

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.373.03:616.831-002-022:578.833.26].036.8

Э. А. Кашуба, Ю. В. Рождественская, Л. В. Ханитова, Т. Г. Дроздова, Е. В. Кашуба, М. Д. Орлов, Е. Ф. Князева, Л. Г. Черемных, Н. О. Мишакина

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава, Областная инфекционная клиническая больница, Перинатальный центр, Тюмень

Клещевой энцефалит (КЭ) как наиболее значимая природно-очаговая нейроинфекция регистрируется на 46 территориях РФ, в том числе на 18 территориях Западной Сибири и Дальнего Востока. На данный регион приходится более 60% всех заболеваний КЭ в Российской Федерации [1, 3, 8, 10]. Заболеваемость КЭ составляет 6,6 на 100 тыс. населения и остается стабильно высокой [1, 3, 8]. Среди клинических форм КЭ преобладают варианты с поражением нервной системы и нередко с инвалидизирующими последствиями. Показатель летальности колеблется в разных регионах от 0,3 до 23% от числа заболевших [1, 3, 8]. Одной из сложных и активно разрабатываемых проблем является лечение данной нейроинфекции. Ведется интенсивный поиск средств, повышающих эффективность терапии, влияющих на течение острого периода и исходы болезни. По мнению отечественных и зарубежных исследователей в области инфектологии одними из перспективных средств являются рекомбинантные препараты цитокинов [2, 5—7, 9, 11—13]. Расширяется практика применения некоторых интерлейкинов (IL) в качестве иммуностимулирующих средств. Опыт использования этих лекарственных препаратов показал, что они оказывают прямое замещающее действие и дают различные индуктивные эффекты [2, 5—7, 9, 12, 13]. Эти качества в полной мере характерны для рекомбинантных препаратов IL-2, в частности, для отечественного рекомбинантного дрожжевого IL-2 человека — препарата "Ронколейкин®" (ООО Биотех, Санкт-Петербург). Рекомбинантный IL-2 — аналог естественного компонента иммунорегуляции, обладает ярко выраженной и многофакторной иммунокорректирующей активностью, может рассматриваться как средство активной и пассивной иммунотерапии, так как, помимо заместительных эффектов, IL-2 способен избирательно активировать специфический адаптивный иммунитет по отношению к целевому патогену [2, 6, 7, 13].

Цель настоящей работы — изучить влияние ронколейкина® на клиническое течение и иммунный ответ больных с менингеальной формой КЭ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 58 пациентов в возрасте от 20 лет до 81 года (29 мужчин и 29 женщин) с острым КЭ.

У всех больных проводили детальный анализ жалоб, сбор анамнеза, объективный осмотр.

Были сформированы 2 группы больных: 1-я группа — пациенты, получавшие традиционную терапию, 2-я группа — пациенты, которым наряду с

традиционной терапией на 1—2-й неделе заболевания назначали ронколейкин® в суточной дозе 0,5 мг подкожно 3 раза через 48 ч.

Иммунологическое обследование включало фенотипирование лимфоцитов периферической крови с помощью расширенной панели моноклональных антител с определением маркеров клеточного (CD7⁺ — общий маркер Т-лимфоцитов, CD3⁺ — зрелые Т-лимфоциты, CD4⁺ — Т-хелперы, CD8⁺ — Т-цитотоксические), гуморального (CD20⁺ — В-лимфоциты, CD23⁺ — активированные В-лимфоциты), неспецифического (CD16⁺ — НК, CD11b⁺ — молекула комплементарной адгезии на натуральные киллеры) звеньев иммунитета, показателей адгезии и активации (CD54⁺ — молекулы адгезии, CD38⁺ — тимоциты, активированные Т-лимфоциты, HLA-DR⁺ — маркер активации Т- и В-лимфоцитов, CD71⁺ — активированные лимфоциты); определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (А, М, G).

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, программы Statistica v5.0 ("StatSoft Inc.", США). Определяли основные статистические характеристики: среднее (*M*), стандартную ошибку среднего (*m*), относительные величины (*P*). Проверку гипотезы о равенстве двух средних проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Проводили корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона, построением корреляционных матриц для иммунологических показателей. Для выявления общих закономерностей вычисляли интегральные характеристики корреляционной матриц: процент достоверных связей в изучаемом фрагменте (ПДС), коэффициент тесноты связи (КТС), показатель средней интенсивности связи во фрагменте (СИС) [4, 5].

Результаты и обсуждение

Применение ронколейкина® не влияло на частоту клинических проявлений менингеальной формы КЭ, поскольку препарат назначали на фоне развернутой клинической картины заболевания, но изменяло их длительность. У больных, получавших ронколейкин®, отмечена тенденция к сокращению продолжительности основных симптомов и синдромов. Так, быстрее купировалась общеинфекционная (лихорадка — $6,7 \pm 0,4$ против $7,5 \pm 0,4$ дня, головная боль — $8,0 \pm 0,8$ против $10,2 \pm 0,8$ дня, симптомы интоксикации — $10,9 \pm 0,9$ против $11,2 \pm 0,8$ дня) и менингеальная

Фенотип лимфоцитов при КЭ (в %) в зависимости от применения ронколейкина®

Показатель	Норма (n = 15)	Пациенты, получавшие ронколейкин® (n = 29)	Пациенты, получавшие традиционную терапию (контроль), 3—4-я неделя (n = 29)
CD7 ⁺	78,1 ± 1,0	78,1 ± 1,1**	62,1 ± 3,4*
CD3 ⁺	66,9 ± 1,1	68,8 ± 0,9**	61,9 ± 1,9
CD4 ⁺	40,5 ± 1,0	38,8 ± 1,6	36,6 ± 1,3*
CD8 ⁺	23,3 ± 0,5	23,7 ± 1,2	23,9 ± 1,4
CD16 ⁺	16,1 ± 0,8	17,3 ± 1,1**	13,9 ± 1,1
CD20 ⁺	7,9 ± 0,3	10,1 ± 0,9	8,1 ± 0,6
CD23 ⁺	5,7 ± 0,4	4,6 ± 0,4	5,6 ± 0,6
HLDR ⁺	12,3 ± 0,5	23,9 ± 2,5***	17,2 ± 1,3*
CD11b ⁺	22,2 ± 0,9	29,9 ± 1,6***	19,6 ± 2,0
CD54 ⁺	24,1 ± 1,0	45,8 ± 3,1***	16,9 ± 2,5*
CD38 ⁺	54 ± 0,9	47,9 ± 1,8***	38,9 ± 2,5*
IgA	175 ± 9,0	254 ± 24,9*	225,9 ± 16,1*
IgM	147 ± 9,0	216 ± 12,9*	190,6 ± 13,3*
IgG	1423 ± 57,0	1347 ± 75,0	1203,9 ± 62,9*

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с нормой, ** — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой.

симптоматика (менингеальный синдром — $7,3 \pm 0,6$ против $8,6 \pm 0,9$ дня). Выявлены также достоверные различия в длительности таких симптомов, как нистагм ($6,8 \pm 1,4$ против $11,2 \pm 1,6$ дня) и мозжечковые нарушения ($8,1 \pm 0,9$ против $13,1 \pm 1,3$ дня), что свидетельствует о меньшей длительности внутричерепной гипертензии у пациентов, получавших ронколейкин®.

Установлены различия в фенотипе лимфоцитов после применения ронколейкина® по сравнению с контрольной группой (см. таблицу).

У пациентов, получавших ронколейкин®, количество лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD7⁺, CD8⁺) на 3—4-й неделе заболевания восстанавливалось до нормативных значений. В то же время у них сохранялась повышенная экспрессия маркеров адгезии и активации (CD54, CD11b, CD38, HLA-DR) и происходила активная наработка IgA, IgM, уровень которых превышал как нормативные значения, так и аналогичные показатели у пациентов контрольной группы.

У больных, получавших традиционную терапию, в аналогичные сроки сохранялась депрессия показателей клеточного звена (CD7, CD3, CD4) и маркеров активации (CD38), а также повышенная экспрессия HLA-DR.

Таким образом, ронколейкин® оказал иммуномодулирующее действие, проявляющееся в стимуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Совокупность выявляемых статистических зависимостей между иммунологическими параметрами является важной характеристикой состояния иммунной системы организма [4, 5]. Анализ межиммунных взаимосвязей показал, что на 1—2-й неделе КЭ ПДС составил 13,5%, КТС — 0,54, СИС — 0,32. В динамике на 3—4-й неделе напряженность в системе снижалась (ПДС 12,8%, КТС 0,44, СИС 0,25), максимально после применения ронколейкина® (ПДС 3%, КТС 0,1, СИС 0,17).

Выводы

1. Применение ронколейкина® в комплексной терапии менингеальной формы КЭ приводит к уменьшению длительности клинических признаков внутричерепной гипертензии.

2. Иммунный ответ характеризуется более быстрым восстановлением основных показателей клеточного звена, активным антителообразованием, длительным сохранением экспрессии активационных маркеров и более низкой напряженностью межиммунных взаимосвязей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В. А., Ющук Н. Д., Малов И. В. и др. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2000. — № 2. — С. 43—47.
2. Егоров В. Н., Елькин А. В., Журкин А. Т. и др. // Terra Medica. — 2001. — № 1. — С. 7-9.
3. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит: Руководство для врачей. — Новосибирск, 2001.
4. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. — М., 1990.
5. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Авдеева В. С. // Успехи соврем. биол. — 1991. — Вып. 2. — С. 229—245.
6. Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А. Т. и др. // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2001. — № 2. — С. 19—35.
7. Николаева З. К., Егорова В. Н., Козлов В. К. Ронколейкин - рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей. — СПб., 2002.
8. Онищенко Г. Г. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2000. — № 4. — С. 3-5.
9. Толоян Н. А. // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 45—46.
10. Ястребов И. К. // Журн. инфекц. патол. (Иркутск). — 1996. — Т. 3, № 4. — С. 77-80.
11. Gearing A. G. H., Thorpe R. // J. Immunol. Meth. — 1988. — Vol. 114. — P. 3-9.
12. Hank J. A., Surfus J., Gan J. et al. // Clin. Cancer Res. — 1999. — Vol. 5, N 2. — P. 281-289.
13. Robb R. J. // Immunol. Today. — 1984. — Vol. 5. — P. 203.

Поступила 05.03.07