

Програмно назначение на пептидни биорегулиращи препарати Цитамини при множествена склероза

В.И.Головкин, доктор на медицинските науки,
Н.И.Давыдова, кандидат на медицинските науки
НИИ промишлена и морска медицина МЗ РФ Северо-западна асоциация по множествена склероза
Санкт-Петербург, Россия

Въведение. Множествената склероза (МС) е прогресивно хронично заболяване, което засяга регулаторните системи в човешкия организъм: ендокринната, имунната и нервната. МС се развива предимно в младите хора с генетично предразположение към ускорен катаболизъм на белтъчините миелин при недостатъчна функция на миелинпродуциращи олигодендроцити.

Едно от най-важните условия на лечението е да се провеждат дългосрочни (постоянни) модулиращи функции на органните структури (без да се намалява подсигурияването на енергия в организма), подсигурияващи адаптивно-трофична цялост на организма и способността му да се саморегулира. Тези свойства притежават пептидите, които са структурни и функционални елементи на тъканите и органите, участващи в патогенезата на заболяването. По време на лечението е необходимо да се предотврати увеличаването в кръвта на провъзпалителни цитокини като IFN- γ и TNF- α .

Към момента пълноценна биорегулираща терапия при МС не се извършва, тъй като лекарите не знаят за Цитамините – пептидни препарати с целенасочени действия на органи и тъкани.

Материали и методи. Ние предлагаме програма, на последователно назначаване на Цитамини за регулиране на функциите на тимусната жлеза, щитовидната жлеза, панкреаса, епифизната жлеза, надбъбречната кора и мозъка. Цитамините освен балансираните нуклеопротеинови комплекси притежават и органотропно действие и съдържат физиологични концентрации на витамини и минерали в биологично свързана форма, което обуславя наличието в тях на допълнителни адаптивно-трофични свойства.

Препаратите се прилагат под формата на таблетки за орално приложение, два пъти на ден в продължение на две програми: Епифамин, Тирамин, Тимусамин, Супренамин, Церебрамин (първа) и Панкрамин, Тирамин, Супренамин, Церебрамин (втора).

В изследването са били включени 21 души. (15 жени и 6 мъже) от 20 до 49 години, с леки до умерено тежки цереброспинални ремитентни форми на множествена склероза поток. Продължителността на заболяването варира от 3 до 17 години.

Изследването се е водило от невролог, проверка и тестове на имуноанализ преди и след лечението. Диагнозата на МС потвърдена от протонна магнитно-резонансна спектроскопия на мозъка.

При пациентите се наблюдавали следните неврологични симптоми: частична атрофия на зрителния нерв, нистагъм, хипер-рефлексия на дълбоките рефлексии с дисоциация по дължината на тялото, отсъствието или бързото изчерпване на коремните рефлексии, нисш централен паразетез с асиметрия на рефлексии и мускулен тонус, тазови нарушения от типа на императивни позиви на уриниране, запек, нарушена координация, сензитивна малкомозъчна атаксия, намалена чувствителност в краката.

Реакциите на хуморалния и клетъчния имунитет се определяли от субпопулация на лимфоцитите, свободното съдържание тумор-некротизиращ фактор (TNF- α), интерферон (IFN- γ) и функционалното състояние на лимфоцитите преди и след натоварващ тест с митогени (PHA, PWM) и специфичен антиген (PSA).

Резултат: Чувствителност към общия белтък на миелина е забелязан при 8 (42,1 %) от 19 изследвани. В първоначалното състояние при пациентите се забелязвали умерена Т-лимфопения и В-лимфоцитоза: CD4 – $29,8 \pm 3,0$ (норма, 31–46 %); CD8 – $25,4 \pm 3,7$ (норма, 26–49 %); CD20 – $16,40 \pm 2,19$ (норма, 11–16 %). Относителното съдържание NK-клеток (CD16) било умерено повишено: $19,45 \pm 3,30$ (норма, 9–19 %). Съдържание CD25 и клетъчна повърхност маркер HLA-II било нормално. Фактор апоптоза (CD95) бил снижен по отношение на показателите — $22,5 \pm 4,4$ — и се повишава до норма след курса на лечение — $25,07 \pm 5,51$ (24–32 %).

Функционалната активност на лимфоцитите преди и след лечението остава сравнително нормално, обаче ако преди лечението повишената спонтанна пролиферация ($2,16 \pm 0,32$, при $p \ll 0,05$) се наблюдавала само в един случай от 12, то след лечението (по програма 1) се е наблюдавало при 5 пациенти ($3,3 \pm 0,7$), което показва тенденция за увеличаване на имунния отговор. При това индекса на стимулация на митогени почти не се променя, въпреки че е забелязана статистически незначителна тенденция за намаляване на индекса на

стимулиране на Т-лимфоцити: 1 случай на снижена стимулация (от 11 пациенти) преди лечението и 4 (от 12) след лечението. Съдържанието на про-възпалителния цитокин TNF-а се появява при 4 пациенти (от 18) до 70-810 ПГ / мл и IFN-g – при 9 от 18 пациенти до 80-1612 МЕ, което, заедно с нивото на чувствителност на лимфоцитите към основния белтък на миелина, действало на състоянието на нестабилна ремисия при половината от изследваните пациенти, главно поради продължаващото хронично аутоимунно възпаление.

Клиничните резултати на двете програми са сходни: намаляване на тежестта на пирамидалните симптоми, на тазовите нарушения, подобряване на общото благосъстояние, нормализиране на съня, увеличаване на дейността през деня, намаляване на депресията, подобряване на настроението, намаляване на главоболието, стабилизиране на кръвното налягане, нормализиране на сърдечната честота.

Имунологичната картина на прилагането на Цитамини е повече от ясна. В програма 1 първоначалното повишено съдържание на TNF-а се нормализира във всички случаи и значително намалява средно от 8.33 до 0. При определяне на серумния IFN-G се наблюдава намаляване на първоначално високо съдържание в 5 случая (от които до нормално при 2 пациента.), повишение - в 7 случая (от които от нормалното в 3 души.). Като цяло, серумните имунологични медиатори на възпалението са увеличени от $79,7 \pm 25,6$ до $230,0 \pm 62,4$, т.е. три пъти (Таблица 1). Чувствителност към основния белтък на миелина преди началото на лечението се наблюдава при 4 от 18 пациенти след лечението - в 2 от 17.

Таблица 1. Нивата на спонтанна индуцирана полиферация на лимфоцитите и серумните провъзпалителни цитокини преди и след лечението на пациенти на МС с Цитамини по(програма 1) ($X \pm \delta x$)

Показател	До лечения	После лечения
Спонтанна пролиферация	$1,94 \pm 0,19$	$2,44 \pm 0,49^*$
Основной белок		
2,5	$1,91 \pm 0,74$	$1,32 \pm 0,18^*$
7,5	$1,23 \pm 0,20^*$	$1,35 \pm 0,13^*$
15	$1,37 \pm 0,15$	$1,21 \pm 0,16^*$
ФГА	$23,40 \pm 3,33^*$	$28,80 \pm 5,15^*$
PWM	$6,34 \pm 0,69^*$	$9,72 \pm 1,12^*$
ИНФ-гамма	$8,33 \pm 5,62^*$	0^*
ФНО-альфа	$79,70 \pm 25,60^*$	$230,00 \pm 62,4^*$

* Изменения сывороточного содержания интерферона достоверны: $p < 0,05$

Значителното увеличение на IFN-G в клинично нестабилна ремисия е позволило влошаването на заболяването, затова програмата за лечение е била изменена за сметка на премахване на Тимусамин и биорегулатора на епифизата-Епифамин и въвеждането на биорегулатора на панкреаса - Панкрамин - на базата на анти-възпалително действие на някои храносмилателни ферменти, секретирани от жлезата.

Лечението води до повишение първоначално на съдържанието на TNF-а и IFN-G се нормализират във всички случаи. След курса на Цитамините значително ($p < 0,01$) намалява от $203,5 \pm 65,5$ до $48,7 \pm 20,6$ IU, което свидетелства за профилактичното действие на Цитамините. (Таблица 2).

Таблица 2. Нивата на спонтанна индуцирана полиферация на лимфоцитите и серумните провъзпалителни цитокини преди и след лечението на пациенти на МС с Цитамини по (програма 2) ($X \pm \delta x$)

Показател	До лечения	После лечения
Спонтанна пролиферация	$2,45 \pm 0,90$	$1,16 \pm 0,50$
Основной белок		
2,5	$0,97 \pm 0,45^*$	$1,30 \pm 0,60$
7,5	$1,25 \pm 0,60$	$1,10 \pm 0,20$
15	$1,40 \pm 0,70$	$1,04 \pm 0,30$
ФГА	$31,03 \pm 2,17$	$48,20 \pm 3,80^*$
PWM	$7,4 \pm 1,5$	$4,35 \pm 0,90^*$
ИНФ-гамма	$25,0 \pm 13,3^*$	$20,70 \pm 7,10^*$
ФНО-альфа	$203,50 \pm 65,50^*$	$48,70 \pm 20,60^*$

* Изменения сывороточного содержания интерферона достоверны: $p < 0,05$

По този начин, основните резултати от прилагането на препаратите по програма 1 е било за фиксирано значително повишено ниво на имунния IFN- γ в серума и относително спадане на TNF- α , което предизвика по-нататъшни изследвания на програмата 2, при която се премахва нежелателното повишение на серумния IFN- γ , като същевременно се запазва ефекта от намаляване на TNF- α . Програма 2 показва клинично регистрирано подобрене на състоянието на пациентите при 73% от случаите..

Обсъждане резултатите. Биорегулиращата терапия на Цитамините насочена към подобряване на пептид-стероидните отношения (Тирамин Супренамин), имунно-ензимната хомеостаза (Панкрамин) и аминокиселинния състав на мозъка (церебрамин), нормализират възпалителните реакции, причинени от тумор-некротизиращия фактор алфа-и- γ интерферона. Има доказателства за участието на щитовидната жлеза в патогенезата на МС, за взаимозависимостта на МС и микседем и за наличието на антитела към ендоплазмения ретикулум на клетките на щитовидната жлеза при пациенти с МС, което оправдава включването на Тирамин в лечението на МС.

Известно е, че глюкокортикоидите намаляват автоантигените на Т-лимфоцитите и Ig-антигенната експресия на макрофагите. Интерфероните имат противоположна активност, и очевидно глюкокортикоидната имносупресия е свързана с действието на хормоните върху гама-интерферон продуциращите клетки. Супренамин е включен в лечението на МС за поддържане кортизола в кръвта с въвеждането на 200 нмола / L дексаметазон се предотвратява увеличаването на интерферона.

Хроматографията на плазма и CSF на пациентите с МС е създавала хипо и аминокиселини и намаляване на ГАМК и орнитина в СМЖ, което корелира с активността на заболяването. В тези случаи, е показано назначението на аминокиселини и полипептиди.

Синдром на енцефаломиелопатия винаги се среща в МС и е свързан с нарушаване на функциите на панкреаса. Въвеждането в програмата на Панкрамин който повишава активността на трипсин, амилаза в кръвта, дава възможност за намаляване на серумните нива на провъзпалителните цитокини както и интерферона IFN- γ .

Цитамините Епифамин и Тимусамин, очевидно в дадения случай придвижват имунно-ендокринния баланс към активиране на автоимунен процес, както е видно от увеличаване на съдържанието на интерферон- γ в кръвта.

Заклучение. Пептидните биорегулатори - Цитамини - назначавали в последователни орални приеми: Панкрамин , Тирамин , Супренамин, Церебрамин в обичайната доза 1 таблетка, 3 пъти на ден преди хранене, 20 таблетки от всеки препарат на курс.

Литература

1. *Kiessling W.R., Pflughaupt K.W.* Antithyroid antibodies in multiple sclerosis // *Lancet*. 1980. № 8158. P. 41
2. *Li S., Gnyre P.M., Fauger W.* Direct stimulation of ADCC by cloned gamma interferon is not ablated by glucocorticoids: studies using a human monocyte-like cell line (U-937) // *Molec. immunol*. 1984. Vol. 21. № 2. P. 167–173.
3. *Гусев Е.И., Карнеев А.Н., Иваноков А.Н.* Применение полиамина в комплексной терапии рассеянного склероза // *Невропатология и психиатрия*. 1985. № 8. С. 1126–1131.
4. *Денищук И.С.* Обмен свободных аминокислот у больных боковым амиотрофическим склерозом и рассеянным склерозом: Автореф. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 22 с.
5. Нейромедиаторные варианты эпилепсии и их коррекция пептидным биорегулятором кортексином / А.А. Михайленко, Д.Е. Дыскин, Е.М. Королева, В.И. Головкин // *Нейроиммунология на пороге XXI века*. СПб., 1992. С. 89–97.
6. *Мартынов Ю.С., Малкова Е.В., Кузнецов В.Н.* Неврологические осложнения при панкреатитах // *Невропатология и психиатрия*. 1974. № 6. С. 852–859.

http://www.terramedica.spb.ru/1_2002/golovkin.htm