



№ 18 октябрь 2007

КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор:

Эмануэль В. Л., д. м. н., проф.

Заместители главного редактора:

Зыбина Н. Н., д. б. н.

Сухоруков В. С., д. м. н., проф.

Директор редакции:

Чердниченко Д. В.

Зав. редакцией:

Эмануэль Ю. В., к. м. н.

Редактор перевода:

Филиппова Н. А.

Адрес редакции:

**197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8**

Телефон редакции:

(812) 233 97 26

Эл. почта:

evl@spmu.rssi.ru

consilium.journal@gmail.com

ejvcons@mail.ru

Журнал зарегистрирован

в Северо-Западном
окружном межрегиональном
территориальном управлении
Министерства РФ по делам
печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Свидетельство о регистрации:

ПИ № 2-6476 от 21.03.2003

Учредитель:

**Отделение Ассоциации
Медицинской Лабораторной
Диагностики,
СПб Государственный
Медицинский Университет
им. акад. И. П. Павлова
(197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8)**

Оригинал-макет и верстка:

ООО «Издательско-
полиграфическая
компания «КОСТА»»,
тел. **(812) 445 10 02**

Отпечатано в типографии

ООО «ИПК БИОНТ»
199026, Санкт-Петербург,
Средний пр., д. 86
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Объектом деятельности службы практического здравоохранения принято считать общественное и индивидуальное здоровье, а целью — укрепление и охрану здоровья. Эти положения закреплены и определены термином «здравоохранение». Общеизвестен и термин «здоровье» — как состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только как отсутствие болезней или физических дефектов. При этом известно, что сегодня здравоохранение как совокупная медицинская деятельность влияет на состояние индивидуального и общественного здоровья примерно на 15–20%. На оставшиеся 80% составляющих здоровья современная практическая медицинская деятельность влияния не оказывает и, следовательно, не соответствует здравоохранительным задачам. Фактически нарушается целостность здравоохранительной отрасли, и разграничивается смысловая нагрузка терминов «здоровье» и «здравоохранение», суживается предмет и поле практической деятельности службы здравоохранения.

Есть основания рассчитывать на то, что лабораторная медицина в XXI веке сумеет внести изменения в систему здравоохранения, в истинном ее смысле — охрана здоровья. Это обосновано тем, что в структуре причин заболеваемости и смертности около 70% приходится на болезни неинфекционного характера, имеющие мультифакторный генез, обусловленные, однако, генетически детерминированными «биологическими дефектами», и именно лабораторные признаки являются «сырьем» для их выявления на стадии предболезни.

К началу XXI века лабораторные методы с определенной убежденностью не только сформировали представление о характере многочисленных физиологических и биохимических процессов в организме, но и во многом определили степень индивидуальной изменчивости тех или иных составляющих «биохимического скелета», что обуславливает эффективность так называемых «саногенетических», т. е. обеспечивающих здоровье организма, систем. Научные достижения и внедрение постгеномных технологий позволяют вплотную подойти к описанию «Паспорта здоровья». Диспансеризация здоровья населения стала национальной идеей России при реализации Национального проекта «Здоровье».

На страницах нашего журнала будут представляться материалы, раскрывающие современные возможности лабораторной диагностики в указанном направлении.

Редколлегия

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА РОНКОЛЕЙКИНА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ. КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

К. В. ШЁКОТОВ*, И. М. БАРБАС*, А. М. ПОПОВИЧ***, А. А. СКОРОМЕЦ*, М. Н. СМИРНОВ**

* ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Росздрава, кафедра неврологии с клиникой

** СПбГУ, лаборатория биохимической генетики — ТОО «Биотех»

*** ГОУ ДПО СПбМАПО, кафедра терапии ^о 1 имени Э. Э. Эйхвальда

Резюме. Проанализированы теоретические возможности применения препарата интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных с обострением рассеянного склероза, подтверждающие практические данные о клинической и иммунологической эффективности этого препарата.

Ключевые слова: интерлейкин-2, ронколейкин, рассеянный склероз.

ARGUMENTS FOR IMMUNE MODULATOR RONKOLEUKIN USE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS EXACERBATION. CONSILIUM IN PATIENT'S WARD

K. V. SHCHEKOTOV*, I. M. BARBAS*, A. M. POPOVICH***, A. A. SKOROMETZ*, M. N. SMIRNOV**

* State Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg I. P. Pavlov State Medical University», Federal Agency for Health Care and Social Development, department of neurology

** Saint-Peterburg State University, Medical Genetics Laboratory, «Biotech»

*** State Educational Institution of Additional Professional Training «Saint-Peterburg Medical Academy of Postgraduated Education», Eichwald's Department of Therapy N 1

Summary. Theoretical possibilities of Interleukin-2 preparation (ronkoleukin) use in patients with multiple sclerosis exacerbation were analyzed. The results of analysis confirm the data about clinical and immunological efficacy of this drug, obtained by practical investigators.

Key words: interleukin-2, ronkoleukin, multiple sclerosis.

Благодаря успехам в развитии патогенеза иммуноаллергических заболеваний появляется новое направление в лечении этих болезней — иммуномодулирующая терапия.

Выявился ряд цитокинов, являющихся модуляторами иммунного ответа. Цитокины регулируют разнообразные функции иммунных клеток. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы роста, факторы некроза опухолей. Среди цитокинов определяющим развитием клеточного и гуморального иммунитета является интерлейкин-2 [1, 7].

Интерлейкин-2 — это полипептид с молекулярным весом 15 300 Да, состоящий из 133 аминокислот. Он синтезируется хелперными лимфоцитами Тх0 и Тх1 в ответ на антигенную стимуляцию, а также цитотоксическими лимфоцитами [7, 11, 13, 15].

Интерлейкин-2 является ключевым цитокином, инициирующим развитие специфического иммунного ответа. Он направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермаль-

ных клеток Лангерганса. Интерлейкин-2 ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка других цитокинов: интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов и т. д., продукцию иммуноглобулинов. Интерлейкин-2 вызывает образование лимфокин-активированных клеток и опухолинфильтрирующих лимфоцитов. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Это обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток [1, 7].

Таким образом, интерлейкин-2 является плеiotропным цитокином, имеет основное значение как ростовой фактор, оказывает влияние на неспецифическое (натуральные киллеры и моноциты) звено иммунитета и на специфический антигензависимый иммунный ответ, реализующийся через Т- и В-лимфоциты [7].

Нами использовался интерлейкин-2 (ронколейкин), синтезированный фирмой «Биотех», в инъекционной лекарственной форме. Клетками-продуцентами для его получения является рекомбинантный штамм непатоген-

ных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которого встроены ген человеческого интерлейкина-2. Ронколейкин — полный структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 [1, 5, 8].

Под нашим наблюдением было 54 больных в возрасте от 19 до 54 лет (37 женщин, 17 мужчин) с клиническими признаками обострения рассеянного склероза.

Всем больным вводили ронколейкин в дозе 1 млн ЕД, в 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно.

У 25 больных (44,4%) через сутки отмечено улучшение неврологического статуса с 6,0 до 4,0 баллов по шкале EDSS. Уменьшился пирамидно-мозжечковый синдром, атаксия. Регрессировали глазодвигательные расстройства. Улучшилась функция тазовых органов. У больных с повышенным цитозом в церебро-спинальной жидкости он уменьшился до нормы.

У 31 пациента отмечено увеличение общего числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, увеличение коэффициента CD4/CD8, увеличение рецепторов к интерлейкину-2 — CD25, В-лимфоцитов и натуральных киллеров — CD56 (табл. 1) [1].

Для иллюстрации клинической эффективности терапии ронколейкином обострения заболевания приводим одно из наших наблюдений.

Больная С. О. А., 1973 года рождения, неработающая, находилась в клинике неврологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 27.07.05 по 19.08.05 (и/б № 12105) с диагнозом рассеянный склероз в стадии обострения.

Поступила с жалобами на двоение предметов перед глазами при взгляде прямо и влево, слабость в ногах, тазовые расстройства.

Считает себя больной с марта 1991 г., когда заметила «пелену» перед глазами. Симптом спонтанно регрессировал спустя 2 недели. До 1997 года трижды были обострения в виде онемения кистей и стоп.

С 1998 по 1999 гг. получала препарат интерферона-β, а с 2001 по 2004 гг. курс глатирамера ацетата. Обострений не отмечала.

14 июня 2005 г. почувствовала общую слабость, затруднение мочеиспускания, подъем температуры тела до 37,5°С. 18 июня появилось онемение и слабость в ногах. 25 июня присоединилось двоение предметов перед глазами при взгляде прямо и влево, слабость в руках, слабость в ногах нараста до плевгии. В связи с чем была госпитализирована.

Неврологический статус при поступлении

Легкое оглушение. Отдельные мозговые функции не нарушены. Гемипарезов нет. Зрачки симметричные, среднего диаметра. Фотореакции сохранены. Сходящееся косоглазие за счет левого глазного яблока. Не ведет левый глаз кнаружи. Диплопия по горизонтали, усиливающаяся при взгляде влево. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметричное. Поперхивание при глотании. Дизартрия. Язычок расположен по средней линии, плохо поднимается при фонации. Язык по средней линии. Симптомы орального автоматизма. Пассивные движения в конечностях ограничены из-за высокого мышечного тонуса. Снижение мышечной силы в сгибателях предплечья и кисти, в межкостных мышцах до 3 баллов с обеих сторон; до плевгии в ногах. Мышечный тонус в конечностях умеренно повышен по пирамидному типу, больше в ногах, в разги-

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей при лечении ронколейкином больных рассеянным склерозом в стадии обострения (n = 31)

Показатель	Ронколейкин							
	До лечения				После лечения			
	↓	=	↑	итого	↓	=	↑	итого
CD3	26	5	0	↓	8	7	16	↑
CD4	6	25	0	=	4	13	14	↑
CD8	0	29	2	=	10	12	9	=
CD4/CD8	21	10	0	↓	8	4	18	↑
CD25	2	16	13	↑	9	9	13	↑
HLA-DR	1	5	3	=	1	2	6	↑
CD20	0	8	12	↑	4	6	8	↑
CD56	0	20	9	↑	4	5	20	↑

Условные обозначения:

- ↓ — уменьшенное количество иммунологических показателей;
- ↑ — увеличенное количество иммунологических показателей;
- = — нормальное содержание иммунологических показателей.

батеях голени и сгибателях стопы с двух сторон. Глубокие рефлексы на руках симметрично повышены. Коленные и ахилловы оживлены до клонуса стоп, ярче справа. Патологические симптомы Россолимо-Вендеровича, Бабинского, Чеддока с обеих сторон. Брюшные рефлексы не вызываются с двух сторон. Расстройство поверхностной чувствительности в виде проводниковой парагипестезии с уровня D2. Снижение вибрационной чувствительности до 3–4 с. в руках, до анестезии в ногах. Координаторные пробы выполняет верхними конечностями с атаксией, в ногах не оценить из-за плегии. Нарушения функции тазовых органов по типу задержки мочи и стула. Ограничена постелью большую часть дня, отчасти эффективно использует руки, сохраняет некоторые функции по самообслуживанию. Оценка по расширенной шкале инвалидизации Курцке (EDSS) — 8,5.

Глазное дно: частичная атрофия дисков зрительных нервов с двух сторон.

Церебро-спинальная жидкость: белок 0,2%, цитоз 134/3, из них 126 лимфоцитов.

В ликворе был повышен уровень свободных легких цепей Ig G каппа типа до 1,5 (при норме до 0,04) и лямбда типа до 0,068 (при норме до 0,02).

Проводилась дезинтоксикационная, антибиотикотерапия, больная получала глюкокортикостероиды. На фоне лечения уменьшились проявления интоксикационного синдрома, однако сохранялась неврологическая симптоматика. Больной был назначен препарат липоевой кислоты в дозе 600 мг внутривенно капельно № 10. Больная отмечала незначительное улучшение чувствительности в руках.

В связи с выраженностью неврологического дефицита больной назначена внутривенная инфузия интерлейкина-2 в дозе 1 млн МЕ, разведенного на 200 мл физиологического раствора, через день, № 5.

Неврологический статус после проведения курса терапии

В сознании. Ориентирована правильно. Гемипарезов нет. Зрачки симметричные, среднего диаметра. Фотореакции сохранены. Уменьшилось сходящееся косоглазие. Не доводит левый глаз кнаружи. Уменьшилась диплопия по горизонтали. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметричное. Глотание, фонация восстановились. Язычок расположен по средней линии, поднимается при фонации. Язык по средней линии. Симптомов орального автоматизма нет. Снижение мышечной силы в сгибателях предплечья и кисти, в межкостных мышцах до уступчивости с обеих сторон; до 2–3 баллов в проксимальных отделах и до уступчивости в дистальных отделах нижних конечностей. Мышечный тонус в конечностях умеренно повышен по пирамидному типу, больше в ногах, в разгибателях голени и сгибателях стопы с двух сторон. Глубокие рефлексы на руках симметрично повышены. Коленные и ахилловы оживлены до клонуса стоп, ярче справа. Патологические симптомы Россолимо-Вендеровича, Бабинского, Чеддока с обеих сторон. Брюшные рефлексы не вызываются с обеих сторон. Расстройство поверхностной чувствительности в виде проводниковой парагипестезии с уровня D2. Снижение вибрационной чувствительности в руках до 3–4 с., до анестезии в ногах. Координаторные пробы выполняет верхними конечностями с легкой атаксией, в ногах с умеренной интенцией и мимоподанием.

В позе Ромберга пошатывается. С постоянной двухсторонней поддержкой может пройти без отдыха до туалета (около 20 м).

Сохраняются нарушения функции тазовых органов по типу задержки мочи и стула.

Оценка по расширенной шкале инвалидизации Курцке (EDSS) — 6,5.

Больная была повторно пропунктирована: ликвор прозрачный, бесцветный, белок 0,17%, цитоз 83/3 за счет лимфоцитов.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде появления движений в ногах, возможности самостоятельного передвижения, улучшения показателей анализа ликвора. Пациентка была выписана с улучшением. В процессе лечения не было побочных эффектов.

Больная была осмотрена через 2 месяца после выписки — наблюдалось восстановление силы в ногах до уступчивости, регрессирование координаторных расстройств. Пациентка могла свободно передвигаться без поддержки и отдыха на расстояние более 500 метров. Оценка по расширенной шкале инвалидизации Курцке (EDSS) — 4,0 балла.

Больная осмотрена спустя год после госпитализации — неврологический статус прежний. Обострений не отмечала.

Кроме рассеянного склероза препарат интерлейкина-2 (ронколейкин) с эффектом применяется при различных инфекционных заболеваниях, в том числе при ВИЧ-инфекции, хроническом гепатите С, сепсисе, онкологических заболеваниях, при обострениях бронхиальной астмы и атопическом дерматите [2–4, 6, 9].

Эффективность его при заболеваниях, связанных с иммуносупрессией, объясняют необходимостью стимулировать клеточный и гуморальный иммунный ответ [10].

Сложнее объяснить механизмы действия препарата при иммуноаллергических заболеваниях.

Так, при обострениях бронхиальной астмы, атопическом дерматите механизмы лечебного действия могут быть связаны с восстановлением угнетенной функциональной активности Th1 лимфоцитов и, тем самым, с уменьшением синтеза Ig E, с увеличением количества глюкокортикостероидных рецепторов на клетках в периферической крови [6, 7].

Еще более трудным оказывается объяснение эффектов интерлейкина-2 при обострении рассеянного склероза, когда наблюдаются воспалительные реакции на фоне срыва механизмов аутоотолерантности, опосредованных воздействием вирусных агентов, токсических и алиментарных факторов [10].

Можно связать эффективность препарата при обострении рассеянного склероза со следующими механизмами.

Интерлейкин-2 активизирует два типа противовирусных ответов — быстрый и медленный. Быстрый тип реализуется через натуральные киллерные клетки и цитотоксические лимфоциты. Спустя 2–4 часа после введения эндогенного интерлейкина-2 наступает активи-

вазия натуральных киллерных клеток. Еще через 4 часа запускается работа цитотоксических лимфоцитов, которые разрушают вирус и/или зараженную им клетку. Медленный тип опосредуется, в первую очередь, клеточным механизмом, а затем гуморальным. Примерно на 5 день активированные интерлейкином-2 Тх1 вырабатывают цитотоксические лимфоциты. Через 7 дней под влиянием интерлейкина-2 вырабатываются иммуноглобулины, которые также способствуют инактивации вирусов.

Не исключено воздействие ронколейкина на обострение РС как противовоспалительного препарата. Интерлейкин-2, обладающий широким спектром действий на клетки, не всегда играет роль модулятора воспалительных реакций. В некоторых ситуациях может выступать как противовоспалительный и противоаллергический цитокин. Так, известна способность интерлейкина-2 повышать количество глюкокортикоидных рецепторов на мононуклеарах периферической крови человека, тем самым привлекая эндогенные кортикостероиды в очаги воспаления и способствуя стиханию обострения. Кроме этого, интерлейкин-2 может блокировать выброс гистамина тучными клетками, тормозить выброс токсинов эозинофилами [6, 7].

Интерлейкин-2 и его рекомбинантные препараты обладают способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей. В том числе процессы миелинообразования за счет активации олигодендроцитов и стимуляции синтеза миелина. Кроме того, описан ноотропный эффект интерлейкина-2 [12].

Известно, что в патогенезе РС существенную роль играет «сшибка» работы центральных органов иммунорегуляции. Возможный эффект интерлейкина-2 заключается в регуляции работы тимуса и костного мозга. С одной стороны, увеличивается и активируется число лимфоцитов, выступающих против чужеродных агентов, собственно измененных клеток, с другой, происходит уничтожение клонов аутоагрессивных клеток.

Возможный эффект эндогенного интерлейкина-2 в период обострения связан с дефицитом этого цитокина, с последующим снижением его содержания по мере стихания процесса. Закономерным кажется и повышение восприимчивости к экзогенному интерлейкину-2 в период эксацербации [14].

Известно, что в стадии обострения рассеянного склероза у большинства больных имеется супрессия общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, снижение хелперно-супрессорного коэффициента. Один из основных эффектов интерлейкина-2 связан как раз с нормализацией этих показателей [4], что является еще одной предпосылкой для применения этого цитокина при РС.

Таким образом, данные теоретические механизмы в некоторой степени объясняют полученные клинические результаты, что с одной стороны позволяет использовать

этот препарат и в дальнейшем, с другой — предоставляет возможность для дальнейшего исследования.

Литература

1. Барбас И. М., Скоромец А. А. Рассеянный склероз. Опыт лечения и профилактика обострений. — Санкт-Петербург, 2003: СОТИС. — 124 с.
2. Волкова Е. В., Мешкова Р. Я. Монотерапия Ронколейкином больных атопическим дерматитом // Цитокины и воспаление, 2002: том 1, № 2, с. 33.
3. Журкин А. Т., Фирсов С. Л., Хомченко И. В., Маркова М. В. Эффективность терапии и влияние интерлейкина-2 (Ронколейкина) на иммунологические показатели больных хроническим гепатитом С // Матер. симпозиума: Ронколейкин — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний / Дни иммунологии в Санкт-Петербурге, 2000. — СПб., 2000. — С. 18–22.
4. Козлов В. К., Лебедев М. Ф., Егорова В. Н. Коррекция дисфункций иммунной системы Ронколейкином // Terra Medica, 2001, № 2: 12–14.
5. Мясникова А. Н., Смирнов М. Н., Авот А. Я., Грен Э. Я., Романчиков Н. В., Циманис А. Ю. 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 SU N 1770359. Дата приоритета 24.03.92.
6. Перадзе А. Т., Шапорова Н. Л., Трофимов В. И., Галкина О. В., Калюгин А. П., Смирнов М. Н., Тотолян А. А. Клиническое применение Ронколейкина в терапии больных бронхиальной астмой // Terra Medica, 2002, 2: 7–9.
7. Попович А. М., Егорова В. Н. Ронколейкин. Результаты клинических испытаний // Санкт-Петербург, «Альтернативная Полиграфия», 2004, с. 2–8, 15–18.
8. Смирнов М. Н. Новое поколение иммуномодуляторов. Ронколейкин—интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный дрожжевой. — СПб., 1998, 45 с.
9. Смирнов М. Н., Егорова В. Н. Ронколейкин — эффективный иммуномодулятор для лечения иммунодефицитов различной этиологии // Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1996. — 294 с.
10. Томпсон А. Дж., Полман К., Холфельд Р. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Пер. с англ. Тотолян Н. А.; под редакцией Скоромца А. А. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.
11. Balkwill F. R. Cytokine Cell Biology: A Practical Approach, 3rd edition, Oxford University Press, 2001, p. 35–39.
12. Benveniste E. N., Merill J. E. Stimulation of oligodendroglial proliferation and maturation by interleukin-2 // Nature, 1986, 321; p. 610–613.
13. Meuer S. C., Hussey R. E., Penta S. C. et al. Cellular origin of interleukin-2 (IL-2) in man: evidence for stimulus-restricted IL-2 production by T4+ and T8+ lymphocytes // J. Immunol., 1982, 129; p. 1076–1079.
14. Mussette P., Benveniste O., Lim A. et al. The pattern of production of cytokine mRNAs is markedly altered at the onset of multiple sclerosis // Res. Immunol., 1996, 147, 7; p. 435–441.
15. Robb R. J. Interleukin-2: the molecule and its function // Immunol. Today, 1984: vol. 326, p. 203.