

Опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 при энцефалитах у детей

Н.В. СКРИПЧЕНКО^{1, 2*}, Г.П. ИВАНОВА^{1, 2}, Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА¹, В.Н. КОМАНЦЕВ¹, А.В. СУРОВЦЕВА¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций», Санкт-Петербург; ²кафедра инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург

The use of rekombinant interleukin-2 in children with encephalitis

N.V. SKRIPCHENKO, G.P. IVANOVA, G.F. ZHELEZNIKOVA, V.N. KOMANTSEV, A.V. SUROVTSEVA

Research Institute of Child Infections Diseases, St. Petersburg; St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Цель исследования. Изучали эффективность применения отечественного рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) в комплексной терапии энцефалитов у детей. **Материал и методы.** Лечили 40 больных в возрасте от 6 мес до 17 лет. Препарат вводили в дозе 0,5 мг ежедневно внутривенно капельно в течение 3 дней при остром течении, в течение 5 дней — при хроническом течении. Группу сравнения составили 35 пациентов с энцефалитами, лечившихся без применения препарата. **Результаты.** Использование рекомбинантного IL-2 способствовало сокращению продолжительности нарастания симптоматики на $5,4 \pm 1,3$ сут, уменьшению неврологического дефицита по шкале EDSS при выписке из стационара на $1,6 \pm 0,2$ балла, снижению частоты обострений с 22,9 до 5% и частоты развития рассеянного склероза в течение 3 лет с 17,1 до 2,5% ($p < 0,05$). Показатели эффективности препарата коррелировали с позитивными изменениями иммунологических параметров через 3—4 нед после окончания терапии. Исследование мультимодальных вызванных потенциалов мозга при использовании данного препарата показало его положительное влияние на время центрального афферентного проведения. Было установлено уменьшение частоты регистрации очаговых изменений при МРТ-обследовании пациентов в катамнезе. **Заключение.** Рекомбинантный IL-2 рекомендован для лечения детей с энцефалитом.

Ключевые слова: энцефалиты, дети, цитокиноterapia, рекомбинантный интерлейкин-2.

Objective. To study the efficacy of the domestic recombinant interleukin-2 (IL-2) in the complex treatment of encephalitis. **Material and methods.** Forty patients, aged from 6 months to 17 years, were treated with the drug. A comparison group involved 35 patients who did not receive the drug. **Results.** Recombinant IL-2 reduced ($p < 0.05$) the aggravation of symptoms to 5.4 ± 1.3 days, neurological deficit (1.6 ± 0.2 EDSS scores at discharge from the hospital), frequency of exacerbations (from 22.9 to 5%) and frequency of cases with the development of multiple sclerosis during 3 years (from 17.1 to 2.5%). Parameters of the drug efficacy were correlated with positive changes in immunological parameters after 3—4 days of treatment. The study of multimodal evoked potentials demonstrated the positive effect of the drug on the central afferent conduction times. The follow-up MRI examination showed the decrease in the frequency of focal changes. **Conclusion.** Recombinant IL-2 is recommended for treatment of children with encephalitis.

Key words: encephalitis, children, cytokinotherapy, recombinant IL-2.

Энцефалиты у детей в 75—80% случаев вызываются вирусными, реже бактериальными агентами. В 35—40% случаев они сопровождаются вовлечением спинного мозга и развитием энцефаломиелимита [1]. У 10—18% детей с инфекционными заболеваниями ЦНС вместе с поражением головного и спинного мозга воспалительный процесс распространяется на краниальные и спинальные периферические нервы, что приводит к развитию энцефаломиелополирадикулоневритов, оптикоэнцефалитов и оптикоэнцефаломиелитов. В 38—46% случаев энцефалиты у детей имеют затяжное и хроническое течение, характеризуются периодами ремиссий и обострений или имеют неуклонно прогрессирующее течение.

Опыт наблюдения и терапии детей с энцефалитами в возрасте от 1 мес до 17 лет за более чем 10-летний период в Клинике нейроинфекций и органической патологии

нервной системы НИИ детских инфекций показал, что в зависимости от локализации воспаления в структурах головного мозга, а также объема поражения можно выделить следующие синдромы: лейкоэнцефалит, полиоэнцефалит и панэнцефалит. По своим морфоструктурным параметрам энцефалиты характеризуются развитием воспалительного, демиелинизирующего, аксонального, некротизирующего или склерозирующего процессов в ЦНС, что определяет характер течения и исходы заболевания. Так, при развитии демиелинизирующего процесса в исходе лейкоэнцефалитов у детей может наблюдаться формирование рассеянного склероза [2, 3].

Терапия энцефалитов у детей до настоящего времени представляет большие трудности, что связано с токсичностью и ограниченным спектром воздействия многих противовирусных препаратов, отсутствием специфической

этиотропной терапии для многих вирусных агентов, наличием резистентности отдельных штаммов вирусов к традиционным противовирусным препаратам, а также способностью бактериальных агентов формировать L-формы и цисты. Высокая частота случаев затяжного и хронического течения, неврологического дефицита и летальности, а также необходимость обеспечения адекватного иммунного ответа для эрадикации возбудителя и выздоровления определяют необходимость поиска более эффективных способов и схем терапии.

Одним из препаратов, комплексно влияющим на течение инфекционного процесса, нормализующим функционирование нескольких биологических систем организма, в частности иммунной, эндокринной и нервной, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку нейроглии и восстановление нейрональных клеток, является отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 (IL-2) — структурный и функциональный аналог эндогенного IL-2, который выделен из клеток непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого IL-2. Многогранность биологической активности данного препарата позволяет при его применении в качестве иммуномодулятора рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватное ее взаимодействие с другими системами организма [4, 5]. Все сказанное определило актуальность данного исследования.

Цель исследования — определение эффективности рекомбинантного IL-2 при энцефалитах у детей.

Материал и методы

Было проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности рекомбинантного IL-2 при терапии энцефалитов у детей.

Основную группу составили 40 детей с энцефалитами в возрасте от 6 мес до 17 лет. Всем им препарат назначался в составе комплексной терапии. В группу сравнения вошли 35 детей с энцефалитами, которым проводилась терапия без препарата. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основным клинико-лабораторным показателям. Все пациенты с энцефалитами основной группы и группы сравнения получали этиотропную противовирусную или антибактериальную терапию, патогенетические и симптоматические средства.

Большинство пациентов было старше 7 лет; девочек было 60%, мальчиков — 40%. Распределение больных с энцефалитами по возрасту представлено в **табл. 1**.

На момент начала лечения энцефалит характеризовался острым течением у 38 (50,7%) пациентов, затяжным — у 19 (25,3%) детей и хроническим — у 18 (24%).

Все пациенты поступали в стационар с жалобами, свидетельствующими о развитии очаговой неврологической симптоматики. Общемозговые симптомы (головная боль, рвота) выявлялись у 68% больных, нарушения со-

знания, наблюдавшиеся у пациентов с острым течением заболевания при вовлечении серого вещества головного мозга (коры или подкорковых структур) или реже подкорковых отделов белого вещества, — в 40% случаев, а общие инфекционные симптомы — в 52%. У большинства пациентов (69,3%) отмечалось тяжелое течение энцефалита, реже — среднетяжелое.

На основании структурных особенностей и локализации воспалительных изменений в веществе головного мозга у 42 (56%) детей был диагностирован лейкоэнцефалит, у 19 (25,3%) — полиоэнцефалит, у 14 (18,7%) — панэнцефалит. У пациентов с панэнцефалитом объем поражения вещества головного мозга по результатам лучевой диагностики составил 75% и более. Одновременное поражение спинного мозга наблюдалось в 29,3% случаев с развитием энцефаломиелита, патологией зрительных и периферических нервов — в 17,3% случаев.

Рекомбинантный IL-2 назначался 1 раз в сутки внутривенно капельно в дозе 0,5 мг в 200—400 мл 0,9% раствора NaCl. При остром течении он вводился в течение 3 дней, при затяжном и хроническом — в течение 5 дней. При обострении заболевания и при повторной госпитализации в стационар препарат назначался повторно.

Клиническая эффективность терапии оценивалась к моменту выписки из стационара и в катamnестическом периоде — через 1, 3, 6 мес и 1, 2 и 3 года.

Для оценки неврологического статуса использовались шкала Д. Курцке (1983) и шкала функциональных нарушений EDSS.

Этиология заболевания изучалась при исследовании крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с использованием молекулярно-генетических, серологических и иммуноцитохимических методов. Они включали определение спонтанной и индуцированной продукции *in vitro* и содержания в сыворотке крови (*in vivo*) цитокинов — интерферона-гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), IL-10, IL-4 методом иммунологического ферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Для определения индуцированной продукции IFN- γ в культуре клеток использовался вирус болезни Ньюкаста, для IL-10, IL-4 — фитогемагглютинин, для TNF- α — пирогенал. Определяли реакцию бласттрансформации лимфоцитов на основной белок миелина (ОБМ) в концентрации 2,5 и 15 мг/мл в 7-суточной культуре клеток (диагностикум «Sigma» США), а для определения антител классов M и G к ОБМ использовали диагностикум «Новина», Москва. Полученные коэффициенты измерялись в условных единицах (у.е.). Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом ИФА и проточной цитометрии. Концентрация иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови определялась методом ИФА («Вектор-Бест», Новосибирск). Определение уровня кортизола, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови осуществлялось методом ИФА. Иммунологические и биохимические исследования проводились

Таблица 1. Характеристика больных с энцефалитами по возрасту

Возраст	До 1 года	1—3 года	4—6 лет	7—9 лет	10—12 лет	13—17 лет
Основная группа (n=40)	2	4	10	4	6	14
Группа сравнения (n=35)	1	4	8	5	5	12

детям с энцефалитами при поступлении в стационар и через 3–4 нед.

Кроме того, проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного или головного и спинного мозга при поступлении в стационар, а в последующем — через 3, 6, 12 мес, далее — 1 раз в год до исчезновения очаговых изменений при использовании высокопольных томографов 1,5 или 3 Тл. Эти исследования выполнялись в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (на томографе Achiva, «Philips»), Российско-финском медицинском холдинге «АВА-ПЕТЕР-Скандинавия» (на томографе Signa Infiniti Echo-Speed, «General Electric»). Программа лучевого обследования включала применение следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR, DWI для получения PD-, T1- и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях. Нейрофизиологические исследования проводились в лаборатории функциональных и лучевых методов исследования (рук. — докт. мед. наук В.Н. Команцев) НИИ детских инфекций. Они включали исследование мультимодальных вызванных потенциалов на 4-канальном электроэнцефалографе «НейроМВП» фирмы «Нейрософт» (Россия). Исследования выполнялись при поступлении, через 3 и 12 мес.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. Математико-статистическое описание объекта исследования проводилось с помощью традиционных для медицинских исследований методов. Достоверными данные считали при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности комплексной терапии с включением рекомбинантного ИЛ-2 у детей с энцефалитом показала, что использование данного препарата спо-

собствовало сокращению продолжительности нарастания неврологической симптоматики в среднем на $5,4 \pm 1,3$ сут ($p \leq 0,05$). Было отмечено также его положительное влияние на скорость регресса неврологических симптомов (табл. 2). Продолжительность расстройства сознания, отмечавшаяся при остром течении энцефалитов у детей, сокращалась по сравнению с детьми из группы сравнения на $1,4 \pm 1,0$ сут.

К моменту выписки из стационара положительная динамика в неврологическом статусе наблюдалась у всех пациентов в обеих группах. Однако выраженность неврологического дефицита по шкале EDSS у них была различной. Выявлен значительно более низкий показатель неврологического дефицита при выписке из стационара у детей с энцефалитами, получавших препарат, снизившийся по сравнению с началом лечения на 4,4 балла; у пациентов группы сравнения наблюдалось его снижение только на 2,5 балла (табл. 3). Через 1 год неврологический дефицит по шкале EDSS сократился в 2,1 раза, а через 3 года — в 2,4 раза. Не исключено, что препарат благодаря цитокиновой регуляции нейро-иммунно-эндокринных взаимодействий, способствует оптимизации течения заболевания и уменьшению выраженности неврологических проявлений. Кроме того, показано, что неврологический дефицит у детей с энцефалитами уменьшается постепенно в течение 3 лет мониторинга.

Положительный результат после одного курса терапии наблюдался в 95% случаев. В 2 случаях имели место обострения заболевания через 1 и 3 мес после выписки из стационара, что потребовало проведения повторного курса лечения. У 1 пациента с хроническим течением лейкоэнцефалита на 2-м году наблюдения был диагностирован рассеянный склероз. В отличие от основной группы в группе сравнения положительный эффект был получен только в 77,1% случаев, обострения наблюдались у 8 пациентов через 1–2 мес после окончания терапии. Кроме

Таблица 2. Длительность наличия основных синдромов заболевания при использовании терапии с включением рекомбинантного ИЛ-2 (основная группа) и без него (группа сравнения) ($M \pm m$)

Клинический синдром	Длительность, сут	
	основная группа ($n=40$)	группа сравнения ($n=35$)
Нарушение сознания	$4,5 \pm 0,8$	$5,9 \pm 2,0$
Головная боль, рвота	$7,3 \pm 2,8$	$6,5 \pm 3,1$
Общенифекционный синдром	$6,5 \pm 2,9$	$6,9 \pm 2,1$
Расстройства чувствительности	$23,8 \pm 2,6$	$28,6 \pm 3,9$
Нарушения функций краниальных нервов (кроме 2-й пары)	$29,0 \pm 2,3$	$37,6 \pm 4,8^*$
Нарушение тазовых функций	$6,4 \pm 1,8$	$14,5 \pm 4,4^*$
Воспалительные изменения в ЦСЖ	$18,3 \pm 2,4$	$23,2 \pm 3,1^*$
Койко-дни в стационаре	$35,9 \pm 4,1$	$46,6 \pm 3,4^*$

Примечание. * — достоверные различия между группами на уровне $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика неврологического статуса по шкале EDSS в основной группе и группе сравнения, баллы ($M \pm m$)

Период обследования	Основная группа ($n=40$)	Группа сравнения ($n=35$)
При поступлении в стационар	$6,4 \pm 1,9$	$6,1 \pm 1,3$
При выписке из стационара	$2,0 \pm 1,1$	$3,6 \pm 1,3$
Через 1 год после окончания терапии	$1,2 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,9^*$
Через 2 года	$1,1 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,7^*$
Через 3 года	$0,9 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,9^*$

Примечание. * — достоверные различия между группами на уровне $p < 0,05$.

того, среди пациентов группы сравнения, наблюдавшихся первоначально с диагнозом лейкоэнцефалит, диагноз рассеянного склероза был установлен в 5 случаях в течение 1-го года наблюдения, а у 1 ребенка — на 2-м году.

Исследование иммунологических показателей в двух группах через 3—4 нед после окончания терапии выявило ряд существенных особенностей (табл. 4). Наиболее значимые различия между группами были получены при исследовании уровня цитокинов *in vivo* и *in vitro*. Так, в основной группе отмечалось повышение сывороточного IFN- γ в и его продукции *in vitro* на фоне увеличения концентрации IL-10 в крови. В группе сравнения наблюдалось достоверно более высокое содержание TNF- α в крови на фоне низкого содержания IL-10 и IFN- γ , что свидетельствовало о макрофагальной активации на фоне недостаточности адаптивного Th1-клеточного ответа. Недостаточную активацию Th1-ответа у пациентов группы сравнения отражал и сниженный показатель соотношения CD4/CD8 после лечения. Достоверные различия также получены по содержанию IgE, показатели которого приходили к норме в основной группе и оставались повышенными в группе сравнения. Сходные изменения наблюдались и относительно показателя сенсибилизации к ОБМ, который был умеренно повышен в группе сравнения (норма ≤ 1 у.е.). Уровни гормонов кортизола и прогестерона были достоверно ниже у пациентов в группе сравнения, что отражало недостаточность нейроэндокринной регуляции процессов саногенеза, тогда как у пациентов основной группы данные показатели были в пределах нормы или незначительно повышены. Иммунологические исследования показали, что вероятность выздоровления детей с энцефалитом выше в тех случаях, когда при лечении удается достичь повышения численности и функциональной активности лимфоцитов. Обострения заболевания развивались у детей, у которых не было положительной динамики иммунологических показателей. При начале обострения у них отмечено снижение противовирусной резистентности (уменьшение доли НК-клеток). Назначение комплексной терапии позволило добиться более выраженной позитивной динамики иммунологических показателей как по количеству В- и Т-лимфоцитов, так и способности лимфоцитов продуцировать цитокины.

Было установлено положительное влияние препарата и на динамику структурных изменений по результатам МРТ-обследования. Применение рекомбинантного IL-2 при энцефалите ускоряет процессы саногенеза, что приводит к более быстрому регрессу воспалительных измене-

ний в веществе головного мозга. Результаты проведения МРТ головного и спинного мозга у пациентов с энцефалитом в динамике позволили установить, что частота выявления очаговых изменений в режиме FLAIR в группе сравнения и в основной группе составила: через 3 мес 100 и 81,3%, через 6 мес — 85 и 68,5%, через 12 мес — 75 и 50%, а через 3 года — 67,7 и 35,0% соответственно. Таким образом, через 3 года после лечения частота выявления очагов в режиме FLAIR у детей, получавших рекомбинантный IL-2, определялась на 32,7% реже, чем у пациентов группы сравнения. Вероятно, рекомбинантный IL-2, благодаря воздействию на иммунокомпетентные клетки, способствует нормализации межклеточного взаимодействия и более быстрому купированию воспаления и эрадикации инфекционных агентов. Способность рекомбинантного IL-2 оказывать регенерирующее воздействие на клетки нервной ткани обуславливало ускорение регресса очаговых изменений и снижение частоты их регистрации в исходе заболевания по сравнению с пациентами группы сравнения: через 1 год — на 25%, а через 3 года — на 32,7%.

Положительное влияние препарата на динамику структурных и функциональных изменений в ЦНС у детей с энцефалитом подтверждалось результатами исследования мультимодальных вызванных потенциалов мозга, свидетельствующих об ускорении процессов ремиелинизации и восстановлении скорости центрального проведения у пациентов основной группы через 3 мес после лечения по сравнению с больными группы сравнения. Так, у детей, получавших рекомбинантный IL-2, отмечено достоверно более значительное уменьшение межпикового интервала N22—P37 ССВП *n. tibialis* после терапии (табл. 5). Частота нормализации межпикового интервала N22—P37 ССВП *n. tibialis* через 3 мес составила 15,0 и 37,1%, а через 12 мес — от 31,3 до 50% в наблюдаемых группах соответственно, что можно объяснить ускорением процессов ремиелинизации, стимуляцией пролиферации и дифференцировки олигодендроглии, а также активацией восстановительных процессов в клетках ЦНС у основной группы. Также достоверные отличия получены у детей основной группы по показателю P100, отражающему скорость проведения импульса по зрительному нерву (см. табл. 5).

По данным литературы [4], рекомбинантный IL-2 используется для лечения многих вирусных и бактериальных инфекций, а также некоторых онкологических заболеваний и может применяться у детей разных возрастных групп, в том числе новорожденных и недоношенных. В данном исследовании показана клиничко-структурная и

Таблица 4. Иммунологические показатели у детей с энцефалитом через 3—4 нед после лечения в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=35)	p
Содержание TNF- α в крови, пг/мл	11,3 \pm 6,4	103,6 \pm 2,7	<0,01
Продукция IFN- γ спонтанная, пг/мл	191,8 \pm 97,7	53,08 \pm 37,3	<0,01
Содержание IFN- γ в крови, пг/мл	158,55 \pm 63,6	36,08 \pm 5,8	<0,01
Продукция IL-10 спонтанная, пг/мл	100,45 \pm 42,5	14,7 \pm 3,6	<0,01
Содержание IgE в крови, г/л	98,9 \pm 32,6	204 \pm 45,1	<0,01
Соотношение CD4/CD8	2,2 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2	<0,05
CD16 (НК-клетки), %	2,0 \pm 1,2	15,5 \pm 2,0	<0,05
РБТЛ на ОБМ (15 мг/мл), у.е.	0,86 \pm 0,05	1,3 \pm 0,1	<0,05
Содержание кортизола, нмоль/л	404,8 \pm 67,9	112,5 \pm 55,6	<0,05
Содержание прогестерона, пкмоль/л	8,2 \pm 2,3	2,1 \pm 0,2	<0,05

Таблица 5. Динамика мультимодальных вызванных потенциалов мозга при энцефалите у детей в зависимости от терапии (M±σ)

Показатель вызванных потенциалов	Основная группа (n=40)		Группа сравнения (n=35)	
	до лечения	через 3 мес после лечения	до лечения	через 3 мес после лечения
ССВП <i>n. tibialis</i>				
Межпиковый интервал N22—P37, мс	22,34±3,9	18,1±2,3	23,21±7,9	21,64±7,13*
Амплитуда P37—N45, мкВ	3,9±1,67	3,26±1,7	3,1±2,36	3,0±2,3
ССВП <i>n. medianus</i>				
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	6,63±5,38	5,9±3,1	4,24±2,7	4,6±2,7
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), мкВ	1,1±0,42	1,3±0,8	1,5±0,47	1,6±0,7
ЗВП				
Латентность P100, мс	112±9,3	101,6±13	111±10,5	109,1±12,5*

Примечание. * — достоверность различий с показателями при первом исследовании на уровне $p < 0,05$.

иммунологическая эффективность препарата при энцефалитах у детей. Препарат хорошо переносился пациентами. Только в 2 случаях отмечался подъем температуры до фебрильных цифр (38,6—39,0 °C), а у 2 детей — до субфебрильных (37,4—37,8 °C). Во всех случаях подъем температуры развивался на фоне введения препарата, назначение антипиретиков приводило к нормализации температуры и не потребовало прекращения лечения [6].

Современные иммунологические концепции связывают развитие затяжного и хронического инфекционного процесса с «ускользанием» патогенных микроорганизмов от иммунного ответа, а также активацией аутоиммунного гуморального и клеточного ответа, как правило, связанного с персистенцией и реактивацией возбудителей. В ряде случаев эффекторные клетки иммунной системы в состоянии адекватной активации способны прервать инфекционный процесс и обеспечить элиминацию патогенных микроорганизмов [7—10]. Однако нередко собственные механизмы иммунного ответа не в состоянии обеспечить удаление возбудителя. Эффективная активация иммунитета является залогом прерывания инфекционного процесса, смены фаз от воспаления к регенерации поврежденной ткани и обеспечивает выздоровление пациентов. Известно, что на начальных этапах защиту осуществляют факторы врожденного иммунного ответа (макрофаги, моноциты, комплемент и т.д.), тогда как полная эрадикация патогена и развитие специфического иммунитета связаны с факторами адаптивного иммунного ответа, где основная роль отводится клеточному звену. Регуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа на местном и системном уровнях осуществляют цитокины — регуляторные пептиды, которые продуцируются различными клетками организма. По данным С.А. Кетлинского и А.С. Симбирцева [11], все цитокины делятся на 4 группы. К группе 1 относятся цитокины, являющиеся гемопозитическими факторами — стимуляторами роста и созревания незрелых кровяных клеток (колониестимулирующие факторы, IL-3, IL-7, эритропоэтин). Цитокины группы 2 являются регуляторами естественного врожденного иммунитета (IFN-β и -α, IL-1 и IL-6, TNF-α, хемокины IL-8 и др.). К группе 3 относятся цитокины, участвующие в формировании специфических иммунных реакций (IL-2, IL-4, TGF-β и др.), а к группе 4 —

цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (IFN-γ, лимфотоксин, IL-5, IL-10 и др.). Следует отметить, что IL-2 является важным цитокином, осуществляющим регуляцию Th1 клеточного звена иммунного ответа, необходимого для эффективной защиты внутриклеточных патогенов, каковыми выступают вирусы и некоторые бактерии (в частности, *B. burgdorferi s.l.*). Существуют данные о терапевтическом использовании рекомбинантного препарата IL-2 при врожденном и приобретенном иммунодефиците, в том числе ВИЧ-инфекции [12—14].

В данном исследовании показана эффективность препарата рекомбинантного IL-2 у детей с энцефалитом вне зависимости от характера течения. Установлено, что как при остром, так и при хроническом течении энцефалита включение в терапию рекомбинантного IL-2 способствовало регрессу большинства симптомов, а также улучшению исходов заболевания как при выписке, так и при последующем 3-летнем мониторинге. Положительный эффект данного препарата при энцефалите характеризовался как снижением выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS (в 2,4 раза), так и сокращением частоты обострений. Его применение позволило уменьшить частоту регистрации рассеянного склероза среди детей с инфекционными поражениями белого вещества ЦНС на 14,4%. Известно, что рекомбинантный IL-2 нормализует многие иммунологические процессы: распознавание антигенов, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, продукцию клетками цитокинов (в том числе интерферонов), цитолитическую активность моноцитов, натуральных и специфических киллеров, функциональную активность гранулоцитов, продукцию антител, стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейроглии и восстановление нейрональных клеток. Столь многообразные эффекты препарата позволяют его рассматривать как важное звено в терапии нейроинфекций у детей. Кроме того, данные, полученные в ходе исследования, показали, что препарат снижает показатели сенсибилизации лимфоцитов к ОБМ на фоне лечения. Все сказанное позволяет рекомендовать применение рекомбинантного IL-2 в комплексной противовирусной и антибактериальной терапии у пациентов с энцефалитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П.* Нейроинфекции в практике педиатра. Труды XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Москва, 11—15 апреля 2011 г. М 2012; 607—642.
2. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Команцев В.Н.* Рассеянный склероз и нейроинфекции: причинно-значимая связь у детей. Труды VII Всероссийской науч.- практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения». Т. 7. Ч. 2. СПб 2012; 795—797.
3. *Иванова Г.П.* Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб 2012.
4. *Скрипченко Н.В.* Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей. Пособие для врачей. Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб: Альтер-Эго 2010; 60.
5. *Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е.* Научное обоснование применения рекомбинантного ИЛ-2 при лейкоэнцефалитах у детей. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика» (17—18 октября 2012 г.). Инфектология (приложение) 2012; 4: 4: 70.
6. *Скрипченко Н.В.* Оценка эффективности препарата ронколейкин в терапии нейроинфекций у детей (отчет НИИ детских инфекций). СПб 2009; 55.
7. *Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова В.В., Иванова Г.П. и др.* Иммунология вирусных инфекций у детей: учебное пособие. Сборник научных трудов к 85-летию НИИ детских инфекций «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». Под ред. Ю.В. Лобзина. Том II. СПб 2012; 71—110.
8. *Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В.* Имунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы. Инфектология 2011; 3: 2: 28—32.
9. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др.* Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2012; 2—3: 58—69.
10. *Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е.* Особенности иммунной защиты при лейкоэнцефалитах у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57: 3: 56—64.
11. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. СПб: ООО «Издательство Фолиант» 2008; 552.
12. *Ruth Y., Selmi C., Gershwin E.* The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2). J Autoimmunity 2008; 31: 7—12.
13. *Kozanidou V.I., Theocharis A.D., Georgiadis A. et al.* Signal transduction by IL-2 and its receptors as target in treatment of rheumatoid arthritis. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2005; 5: 41—50.
14. *You T.G., Wang H.S., Yang J.H. et al.* Transfection of IL-2 and / or IL-12 genes into spleen in treatment of rat liver cancer. World J Gastroenterol 2004; 10: 2190—2194.