

детей (алгоритм диагностики и лечения) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004.- № 1. С.21-24.

3. Мушкин А.Ю., Гусева В.Н., Сердобинцев М.С., Коваленко К.Н. Особенности, клинических проявлений' костно-суставного туберкулеза у детей // Костно-суставной туберкулез/ Под ред. Ю.Н. Левашева, А.Е. Гарбуза. М., 2003. С. 139-142.

Ключевые слова: педиатрия, вакцинация, БЦЖ, туберкулез.

Keywords: pediatrics, vaccination, BCG, tuberculosis.

УДК 615.03

*Серебряная Н.Б.*

### **ВОЗМОЖНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА® - РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ЧЕЛОВЕКА – В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА<sup>6</sup>**

*Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург*

Вирусы простого герпеса (ВПГ)-1 и -2, способны устанавливать латентную или персистирующую инфекции, которая имеет многообразные клинические проявления. Герпесвирусы способны проникать и реплицировать в большинстве тканей в организме человека, приводя в ряде случаев в сверхостром воспалению (например, герпетический менингоэнцефалит) или к непрерывно рецидивирующим формам локального воспаления (например, генитальный герпес, офтальмогерпес). Развитие этих плохо контролируемых организмом процессов связано со способностью вирусов уклоняться от иммунного ответа, модифицируя активности дендритных клеток и Т-лимфоцитов. В настоящее время выявлены различные механизмы, которые используют вирусы герпеса, и важнейшие из них – нарушение функции дендритных клеток (ДК), истощение популяции естественных киллеров (NK) и

---

<sup>6</sup> Serebrynay N.B., Features RONKOLEYKINA® - recombinant human interleukin-2 - In the treatment of infections with herpes simplex virus. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

инактивация Т-лимфоцитов.

Многолетний международный опыт клинического использования препаратов ИЛ-2 свидетельствует, что терапия малыми дозами этого цитокина (~50 – 150 тыс. МЕ/сут) приводит к выраженному увеличению численности НК-клеток. Показано, что на терапию малыми дозами ИЛ-2 является популяция CD56+ клеток. Селективная экспансия НК сопровождается возрастанием эндогенной продукции гамма-интерферона, необходимого для формирования Th1 [1]. Являясь мощным регулятором активности НК-клеток, ИЛ-2 тем самым способствует развитию защитных реакций, как адаптивного, так и врождённого иммунитета.

Возможности использования ИЛ-2 при лечении герпесвирусных инфекций связаны со способностью этого цитокина противодействовать апоптозу Т-лимфоцитов, индуцируемому антиген-зависимой активацией, что приводит к устранению вирус ассоциированной лимфопении и восстанавливает нарушенный вирусами процесс созревания ДК [2]. Восстановление функционально полноценного адаптивного противовирусного ответа позволяет наладить эффективный клиренс вирусных частиц и длительно поддерживать бессимптомную латентную инфекцию.

В России единственным зарегистрированным препаратом (рИЛ-2) является Ронколейкин® (ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Россия) - структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2. Продуцентом Ронколейкина® является рекомбинантный штамм непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, содержащий в генетическом аппарате ген ИЛ-2 человека.

Пилотное исследование по применению Ронколейкина® в составе комплексного лечения 15 больных герпесом с явлениями лейкопении и лимфопении было проведено на базе Медицинской академии последипломного образования (Санкт-Петербург). Препарат вводили п/к по 0,25 мг (250 тыс. МЕ/сут) через день, всего на курс было 5 инъекций. Детям до 7 лет Ронколейкин® вводили интраназально и сублингвально капельно: с 3-х до 5-ти лет - по 0,125 мг через день, а с 5 до 7 лет (и старше) – по 0,25 мг. В результате лечения была преодолена тенденция к лейкопении или лимфопении, наблюдавшаяся у больных. Оценка количества лимфоцитов и лейкоцитов до и после лечения выявила их достоверное повышение после курса

Ронколейкина®. Также терапия малыми дозами Ронколейкина® способствовала повышению количества NK-клеток и CD8+ лимфоцитов. Клинически это приводит не только к купированию эпизодов вирусной активности (обострения), но и удлинению безрецидивного периода.

Эффективность терапии Ронколейкином® при лечении больных генитальным герпесом продемонстрирована также в работах А.А. Мутаева с соавторами (г. Липецк) [3] и И.В. Князькина с соавторами (Санкт-Петербург) [4]. В первом случае Ронколейкин® применяли в схеме комплексного лечения, препарат вводили в/в по 0,5 мг трёх-кратно через 48 часов. Во втором случае Ронколейкин® применяли в режиме монотерапии в дозе от 0,5 мг до 1 мг. После окончания лечения у всех пациентов наблюдали улучшение показателей иммунограммы. По данным А.А. Мутаева [3] средняя продолжительность безрецидивного периода увеличилась в 2 раза по сравнению с контрольной группой и составила 9 мес. В исследовании И.В. Князькина [4] при терапии Ронколейкином® ремиссию от 1 года наблюдали у 70,6% больных, при стандартной терапии (контрольная группа) такая продолжительность ремиссии отсутствовала; неэффективной терапия оказалась у 11,8% в опытной группе и 38,9 % в контрольной.

Эффективность системной и местной терапии с использованием Ронколейкина® была изучена также у 97 пациентов с различными формами офтальмогерпеса (ОГ) (Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар) [5, 6]. 67 больных имели поверхностные, а 30 больных - глубокие повреждения роговицы. Методом случайной выборки все больные были распределены на 2 группы (1-я группа – 50 пациентов, 2-я группа – 47 пациентов). Пациенты обеих групп получали идентичное (системное и местное) базисное противовирусное (ацикловир и его аналоги) и симптоматическое лечение. В комплексное лечение всех больных дополнительно была включена иммуномодулирующая терапия: для пациентов 1-ой группы - Ронколейкин® (местно), для пациентов 2-ой группы интерфероны или их индукторы (системно и местно). Местную терапию Ронколейкином® проводили по следующей схеме: 0,1 мг Ронколейкина®, растворённого в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида с добавлением 0,4 мл 10 % альбумина, инстиллировали в конъюнктивальный мешок каждые 10 минут в течение 8-12 часов. Процедуру повторяли трижды с интервалом 72 часа.

Анализ результатов исследования показал, что местное применение Ронколейкина® наиболее эффективно при лечении поверхностных форм ОГ: сроки регресса основных клинических проявлений ОГ в 1-ой группе были достоверно ( $p < 0,01$ ) короче по сравнению с пациентами 2-й группы, получавшими терапию препаратами интерферона и его индукторами). Достоверные ( $p < 0,05$ ) межгрупповые различия по срокам госпитализации и количеству дней нетрудоспособности также были установлены для пациентов с поверхностными формами ОГ.

При местном введении Ронколейкина® динамика регресса клинических проявлений офтальмогерпеса в наибольшей степени коррелировала с падением резко повышенной концентрации провоспалительных цитокинов в слёзной жидкости: ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , а также проявляла и системный эффект. На 10-е сутки от начала лечения в периферической крови достоверно возрастала концентрация CD4+ Т-лимфоцитов, достигая значений контрольной группы, резко увеличивалось количество клеток, имеющих рецепторы к ИЛ-2 (CD25+) [7].

По данным клинико-иммунологического анализа эффективности лечения по всем параметрам установлено, что высокоэффективная терапия офтальмогерпеса отмечена в 84 % в 1-ой группе при 63,1 % во 2-ой группе. Недостаточно эффективной терапия оказалась у 8 пациентов 1-ой группы (16 %) и 15 больных 2-ой группы (31,9 %), страдающих глубокими и часто рецидивирующими формами ОГ. Наблюдаемые в этом случае выраженные отклонения в параметрах системного и местного иммунитета характеризовались тенденцией к лейкопении и лимфопении, резким снижением относительного и абсолютного количества CD4+, соотношения CD4+/CD8+, минимальным увеличением CD16+ и CD25+ при высокой концентрацией в слёзной жидкости провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, TNF $\alpha$  при относительно низком содержании IFN $\alpha$ .

Больным с глубокими и часто рецидивирующими формами офтальмогерпеса (3-я группа, 22 пациента) с целью повышения эффективности их лечения Ронколейкин® вводили как местно, так и системно (по 0,4 мг в/в с интервалом 72 часа). Оценку результатов лечения проводили в сравнении с сопоставимой по тяжести заболевания контрольной группой пациентов (4-я группа, 20 человек), получавших традиционную терапию.

Анализ результатов лечения с сочетанным применением системного и местного введения Ронколейкина® показал, что эффективность данной патогенетически обоснованной терапии больных с тяжёлыми рецидивирующими формами ОГ является достоверно более высокой по сравнению с традиционными методами лечения по показателям регресса основных клинических проявлений ОГ, количеству дней с временной утратой трудоспособности и по динамике параметров системного иммунитета. Сроки регресса основных клинических симптомов у больных 3-й группы были достоверно короче по сравнению с пациентами 4-й группы, получавшими традиционную терапию. В процессе терапии Ронколейкином® происходила нормализация фагоцитоза, резкое повышение количества клеток CD4+, CD16+ и CD25+, а также значительное снижение концентрации в слёзной жидкости IL-8 и TNF-α при повышении IFNα. В группе сравнения, несмотря на значительное клиническое улучшение, не наблюдалось достоверной положительной динамики параметров системного иммунитета, в слёзной жидкости поддерживалась высокая концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNFα. По результатам проведённого исследования опубликованы методические рекомендации и зарегистрирован патент [7, 8].

Таким образом, накопленный опыт применения Ронколейкина® при лечении различных клинических форм герпесвирусной инфекции демонстрирует высокую эффективность препарата. При проведении комплексной терапии Ронколейкин® сочетается с различными противогерпетическими средствами, в частности: с синтетическими аналогами нуклеотидов (ацикловир и др.), с противовирусными иммуномодулирующими препаратами (интерфероны, аллокин-альфа, панавир, глицирисиновая кислота), с естественными нуклеотидными препаратами (Деринат, Ферровир).

Все используемые в настоящее время иммунные препараты с противовирусной активностью действуют на систему врожденного иммунитета, индуцируя продукцию интерферона-альфа и усиливая активность NK-клеток, и не имеют непосредственного действия на систему адаптивного иммунитета. Наблюдаемый в ряде случаев после лечения прирост CD8+ лимфоцитов является, скорее, следствием снижения депрессии, обусловленной вирусной инфекцией, а не самостоятельного действия препарата. В отличие от них Ронколейкин® действует на оба звена иммунной системы. Кроме того,

стандартная противовирусная терапия рекомендована при обострении ГИ, т.е. при активной репликации вируса. Ронколейкин® способствует коррекции иммунных дисфункций дополнительно и в фазу латентной инфекции, что делает проводимую терапию более комплексной и повышает её эффективность.

Таким образом, использование рекомбинантного интерлейкина-2 может быть показано на различных стадиях ГИ. На ранних стадиях инфекции этот цитокин активирует защитную реакцию врожденного иммунитета - дендритных клеток и NK-клеток, на поздних стадиях он способствует накоплению вирус специфических цитотоксических клеток. Более того, его эффект значим и для поддержания стадии латентности, поскольку ИЛ-2 уменьшает дефицит цитотоксических клеток и восстанавливает эффективность противовирусного контроля. Перечисленные факты подтверждают обоснованность применения рекомбинантного интерлейкина-2 при герпесвирусной инфекции как в острый период, так и на стадии латентности.

#### Литература

1. Khatri V. P., Fehniger T. A., Baiocchi R. A., Yu Feng, Shah M. H., Schiller D. S., Gould M., Gazzinelli R. T., Bernstein Z. P., and Caligiuri M. A. Ultra Low Dose Interleukin-2 Therapy Promotes a Type 1 Cytokine Profile In Vivo in Patients with AIDS and AIDS-associated Malignancies // J. Clin. Invest. Volume 101, Number 6, March 1998, 1373-1378
2. Серебряная Н.Б. Возможности ИЛ-2 в терапии инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и папилломы. // Росс. науч.-практ. конф. «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». Вводные лекции и тезисы докладов. – Russian J. Immunol., 2006: vol.9, suppl. 3, p. 150. – Курск, 2006.
3. Мутаев А.А., Богданов Ю.В., Беляева И.В., Володина Л.В., Герман К.М. Цитокиноterapia герпеса. // Матер. межрегионарной науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения», часть II. г. Липецк, 2003, с.67-69.
4. Князькин И.В., Зезюлин П.Н., Филиппов С.В., Быков Н.М., Рыльчиков И.В., Сморгачев А.А. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Матер. симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». СПб, 2003, с. 50-51.

5. Гамзаева И.В. Иммунопатогенетические особенности различных форм герпетического кератита в условиях системной и местной терапии с использованием ронколейкина. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. Краснодар, 2002. – 22 с.
6. Гамзаева И.В., Еременко А.И., Ханферян Р.А., Боровиков О.В. Системная и местная терапия глубоких и рецидивирующих форм герпетических кератитов с использованием ронколейкина. // International Journal on Immunorehabilitation, 2003: том 5, № 2, с.241.
7. Гамзаева И.В., Еременко А.И., Каленич Л.А., Воложенина О.П. Современные методы лечения офтальмогерпеса. Методические рекомендации. // Краснодар, 2002. – 42 с.
8. Еременко А.И., Гамзаева И.В., Гамзаев Ф.Ш., Катханова О.А. Способ лечения хронических рецидивирующих форм герпетических поражений глаз. // Патент РФ № 2198631, дата приоритета 30. 10.2000.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, иммунная система, цитокин.  
Keywords: herpesvirus infections, immune system, cytokine.

УДК 611.4

*Чумаков Е.М., Петрова Н.Н.*

#### **К ВОПРОСУ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ, ЗАРАЖЁННЫМ СИФИЛИСОМ<sup>7</sup>**

*Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург,  
chumakovegor@gmail.com*

Сифилис и ВИЧ являются одними из самых распространённых инфекций, передающихся половым путём (ИППП) [1]. Существует большое число исследований, подтверждающих взаимосвязь между этими заболеваниями [2, 3]. Коморбидность сифилиса и ВИЧ варьирует от 20 до 73%

---

<sup>7</sup> Chumakov E.M., Petrova N.N., To the question of mental health care for patients with HIV and syphilis. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, chumakovegor@gmail.com