

DOI 10.33920/MED-12-2107-01  
УДК 617.20.15

# КЛИНИЧЕСКАЯ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

*О.А. Гизингер*

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». Медицинский институт, кафедра микробиологии и вирусологии, Москва*

**Резюме.** В статье показана схема комплексной терапии бактериального менингита с использованием рекомбинантного цитокина интерлейкина-2. Показана клиническая, иммунологическая и микробиологическая эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии бактериального менингита. Биологические эффекты рекомбинантного ИЛ-2 делают обоснованным его применение в комплексной терапии менингита за счет его влияния на активность метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровнях, способность стабилизировать систему перекисного окисления липидов клеточных мембран, влиять на процессы клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, повышая качество проводимой терапии.

**Ключевые слова:** *бактериальный менингит, интерлейкин-2, иммунологическая эффективность.*

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN 2 IN THE COMPLEX THERAPY OF BACTERIAL MENINGITIS

*Gizinger O.A.*

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia». Medical Institute, Department of Microbiology and Virology, Moscow*

**Abstract** The article shows the scheme of complex therapy of bacterial meningitis using the recombinant cytokine interleukin 2. The clinical, immunological and microbiological efficacy of the use of recombinant interleukin 2 in the complex therapy of bacterial meningitis is shown. The biological effects of recombinant IL-2 justify its use in the complex therapy of meningitis due to its influence on the activity of metabolic processes at the cellular and subcellular levels, the ability to stabilize the system of lipid peroxidation of cell membranes, to influence the processes of clonal proliferation and differentiation of T- and B-lymphocytes improving the quality of the therapy

**Keywords:** *bacterial meningitis, interleukin 2, immunological efficacy*

**For correspondence:** *О.А. Гизингер, ORCID 0000-0001-9302-0155*

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние десятилетия характеризуются эпидемиологическим подъемом до 40 заболеваний, вызванных менингококком серотипа С, характеризующихся крайне тяжелым течением и высокой летальностью. Бактериальные гнойные менингиты снижают адаптационный потенциал и резервные возможности детского организма по причине частой заболеваемости детей младшего школьного возраста [1]. Российский и зарубежный опыт лечения пациентов с бактериальными гнойными менингитами позволил определить тактику оказания медицинской помощи детям на госпитальном этапе, включающую немедленное (до назначения антибактериальной терапии) при поступлении больного (параллельно с лечебными процедурами) проведение забора проб крови для выявления изменений и динамики показателей общего анализа крови (в ОАК), данных С-реактивного белка (СРБ), выявление патогенов в мазках из носоглотки и ликворе при специфической окраске метиленовым синим и по методу Грама [2]. Статистический анализ выборок включал расчет средних арифметических величин и ошибок средних [3] в группах, где пациенты получали стандартную антибактериальную терапию с учетом антибиотикочувствительности патогена, и в группах, где в комплекс лечебных мероприятий вместе с антибактериальными препаратами включен рекомбинантный интерлейкин-2 [4].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В остром периоде гнойного менингита до начала лечения показатели провоспалительных цитокинов интерлейкин (ИЛ) — 1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , абсолютное и относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов досто-

верно увеличивалось и превышало норму: ИЛ-1 $\alpha$  на 23,12 $\pm$ 0,23 %, ИЛ-1 $\beta$  — на 13,98 $\pm$ 0,22 %, ИЛ-8 — на 24,91 $\pm$ 0,78 %, ФНО- $\alpha$  — на 34,2 $\pm$ 0,67 %, тогда как уровень ИЛ-2, цитокина, активирующего дифференцировку лимфоцитов, стимулирующего синтез иммуноглобулинов классов М и G, снижался на 12,56 $\pm$ 0,11 %, интерферона (ИНФ) —  $\gamma$  — на 25,98 $\pm$ 0,88 %, функционально-метаболическая активность фагоцитов периферической крови и ликвора по показаниям теста восстановительной активности нитросинего тетразолия, теста фагоцитарной активности достоверно уменьшались ( $p \leq 0,001$ ) [5]. Анализ субпопуляционного состава лейкоцитов периферической крови, проведенный с использованием метода проточной цитометрии, выявил снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+) на 24 %, Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) — на 15 %, Th (CD3+CD4+), натуральных киллеров (CD16+CD56+), рецепторов поздней активации (HLA-DR+), повышение экспрессии рецепторов В-лимфоцитов (CD19+, CD20+) — на 17 %, что, на наш взгляд, является закономерным патогенетическим явлением на фоне повышения активности патогена [6]. Выраженной нормализации исследуемых показателей на фоне базовой антибактериальной терапии даже после завершения лечебно-профилактических мероприятий не наблюдалось [7]. Анализ результатов динамического наблюдения за пациентами показателей иммунного статуса, осуществленного до и после лечения, в комплексной терапии пациентов с гнойными менингитами и иммунными дисфункциями обоснованно требовал дополнительно к базовой схеме лечения применения иммуотропных препаратов. Решением проблемы дисфункций в виде недостат-

ка и избытка эндогенных цитокинов может стать использование их рекомбинантных аналогов, например рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин®) [8, 9]. Биологические эффекты и положительный опыт использования рекомбинантного ИЛ-2 делают обоснованным его применение в комплексной терапии бактериального менингита за счет его влияния на активность метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровнях, способность стабилизировать систему перекисного окисления липидов клеточных мембран, возможность влиять на процессы клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов. В группе пациентов, получавших в дополнение к общепринятым лекарственным антибактериальным препаратам рекомбинантный интерлейкин-2 [10], отмечена более выраженная, по сравнению с контрольной группой пролеченных без использования рекомбинантного интерлейкина-2, нормализация содержания цитоки-

нов ИЛ-2, ИЛ-4, фактора некроза опухоли (ФНО) —  $\alpha$  [11].

На фоне лечебных с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 наблюдалась значительная активация всех звеньев врожденного и адаптивного иммунитета с повышением количественных и качественных показателей в крови Т-лимфоцитов, Th1-лимфоцитов [7].

### ВЫВОДЫ

Нормализация содержания ИЛ-2 в сыворотке крови, достигнутая введением в процессе терапии его рекомбинантного аналога, препарата Ронколейкина®, приводит к восстановлению иммунного гомеостаза, восстановлению содержания ИЛ-2 в сыворотке крови, нормализации клинического состояния пациентов,

У пациентов, получавших антибактериальную терапию без использования рекомбинантного ИЛ-2, иммунологические показатели оставались выше физиологической нормы весь период наблюдения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лобзин Ю. В. и др. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2001. — № 1. — С. 33–45.
2. Гизингер О. А., Зиганшин О. Р., Балан В. Е. Комплексная терапия вирусных инфекций, передаваемых половым путем // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1. — № 3. — С. 26–30.
3. Гизингер О. А., Шеметова М. А., Курносенко И. В. Изменения цитокинового профиля пациентов с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом на фоне терапии рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) // Российский иммунологический журнал. — 2016. — Т. 10. — № 3. — С. 230–233.
4. Гизингер О. А., Зиганшин О. Р. Роль ИЛ-2 в иммунопатогенезе вирусных инфекций мочеполовой системы и обоснование его использования в комплексной терапии // Terra Medica. — 2016. — № 1–2. — С. 68–69.
5. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин. — 2001.
6. Володин Н. Н. и др. Ронколейкин в терапии гнойно-септических заболеваний у детей // БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2008. — № 1 (29).
7. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. Клинический опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии нейроинфекций у детей // Рецепт. — 2011. — № 6. — С. 116–125.
8. Скрипченко Н. В. и др. Лечение вирусных энцефалитов у детей (по данным ДНКЦИБ) // XXI Давиденковские чтения. — 2019. — С. 297–298.
9. Оруджева А. Д. К. Разработка эффективных методов лечения и профилактики бактериальных гнойных менингитов у детей // European research. — 2017. — № 5 (28).

10. Лetyaeva O.I., Gizinger O.A. Нерешенные вопросы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов в репродуктивном возрасте // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11. — № 6. — С. 12–18.
11. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей в современных условиях // Практическая медицина. — 2017. — № 10 (111).

### REFERENCES

1. Lobzin Yu.V. et al. Ronkoleikin ®: immunotherapy of infectious diseases // Immunopathology, allergology, infectology. — 2001. — No. 1. — pp. 33–45.
2. Giesinger O.A., Ziganshin O.R., Balan V.E. Complex therapy of sexually transmitted viral infections // Medical alphabet. — 2017. — Vol. 1. — no. 3. — p. 26–30.
3. Giesinger O.A., Shemetova M.A., Kurnosenko I.V. Changes in the cytokine profile of patients with chronic recurrent genital herpes during therapy with recombinant IL-2 (Ronkoleikin) // Russian Immunological Journal. — 2016. — Vol. 10. — No. 3. — pp. 230–233.
4. Giesinger O.A., Ziganshin O.R. The role of IL-2 in the immunopathogenesis of viral infections of the genitourinary system and the rationale for its use in complex therapy // Terra Medica. — 2016. — No. 1–2. — pp. 68–69.
5. Kozlov V.K. Modern immunotherapy in infectious pathology. Experience of clinical use of the drug Roncoleukin. — 2001.
6. Volodin N.N. et al. Ronkoleikin in the therapy of purulent-septic diseases in children // BIOpreparaty. Prevention, diagnosis, and treatment. — 2008. — № 1 (29).
7. Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Clinical experience of the use of Roncoleukin ® in the complex therapy of neuroinfections in children // Recipe. — 2011. — no. 6. — p. 116–125.
8. Skripchenko N.V. et al. Treatment of viral encephalitis in children (according to the DNCCIB data) // XXI Davidenkov readings. — 2019. — p. 297–298.
9. Orujeva A.D. K. Development of effective methods of treatment and prevention of bacterial purulent meningitis in children // European research. — 2017. — № 5 (28).
10. Letyaeva O.I., Gizinger O.A. Unresolved issues of therapy of inflammatory diseases of female genitals in reproductive age // Voprosy gynaecologii, obukherstva i perinatologii. — 2012. — Vol. 11. — No. 6. — p. 12–18.
11. Skripchenko N.V. Neuroinfections in children in modern conditions // Prakticheskaya meditsina. — 2017. — № 10 (111).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Гизингер О.А.** — д-р биол. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, кафедра микробиологии и вирусологии; г. Москва, ул. Миклухо-Маклая; 8 919 319 4604; e-mail: ogizinger@gmail.com

**For correspondence:** O.A. Gizinger, ORCID 0000-0001-9302-0155

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### INFORMATION ABOUT AUTHOR

**Gizinger O.A.** — PhD in Biology, professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia. Department of Microbiology and Virology, Medical Institute, Miklukho Maklaya str., Moscow, e-mail: ogizinger@gmail.com, 89193194604

**For correspondence:** O.A. Gizinger, ORCID 0000-0001-9302-0155

#### Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest.