

ких испытаний антител к γ ИНТ и в меньшей степени к ФНО α при активных формах прогрессирующего РС.

Большой проблемой при использовании таких антител является то, что, будучи чужим для человека белком, они не только вызывают местные и системные аллергические реакции, но и индуцируют синтез вторичных антител, нейтрализующих их действие. Поэтому длительное использование таких антител невозможно, так как снижается их эффективность по связыванию цитокинов-мишеней. Иммунный ответ на чужеродные белки может неспецифически стимулировать аутоиммунный процесс в ткани мозга и стать причиной ухудшения течения заболевания. Дальнейшие исследования эффективности антител к цитокинам при вторично-прогрессирующем РС может быть связано с исследованием человеческих или химерных антител. Обсуждать наличие положительного клинического эффекта этих антител можно только на основе рандомизированных испытаний с использованием плацебо и данных длительного динамического наблюдения за активностью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., Татарникова М.Ю. //Журн. невропатол. и психиатр.—1992.—№ 2.—С.14—18.
2. Arason B.G.W., Reder A.T. //Clin. Neuropharmacol.—1994.—Vol.17.—P.495—547.
3. Goodkin D.E. //West J. Med.—1994.—Vol.161.—P.292—298.

4. Gusev E.I., Demina T.L., Boiko A.N., Pinegin B.V. //J. Neurol.—1994.—Vol.241.—P.500—510.
5. Gusev E.I., Demina T.L., Boiko A.N., Favorova O.O. In: Milonas I (ed). Proceedings of the 10th ECTRIMS Congress.—University Studio Press, Thessaloniki, Greece, 1995.—P.201—203.
6. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia, MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of MS: final outcome of the randomized controlled trial.—Neurology.—1995.—Vol.45.—P.1277—1285.
7. Jacobs L., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. //Ann. Neurol.—1996.—Vol.39.—P.285—294.
8. Kahan B.D. //J. Med.—1989.—Vol.321.—P.1725—1739.
9. Khoury S.J., Weiner H.L., Hafler D.A. In: Cook S (ed). Handbook of multiple sclerosis.—N.Y., 1990.—P.129—150.
10. Kirk J. //J.Neuroimmunol.—1991.—Vol.32.—P.87—94.
11. McFarlin D.E. //Ann. Allergy.—1990.—Vol.64.—P.433—444.
12. Multiple Sclerosis Study Group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.—Ann. Neurol.—1990.—Vol.27.—P.591—605.
13. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. //Ann. Neurol.—Vol.13.—P.227—231.
14. Ruddle N.H., Beyman C.M., McGrath M.L. et al. //J. Exp. Med.—1990.—Vol.172.—P.1193—1200.
15. Selmaj K., Rain C.S. //Ann. Neurol.—1991.—Vol.30.—P.694—700.
16. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis //Lancet.—1991.—Vol.337.—P.441—446.
17. Weiner H.L., Ellison G.W. //Arch. Neurol.—1983.—Vol.40.—P.704—710.
18. Whitaker I.N. //Ann. Neurol.—1994.—Vol.36.—P.103—107.

Поступила 07.02.97.

УДК 616.832—004.2—085.28

**И.А.Завалишин, Б.Т.Хайдаров, М.Н.Захарова, Л.С.Адарчева,
А.С.Ниязбекова, В.П.Кузнецов, Д.Л.Беляев, А.А.Бабаянц**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНТЕРФЕРОНА ПРИ РЕМИТТИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

НИИ неврологии РАМН, НИИЭМ им. Н.Ф.ГАМАЛЕИ РАМН, г. Москва

Р е ф е р а т. Представлены результаты наблюдения 58 пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза, которые получали человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) в течение 3 лет. Улучшение в течении болезни, снижение частоты обострений и неврологического дефицита, нормализация нарушений цитокинов позволяют рекомендовать ЧЛИ в лечении рассеянного склероза.

*И.А.Завалишин, Б.Т.Хайдаров, М.Н.Захарова
һәм башкалар*

**КЕШЕ ЛЕЙКОЦИТАР ИНТЕРФЕРОНЫН ЧӨЧЕЛҮЧӨН
СКЛЕРОЗ ВАКЫТЫНДА ЧИРНЕҢ БИЛГЕЛӘРЭ
ЮГАЛЫП ЯИСЭ ЙОМШАРЫП АГЫШЫНДА
КУЛЛАНУ ТӘҖРИБӘСЕ**

Кеше лейкоцитар интерферонын (ЧЛИ) 3 ел буена кабул итүче, билгеләре югалган формада баручы чөчелгән 58

склерозлы 58 авыруны тикшерү нәтиҗәләре бирелә. Чөчелгән склерозны дөвалгаңда чир барышы көчәю ешлыгы һәм неврологик житешмәүчәнлек кимү, цитокиннар кимчеләре нормалашу ЧЛИны чөчелгән склерозны дөвалгаңда кулланьрга тәкддим итәргә мөмкинлек бирә.

I.A.Zavalishin, B.T.Khaidarov, M.N.Zakharova et al.

**EXPERIENCE OF USE
OF HUMAN LEUKOCYTE INTERFERON
IN REMITTENT COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS**

Results of follow up of 58 patients with remittent type of course of multiple sclerosis, who were treated with human leukocyte interferon for 3 years are presented. Improvement in the course of disease of incidence of aggravation and neurological deficite, normalization of cytokines allows to recommend human leucocyte interferon for treatment of multiple sclerosis.

Расеянный склероз (РС) как самое распространенное демиелинизирующее заболевание ЦНС остается предметом пристального изучения исследователей различных областей науки — вирусологии, иммунологии, нейрхимии и неврологии. Это связано с отсутствием знаний об этиологии РС, первопричинах, вызывающих демиелинизацию, а также со сложностью биохимических и иммунопатологических процессов, имеющих место при этом заболевании. Определенная генетическая несостоятельность иммунной системы при РС, сочетание активации одних звеньев иммунитета с явной супрессией других обуславливают и сложность терапевтической коррекции иммунопатологических нарушений при РС. Известные методы иммуносупрессивной терапии (цитостатики, глюкокортикоиды, плазмаферез) эффективны у 70—80% больных в стадии обострения, однако стабилизировать процесс и предотвратить последующую эскалацию не удается [2]. Более того, иммуносупрессивная терапия практически неэффективна при прогрессирующем течении РС. В связи с этим исследование роли цитокинов в патогенезе РС и иммунокоррекция цитокиновых нарушений препаратами интерферона являются огромным достижением последнего десятилетия [1, 5, 10].

Цитокины, представляющие собой растворимые полипептидные молекулы, играют особую роль в ЦНС как в эмбриогенезе, так и в зрелой нервной ткани. Реализация Т-клеточного иммунного ответа — одна из основных функций цитокинов. Среди наиболее изученных выделяют провоспалительные — фактор некроза опухоли- α (ФНО), интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкин-1 α и β (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6). К иммуномодулирующим, способным тормозить иммунопатологические реакции в ЦНС, относятся интерфероны α и β (ИФН- α и ИФН- β), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и трансформирующий ростковый фактор β (ТрФ) [7, 9].

Содержание цитокинов при РС определено различными исследователями в крови и ликворе прижизненных биоптатах мозга и на аутопсийном материале. Итогом этих работ является представление о ФНО- α , ИЛ-1 и ИФН- γ как об основных факторах активации и прогрессирования демиелинизирующего процесса при РС. Достоверно высокий уровень ФНО- α зарегистрирован в крови и ликворе у больных РС в стадии эскалации и при грубом неврологическом дефиците [11]. Неуклонно прогрессирующее течение при РС связывают с прямым цитотоксическим действием ФНО- α на олигодендроцит и индукцией апоптоза этих клеток при РС. В активных бляшках при РС выявлено высокое содержание ФНО- α , который экспрессируется макрофагами, микроглией и астроцитами [12].

Повреждающее действие ФНО- α также связано с индукцией экспрессии молекул аде-

зии, соответственно с нарушением проницаемости ГЭБ и активации NOS (синтазы окиси азота) микроглией и астроцитами и образованием NO и других свободнорадикальных соединений (пероксинитрит) [3].

Содержание ИФН- γ в биологических жидкостях больных практически не регистрируется, так как он является коротко живущим соединением, однако клетки крови и ликвора продуцируют повышенное содержание ИФН- γ , особенно при обострении РС. ИФН- γ регулирует экспрессию молекул МНС класса II, активирует макрофаги, усиливает экспрессию адгезивных молекул. Содержание ИЛ-1 повышено при РС на всех стадиях процесса, особенно в эскалации. ИЛ-1 активирует астроциты и усиливает экспрессию ими ФНО- α и ИЛ-6, а также NOS. Меньшая роль отводится ИЛ-2 и ИЛ-6.

Имуномодулирующие цитокины, обладающие защитным действием, ФНО- α и β , ИЛ-10 и ТрФ- β экспрессируются клетками крови и ликвора при РС на всех стадиях демиелинизирующего процесса, но в большей степени у больных при ремиссии с мягким доброкачественным течением РС, при минимальном неврологическом дефиците [6]. Защитное действие этих цитокинов связано с подавлением секреции ИФН- γ и ФНО- α , активацией натуральных киллеров и в меньшей степени Т-супрессоров.

В связи с имеющимися нарушениями цитокинового обмена разрабатываются различные терапевтические подходы к их коррекции, направленные на увеличение содержания защитных цитокинов (препараты ИФН- α и β) либо на подавление активности провоспалительных цитокинов с использованием антител против ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 или растворимых рецепторов к ним, способных связывать их в биологических жидкостях, а также природный агонист ИЛ-1, рецепторы и антитела против молекул адгезии [4, 8]. Любое из этих направлений кажется перспективным и внушает оптимизм для клиницистов, занимающихся проблемой РС.

Целью нашей работы являлось изучение цитокиновых нарушений у больных с ремиттирующим течением РС и оценка эффективности длительного приема препарата человеческого лейкоцитарного интерферона (ЧЛИ) у этих больных.

Нами были обследованы 77 больных (мужчин — 33, женщин 44) с ремиттирующим течением РС. Больные были в возрасте от 16 до 53 лет (средний возраст — 28,5 года). Длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 30 лет (в среднем 5,7 года). Контрольную группу составили 50 здоровых доноров. На момент обследования у 55 больных была стадия обострения, у 22 — ремиссия. Длительность обострения колебалась от 3 дней до 2 месяцев, ремиссии — от 6 месяцев до 5 лет. У всех больных состояние системы

ИФН- α и ИФН- β определяли по уровню продукции лейкоцитами, выделенными из периферической крови и индуцированными 5 ТЦД50 ВВН (ИФН- α или 10 мкг/мл ФГА-Р (ИФН- γ , ФНО- α). Активность ИФН- α и ИФН- γ определяли в культуре человеческих диплоидных клеток М-19 по задержке цитопатического действия вируса везикулярного стоматита, взятого в дозе 100 ТЦД50. Активность ФНО- α определяли в культуре мышечных фибробластов L-929 по цитотоксическому действию в присутствии актиномицина Д.

При изучении уровня индуцированной активности ИФН- α , ИФН- γ и ФНО- α в крови больных выявлены достоверные различия при обострении и ремиссии: соответственно ИФН- α — $301,0 \pm 22,0$ и $378,0 \pm 45,0$ ед. ($P < 0,05$), ИФН- γ — $43,3 \pm 3,8$ и $29,0 \pm 3,4$ ед. ($P < 0,01$), ФНО- α — $40,4 \pm 5,0$ и $19,3 \pm 6,1$ ед. ($P < 0,01$). Обострение характеризовалось повышением ИФН- γ и ФНО- α с одновременным снижением ИФН- α , что соответствует современным представлениям об участии цитокинов в формировании активного патологического процесса при РС. Низкий уровень ИФН- α способствует усилению продукции ИФН- γ и дальнейшему развитию аутоиммунной агрессии в ЦНС.

Возможность коррекции цитокиновых нарушений в результате длительного использования ЧЛИ являлась предметом нашего исследования. В исследуемую группу вошли 58 больных с ремиттирующим течением заболевания, получавших ЧЛИ в течение 3 лет (1994—1997 гг.), из них 42 пациента начали лечиться в стадии обострения, 16 — в стадии ремиссии.

ЧЛИ — смесь природных ИФН- α , синтезирован в культуре лейкоцитов донорской крови, индуцированных вирусом болезни Ньюкаста, сконцентрирован и очищен химическими иммуноабсорбционными методами до удельной активности 1 млн. МЕ на мг белка. Препарат разработан в НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи. Курс лечения состоял из двух этапов — интенсивного и поддерживающего.

В 1994—1995 гг. все больные получали интенсивный курс — 10 млн. МЕ в месяц, затем поддерживающую терапию — 1—2 млн. МЕ в месяц. Начиная с 1996 г. дозы были значительно увеличены: при интенсивном курсе до 28—36 млн. МЕ в месяц и поддерживающем до 4—16 млн. МЕ в зависимости от степени неврологического дефицита. Повторные интенсивные курсы проводились каждые 6—12 месяцев. Эффективность препарата оценивали по результатам динамического клинического наблюдения с оценкой неврологического статуса по шкале Куртцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS) каждые 6 месяцев. Однако интервалы между обследованиями могли сокращаться в случае развития обострений у наблюдаемых больных. Кроме того, о препарате судили по данным динамического комплексного иммунологического обследования, которое вклю-

чало изучение цитокинового профиля (спонтанной и индуцированной активности ИФН- α , ИФН- γ и ФНО- α) по методу, описанному выше, и исследование клеточного звена иммунитета (общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+ -клеток, их субпопуляций Т-хелперов или CD4+, Т-супрессоров или СВ8+, натуральных киллеров (NK) или CD16+) методом стандартных тестов, рекомендованным ВОЗ (1987) и проблемной комиссией МЗ РФ.

Анализ динамики неврологического дефицита у больных показал достоверное его снижение в целом по группе с 3,13 баллов до 1,75. У 42 больных, начавших лечение ЧЛИ в стадии обострения, неврологический дефицит снизился с 3,3 до 1,9 баллов. У 16 больных в стадии ремиссии средняя степень неврологического дефицита составляла 2,7 балла до лечения и 1,4 балла после лечения.

Больные были разделены на две группы: в первую вошли 38 пациентов со стойкой полной или неполной ремиссией на фоне лечения ЧЛИ, во вторую — 20 больных, у которых на фоне лечения были отмечены периоды обострения. Анализ иммунологических показателей у больных первой группы выявил достоверное снижение активности ИФН- γ и ФНО- α у больных как при полной ремиссии, так и при неполной. Так, при полной ремиссии до лечения активность ИФН- γ была равна $41,0 \pm 4,0$, после лечения — $25,0 \pm 2,0$ ($P < 0,001$), ФНО- α — соответственно $42,0 \pm 8,0$ и $2,0 \pm 1,0$ ($P < 0,001$), при неполной ремиссии до лечения активность ИФН- γ составляла $47,0 \pm 6,0$, после лечения — $27,0 \pm 2,0$ ($P < 0,01$), ФНО- α — соответственно $60,0 \pm 22,0$ и $2,0 \pm 1,0$ ($P < 0,001$). По другим показателям достоверных различий не получено.

У 20 больных (вторая группа) на фоне приема ЧЛИ наблюдались периоды эскалации с частотой 1,8 в год, что было достоверно ниже, чем у этих же больных до начала лечения ЧЛИ, когда частота обострений составляла 2,7 в год. При анализе условий развития обострений у больных на фоне лечения были отмечены следующие тенденции: обострение развивалось либо через 2—3 месяца после перехода на низкие поддерживающие дозы препарата (1—2 млн. МЕ в месяц), либо при самопроизвольной отмене препарата.

Вновь развившиеся обострения были купированы у 17 больных проведением курса общеукрепляющей терапии и увеличением дозы ЧЛИ до 30 млн. МЕ в течение месяца с переходом в последующем на поддерживающие дозы от 4 до 16 млн. МЕ. У 3 больных острое развитие грубой неврологической симптоматики явилось основанием для проведения пульс-терапии солю-медролом. Анализ предыдущей терапии обострений у 20 больных показал, что за последние 2 года до начала лечения ЧЛИ 10 больных получали глюкокортикоиды, что свидетельствовало об эффективности больших доз ЧЛИ в периоде эскалации.

Анализ иммунологических показателей у больных этой группы выявил определенную коррекцию цитокиновых нарушений: у 10 больных с полной ремиссией отмечено достоверное повышение активности ИФН- α ($208,0 \pm 30,0$ и $400,0 \pm 65,0$ ед.; $P < 0,01$) и снижение активности ФНО- α ($45,0 \pm 1,0$ и $4,0 \pm 2,0$; $P < 0,001$). Однако уменьшение абсолютного числа CD-8-клеток ($534,0 \pm 71,0$ и $303,0 \pm 86,0$; $P < 0,05$) может быть неблагоприятным прогностическим фактором.

У 7 больных с неполной ремиссией достоверно снизилась активность ИФН- γ ($59,0 \pm 12,0$ и $25,0 \pm 3,0$; $P < 0,01$) и ФНО- α ($22,0 \pm 11,0$ и $1,0 \pm 1,0$). Однако прослеживалась также тенденция к снижению абсолютного количества CD-8-клеток ($461,0 \pm 161,0$ и $113,0 \pm 28,0$; $P < 0,05$), а также относительного и абсолютного числа NK ($568,0 \pm 73,0$ и $246,0 \pm 88,0$; $P < 0,01$).

У больных с выраженной отрицательной динамикой и нарастанием неврологического дефицита отмечено лишь достоверное снижение ФНО ($59,0 \pm 29,0$ и 0 ; $P < 0,001$). Изменений активности ИФН- α и ИФН- γ и содержания клеточных субпопуляций не выявлено.

Таким образом, в результате проведенного исследования становятся очевидными роль цитокинов в патогенезе РС и целесообраз-

ность применения ЧЛИ в комплексной терапии РС с ремиттирующим течением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жученко Т.Д., Завалишин И.А. // Неврологич. журнал.—1996.—№ 1.—С.37—44.
2. Чекнев С.Б. // Иммунология.—1994.—№ 2.—С.9—17.
3. Brosnan C.F., Cannella B., Battisfini L. // Neurology.—1995.—Vol.45.—P.16—22.
4. Camenga D.L., Johnson K.P., Milton F. et al. // Arch. Neurol.—1986.—Vol.43.—P.1239—1246.
5. Durelli L., Bongioanni M.R., Cavallo R. // Neurology.—1994.—Vol.44.—P.406—413.
6. Link J., Soderstrom M., Olsson T. et al. // Ann.Neurol.—1994.—Vol.36.—P.379—386.
7. Lucas K., Hohfeld R. // Neurology.—1995.—Vol.45.—P.4—6.
8. Miller A., Honigman S. In: Abramsky O., Ovadia H., eds.: Martin Dunitz Ltd. Frontiers in multiple Sclerosis: Clinical Research and Therapy.—1997.—P.195—205.
9. Panitch H.S. Drugs.—1992.—Vol.44.—P. 946—962.
10. Paty D.W., Li D.K. // Neurology.—1993.—Vol. 43.—P.662—667.
11. Selmaj K., Raine C., Cannilla B. // J.Clin. Invest.—1991.—Vol.87.—P. 949—954.
12. Sharief M.K., Hentger R. // N.Engl. J. Med.—1991.—Vol.325.—P.467—472.

Поступила 25.02.97.

УДК 616.85—02:616.931—06

**Н.В.Скрипченко, М.Н.Сорокина, Г.Ф.Железникова,
А.В.Мельникова, В.Н.Кожанцев, А.А.Вильниц**

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ПАТОГЕНЕЗА ДИФТЕРИЙНЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

НИИ детских инфекций, г. Санкт-Петербург

Р е ф е р а т. Проведено клинико-инструментальное обследование 85 детей, больных дифтерией, осложненной дифтерийной полинейропатией (ДПН). Установлена зависимость частоты развития ДПН от степени первичной интоксикации. При токсических формах, характеризующихся пролонгированной иммуносупрессией, имеет место многоволновое течение ДПН, при локальных формах — одноволновое.

*Н.В.Скрипченко, М.Н.Сорокина, Г.Ф.Железникова
һәм башкалар*

**БАЛАЛАРДА ДИФТЕРИЯЛЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯНЕН
КЛИНИК ҺӘМ ПАТОГЕНЕЗ ҮЗЕНЧӘЛЕКЛӘРЕ**

Дифтерия полинейропатиясе белән катлауланган, дифтерия белән авырчы 85 баланы клиник-инструменталь тикшерүләр үткәреде. ДПН үсеше ешлыгының беренчел агулануга бәйлеге ачыкланды. Агулы формаларында ДПН агышы күп дулкынлы, локаль формада бер дулкынлы булуы билгеләнде.

N.V.Skripchenko, M.N.Sorokina, G.F.Zheleznikova et al.

**PECULIARITIES OF CLINICS AND PATHOGENESIS
OF DIPHTHERIA POLYNEUROPATHIES IN CHILDREN**

85 children with diphtheria complicated by diphtheric polyneuropathy (DPN) underwent clinical-instrumental exam-

ination. The dependence of incidence of DPN progression on the degree of primary intoxication has been determined. In toxic forms characterized by prolonged immunosuppression, multiwave course and in local forms onewave course of DPN takes place.

Тяжесть дифтерии обусловлена развитием различных осложнений, в частности неврологических, составляющих от 8 до 35% и приводящих к инвалидизации больных, а нередко и к смерти [2, 3]. До настоящего времени неясны механизмы поражения нервной системы при дифтерии, хотя обсуждаются дегенеративные и аллергические аспекты [4, 5]. Существующие методы лечения стандартны и направлены на терапию уже имеющегося неврологического дефекта, без учета периодов заболевания [2, 6].

Задачей данной работы являлось изучение клинических особенностей дифтерийных полинейропатий (ДПН) у детей в зависимости от степени тяжести дифтерии, а также некоторых патогенетических механизмов их развития для прогнозирования течения и проведения адекватной терапии.