об установлении более глубокой иммунологической ремиссии, при которой снижается вероятность рецидивов заболевания.

Выявлены иммунологические характеристики больных, развивших рецидивы, по сравнению с детьми выздоровевшими. При первичном обследовании детей, развивших рецидивы, отмечалась сниженная активность нейтрофилов в РТМЛ на ФГА, повышенная активность лимфоцитов по продукции TNF- α ($443,71 \pm 83,15$ и $1140,33 \pm 54,25$ пг/мл, $p < 0,0001$), меньшая концентрация ИФ- γ ($129,30 \pm 46,8$ и $17,0 \pm 3,60$ пг/мл, $p < 0,002$), IgG ($10,1 \pm 0,35$ и $8,1 \pm 0,46$ г/л, $p < 0,026$) и IgE ($141,75 \pm 19,87$ и $8,73 \pm 1,44$ кЕ/л, $p < 0,001$) в сыворотке крови, что свидетельствует о меньшей выраженности воспалительной реакции и иммунной активации в остром периоде заболевания и об изначально не достаточно адекватном как клеточном, так и гуморальном иммунном ответе. После проведения терапии у детей, развивших рецидив, существенного изменения иммунологических параметров не выявлено. Отмечено только возрастание активности фагоцитов в РТМЛ на ФГА (с $48,33 \pm 5,04$ до $65,25 \pm 2,56$; $p < 0,013$). В дальнейшем, к моменту развития рецидива, снизилась

доля НК-клеток (с $18,5 \pm 2,1$ до $12,0 \pm 2,8$, $p < 0,006$) и повысилась сенсibilизация лимфоцитов к миелину (в РБТЛ с миелином в дозе 15 мг/мл; $1,23 \pm 0,03$ против $1,60 \pm 0,06$; $p < 0,003$), что создавало условие для обострения заболевания.

Исследование позволило определить иммунологические факторы, ассоциированные с трансформацией ЛЭ в РС у детей до начала терапии. Пациенты, у которых наблюдали трансформацию ЛЭ в РС, имели меньшее абсолютное количество лейкоцитов ($6,76 \pm 0,47$ и $4,5 \pm 0,86$, соответственно $p = 0,007$), более высокий ответ нейтрофилов на стимуляцию РТМЛ на ФГА ($63,38 \pm 3,63$ и $80,5 \pm 0,5$, $p = 0,004$), а также более низкую функциональную активность лимфоцитов, что проявлялось в достоверно более низкой способности лимфоцитов продуцировать INF- γ ($659,05 \pm 67,92$ и $420,0 \pm 170,0$ пг/мл, $p = 0,026$) и IL-10 ($205,26 \pm 42,9$ и $93,0 \pm 27,0$ пг/мл, $p = 0,025$) по сравнению с пациентами с исходом в выздоровление.

Выводы

1. Благодаря применению ронколейкина в комплексном лечении детей с лейкоэнцефалитами имело место более быстрое купирование клинических симптомов, увеличение частоты благоприятного исхода, как к моменту выписки, так и через 3, 6 и 12 месяцев, уменьшение среднего показателя неврологического дефицита по шкале EDSS в 2,1 раза с $2,5 \pm 1,0$ до $1,2 \pm 0,5$, $p < 0,01$, а также сокращение частоты рецидивов заболевания в 3,2 раза (с 20% до 6,3%), и трансформации лейкоэнцефалитов в рассеянный склероз с 15% до 0%.

2. Препарат ронколейкин при применении у детей с лейкоэнцефалитами способствует ускорению процессов репарации, активации восстановительных процессов в клетках ЦНС и купированию воспаления, что подтверждено сокращением частоты очаговых изменений на МРТ после терапии: через 6 месяцев частота очаговых изменений на МРТ сократилась на 16,5%, а через 12 месяцев - на 25% ($p < 0,05$) в отличие от группы сравнения, а также положительной динамикой вызванных потенциалов головного мозга в виде сокращения межпикового интервала N22-P37 ССВП n. tibialis у пациентов основной группы. При этом, через 3 месяца как средние скорости интервала N22-P37 ССВП n. tibialis в основной группе были достоверно выше, а частота нормализации данного параметра возрастала с 15% до 37,5%, а через 12 месяцев с 31,3% до 50%.

3. Иммунологические исследования показали, что вероятность выздоровления детей, больных ЛЭ, выше в тех случаях, когда при лечении удается достичь повышения численности и функциональной активности лейкоцитов и лимфоцитов. Рецидивы заболевания развиваются у детей, у которых не отмечается нормализации или улучшения иммунологических показателей, а при начале рецидива отмечено

снижение противовирусной резистентности (уменьшение доли НК-клеток). Трансформация заболевания в РС зарегистрирована у пациентов, имеющих сниженные показатели продукции регуляторных цитокинов (INF- γ и IL-10) лимфоцитами периферической крови. Назначение ронколейкина позволило добиться достоверно более выраженной позитивной динамики иммунологических показателей, как по количеству В- и Т-лимфоцитов, их субпопуляций, а также по способности лимфоцитов продуцировать цитокины.

4. Ронколейкин может быть рекомендован для комплексной терапии детям с тяжелым течением лейкоэнцефалитов в дозе 0,5 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 3 дней – при остром и 5 дней - при подостром и хроническом течении заболевания. Переносимость препарата хорошая, побочные эффекты в виде гипертермии имели место у одного пациента (6,3%).

Литература

1. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Солдатова И.Г., Ашиткова Н.В. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии. СПб: Издательство «Новая альтернативная полиграфия», 2008.- 23 с.

2. Дробаченко О.А., Серебренников Ю.А., Гольденберг Е.Г. с соавт. Применение препарата ронколейкин в комплексной терапии септических заболеваний у детей. Материалы II конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей», Москва, 2003: 55.

3. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Серебряная Н.Б., Команцев В.Н. Цитокинотерапия при лейкоэнцефалитах у детей. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 29-31 марта 2010): 127-128.

4. Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция ронколейкином. Чуваш. Ун-т, Чебоксары, 2005.- 27с

5. Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Заместительная иммунотерапия больных тяжелыми инфекционными заболеваниями. Материалы конференции «Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций» (7-я Российско-итальянская научно-практическая конференция 14-16 мая 2009 г., Великий Новгород): 5-7.

6. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Савина М.В. с соавт. Эффективность ронколейкина при лейкоэнцефалитах у детей. Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 30 марта-1 апреля 2009): 462.

7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. Клинико-лучевые аспекты лейкоэнцефалитов у детей. Нейроиммунология 2007; 5 (3-4): 27-32.

8. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. с соавт. Опыт иммуномодулирующей терапии при бактериальных гнойных менингитах у детей. Материалы XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 12-16 апреля 2010: 462.

9. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.- 416 с.

Поступила в ___ 2010 г.