

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ПРИ ОБОСТРЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

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

* Кафедра неврологии и нейрохирургии, ГОУ ВПО
«СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава»,

**СПбГУ, лаборатория биохимической генетики - ООО «Биотех»

Резюме. В исследовании изучается эффективность препарата интерлейкина-2 (ронколейкина) при лечении рассеянного склероза в стадии обострения. Исследовано 39 больных в возрасте от 19 до 54 лет (28 женщин, 11 мужчин) с клиническими признаками обострения рассеянного склероза. Было показано, что монотерапия ронколейкином у этих больных даёт быстрое уменьшение неврологического дефицита, коррекцию показателей иммунологического статуса.

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

Interleukin-2 in treatment of multiple sclerosis exacerbation

K.V. Shekotov*, I.M.Barbas*, A.A.Skorometz*, M.N.Smirnov**

* Neurology and Neurosurgery Department,
State Educational Institution of Higher Professional Education
"Saint-Petersburg Pavlov State Medical University",
Federal Agency of Health Care and Social Development

** Saint-Petersburg State University,
Medical Genetics Laboratory, "Biotech"

Summary. In present investigation the efficacy of Interleukin-2 preparation (ronkoleukin) is evaluated in patients with multiple sclerosis exacerbation. 39 patients aged from 19 to 54 years old with clinical manifestations of exacerbation were included in trial. Ronkoleukin treatment lead to rapid decrease of neurological deficiency and immune status correction.

Keywords: interleukin-2, ronkoleukin, multiple sclerosis

Благодаря успехам в изучении патогенеза рассеянного склероза появилось новое направление в лечении этого заболевания - иммуномодулирующая терапия. Выявился ряд цитокинов, которые являются модуляторами иммунного ответа. Цитокины регулируют разнообразные функции иммунных клеток. Связываясь со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, они влияют на пролиферацию, дифференцировку, активацию и хемотаксис клеток. К ним относятся интерлейкины, ин-

терфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы роста, факторы некроза опухолей. Среди цитокинов определяющим развитие клеточного и гуморального иммунитета является интерлейкин-2.

Интерлейкин-2 — это полипептид с молекулярным весом 15300 Да, состоящий из 133 аминокислот. Он синтезируется хелперными лимфоцитами Тх0 и Тх1 в ответ на антигенную стимуляцию. 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, эпидермальных 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 лимфокинактивированных 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. Интерлейкин-2 обладает также ноотропным эффектом. Таким образом, интерлейкин-2 является плейотропным 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.

Достижения современной биологии, генетики и нейрофизиологии в изучении механизмов иммунитета, генная инженерия и биотехнология позволили синтезировать лекарственный препарат интерлейкина-2 — ронколейкин. Он синтезирован фирмой «Биотех» и отвечает современным требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам. Ронколейкин - это инъекционная лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека. Клетками продуцентами для его получения является рекомбинантный штамм непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которого встроены ген человеческого интерлейкина-2. Ронколейкин обладает выраженной

иммуностимулирующей активностью благодаря связыванию со специфическими рецепторами на поверхности Tх1, что приводит к их функциональной активности и размножению. В настоящее время он нашёл широкое применение в иммунотерапии септических, инфекционных и онкологических заболеваний, связанных с иммунодефицитом. Препарат повышает абсолютное количество лимфоцитов, Т-хелперов, соотношение CD4/CD8, фагоцитарную активность нейтрофилов, продукцию иммуноглобулинов А, М и G.

Учитывая, что в стадии обострения рассеянного склероза у большинства больных имеется супрессия общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, снижение хелперно-супрессорного коэффициента, а также данные о дефиците интерлейкина-2 у этих пациентов, применили Ронколейкин для лечения таких больных.

Ронколейкин зарегистрирован в РФ и разрешён для медицинского применения и промышленного выпуска приказом Министерства Здравоохранения и медицинской промышленности РФ №249 от 31.08.1995 г.

Всего исследовано 39 больных в возрасте от 19 до 54 лет (28 женщин, 11 мужчин) с клиническими признаками обострения рассеян-

ного склероза. При исследовании неврологического статуса у всех пациентов отмечали пирамидно-мозжечковый синдром и смешанную атаксию. У некоторых больных были расстройства чувствительности, зрительных и глазодвигательных нервов, функции тазовых органов. Неврологический статус оценивали по шкале Sape et al. и по шкале инвалидизации EDSS.

У 8 пациентов был обнаружен лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 40/3, у 2 — повышение содержания белка до 0,8 и 1,2 %.

Ронколейкин в дозе 1 млн. ЕД. в 400 мл. физиологического раствора вводили внутривенно капельно. Каждому больному было проведено два внутривенных вливания препарата с интервалом в неделю.

У 25 больных через сутки отмечено улучшение неврологического статуса с 55 баллов до 70 по шкале Sape et al., а по шкале EDSS с 6,0 до 4,0. Уменьшился пирамидно-мозжечковый синдром, атаксия. Регрессировали глазодвигательные расстройства. Улучшилась функция тазовых органов. У больных с повышенным цитозом в цереброспинальной жидкости он уменьшился до нормы. У всех пациентов отмечено увеличение общего числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, увеличение коэффициента CD4/CD8, увеличение рецепторов к интерлейкину -

CD25, В-лимфоцитов и натуральных киллеров - CD56. (таблица 1).

Для иллюстрации эффективности лечения обострения заболевания ронколейкином приводим наше наблюдение.

Большая Х.Т.М., 42 лет, инвалид II группы, находилась в клинике неврологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с 24.04 96 по 18.06.96 (и/б №10115) с диагнозом рассеянный склероз в стадии обострения.

Жалобы на головные боли, головокружение, двоение при взгляде в обе стороны, чувство онемения левой половины лица и тела, слабость ног и шаткость при ходьбе, нарушение функции тазовых органов в виде задержки, частичного недержания мочи и императивных позывов.

Считает себя больной с ноября 1987 года, когда после родов появилось снижение остроты зрения на правый глаз. Лечилась с применением энтеросорбции волокнистого угольного сорбента, в результате чего острота зрения полностью восстановилась спустя 2 недели.

Повторное обострение заболевания было в мае 1992 году, когда развилась слабость левых конечностей. Вновь лечилась энтеросорбцией с улучшением.

С 1994 года отмечает обострения заболевания: по 2 раза в год. Получала курсы общеукрепляющей терапии. Последнее обострение с 19.04.96.

Неврологический статус при поступлении: депрессия, высшие мозговые функции не нарушены. Зрачки среднего диаметра (d=s), реакция на свет сохранена. Вправо глазные яблоки ведёт только до средней линии, влево - почти до конца. Диплопия при взгляде в обе стороны и вниз. Слабость мышц жевателей с двух сторон, нижнечелюстной рефлекс отсутствует. Лагофтальм справа, сглаженность правой носогубной складки. Мягкое небо при фонации поднимается плохо, дисфагия. Объём активных движений снижен в ногах, больше в левой. Мышечная сила снижена в ногах во всех группах мышц, в левой ноге до 2-х баллов, в правой - до 4-х. Мышечный тонус в руках понижен, в ногах - повышен. Глубокие рефлексы на руках и ногах высокие, s>d. Патологические стопные рефлексы с двух сторон. Левосторонняя гемигипестезия. Вибрационная чувствительность в ногах отсутствует. Пальце-носовую пробу выполняет с мимопаданием, адиадохокинез с двух сторон. Неустойчивость в позе Ромберга. Походка спастико-атактическая. Может ходить в пределах палаты.

По шкале Sape et al. Неврологический статус оценен 16 баллами, по шкале EDSS - 7,0.

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей при лечении ронколейкином больных рассеянным склерозом в стадии обострения (n=31)

Показатель	Ронколейкин							
	До лечения				После лечения			
	i	=	т	Итого	i	=	т	Итого
CD3	26	5	0	I	8	7	16	т
CD4	6	25	0	=	4	13	14	т
CD8	0	29	2	=	10	12	9	=
CD4 \ CD8	21	10	0	I	8	4	18	т
CD25	2	16	13	т	9	9	13	т
HLA-DR	1	5	3	-	1	2	6	т
CD20	0	8	12	т	4	6	8	т
CD56	0	20	9	т	4	5	20	т!

Условные обозначения:

I - уменьшенное количество иммунологических показателей;

т - увеличенное количество иммунологических показателей;

= - нормальное содержание иммунологических показателей.

Глазное дно: атрофия зрительных нервов с двух сторон.

Цереброспинальная жидкость от 06.05.96: белок 0,33%, цитоз 55/3 (нейтрофилы и лимфоциты).

На МРТ головного мозга: выявляются мелкие очаги демиелинизации в обоих полушариях, крупный очаг с перифокальным отёком в правой теменной доле.

Иммунограмма от 06.05.96:

CD3 44% (норма 60-85%);
CD4 27% (норма 25-55%);
CD8 32% (норма 15-35%);
CD4/CD8 0.84 (норма 1,7-2,0);
CD16 25% (норма 8-20%);
CD25 20% (норма 13-24%).

Больная получила 2 инфузии ронколейкина в дозе по 1 млн.МЕ внутривенно капельно с интервалом в 7 дней между. После первого введения ронколейкина общее состояние улучшилось, уменьшилось двоение, выросла сила в ногах, уменьшилась шаткость при ходьбе.

Неврологический статус на следующий день после введения препарата. Глазные яблоки в среднем положении, движения их влево в полном объёме, вправо - до средней линии. Диплопия только при взгляде вправо. Значительно выросла сила жевателей, уменьшился парез мимических мышц справа. Язык по средней линии. Дизартрии почти нет. Значительно выросла мышечная сила в ногах: в левой ноге с 2 до 4 баллов. Глубокие рефлексы без чёткой разницы сторон, исчезли патологические стопные знаки. Улучшилась устойчивость в позе Ромберга и при ходьбе. Тазовые расстройства сохраняются. По шкале Sape et al. неврологический статус - 22 балла, по шкале EDSS - 5,0.

Иммунограмма от 13.05.96:

CD3.....51%;
CD4.....39%;
CD8.....34%;
CD4/CD8.....1,15;
CD16.....37%;
CD25.....33%.

Неврологический статус к моменту выписки больной из стационара. Движение глазных яблок влево в полном объёме, не доводит правое глазное яблоко кнаружи, диплопия при взгляде вправо значительно меньше. Функция жевательных и мимических мышц в норме. Дисфагии и дизартрии нет. Лёгкий центральный парез нижних конечностей, гипестезия только в пальцах ног, походка значительно улучшилась: может ходить по улице самостоятельно. Уменьшилось расстройство функции тазовых органов. По шкале Sape et al. неврологический статус 63 балла, по шкале EDSS - 3,0.

Состав цереброспинальной жидкости от 21.05.96: белок 0,33%, цитоз 13/3 (лимфоциты).

Иммунограмма от 26.05.96:

CD3.....49%;
CD4.....22%;
CD8.....23%;
CD4/CD8.....1,8;
CD16.....18%;
CD25.....16%.

Итак, у больной с ремиттирующей формой рассеянного склероза в течение 10 лет, во время очередного обострения появились нарушения функции черепных нервов, глубокий нижний центральный парез, увеличилась смешанная атаксия,росло расстройство функции тазовых органов.

Обострение заболевания подтвердилось смешанным плеоцитозом в цереброспинальной жидкости — 55/3.

Иммунограмма показала снижение общего числа Т-лимфоцитов, резкое снижение коэффициента CD4\CD8, повышение CD16.

После двухкратной инфузии ронколейкина с интервалом в 7 дней в общем количестве 2 млн.МЕ неврологический статус значительно улучшился: по шкале Sape et al. с 16 до 63 баллов (при норме 100 баллов) и по шкале инвалидизации EDSS с 7,0 до 3,0.

Нормализовалась цереброспинальная жидкость, уменьшился Т-клеточный иммунодефицит, нормализовался показатель CD4\CD8, количество В-лимфоцитов (CD16).

Больная выписана из клиники в удовлетворительном состоянии. В течение последующих 1,5 лет обострений заболевания не было.

Таким образом, наши наблюдения по лечению больных в стадии обострения рассеянного склероза ронколейкином позволяют сделать следующие выводы:

- монотерапия ронколейкином у больных в стадии обострения рассеянного склероза даёт быстрое уменьшение неврологического дефицита (количество баллов по шкале Sape et al. нарастает от 5 до 30 баллов);
- ронколейкин в дозе 1 млн. МЕ в/в капельно при двухкратном введении быстро купирует обострение заболевания у 77% больных;

- у всех больных отмечается коррекция показателей иммунологического статуса;
- у всех пациентов наблюдается нормализация цереброспинальной жидкости после двухкратного введения препарата;
- сроки лечения пациентов в стационаре сокращаются на 20-25%;

Литература.

1. Барбас И.М., Скоромец А.А. Рассеянный склероз. Опыт лечения и профилактики обострений. //СПб, 2003: СОТИС.- 124 с.
2. Барбас И.М., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Смирнов М.Н., Животовская М.Л., Яковлева В.С. Патент РФ №2199339 от 27.02.03 на изобретение «Способ лечения рассеянного склероза» №2001104929.
3. Егорова В.Н., Смирнов М.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина - рекомбинантного интерлейкина-2 человека. //Ж. «Terra medica». - 1999. - №2 - с. 15-17.
4. Кетлинский С.П., Симбирцев А.С., Воробьева А.А. Эндогенные иммуномодуляторы // СПб. - 1992. - 256 с.
5. Свадовский А.И. Цитокиновая иммунотерапия в комбинированном лечении внутримозговых опухолей головного мозга // Автореф. Дис. ... д.м.н. - Москва. - 1998.
6. Смирнов М.Н. Новое поколение иммуномодуляторов. Ронколейкин - интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный дрожжевой //СПб. - 1998. - 45 с.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии. /М, 1999: «Медицина». - 607 с.
8. Mussette P., Benveniste O., Lim A., Bequet D., Kourilsky P., Dormont D., Gachelin G. The pattern of production of cytokine mRNAs is markedly altered at the onset of multiple sclerosis // Res. Immunol. - 1996. - 147:7. - P.435-441.
9. Wandinger K.R., Wesselk, Neustock P., Siekhaus A., Kirchner H. Diminished production of type-1 interferons and interleukin-2 in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Sci. - 1994. - Jul. - 149:1. - P. 89-93.