

В.Н. Егорова, И.В. Бабаченко, М.В. Дегтярёва, А.М. Попович

Интерлейкин-2:

опыт клинического применения в педиатрической практике

Санкт-Петербург

2008

УДК 615.37

612.017

ББК 52.54

Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Дегтярева М.В., Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике. – СПб.: Издательство «Новая альтернативная полиграфия», 2008.- стр.: ил.

Монография содержит краткий обзор 12-летнего клинического опыта применения препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека - Ронколейкина[®] - в России и странах ближнего зарубежья.

Освещена история открытия интерлейкина-2, его иммунобиологические характеристики и роль в различных механизмах иммунной защиты организма.

Монография обобщает результаты клинического применения препарата Ронколейкин[®] у детей при различных нозологических формах. Книга рассчитана, в первую очередь, на клинических иммунологов, врачей-педиатров, неонатологов. Материалы настоящего издания могут быть рекомендованы для преподавания в медицинских ВУЗах.

В.Н. Егорова – научный консультант биотехнологического предприятия ООО «БИОТЕХ», к.б.н. (Санкт-Петербург).

И.В. Бабаченко – ведущий научный сотрудник ФГУ научно-исследовательского института детских инфекций Росздрава, д.м.н. (Санкт-Петербург).

М.В. Дегтярева – профессор кафедры неонатологии Факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, д.м.н. (Москва).

А.М. Попович – ассистент кафедры терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, к.м.н.

ISBN 5-903 088-02-3

© ООО «БИОТЕХ», 2008

Сокращения

Аббревиатура	Значение
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
rIL	рекомбинантный интерлейкин
IL-2R	рецептор для интерлейкина-2
NK-клетки	естественные киллеры
Th1	T-хелперы 1-го типа
Th2	T-хелперы 2-го типа
MHC	главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)
HIV (ВИЧ)	вирус иммунодефицита человека
TGF- β	трансформирующий фактор роста β
CD	cluster of differentiation
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	иммунорегуляторный индекс (ИРИ)
IFN	интерферон
TNF	фактор некроза опухолей
CTL (ЦТЛ)	цитотоксические T-лимфоциты (T-киллеры)
TCR	T-клеточный рецептор (антиген распознающий комплекс T-лимфоцитов)
CRP	C-реактивный белок
LAK (ЛАК) клетки	лимфокин-активированные киллерные клетки
TIL	опухоль инфильтрирующие лимфоциты
ГМ-КСФ	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
АПК	антиген представляющие клетки
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ВДП	верхние дыхательные пути
ХГС	хронический гепатит С
ВГВ	вирусный гепатит В
ВГС	вирусный гепатит С
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты

Оглавление

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО IL-2	5
БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ IL-2.....	10
Структура и происхождение эндогенного IL-2	10
Клетки-продуценты и фармакокинетика продукции IL-2.....	11
Клетки иммунной системы, восприимчивые к действию ИЛ-2.....	12
Рецепторы IL-2 и проведение сигнала внутрь клетки	16
Онтогенетические особенности формирования иммунной системы.....	18
РОНКОЛЕЙКИН: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	23
Международное непатентованное название.....	23
Интерлейкин-2 человека рекомбинантный	23
Лекарственная форма.....	23
Форма выпуска.....	23
Фармакологические свойства	23
Фармгруппа - 6.5. Иммуномодуляторы	23
Биологические свойства.....	23
Фармакокинетика.....	24
Способы применения и дозы.....	24
Противопоказания.....	25
Возможные побочные явления.....	25
Взаимодействие с лекарственными средствами	26
Показания к применению	26
Методы исследования состояния иммунитета при иммунотерапии Ронколейкином®	26
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА	
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	27
Сепсис	27
Пневмония.....	35
Профилактика и лечение заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей.....	36
Гнойный синусит	39
Псевдотуберкулёз.....	39
Острые кишечные инфекции.....	40
Серозный менингит	41
Герпесвирусные инфекции	41
Вирусные гепатиты гемоконтактной группы	42

Предисловие

В 2008 году исполнилось 12 лет с момента начала широкого клинического применения отечественного биотехнологического иммунокорректора Ронколейкина® – рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Необходимо отметить накопленный за эти годы большой практический и научный опыт применения Ронколейкина® в нашей стране и в странах, где препарат зарегистрирован. По результатам предварительного анализа за этот период времени Ронколейкин® получили около 600 тысяч пациентов с различными видами иммунодефицитных состояний; проведено более 600 клинических испытаний и научных исследований в 180 медицинских центрах, включая ведущие медицинские научно-исследовательские, лечебные, учебные заведения России: в Москве – ВОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Детская Городская Клиническая Больница № 13 им. Н.Ф. Филатова и др., в Санкт-Петербурге – Институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Военно-Медицинская академия, СПб ГМУ им. И.П. Павлова, СПб МАПО, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, ОНЦ МЗ РФ и др., в Новосибирске - Новосибирский институт клинической иммунологии СО РАМН.

Ронколейкин® зарегистрирован, кроме России, еще в восьми странах ближнего зарубежья: Беларуси, Казахстане, Грузии, Киргизии, Украине, Азербайджане, Узбекистане и Молдове.

История создания рекомбинантного IL-2

История изучения цитокинов началась относительно недавно. Первое сообщение об интерфероне было опубликовано в 1957 г., где А. Isaaks и I. Lindemann сообщали, что интерферон является антивирусным агентом, продуцируемым клетками в ответ на внедрение вируса. Цитокины являются природными медиаторами, посредниками межклеточных взаимодействий в ходе иммунного ответа.

Это вещества, вырабатываемые активированными клетками иммунной системы в результате воздействия на них антигенов, митогенов, антител к поверхностным белковым молекулам лимфоцитов, веществ химической природы. По химической структуре это полипептиды или белки, не сходные с иммуноглобулинами, или гликопротеины. Молекулярные массы большинства цитокинов находятся в области средних молекул и составляют 15-40 кДа.

До последних лет считалось, что действие цитокинов, как правило, иммунорегуляторное, локальное и реализуется при близком контакте клеток в участке иммунного процесса. Большинство из них имеет высокую скорость полураспада, например, для ИЛ-2 она равна от 2 до 20 минут. Однако в последние годы доказано присутствие ряда цитокинов в циркуляции и, таким образом, возможность их системного действия.

За последние 30 лет более трёх десятков цитокинов были очищены до гомогенного состояния, установлены их первичные структуры, выделены и клонированы кодирующие их гены, расшифрована структура их рецепторов. Большое количество цитокинов стало доступным для биологических и клинических исследований. Было доказано, что цитокины действуют каскадно через специфические рецепторы-гликопротеины на мембранах активированных клеток. К основным классам цитокинов относятся интерлейкины, интерфероны, цитотоксические факторы, гемопоэтические колониестимулирующие факторы, хемокины и ряд других.

На основе некоторых из них были созданы рекомбинантные генно-инженерные препараты. С начала 80-х годов XX века исследования, посвящённые выявлению роли цитокинов в иммунопатогенезе различных заболеваний, развивались стремительно и находились в центре внимания фундаментальной и клинической иммунологии и связанных с ней медицинских дисциплин. В этот же период были начаты широкомасштабные клинические исследования первых рекомбинантных препаратов цитокинов. Успех цитокиновой иммунотерапии, основанный на использовании воспроизведённых человеком природных медиаторов иммунной системы, инициировал созда-

ние новых высокотехнологичных методов лечения и расширил возможности традиционной терапии многих заболеваний.

Стремительно растущая популярность цитокиновых препаратов в клинической иммунологии не является случайной. Цитокины являются естественными и необходимыми компонентами, обеспечивающими координированную работу иммунной системы и её взаимодействие с другими органами и системами макроорганизма. Механизмы цитокиновой регуляции возникли очень давно в процессе эволюции, и можно предположить, что никакие искусственно созданные иммуномодуляторы, несоответствующие природным факторам, не способны полноценно заменить или воспроизвести многие их функции. Знание иммунобиологической роли эндогенных цитокинов облегчает понимание иммунотерапевтических эффектов рекомбинантных цитокиновых препаратов и объясняет быстрое внедрение их в клиническую практику.

Одними из первых цитокиновых иммуномодуляторов после интерферонов получили признание препараты на основе рекомбинантного интерлейкина-2. Интерлейкин-2 явился исторически первым цитокином, который был идентифицирован и описан на молекулярном уровне. Открытие ИЛ-2 в иммунной системе человека было связано с его способностью длительно поддерживать пролиферацию лимфоцитов [J. Gordon and L.D. MacLean, 1965; S. Kasakura and L. Lowenstein, 1965]. Благодаря своим митогенным свойствам в ранних исследованиях различных авторов ИЛ-2 назывался фактором роста лимфоцитов и имел большое количество синонимов [D.A. Morgan et al., 1976]. Такая ситуация сохранялась до принятия международным сообществом единой классификации цитокинов.

В 1979 году на международной согласительной конференции в городе Ermatingen (Швейцария) была предложена ныне действующая номенклатура иммунных медиаторов, и для обозначения молекул, передающих сигнальную информацию между лейкоцитами, введен термин «интерлейкин». Это привело к переименованию фактора роста Т-лимфоцитов в интерлейкин-2 (ИЛ-2).

Описание молекулы, проявляющей активность ИЛ-2, было впервые дано в журнале *Molecular Immunology* в 1981 году [R. Robb, K.A. Smith - *Mol. Immu-*

pol., 1981. - Vol. 18. - N 12. - P. 1087]. Хронология изучения IL-2 условно включает 3 фазы: первоначально - детальная характеристика биологической активности молекулы [D.A. Morgan et al., 1976; S. Gillis and K.A. Smith, 1977, 1978; P.E. Baker et al., 1978, 1979], в дальнейшем - исследование биохимического строения молекулы [R.J. Robb and K.A. Smith, 1981, 1983] и в завершении – идентификация структуры гена IL-2 [R.J. Robb and K.A. Smith, 1981, 1983; T. Taniguchi et al., 1983].

В 80-е годы параллельно с активным изучением биологической роли цитокинов были предприняты попытки по созданию на их основе лечебных препаратов. Одним из первых в клинической практике получил признание рекомбинантный интерлейкин-2 – rIL-2. Сейчас препараты на основе интерлейкина-2 относятся к наиболее широко используемым в клинической практике во многих странах.

Первые научные публикации, посвящённые клиническому применению рекомбинантного IL-2, связаны с именем знаменитого американского иммунолога Steven Rosenberg, который в 1987 году сообщил об эффективности ультравысокодозовой иммунотерапии rIL-2 и ЛАК-терапии у пациентов с почечно-клеточным раком и меланомой. 5 мая 1992 года Американская Ассоциация по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) выдала первую лицензию на использование rIL-2 для лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. До сих пор в мире наиболее эффективным методом лечения почечно-клеточного рака считается иммунотерапия с использованием препаратов rIL-2.

В России также с середины 80-х годов XX века проводились работы по созданию рекомбинантных цитокиновых препаратов и внедрению их в клиническую практику. Биотехнологическая компания «Биотех», организованная на базе лаборатории биохимической генетики Санкт-Петербургского государственного университета, в 1989 году создала штамм непатогенных дрожжей-сахаромицетов, продуцирующий рекомбинантный IL-2 (рис.1).

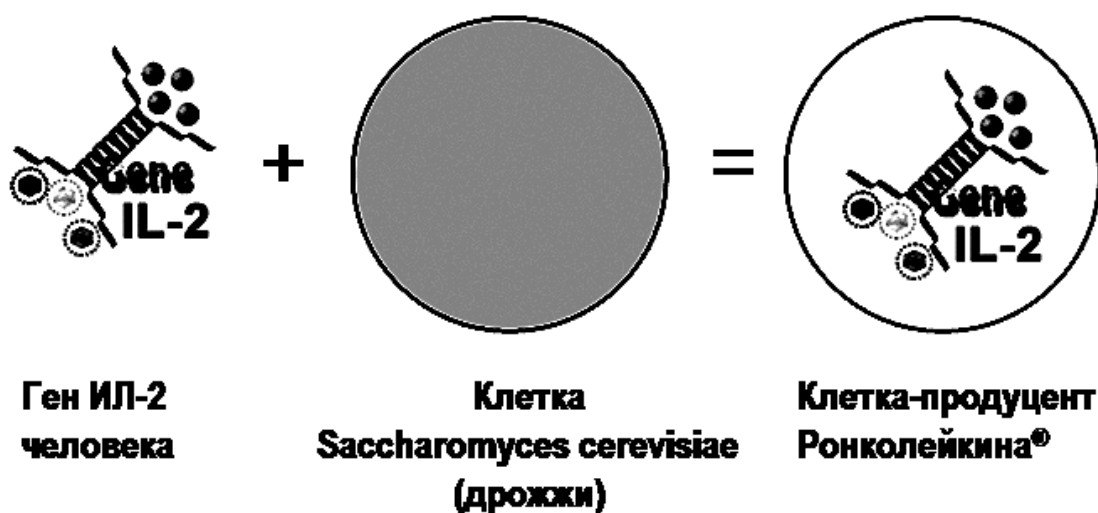


Рис.1. Схема получения продуцента rIL-2 на основе штамма непатогенных дрожжей-сахаромицетов.

Способ получения rIL-2 в клетках дрожжей и штамм-продуцент были запатентованы (дата приоритета 24.03.1992). Первый отечественный препарат рекомбинантного дрожжевого IL-2 человека получил торговое название Ронколейкин®. Ронколейкин® в дальнейшем прошёл все необходимые стадии доклинических и клинических испытаний, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешён для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 249 от 31 августа 1995 г.

Важно отметить, что отечественный rIL-2 превосходит по ряду показателей зарубежные аналоги rIL-2 [Proleukin или Aldesleukin (Chiron/Cetus, США), Teseleukin (F.Hoffman-LaRoche ltd., Франция)], которые созданы на основе бактериального продуцента E.coli, отличаются от эндогенного IL-2 по аминокислотной последовательности (т.е. являются белками-мутеинами) и характеризуются наличием большого количества побочных эффектов, что значительно ограничивает их клиническое применение. Штамм-продуцент Ронколейкина® относится к непатогенным дрожжам-сахаромицетам (*Saccharomyces cerevisiae*). Рекомбинантный дрожжевой IL-2 человека идентичен по аминокислотной последовательности пептидному фрагменту эндогенного человеческого IL-2 и хорошо переносится пациентами, практически не обладая побочными эффектами.

Биологическая роль IL-2

Структура и происхождение эндогенного IL-2

IL-2 относится к семейству цитокинов-гемопоэтинов, которое включает также гормон роста, пролактин, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, GM-CSF и др.

Ген IL-2 расположен в 4-й хромосоме и кодирует 153 аминокислоты молекулы-предшественника IL-2, из которых первые 20 аминокислот являются секреторной сигнальной последовательностью, которая отщепляется по завершении процессинга. Зрелый белок является глобулярным гликопротеином, содержит 133 аминокислотных остатка и имеет молекулярную массу 15 420 Да (в гликозилированной форме – 17-22 кДа) [R.J. Robb, 1984].

Третичная структура IL-2 состоит из 4 α -спиралей (A, BB', C и D). Молекула IL-2 имеет один участок гликозилирования. Углеводный компонент присоединяется посредством O-гликозилирования к N-концу молекулы IL-2, исключительное значение в этой посттрансляционной модификации отводится треонину в положении 3 (Thr3) [H.S. Conradt et. al., 1989]. Гликозилирование IL-2 не влияет на его функцию, но сказывается на длительности пребывания молекулы в циркуляции.

IL-2 содержит три цистеиновых остатка в положении 58, 105 и 125, вследствие чего он способен к образованию различных внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей, от которых зависит его биологическая активность [R.J. Brandhuber et. al., 1984]. Наибольшей биологической активностью обладает молекула IL-2, имеющая дисульфидную связь Cys58/Cys105 и свободную сульфгидрильную группу в положении 125 (окисленная форма IL-2). Восстановленная форма IL-2 содержит полный набор сульфгидрильных групп. Приобретение молекулой IL-2 третичной структуры приводит к переходу восстановленной формы IL-2 в окисленную биологически активную форму.

Эти биологические особенности интерлейкина-2 важно учитывать при клиническом применении различных препаратов rIL-2, содержащих окисленную или восстановленную форму молекулы. В частности, восстановленная форма rIL-2 в препа-

рате Ронколейкин® при приготовлении инфузионного раствора переходит в окисленную форму, что сопровождается повышением в 10 раз его удельной активности.

Клетки-продуценты и фармакокинетика продукции IL-2

Основными эндогенными продуцентами IL-2 являются активированные Th1 CD4⁺ лимфоциты (90% продукции эндогенного IL-2), а также цитотоксические CD8⁺ лимфоциты (10% продукции эндогенного IL-2) [F.R. Balkwill, 2001].

T-лимфоциты являются единственными клетками, которые способны экспрессировать ген IL-2, и его экспрессия строго контролируется антиген распознающим комплексом T-лимфоцитов (TCR) [К.А. Smith, 1980; Т. Taniguchi et al., 1983; S.C. Meuer et al., 1984].

Производство эндогенного IL-2 вызывают два типа сигналов (рис. 2). Первый тип сигнала возникает при связывании TCR с антигеном МНС или индуцируется взаимодействием антител с TCR, а также лектинами. Второй тип сигнала возникает при связывании с поверхностью T-лимфоцита молекул CD28 или CTLA-4 с B7-2 и B7-1, расположенных на поверхности АПК. Максимальная продукция IL-2 наблюдается при воздействии обоих сигналов. При воздействии только 1-го сигнала возникает анергия T-лимфоцита, приводящая к неспособности клетки отвечать на повторный антигенный сигнал. В этом случае, IL-2 может заменять 2-ой сигнал и предотвращать анергию.

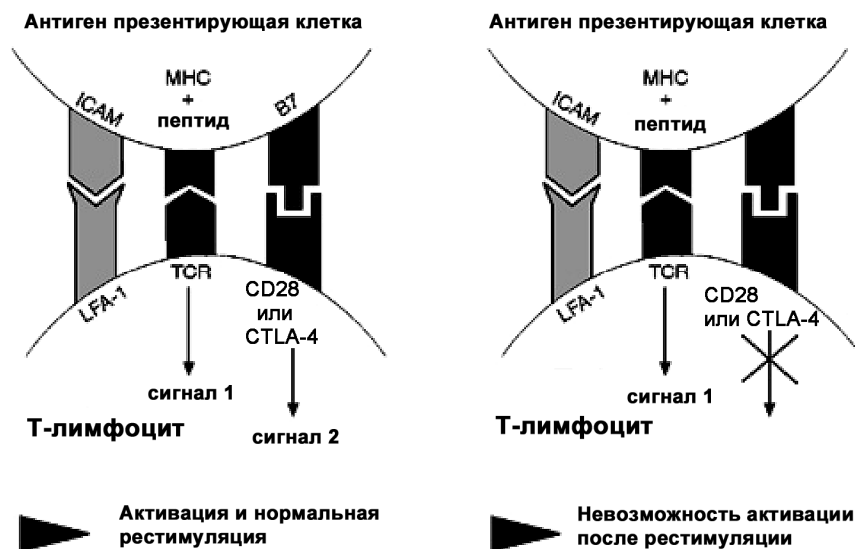


Рис. 2. Механизмы активации T-лимфоцита.

Экспрессия гена IL-2 происходит параллельно с активацией клетки, достигает максимума через 8-16 часов, когда клетка находится в фазе G1b, и прекращается через сутки. IL-2 индуцирует пролиферацию клеток за счет эффекта преодоления «точки рестрикции» между фазами клеточного цикла G1a и G1b (главное препятствие для вступления лимфоцитов в митоз). Этот механизм был впервые описан А.В. Pardee (1987) у активированных фибробластов.

Секреция IL-2 выявляется через 3-4 часа после стимуляции, достигает пика через 8-12 часов (раньше секреции других лимфокинов, в том числе IL-4) и прекращается через 24 часа. In vivo синтез IL-2 достигает максимума через 1-3 суток после иммунизации и сохраняется в течение 12 суток.

IL-2, введенный внутривенно людям, имеет период полувыведения в сыворотке крови 5-7 минут. Исследования показали, что после 5-минутной инфузии препарата rIL-2 период полувыведения интерлейкина-2 у пациентов с онкозаболеваниями составляет от 13 до 85 минут. У здоровых людей выявлены сывороточные ингибиторы IL-2. Время полураспада IL-2 увеличивается при подкожном, внутриполостном введении и при длительной инфузии.

Производство IL-2 подавляют глюкокортикоидные гормоны, оксимочевина, азатиоприн, ганглиозиды, дезоксиаденозин, простагландины и факторы, повышающие уровень цАМФ.

Эндогенный синтез IL-2 усиливают ингибиторы фосфолипазы и циклооксигеназы, лейкотриены, циклогексимид, IL-1, IL-6, TNF α , IFN γ , а также радиационное облучение в дозах не более 10-15 Гр.

Клетки иммунной системы, восприимчивые к действию ИЛ-2

IL-2 обладает способностью воздействовать на иммунокомпетентные клетки. Основные из них - активированные Т- и В-лимфоциты и НК-клетки, для которых он является фактором роста и дифференцировки (рис. 3). IL-2 воздействует также на моноциты, несущие рецептор для IL-2 на своей поверхности, усиливая генерацию активных форм кислорода и перекисей.

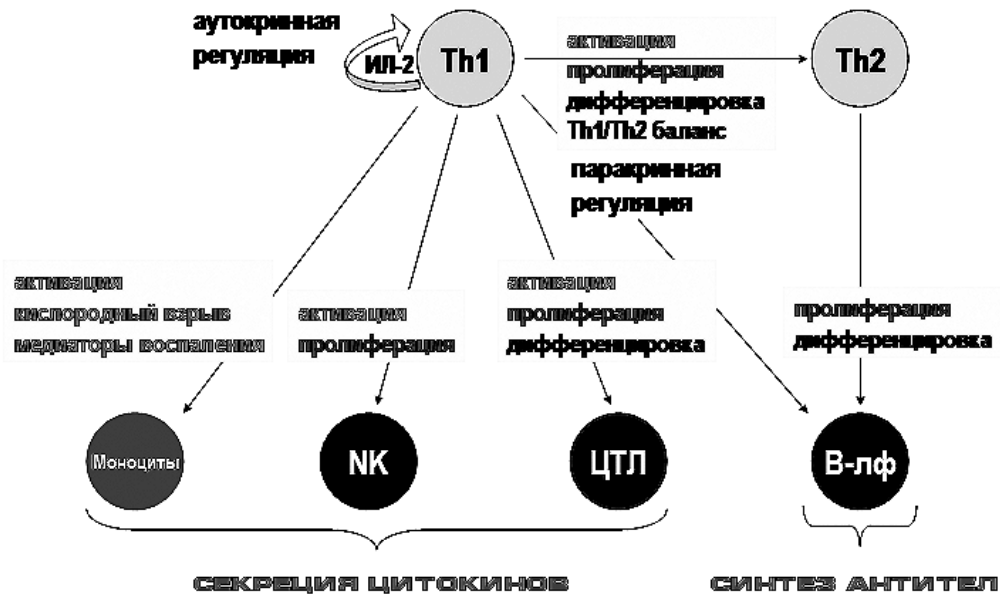


Рис. 3. Клетки иммунной системы, восприимчивые к действию IL-2 (по J. Théze, 1999 с изменениями А.М. Поповича, 2004).

Иммунобиологическая роль воздействия эндогенного IL-2 заключается в регуляции типа и длительности иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости иммунокомпетентных клеток. Цитокиновая регуляция функций иммунокомпетентных клеток IL-2 осуществляется по аутокринному, паракринному или эндокринному механизмам. IL-2 участвует в реакциях как адаптивного, так и врожденного иммунитета.

Рассмотрим главные эффекты воздействия эндогенного IL-2 на иммунокомпетентные клетки.

Т-лимфоциты. IL-2 является фактором роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов. При этом он стимулирует независимую от антигена пролиферацию наивных Т-лимфоцитов. Главное действие IL-2 на активированные антигеном CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты заключается в стимуляции их клональной экспансии. Воздействуя на Т-лимфоциты, IL-2 влияет на секрецию многих цитокинов и экспрессию соответствующих рецепторов (рис. 4).

IL-2 способствует реализации функции CD4⁺ лимфоцитов, усиливая выработку IFN- γ и др. IL-2 предохраняет активированные Т-клетки от апоптоза, препятствует развитию иммунологической толерантности и способен ее отменить. Оказывая аутокринное воздействие на Th1 клетки и паракринное на суб-

популяцию Th2, IL-2 контролирует Th1/Th2 баланс. IL-2 служит ростовым и дифференцировочным фактором для CD8⁺ лимфоцитов, стимулирует их цитотоксическую активность. После первичного иммунного ответа IL-2 способствует формированию популяции Т-клеток памяти [S. Ehlers and K.A. Smith, 1991].

Следует отметить, что некоторые клоны Т-клеточной лейкемии способны вырабатывать собственный IL-2, и он функционирует как аутокринный фактор стимуляции роста, усугубляя течение заболевания.

В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты экспрессируют высокоаффинный IL-2R и отвечают на IL-2. В отличие от Т-лимфоцитов, для В-лимфоцитов IL-2 не является необходимым фактором роста, но он влияет на некоторые этапы транскрипции. IL-2 может повышать синтез IgM, IgG, IgA плазматическими клетками, необходим для переключения синтеза антител, в некоторых случаях позволяет обойти Ig-генный контроль антителообразования. Ответ В-лимфоцитов на IL-2 зависит от характера стимуляции.

НК-клетки. НК-клетки играют главную роль в защите организма от внутриклеточных патогенов: вирусов, грибов, бактерий, а также в уничтожении опухолевых клеток и их метастазов. Кроме этого, доказано важное участие НК-клеток в механизмах иммунорегуляции фертильности, беременности, регенерации печени, регуляции гемопоэза и взаимодействии с нейроэндокринной системой.

Как правило, НК-клетки первыми среди клеток-мишеней отвечают на выработку IL-2, так как они постоянно экспрессируют β-цепь IL-2R. В большинстве случаев IL-2 при воздействии на зрелые НК-клетки увеличивает их цитотоксическую активность, расширяет спектр цитотоксического действия, но практически не влияет на их пролиферацию. Но отдельные НК-клетки, экспрессирующие высокоаффинный IL-2R (ЛАК-клетки), в культуре мононуклеаров отвечают на стимуляцию IL-2 как повышением цитотоксичности, так и усилением пролиферации. Этот механизм положен в основу ЛАК(ЛАК)-терапии и TIL-терапии опухолей с помощью рекомбинантных препаратов IL-2.

Моноциты. При воздействии на моноциты IL-2 стимулирует их способность уничтожать опухолевые клетки и бактерии. IFN γ и липополисахарид сти-

мулируют экспрессию высокоаффинного $IL-2R$ на мембране моноцитов, повышая их восприимчивость к $IL-2$. В результате стимуляции $IL-2$ моноциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ и медиаторов воспаления: свободные формы кислорода, H_2O_2 , простагландин E_2 , тромбоксан B_2 , $TNF-\alpha$ (фактор некроза опухоли α).

Большая часть этих соединений является причиной побочных реакций у пациентов при лечении препаратами $rIL-2$. Поэтому для купирования этих нежелательных реакций при введении $rIL-2$ используются нестероидные противовоспалительные препараты. Применение НПВП не блокирует воздействие $IL-2$ на другие клетки (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки).

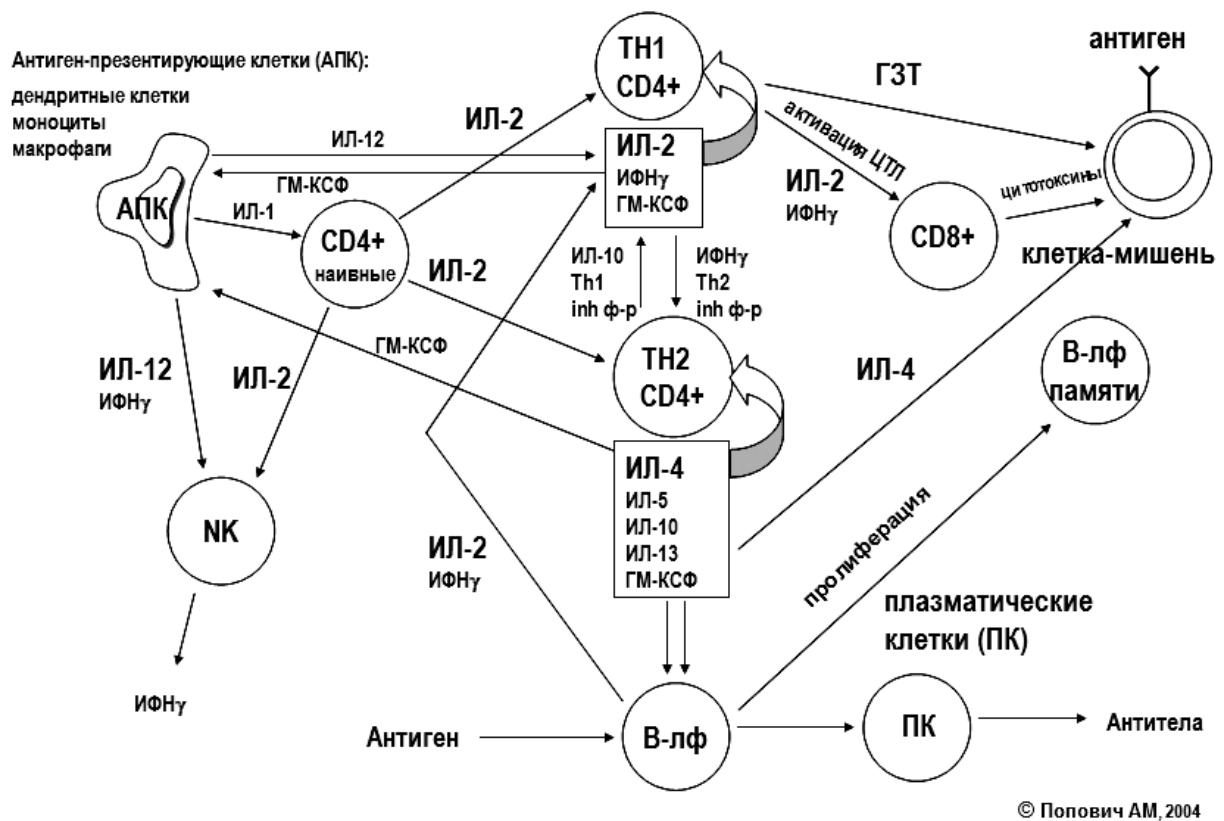


Рис. 4. Роль $IL-2$ в регуляции иммунного ответа.

Нейтрофильные гранулоциты. $IL-2$ значительно повышает антимикотическую активность нейтрофилов за счет стимуляции продукции лактоферрина и $TNF-\alpha$ нейтрофилами.

Таким образом, $IL-2$ является плейотропным цитокином, относящимся к группе цитокинов-гемопоэтинов, имеет основное значение как ростовой фак-

тор, оказывает влияние на механизмы врождённого иммунитета (NK-клетки и моноциты) и на адаптивный антиген зависимый иммунный ответ, реализующийся через Т- и В-лимфоциты.

Воздействие IL-2 на другие виды клеток. IL-2 повышает образование эозинофилов и тромбоцитов, но подавляет миелоидный и эритроидный ростки кроветворения, способствует развитию экстрамедуллярных очагов гемопоэза.

IL-2 и его рекомбинантные препараты обладают способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей.

Выявлено участие IL-2 в различных нейроиммунных взаимодействиях.

С одной стороны, IL-2 усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера и влияет на структурную целостность эндотелия мозговых сосудов. С другой стороны, IL-2 способствует регенерации нейронов после их повреждения, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов. IL-2 оказывает влияние на электрофизиологическую функцию нейронов, модулируя активность нейронов гипоталамуса и коры головного мозга, регулирует экспрессию генов в клетках гипофиза, активирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Чрезвычайно важна биологическая активность IL-2, связанная с его участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряжённую работу интегративных биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной.

Многогранность биологической активности IL-2 позволяет при его применении в качестве иммуномодулятора рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватное ее взаимодействие с другими системами организма.

Рецепторы IL-2 и проведение сигнала внутрь клетки

Биологическая активность IL-2 возникает (или проявляется) при его связывании со специфическими рецепторами, которые экспрессируются активированными клетками-мишенями на своей мембране в количестве $3-50 \times 10^3$ на

клетку. Покоящиеся клетки экспрессируют этот рецептор в небольшом количестве (в среднем, 85 на клетку).

Рецептор IL-2 был впервые описан R.J. Robb, A. Munck, K.A. Smith в 1981 году в журнале *The Journal of Experimental Medicine* [*J. Exp. Med.*, 1981. – Vol. 154. - N 5. – P. 1455]. Сейчас известно 3 типа рецепторов для IL-2 (рис. 5). Высокоаффинный рецептор составляет 10% от количества всех рецепторных молекул для IL-2 на клетках-мишенях. Он состоит из 3-х цепей: две цепи - IL2R- α (CD25, p55) и IL2R- β (CD122, p75) работают в качестве связывающего лиганда, а третья цепь IL2R- γ (CD 132, p64) обеспечивает проведение сигнала внутрь клетки.

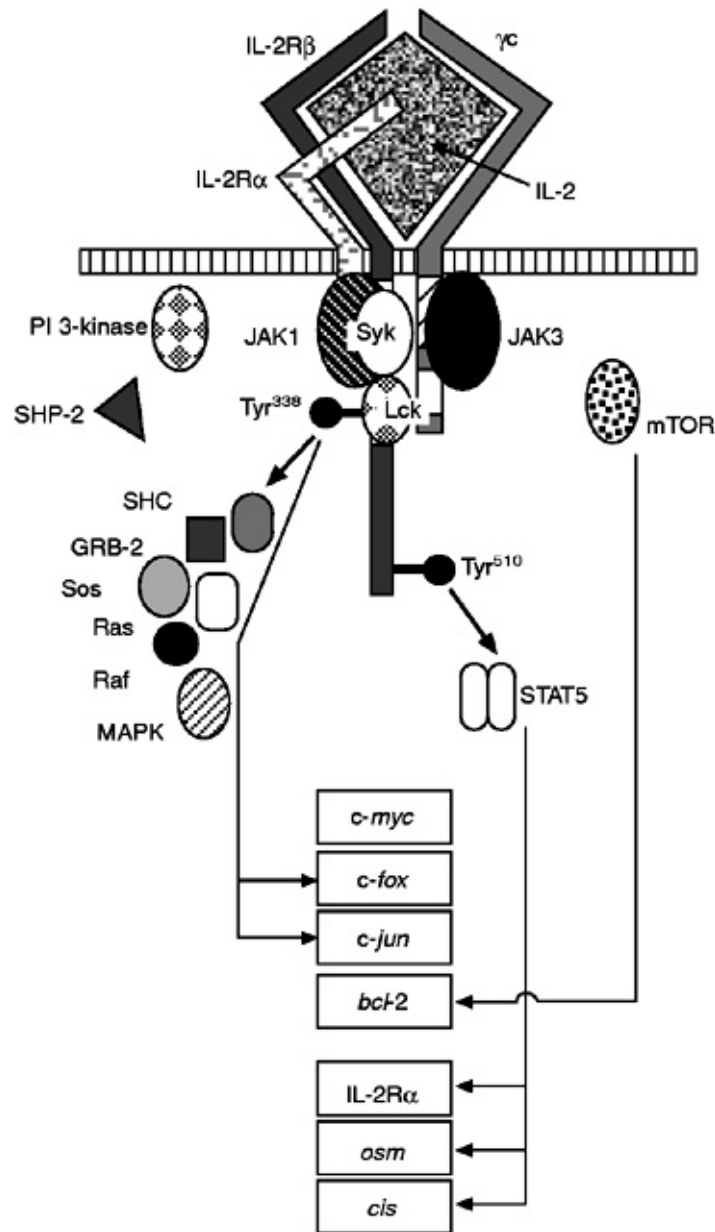


Рис. 5. Строение рецептора IL-2 и механизмы передачи сигнала внутрь клетки.

Цепь IL2R- β (CD122) постоянно экспрессируется на покоящихся Т-лимфоцитах и NK-клетках. IL-3 способен отменять экспрессию IL2R- β (CD122) на Т-лимфоцитах. Предшественники Т-лимфоцитов экспрессируют IL2R- α (CD25) цепь, но лишены высокоаффинных рецепторов, для появления которых необходима активация клетки. При прямом действии IL-2 они отвечают пролиферацией. Цепь IL2R- α (CD25) постоянно экспрессируется некоторыми опухолевыми клетками и клетками, инфицированными HTLV-1 вирусом. На моноцитах экспрессия IL-2R индуцируется IFN- γ , после этого они приобретают цитотоксические свойства. IL2R- γ цепь (CD 132, p64) входит в состав также других цитокиновых рецепторов к интерлейкинам IL-4, 7, 9, 13, 15. Она также спонтанно экспрессируется на поверхности лимфоцитов.

Следующий тип IL-2R – это рецептор промежуточной аффинности. Он состоит только из двух цепей: IL2R- β (CD122) и IL2R- γ (CD 132) цепи. Рецептор низкой аффинности состоит только из легкой цепи IL2R- α (CD25).

Комплекс IL-2 с высокоаффинным рецептором поглощается клеткой (интернализуется), перемещается в лизосомы и через 1 час определяется в ядре. При этом индуцируется синтез не менее 10 белков и фосфорилирование по тирозину ряда белков, в том числе β -цепи рецептора (рис. 5). После воздействия IL-2 на активированную иммунокомпетентную клетку уже через 4 часа в ядре обнаруживается изменение экспрессии более 72 известных уникальных генов, которые кодируют клеточные мембранные белки и рецепторы, продукцию медиаторов и цитокинов, метаболизм и биосинтез регуляторов клеточного цикла и транскрипции [B. Carol and A.S. Kendall, 2002].

Онтогенетические особенности формирования иммунной системы

Иммунная система детей имеет ряд особенностей, обусловленных постепенным формированием клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета и адаптивного иммунного ответа в постнатальном онтогенезе [Н.Н. Володин и соавт., 1999; Р.Я. Мешкова, 1998; Л.А. Никулин и соавт., 2003; В.А. Таболин и соавт., 1997, 1998; Н. Chapel, M. Haeneу, 1993; J.O. Warner, W.F. Jackson, 1994]. В процессе

роста ребёнка существуют определённые «критические» периоды становления и развития иммунной системы: 1-ый - до 28 дней; 2-ой - 4-6 месяцев жизни; 3-ий - 2-й год жизни ребёнка; 4-ый – 6-7 лет жизни ребёнка; 5-ый – подростковый возраст [Ю.Е. Вельтищев, 1992]. Только к 3 годам жизни ребёнка иммунная система приобретает способность распознавать различные антигены и более адекватно реагировать на них. Завершение периода становления адаптивного иммунитета происходит, в среднем, к 6-7 годам. При этом особое значение для становления иммунной системы ребёнка имеет перинатальный период.

Именно на этом первом этапе развития организма происходит формирование иммунного ответа, иммунологической толерантности и иммунологической памяти, созревание и обучение лимфоцитов, приобретение необходимого антиген распознающего репертуара, становление эффекторных механизмов иммунной защиты. Иммунная система здорового новорожденного ребёнка находится в это время в состоянии физиологического сдерживания, которое затрагивает механизмы как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Это биологически целесообразное состояние направлено на постепенное формирование нормоэргической реакции. Иммунные механизмы препятствуют развитию запредельных гиперэргических реакций в условиях гиперантигенемии, в которые ребёнок попадает в первые дни жизни после стерильных условий внутриутробного развития.

Относительное содержание В-лимфоцитов в периферической крови детей в норме увеличено по сравнению со взрослыми, у новорожденных преобладают незрелые В-лимфоциты. Количество зрелых В-лимфоцитов в периферической крови новорожденных невелико, и они способны обеспечить развитие гуморального ответа только на низкие дозы антигена. При превышении пороговых значений антигена происходит гибель незрелых В-клеток путём апоптоза, а у зрелых - развивается анергия. Спектр синтезируемых иммуноглобулинов у детей качественно иной, чем у взрослых. Для новорожденных характерен высокий уровень экспрессии поверхностной молекулы sIgM, доля В-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности sIgD, очень мала. На первом году жизни первичный иммунный ответ на различные антигены проявляется преимущественным синтезом антител

класса IgM. Неонатальные В-лимфоциты не способны к дальнейшему изотипическому переключению синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG вследствие затруднения реаранжировки генов, и эта особенность сохраняется до 2-го года жизни ребёнка (3-ий критический период). К этому времени содержание IgM и IgG составляет уже около 80% значений взрослых, а IgA – около 40%. Система местного иммунитета (секреторные IgA) у детей имеет низкие значения вплоть до 6-7 лет (4-ый критический период), что позволяет говорить об уязвимости системы местного иммунитета в первые годы жизни ребёнка.

Физиологический лимфоцитоз является характерной чертой клеточного иммунитета детей определённых возрастных групп. Относительное количество лимфоцитов в периферической крови повышается на первой неделе жизни ребёнка и поддерживается на уровне более 50% на протяжении первых 5-6 лет жизни. У новорожденных детей спонтанная реакция бласттрансформации лимфоцитов повышена в раннем постнатальном периоде, по-видимому, вследствие родового стресса. Интенсивность реакции бластной трансформации лимфоцитов пуповинной крови в ответ на митогены (ФГА) и экзогенные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-2) достоверно повышена по сравнению с таковой у взрослых доноров [М.В. Дегтярева, 1995]. При первичном иммунном ответе у новорожденных детей наблюдается образование меньшего количества клеток памяти, а также снижена цитотоксическая активность Т-лимфоцитов. В целом, сниженная активность цитотоксических реакций установлена для антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, естественной киллерной активности и некоторых форм Т-клеточной цитотоксичности, что суммарно приводит к сниженной сопротивляемости детей раннего возраста возбудителям инфекционных заболеваний. Недостаточность цитотоксической активности лимфоцитов может приводить к незавершённости реакций элиминации антигена и формирования иммунологической памяти.

Показано, что для неонатальных Т-лимфоцитов характерен крайне низкий уровень экспрессии лиганда CD40L. Отсутствие взаимодействия CD40-CD40L влияет на процесс презентации антигена Т-лимфоцитам и снижает эффектив-

ность кооперации Т- и В-лимфоцитов. Недостаточность экспрессии CD40L также уменьшает способность Т-лимфоцитов к дифференцировке в Т-хелперы 1-го типа (Th1). В субпопуляции CD4⁺ клеток пуповинной крови здоровых новорожденных детей преобладают (до 80-90%) наивные, непримированные Т-лимфоциты с фенотипом CD4⁺CD45RA⁺, не участвовавшие ранее в иммунном ответе и характеризующиеся особым спектром вырабатываемых цитокинов, в частности, преимущественной продукцией ИЛ-2. Это, безусловно, способствует поддержанию уровня продукции ИЛ-2 неонатальными лимфоцитами, сопоставимого с таковым у взрослых [М.В. Дегтярева, 1995]. Однако CD4⁺CD45RA⁺ лимфоциты имеют свойство созревать с приобретением способности к продукции также ИЛ-4 и IFN- γ в течение первых пяти суток жизни доношенных новорожденных детей и несколько более длительного срока у недоношенных детей.

Для детей также характерно повышенное значение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺, которое сохраняется до 2-х летнего возраста. В ряде случаев у новорожденных детей наблюдается повышенная склонность Т-лимфоцитов к индуцированному и спонтанному апоптозу.

Врожденный иммунитет у детей также характеризуется рядом особенностей. Для новорожденных характерна низкая функциональная активность системы комплемента: снижены процессы активации комплемента, особенно альтернативного пути, и опсонизации микробов. Фагоцитарная система новорожденных характеризуется слабым проявлением спонтанной миграции и хемотаксиса фагоцитов, недостаточностью микробицидных функций нейтрофилов. Часто фагоцитоз у детей раннего возраста оказывается незавершенным. Кроме того, наблюдается значительное снижение NK-клеток и преобладание незрелых субпопуляций моноцитов.

Особенности регуляции межклеточного взаимодействия в иммунном ответе новорожденных детей связаны с ограниченной продукцией интерлейкинов и интерферонов. Физиологический дефицит интерферонов определяет снижение цитотоксической активности лимфоцитов и макрофагов и, следовательно, недостаточный противовирусный иммунитет в ранние периоды жизни ребёнка. Изучение характера синтеза интерлейкина-2 на ранних этапах формирования иммунной сис-

темы показало, что уровень его продукции у здоровых новорожденных детей, в целом, соответствует уровню продукции взрослых доноров. Однако экспрессия рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах пуповинной крови здоровых новорожденных достоверно ниже, чем у взрослых доноров. У детей с повышенной чувствительностью Т-лимфоцитов к апоптозу, составляющих определённую группу риска, имеет место дефицит продукции интерлейкина-2. Недостаточность синтеза ИЛ-2 также выявляется при различных патологических состояниях.

Исследования *in vitro* показали, что инкубирование рекомбинантного интерлейкина-2 с мононуклеарными клетками и лимфоцитами новорожденных детей способствует повышению пролиферативного ответа в реакции бласттрансформации лимфоцитов как в присутствии ФГА, так и без него, обладает антиапоптогенным эффектом и способствует приросту цитотоксической активности так же, как и у взрослых [М.В. Дегтярева, 1995; В.А. Таболин и соавт., 1997, 1998]. Добавление экзогенного рекомбинантного ИЛ-2 в культуру неонатальных лимфоцитов *in vitro* сопровождается пятикратным увеличением цитотоксической активности лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), что достоверно превышает индуцированную ИЛ-2 активность ЛАК-клеток у взрослых [D. Montagna, R. Maccario et al. – Clin. Exp. Immunol., 1988. – Vol. 71. – N 1. – P. 177].

Таким образом, структурные и функциональные особенности клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в детском возрасте определяют повышенную восприимчивость детей к различным инфекциям, склонность к генерализации инфекционного процесса, что диктует необходимость использования в комплексном лечении заместительных средств иммунотерапии.

Ронколейкин: фармакологическая характеристика

Разрешен к применению приказом МЗ РФ №249 от 31.08.95.

Международное непатентованное название Интерлейкин-2 человека рекомбинантный

Лекарственная форма

Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2, структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2, выделен из клеток непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген IL-2 человека.

Форма выпуска

Ампулы по 1 мл раствора для внутривенного и подкожного введения, содержащего 0,1, 0,25, 0,5, 1 мг rIL-2.

Состав

Рекомбинантный интерлейкин-2; додецилсульфат натрия - солюбилизатор; D-маннит - стабилизатор; дитиотреитол – восстановитель; аммоний углекислый кислый; вода для инъекций.

Фармакологические свойства

Фармгруппа - 6.5. Иммуномодуляторы

Биологические свойства

Компенсирует дефицит эндогенного IL-2. Восстанавливает синтез эндогенного IL-2 активированными CD4⁺ и CD8⁺ клетками. Воздействует на клетки иммунной системы: NK-клетки, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, являясь для них фактором активации, пролиферации и дифференцировки. Регулирует Th1/Th2 баланс. Отменяет иммунологическую толерантность, предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели. Осуществляет регуляцию и взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Стимулирует реализацию зависимого и независимого от антигена иммунного ответа, влияя как на клеточное, так и на гуморальное звенья иммунитета. Ронколей-

кин[®] обладает противоопухолевым и противомикробным действием, активизирует процессы репарации и регенерации тканей, способствует адекватному взаимодействию иммунной, эндокринной и нервной систем.

Фармакокинетика

При внутривенном введении наблюдается быстрое возрастание концентрации ИЛ-2 в плазме, период его полураспада в сыворотке равен 5-7 мин. При подкожном введении препарата время полураспада увеличивается в три раза. Концентрация ИЛ-2 в плазме крови быстро снижается в первые 20 минут после внутривенного введения препарата за счет быстрого связывания свободного ИЛ-2 с описанными выше рецепторами, экспрессируемыми на клеточной поверхности циркулирующих лимфоцитов всех субпопуляций и моноцитов. Выведение оставшихся свободными молекул ИЛ-2 осуществляется через почки с расщеплением до отдельных аминокислот.

Способы применения и дозы

Ронколейкин[®] имеет широкий спектр способов введения. Возможно внутривенное капельное введение, подкожное, ингаляционное, пероральное, внутриполостное, местное и эндолимфатическое введение.

Для приготовления инфузионного раствора содержимое ампулы переносят в изотонический раствор (0,9%) натрия хлорида для инъекций. Разовая доза препарата и объём изотонического раствора у детей зависит от возраста:

- от 0 до 1 мес. – 0,1 мг в 30-50 мл 0,9% натрия хлорида;
- от 1 мес. до 1 года – 0,125 мг в 100 мл 0,9% натрия хлорида;
- от 1 года до 7 лет – 0,25 мг в 200 мл 0,9% натрия хлорида;
- старше 7 лет – 0,5 мг в 200 мл 0,9% натрия хлорида;
- старше 14 лет – 0,5 мг в 400 мл 0,9% натрия хлорида.

Внутривенно Ронколейкин[®] вводят 1 раз в сутки капельно в течение 4-6 часов (со скоростью 1-2 мл/мин). У новорожденных и, особенно у недоношенных детей, доза Ронколейкина[®] для внутривенного введения может быть уточнена из расчета 0,05-0,1 мг/кг массы тела в сутки. При наличии у новорожденного ребенка сердечно-сосудистой недостаточности, острой почечной недостаточности, отека син-

дрома со склонностью к задержке жидкости снижения дозы препарата не требуется, однако допустимо сокращение объема 0,9%-ного раствора натрия хлорида для разведения препарата до 5-10 мл/кг массы тела в сутки. Препарат вводят с использованием инфузома в течение 2-3 часов, при этом скорость введения, как правило, не превышает 5-6 мл/час. При купировании иммунодефицитных состояний, сопровождающихся абсолютной лимфопенией, у детей в большинстве случаев эффективным является двукратное внутривенное введение с интервалом в 48-96 часов. Необходимость повторных введений Ронколейкина[®] определяется индивидуальной динамикой клинико-лабораторных показателей у больного.

Подкожно Ронколейкин[®] вводят 1–2 раза в сутки в дозе 0,25–0,5 мг, предварительно разводя содержимое ампулы в 1,5-2,0 мл воды для инъекций. Ввиду болезненности подкожные инъекции желателно проводить в несколько точек, при этом в одну инъекционную точку вводят не более 0,25 мг препарата.

В полость верхнечелюстных или лобных пазух Ронколейкин[®] вводят через катетер во время пункции по 0,25–0,5 мг препарата, разведенного в 5 мл физиологического раствора (длительность экспозиции - 2-3 часа).

Перорально детям препарат применяют в дозе 0,25-1,0 мг, разведя его в 15-20 мл дистиллированной воды.

Ингаляционно препарат вводят ежедневно 1 раз в день через небулайзер: детям до 7 лет - по 0,125 мг; детям старше 7 лет – по 0,25 мг на одну ингаляцию.

Противопоказания

Острая и декомпенсированная хроническая сердечная, дыхательная, почечная недостаточность, ДВС-синдром, несанированный гнойный очаг, некупированный инфекционно-токсический шок, метастазы в головной мозг, аллергия к дрожжам, индивидуальная непереносимость препарата.

Возможные побочные явления

Побочные явления могут возникнуть в течение 8-12 часов после введения Ронколейкина[®] и, как правило, не требуют дополнительных действий со стороны медперсонала: умеренное повышение температуры тела на 0,5-1,0° С от ис-

ходной, небольшой озноб или, наоборот, ощущение тепла в теле, небольшая сонливость, умеренное увеличение потоотделения. При появлении лихорадки после введения Ронколейкина® возможно применение общедоступных нестероидных жаропонижающих препаратов (парацетамол).

Взаимодействие с лекарственными средствами

Запрещено смешивать Ронколейкин® с другими препаратами в одном растворе. При использовании методов эфферентной терапии Ронколейкин® рекомендуется вводить после указанных процедур.

Срок годности - 2 года.

Показания к применению

Профилактика и компенсация иммунодефицитных состояний:

Хирургия: сепсис, перитонит, остеомиелит, абсцессы и флегмоны, ранения и травмы, ожоги, панкреатит, коррекция вторичного иммунодефицита после оперативных вмешательств.

Внутренние болезни: пневмония, бронхиальная астма, пиелонефрит, саркоидоз.

Фтизиатрия: туберкулёз.

Инфекционные болезни: псевдотуберкулёз, острые кишечные инфекции, рожистое воспаление, бруцеллёз, менингит, герпетическая инфекция, вирусные гепатиты гемоконтактной группы, боррелиоз, клещевой энцефалит, ГЛПС (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), ВИЧ-инфекция.

Кардиология: инфекционный эндокардит.

Оториноларингология: гнойный синусит, отит.

Онкология: коррекция вторичного иммунодефицита при проведении лучевой, гормональной и химиотерапии.

Методы исследования состояния иммунитета при иммунотерапии Ронколейкином®

Иммунологическое обследование пациента можно проводить до назначения иммунокорректирующей терапии Ронколейкином® и по её завершении с целью оценки эффективности лечения.

При первичном обследовании целесообразно определение относительных и абсолютных количеств основных субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$, $CD19^+$ или $CD20^+$, $CD16^+$). Полезным может быть также определение маркеров активации $CD25^+$ (для Т-клеток) и HLA II (для Т-, В-лимфоцитов, моноцитов) и маркера апоптоза $CD95^+$.

Для оценки иммунологического эффекта лечения Ронколейкином[®] лабораторное обследование субпопуляционного состава лимфоцитов следует выполнять не ранее, чем через 3-5 дней от момента последнего введения препарата.

При иммунотерапии Ронколейкином[®] дополнительно можно оценить специальные иммунологические показатели: спонтанную продукцию IL-2, содержание IFN- γ , IL-4 и IL-10. Определение соотношения IFN- γ /IL-10 или IFN- γ /IL-4 позволяет оценить Th1/Th2 баланс.

При сложностях проведения иммунологического обследования перед инфузией Ронколейкина[®] можно ориентироваться на абсолютное и относительное количество лимфоцитов в клиническом анализе крови. Абсолютная и относительная лимфопения являются показанием для назначения препарата.

Клинический опыт применения Ронколейкина в педиатрической практике

Сепсис

Сепсис и гнойно-воспалительные заболевания занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности детей, в том числе, новорожденных и недоношенных, как в России, так и за рубежом, поэтому проблема оптимизации лечения тяжёлых инфекций у новорожденных детей не теряет своей актуальности во всех странах мира. Показатели летальности от сепсиса остаются стабильно высокими в различных странах и составляют 30–40%. Самые высокие показатели летальности (до 68%) отмечаются среди глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г). Несмотря на широкое применение антибактериальной терапии, в последние годы отмечается

тенденция к росту числа детей, больных сепсисом. Это связано с рядом неблагоприятно воздействующих на иммунную систему экологических и психоэмоциональных факторов, с ростом наркомании, а также с широким внедрением инвазивных методов диагностики и лечения, с усовершенствованием медицинских технологий и появлением возможности выхаживания детей с малым гестационным возрастом и низкой массой тела при рождении.

Клинические проявления сепсиса у детей раннего возраста многообразны, и развитие его может осуществляться как по «гипоэргическому», так и «гиперэргическому» сценарию [Н.П. Шабалов и соавт., 2005]. Физиологические особенности гомеостаза новорожденных не позволяют использовать критерии сепсиса, предложенные для взрослой практики. Учитывая то, что физиологической особенностью новорожденных и детей раннего возраста является склонность к генерализации реакций организма на чрезмерное воздействие повреждающих факторов, в частности, инфекции, сепсис в этом возрастном периоде практически всегда протекает с полиорганной недостаточностью (ПОН). В связи с этим выделение синдрома сепсиса (сепсис без ПОН) и тяжелого сепсиса (сепсис с ПОН), рекомендуемое для взрослых, у детей раннего возраста, особенно новорожденных и недоношенных, нецелесообразно и применяется только в старшем школьном возрасте и у подростков.

К факторам риска развития сепсиса новорожденных относятся: гестационный возраст менее 32 недель; масса тела менее 1500 граммов; внутриутробное инфицирование; травматизация в родах; преждевременный разрыв околоплодных оболочек, безводный период более 12 часов; лихорадка у матери в родах; развитие хориоамнионита или эндометрита у матери в раннем послеродовом периоде, тяжелая перинатальная гипоксия (лактат-ацидоз и снижение оценки по шкале Апгар менее 5 баллов); пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 дней; необходимость применения инвазивных методов лечения (ИВЛ, катетеризация сосудов более 3 суток, зондирование желудка более 7 суток).

Склонность к генерализации и затяжному течению инфекционных заболеваний является характерной особенностью детей раннего возраста. Генерализация инфекции у новорожденных при сепсисе обусловлена недостаточной спо-

способностью локализовать инфекционный очаг на фоне ослабленных механизмов клеточного иммунитета, что, в первую очередь, связано с низким синтезом собственного интерлейкина-2 лимфоцитами больных новорожденных детей. Недостаточность ИЛ-2 у детей раннего возраста обуславливает девиацию иммунного ответа в сторону Th-2 типа; низкую функциональную активность всех популяций лимфоцитов; сниженную цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров; низкую бактерицидную и фагоцитарную активность.

Установлено, что основой иммунопатогенеза сепсиса является цитокиновый дисбаланс, проявляющийся различной степенью активации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Сепсис у новорожденных протекает на фоне нарушенного баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов, угнетения клеточного звена иммунитета, а также устойчивого преобладания системного воспалительного ответа (СВО). Степень выраженности функциональной недостаточности органов и систем при сепсисе усугубляется на фоне внутриутробной инфекции и перинатальной гипоксии, которые не только являются факторами, предрасполагающими к развитию сепсиса, но и ухудшают его прогноз.

Важную роль в патогенетическом лечении сепсиса занимает иммуноориентированная терапия. Получены достоверные различия в частоте возникновения инфекций и по уровню летальности при внутривенном введении иммуноглобулинов новорожденным и недоношенным детям. Иммунозаместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения позволяет быстро компенсировать дефицит антител, однако не приводит к непосредственной коррекции количественных и функциональных нарушений клеточного звена иммунитета.

В последние годы в лечении сепсиса и гнойно-воспалительных заболеваний у взрослых широко применяется Ронколейкин[®], который продемонстрировал хорошую клиническую эффективность у больных сепсисом и разлитым гнойным перитонитом, а также у пострадавших с тяжелыми травмами. Накоплен опыт применения препарата при гнойно-деструктивных заболеваниях бронхолегочного аппарата, при обширных флегмонах и абсцессах различной локализации, при раневой инфекции и остеомиелитах.

Проведенные ранее рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования у взрослых, а также 12-летний опыт применения Ронколейкина[®] в комплексной терапии больных сепсисом и гнойно-септическими заболеваниями, показали высокую клиническую эффективность, выявили детоксикационный и иммунокорректирующий эффекты препарата, позволили значительно снизить летальность в этой группе больных.

Результаты клинических испытаний показали не только высокую эффективность Ронколейкина[®], но и безопасность его применения, и практическое отсутствие побочных эффектов. Установленный факт снижения летальности от сепсиса у взрослых пациентов наряду с хорошей переносимостью препарата, а также патогенетическая целесообразность включения гIL-2 в терапию сепсиса и тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний явились обоснованием для включения Ронколейкина[®] в комплексную терапию детей с гнойно-септической патологией.

Ретроспективный анализ методом случайной выборки 270 историй болезни новорожденных детей, находившихся на лечении в отделениях реанимации, хирургии новорожденных и в отделении патологии новорожденных Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова за период с января 2003 по декабрь 2005 года, показал, что появление абсолютной лимфопении (снижение абсолютного количества лимфоцитов менее 2×10^9 /л крови) является крайне неблагоприятным прогностическим признаком (рис. 6), который свидетельствует о развитии иммуносупрессии и высоком риске летального исхода у больных новорожденных детей [Н.В. Ашиткова, М.В. Дегтярёва, 2008].



Рис. 6. Частота развития абсолютной лимфопении при осложнённом течении неонатального периода.

Проведенный анализ показал, что абсолютная лимфопения развивается чаще и является более стойкой при более тяжелых видах перинатальной патологии. Наиболее часто стойкая абсолютная лимфопения развивается при неонатальном сепсисе. У всех умерших от сепсиса детей летальному исходу предшествовали 2 или более эпизодов абсолютной лимфопении (по общему анализу крови).

Неблагоприятная прогностическая значимость лимфопении при тяжёлых неонатальных инфекциях указывает на актуальность разработки новых методов иммунотерапии, направленных на коррекцию количества и функциональных свойств лимфоцитов при данных патологических состояниях.

Впервые Ронколейкин[®] был применён в составе комплексной терапии неонатального сепсиса в 2002-2003 годах на кафедре неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета МЗ РФ и в Детской городской клинической больнице № 13 им. Н.Ф. Филатова (Москва) на основании разрешения локального этического комитета.

Опыт применения гIL-2 у новорожденных детей показал возможность применения препарата в более высоких дозах. Наблюдение за 40 новорожденными

детьми с тяжёлой бактериальной инфекцией (данные И.Г. Солдатовой и соавт., 2003-2004 гг.) показало, что при двукратном внутривенном капельном введении Ронколейкина[®] в дозе 0,25 мг (50 000 - 100 000 МЕ/кг массы тела в сутки) с интервалом 72 часа у детей отмечали нормализацию клинического состояния и общего анализа крови, более быстрое купирование очагов инфекции и лабораторных признаков системной воспалительной реакции (SIRS), восстановление нормального баланса про- и противовоспалительных цитокинов в более короткие сроки по сравнению с контрольной группой детей с сепсисом и лимфопенией, получавших только стандартную базисную комплексную терапию. Авторы сделали вывод о безопасности применения Ронколейкина[®] у новорожденных детей, поскольку при соблюдении описанных выше дозировок, скорости и методов внутривенного введения препарата никаких побочных эффектов Ронколейкина[®] не отмечали. Высокая клиническая эффективность Ронколейкина[®] в комплексном лечении неонатального сепсиса проявлялась в снижении уровня смертности с 30,4% до 8,3%, сокращении сроков пребывания в стационаре и затрат на лечение (табл. 1).

Таблица 1.

Клиническая эффективность применения Ронколейкина[®] у детей с неонатальным сепсисом (по И.Г. Солдатовой и соавт., 2003)

Показатель	Величина показателя, сут. (M ± m, p < 0,05)	
	Стандартная терапия + Ронколейкин [®]	Стандартная терапия
Длительность инфузионной терапии	26,7 ± 2,7	43,0 ± 6,7
Длительность антибактериальной терапии	26,7 ± 2,7	40,8 ± 6,7
Длительность пребывания в стационаре	33,0 ± 1,9	46,0 ± 4,3
Длительность стояния центрального катетера	25,9 ± 2,5	41,4 ± 3,2
Начало стабильной прибавки массы тела	23,4 ± 2,8	51,0 ± 3,7
Начало стабильного усвоения энтерального питания	12,3 ± 4,1	38,2 ± 5,7

Проведение III фазы клинических испытаний Ронколейкина[®] на основании разрешения локального и Национального этических комитетов подтвердило эффективность и безопасность применения препарата rIL-2 у детей, больных сепсисом, в том числе, неонатальным, а также гнойно-воспалительными заболеваниями. Препарат хорошо переносился детьми, включая глубоко недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 граммов). Побочных эффектов не зарегистрировано. Применение Ронколейкина[®] позволило снизить летальность у больных неонатальным сепсисом и повысить уровень 28-дневной выживаемости до 86,1 %.

Установлена однонаправленная, вне зависимости от возраста пациентов и тяжести заболевания, положительная динамика ряда клинико-лабораторных показателей эффективности, свидетельствующих об уменьшении синдрома интоксикации. Принципиально важными доказательствами эффективности иммунотерапии являются достоверные различия в частоте выявления бактериемии, а также длительности зависимости пациентов от ИВЛ до и после терапии Ронколейкином[®].

После курса Ронколейкина[®] у пациентов отмечали достоверное повышение количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов: абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺ ($p < 0,01$), Т-лимфоцитов-хелперов CD4⁺ ($p < 0,001$), Т-цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ ($p < 0,05$); относительного количества CD4⁺ ($p < 0,05$); а также достоверное снижение относительного количества В-лимфоцитов с маркером CD20⁺ ($p < 0,05$). Выявленная динамика иммунологических показателей отражает активизацию иммунного ответа по Th-1 типу и соответствует описанным иммунологическим эффектам Ронколейкина[®]. Полученные у наблюдаемых больных иммунологические эффекты Ронколейкина[®] соответствовали изменениям показателей, описанным у взрослых.

В отделении хирургической реанимации Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова (Москва) было проведено сопоставление уровней летальности в 2005 и 2006 годах в однородной выборке новорожденных детей с хирургической патологией, которые получали стандартную комплексную терапию, или в схему их лечения был дополнительно включён Рон-

колейкин®. Цитокинотерпия включала в себя 2 внутривенных инфузии Ронколейкина® в дозе 0,125-0,25 мг (50000–100000 МЕ/кг массы тела в сутки) с интервалом 72 часа. Показано, что введение Ронколейкина® привело к достоверному снижению летальности в 2,7 раза (2005 год) и в 2,8 раза (2006 год) по сравнению с показателями летальности новорожденных детей, получавших стандартную комплексную терапию (табл. 2).

Таблица 2.

**Эффективность иммунокоррекции Ронколейкином®
новорожденных детей, больных хирургическим сепсисом**

Год наблюдения	Результаты лечения новорожденных детей					
	Стандартная терапия			Стандартная терапия + Ронколейкин®		
	Всего детей	Умерло	Летальность	Всего детей	Умерло	Летальность
2005	211	50	23,7%	23	2	8,7%
2006	202	34	16,8%	17	1	5,9%

Таким образом, критерием для назначения Ронколейкина® и контроля за эффективностью иммунокоррекции при сепсисе и тяжелых локализованных инфекциях является лимфопения (абсолютная и/или относительная) и ее динамика в ходе лечения.

Схема применения при неонатальном сепсисе: 2-3 внутривенные инфузии Ронколейкина® в дозе 50 000 - 100 000 МЕ/кг массы тела (но не более 0,25 мг в сутки) с интервалом 48-72 часа. Препарат разводят в физиологическом растворе из расчёта 5-10 мл/кг массы тела и вводят в течение не менее 2-х часов.

Литература

Володин Н.Н., Дегтярёва М.В., Солдатова И.Г., Симбирцев А.С., Котов А.Ю., Ищенко А.М., Жахов А.В., Синёва С.А. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии Ронколейкином в комплексном лечении неонатального сепсиса. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Матер. симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии», с. 48-50. – СПб., 2003.

Дробаченко О.А., Серебренников Ю.А., Гольденберг Е.Г., Гордеев В.И., Бабаченко И.В., Козлов В.В., Самойлова В.Д., Фелькер Е.Ю., Чернова Т.М. Применение препарата ронколейкин в комплексной терапии септических заболеваний у детей. // Материалы второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей», с. 55. - Москва, 2003.

Козлов В.В., Долмат Ю.С., Бабаченко И.В., Лапина С.П. Случай применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексной терапии тяжелой хирургическим сепсисом. // Современные технологии

диагностики и лечения детей и подростков. Сб. науч. трудов, посвящ. 5-летию юбилею детской инфекционной больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, с. 80-82. - СПб., 2001.

Котляров А.Н., Кувайцев М.В., Сподарь Д.В., Носков Н.В., Тараскин А.В., Ядкин М.Е. Структурно-функциональный иммунодефицит у детей с пульмогенным сепсисом (ПС) и его иммунокоррекция. // Иммунология Урала, 2005: № 1 (4), с. 135-136.

Макарова Г.У., Хайруллина Р.М., Давлетбаева Г.А. Корреляционный анализ параметров иммунного статуса при лечении Ронколейкином®. // Иммунология Урала, 2001: № 1 (1), с. 122.

Солдатова И.Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина-1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. - Москва, 2003. - 26 с.

Солдатова И.Г., Дегтярёва М.В., Володин Н.Н., Гордеева Е.А., Симбирцев А.С., Ищенко А.М., Жахов А.В., Синева С.А. Применение Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2003: т. 2, № 1, с. 62-65.

Солдатова И.Г., Крылова Е.М., Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Симбирцев А.С. Применение ронколейкина при тяжёлых бактериальных инфекциях у новорожденных детей. // Объединённый иммунологический форум, тезисы докладов. - Russian J. Immunol., 2004: vol. 9, suppl. 1, p. 270.

Хайруллина Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике - опыт применения и перспективы использования. // Иммунология, 1998: № 6, с. 46-47.

Хайруллина Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике. Опыт применения, перспективы использования. Методические рекомендации. // Уфа, 1998. - 26 с.

Хайруллина Р.М., Коценко Т.М., Кальметьева Л.Р. Клинико-иммунологическая оценка эффективности цитокиновой терапии. // Медицинская иммунология, 2003: том 5, № 3-4, с. 462-463.

Djantemirov B.A., Gutov R.A., Karataban S.U., Shishkina T.P. Application of Roncoleukin® to the treatment of young pyo-septic patients. // Abstracts book of 5th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997, p. 57 (R006).

Khairulina, R. Khasanov R., Kotsenko T., Mironov P. Roncoleukin® therapy of sepsis in children. // Abstracts book of 5th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997, p. 58 (R008).

Пневмония

Пневмонии занимают ведущее место в патологии перинатального периода, часто сопровождаются тяжёлыми осложнениями (дыхательная недостаточность, ателектазы легких, абсцессы легких, плеврит, пневмоторакс, отек легкого) и высокой смертностью (23-38%). Особенно актуальной эта проблема является для новорожденных и недоношенных детей, иммунологически компрометированных в результате внутриутробных инфекций, перинатальной гипоксии и травматизации в родах. Напряженное функционирование незрелой иммунной системы новорожденных в условиях инфекционной патологии, неэффективность этиотропной терапии вследствие наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей являются обоснованием для включения Ронколейкина® в комплексную терапию пневмоний в качестве эффективного средства модулирующей и заместительной терапии.

Ронколейкин® применяли у детей в сочетании с антибактериальной терапией для лечения тяжёлых пневмоний, в том числе внутриутробных и врождённых пневмоний у новорожденных. Накоплен опыт использования Ронко-

лейкина® в лечении пневмоний бактериальной, хламидийной, микоплазменной и смешанной этиологии.

На фоне применения Ронколейкина® быстрее, чем при обычной терапии, исчезали симптомы интоксикации и дыхательных расстройств, нормализовалась температура тела, аускультативная и рентгенологическая картина в лёгких. Использование препарата позволило уменьшить нагрузку антибиотиками (сокращение длительности антибактериальной терапии в 1,5 раза), способствовало более быстрой элиминации антигена, снижало риск осложнений и летальности (в 5 раз), сокращало продолжительность пребывания детей на ИВЛ (в 2,5 раза) и сроки госпитализации (в 1,4 раза).

Схема применения при пневмонии новорожденных:

- 2 внутривенных капельных введения по 0,1-0,25 мг с интервалом 48-72 часа.

Имеется опыт эндотрахеального введения Ронколейкина® новорожденным детям (Л.А. Никулин и соавт., 2001): 0,1 мг препарата растворяют в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят через интубационную трубку струйно, дробно по 0,5 мл при изменении положения тела (сначала - в правый, затем - в левый бронх).

Литература

Никулин Л.А., Боровиков О.В., Левченко Л.А., Боровикова Е.В., Ханферян Р.А. Эффективность Ронколейкина в комплексной терапии врождённых пневмоний у недоношенных детей. // Медицинская иммунология, 2001: т. 3, № 1, с. 95-98.

Безруков К.Ю. Влияние рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина) на иммунитет при острой пневмонии у детей. // 12 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. - XXXVIII. 010. - Москва, 2002.

Каюмова Д.А., Никулин Л.А., Ю Боровикова Е.В., Ханферян Р.Я., Боровиков О.В. Комплексная терапия врождённых пневмоний у новорождённых детей с эндотрахеальным введением ронколейкина. // 13 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. - XXXIX.001. - Санкт-Петербург, 2003.

Солдатова И.Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина-1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорождённых детей. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. - Москва, 2003. - 26 с.

Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантно интерлейкина-2 (ронколейкина). // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. - Краснодар, 2004. - 22 с.

Солдатова И.Г., Крылова Е.М., Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Симбирцев А.С. Применение ронколейкина при тяжёлых бактериальных инфекциях у новорожденных детей. // Объединённый иммунологический форум, тезисы докладов. - Russian J. Immunol., 2004: vol. 9, suppl. 1, p. 270.

Профилактика и лечение заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей

Склонность к формированию затяжных и хронических болезней органов дыхания, раннее развитие бронхиальной астмы, значительные диагностические и терапевтические трудности определяют большую социальную значимость ре-

цидивизирующей респираторной патологии в детском возрасте. При этом структура рецидивизирующих респираторных заболеваний отличается в разных возрастных группах. В раннем и дошкольном возрасте наиболее часто диагностируются ринофарингит, ларингит, бронхообструктивный синдром. В школьном возрасте повышается удельный вес бронхиальной астмы (7,4% - в раннем возрасте, 37,8% - у старшеклассников). У детей, страдающих рецидивизирующими респираторными заболеваниями, установлено наличие персистенции возбудителей вирусной (герпесвирусы) и бактериальной (стафилококки, обладающие выраженными антилизоцимными свойствами, хламидии, микоплазмы и их ассоциации) этиологии как на слизистой верхних дыхательных путей, так и в регионарных лимфатических узлах. Контаминации ВДП способствует снижение активности местных факторов врожденного иммунитета, имеющей возрастные особенности: недостаточность sIgA, уровня лизоцима и активности IFN в секрете ротовой полости. Отмечается также снижение бактериостатической активности сыворотки крови за счёт снижения уровня лизоцима. У большинства часто болеющих детей выявляют гипериммуноглобулинемию E, что отражает девиацию иммунного ответа по типу Th2. Во всех возрастных группах пациентов с выявленным инфицированием респираторного тракта имеет место достоверное угнетение показателей клеточно-фагоцитарной защиты. Относительная и абсолютная лимфопения проявлялась снижением количества CD3⁺ лимфоцитов, уменьшением абсолютного количества Т-лимфоцитов, в том числе, количества зрелых Т-лимфоцитов, дисбалансом основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺. Характерным являлось также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Наличие вторичного комбинированного (клеточно-гуморального, местного и системного) иммунодефицитного состояния у часто болеющих детей указывает на патогенетическую целесообразность использования иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами.

Иммунореабилитационная терапия Ронколейкином[®] часто болеющих детей показала высокую эффективность. У этих пациентов наблюдали значительное улучшение состояния, в 6-10 раз сократился период субфебрилитета, умень-

шилась длительность заложенности носа, кашля, слабости. Установлено достоверное снижение числа рецидивов заболевания ($p < 0,01$), уменьшение степени тяжести ($p < 0,05$) и продолжительности обострений ($p < 0,01$). После проведенной терапии существенно повысилась доля детей, в микробиоценозе которых не выявлена патогенная флора (до 77% отрицательных результатов при микробиологическом обследовании), отмечена также тенденция к уменьшению поликомпонентного бактерионосительства. Примечательным является тот факт, что у большинства (до 99%) выделенных культур стафилококков (*S. epidermis* и *S. aureus*) установлено существенное снижение антилизоцимной активности, в результате чего они теряли способность к внутриклеточной персистенции. Положительной клинической динамике сопутствовала отчетливая динамика иммунологических показателей (коэффициент корреляции $r = 0,7$). Через 3 месяца после лечения Ронколейкином[®] нормализовалось количество CD3⁺ лимфоцитов и соотношение CD4⁺/CD8⁺, существенно улучшились показатели фагоцитоза и гуморального иммунитета в отличие от базисной терапии, после которой, несмотря на клиническое улучшение, оставалось довольно много больных с признаками Т-клеточной иммуносупрессии. В целом, дисбаланс иммунологических показателей встречался после проведения иммунокорректирующей терапии Ронколейкином[®], в 2-3 раза реже, чем в контрольной группе.

Схема применения:

- на фоне базисной терапии по 2 внутривенные капельные инфузии через день в соответствующих возрастных дозах;
- ингаляционное введение – на фоне базисной терапии ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней по 0,125 или 0,25 мг в зависимости от возраста.

Литература

- Башкина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. д-ра. мед. наук. - Москва, 2006. – 47 с.
- Башкина О.А., Красилова Е.В., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Рубальский О.В. Оценка эффективности ингаляционного введения иммунокорректоров у часто болеющих детей. // Тезисы докл. XI Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство», с. 421. - Москва, 2004.
- Башкина О.А., Красилова Е.В., Бойко А.В. Иммунокорректирующие препараты в профилактике заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей. // Инфекционные болезни, 2004: том 2, № 1, с. 24-29.
- Красилова Е.В. Клинико-патогенетическое значение носительства стафилококка у часто болеющих респираторными заболеваниями детей. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. - Астрахань, 2003. - 29 с.

Гнойный синусит

Монотерапия Ронколейкином[®] снижает риск развития осложнений и ускоряет сроки очищения пазух - полное очищение пазух наступает на 2-4 сутки от начала лечения. Применение Ронколейкина[®] в режиме монотерапии позволяет добиться клинически значимого эффекта при неэффективности или непереносимости антибиотиков и антисептиков, а также у длительно и часто болеющих пациентов.

Схема применения: в полость пазух по 0,25-0,5 мг в 5 мл физиологического раствора однократно; после экспозиции препарата (2-3 часа) полость пазух промывают физиологическим раствором. По клиническим показаниям возможно повторное введение - через 1-2 суток после первого введения.

Литература

Иммунотерапия Ронколейкином острых синуситов. Метод. рек. Составители: Лавренова Г.В., Катинас Е.Б., Галкина О.В. // СПб, 2003 – 19 с.

Псевдотуберкулёз

Терапия Ронколейкином[®] эффективна при генерализованных формах острого псевдотуберкулёза, затяжном и рецидивирующем течении псевдотуберкулёза, при наличии обострений и узловатой эритемы.

Включение Ронколейкина[®] в комплексное лечение псевдотуберкулёза у детей от 2 до 14 лет сокращало в 4 раза по сравнению с контролем продолжительность интоксикации и лихорадки. Наблюдалось быстрое купирование основных клинических симптомов: длительность гастроэнтерита уменьшилась в 2 раза ($p<0,01$), гепатоспленомегалии – в 5 раз ($p<0,001$), артралгии и экзантемы – в 2 раза ($p<0,05$), синдрома узловатой эритемы – в 5 раз ($p<0,001$). Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами, которые получали при лечении Ронколейкин[®], подтвердило их выздоровление в 100% случаев, после стандартной терапии рецидивы регистрировали у 20% пациентов. Контрольные иммунограммы свидетельствовали о нормализации исходно сниженных показателей абсолютного количества $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$ лимфоцитов и клеток, несущих маркер HLA II ($p<0,01$), а также $CD3^+$ лимфоцитов ($p<0,05$); продукции IL-2 и IFN- α ($p<0,001$).

Схема применения: 2 внутривенных капельных введения через 48 часов детям до 7 лет - по 0,25 мг, старше 7 лет – по 0,5 мг.

Литература

- Бабаченко И.В., Тимченко В.Н., Стебунова Т.К., Калинина Н.М. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза. // Terra Medica, 2002: № 4, с. 6-8.
- Бабаченко И.В., Стебунова Т.К., Ульянова И.В. Рекомбинантный ИЛ-2 – Ронколейкин – в терапии инфекционных заболеваний у детей. // АДАИР, 2005: vol. 6, suppl. 1, p. 233.
- Бабаченко И.В., Стебунова Т.К., Тимченко В.Н., Калинина Н.М. Эффективная противорецидивная терапия псевдотуберкулёза с применением рекомбинантного интерлейкина-2. // International Journal on Immunorehabilitation, 2003: том 5, № 2, с.203-204.
- Бениова С.Н., Маркелова Е.В. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулёза у детей. // Цитокины и воспаление, 2003: том 2, № 3, с. 13-17.
- Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб: СпецЛит, 2006. – 576 с.
- Стебунова Т.К. Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. СПб, 2003. - 20 с.
- Стебунова Т.К., Калинина Н.М., Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Давыдова Н.И., Смирнов М.Н., Лушнова И.В. // Результаты применения Ронколейкина в комплексной терапии детей, больных затяжными и рецидивирующими формами псевдотуберкулёза. // Медицинская иммунология, 2001: т. 3, № 2, с. 339-340.
- Стебунова Т.К., Бабаченко И.В., Калинина Н.М., Тимченко В.Н. Влияние рекомбинантных цитокинов на течение затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей. // Цитокины и воспаление, 2002: том 1, № 2, с. 130.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Лушнова И.В., Стебунова Т.К., Сертакова З.Л., Кошавцева М.Ю. Применение иммуномодулирующей терапии при псевдотуберкулёзе. // Второй конгресс педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Материалы конгресса, с. 192. - Москва, 2003.

Острые кишечные инфекции

Имеется опыт применения Ронколейкина[®] в комплексной терапии детей в возрасте от 2-х месяцев до 15 лет, больных острыми кишечными инфекциями (сальмонеллёз, шигеллёз Флекснера и Зонне, стафилококковый энтероколит и энтероколит неустановленной этиологии).

Эффект от применения Ронколейкина[®] наблюдался уже в первые сутки приёма препарата. На фоне лечения rIL-2 отмечали положительную динамику копрограммы. В клиническом анализе крови наблюдали исчезновение лейкоцитоза и нейтрофилёза. Включение Ронколейкина[®] в комплексную терапию инфекционной диареи позволило достоверно снизить длительность интоксикации и лихорадки ($p < 0,01$), проявлений гемоколита ($p < 0,05$) и бактериовыделения. Использование Ронколейкина[®] способствовало предотвращению хронизации кишечных инфекций. Среднее количество койко-дней уменьшалось на 11,2%. Препарат хорошо переносился детьми, в том числе раннего возраста, не вызывал токсических и аллергических реакций.

Схема применения: при острых кишечных инфекциях Ронколейкин[®] назначали перорально два раза с интервалом 24-48 часов: детям до 7 лет – по 1,0 мг, детям старше 7 лет – по 2,0 мг. Одновременно проводили соответствующую антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Литература

Бабаченко И.В., Субботина М.Д., Тимченко В.Н., Воробьев М.М., Тюленева Г.А., Смирнов М.Н. Опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии детей, больных острыми кишечными инфекциями. // Науч. конф. “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000”. Матер симп. “Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний”, с. 22-27. - СПб, 2000.

Субботина М.Д., Бабаченко И.В., Воробьев М.М. Использование Ронколейкина® в комплексной терапии детей, больных инфекционными диареями. // Матер. юбилейной всеросс. науч.-практ. конф. «Современные научные и практические проблемы инфекционной патологии у детей», с.100-101. - СПб, 2003.

Бабаченко И.В., Стебунова Т.К., Ульянова И.В. Рекомбинантный ИЛ-2 – Ронколейкин – в терапии инфекционных заболеваний у детей. // АДАИР, 2005: vol. 6, suppl. 1, p. 233.

Бабаченко И.В., Егорова В.Н. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. // Terra Medica, 2006: № 4 (44), с. 35-39.

Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб: СпецЛит, 2006. – 576 с.

Серозный менингит

При использовании Ронколейкина® при тяжёлой и среднетяжёлой формах вирусных менингитов сокращалась продолжительность симптомов интоксикации в 1,5 раза ($p < 0,05$), в более ранние сроки наблюдали исчезновение рвоты, менингеального синдрома и прекращение судорог. Через 6 месяцев по завершении лечения реже наблюдали остаточные явления со стороны нервной системы (31,6% против 42,9% при традиционном лечении).

Схема применения: 1-3 внутривенных капельных введения через день на фоне комплексного лечения на 1-5 дни заболевания: детям до 7 лет - по 0,1 мг, старше 7 лет – по 0,25 мг.

Литература

Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб: СпецЛит, 2006. – 576 с.

Кокорева С.П. Клинико-лабораторные особенности и лечение серозных менингитов у детей // Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. - Москва, 2002 – 24 с.

Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей. // Детские инфекции, 2005: том 4, № 1, с. 57-61.

Герпесвирусные инфекции

Терапия Ронколейкином® эффективна при рецидивирующем простом герпесе, генитальном герпесе, генерализованном герпесе, герпесе 6 типа, генерализованных, буллёзных и пустулёзных формах ветряной оспы, цитомегаловирусной инфекции.

Применение Ронколейкина® позволяет преодолеть характерную для герпетической инфекции тенденцию к лейкопении или лимфопении. Также терапия Ронколейкином® способствует увеличению количества НК-клеток и $CD8^+$ лимфоцитов. Клинически эффективность Ронколейкина® проявляется достовер-

ным сокращением сроков заболевания, удлинением безрецидивного периода в 2 раза (по сравнению с контролем) и облегчением течения рецидивов.

После терапии Ронколейкином[®] врождённой цитомегаловирусной инфекции наблюдали подавление репликации цитомегаловируса в крови (по результатам ПЦР) у детей в возрасте от 1,2 мес. до 1 года. Клинически после проведённого лечения отмечена положительная динамика в неврологическом статусе, зарегистрировано уменьшение гепатомегалии и спленомегалии. Суммарно достоверный клинический эффект достигнут у 73% пациентов.

Схема применения: в/в или п/к введение Ронколейкина[®] - от 2-х до 5-ти инъекций по 0,25-0,5 мг с интервалом 1-2 дня на фоне лечения противовирусными препаратами; интраназально и сублингвально - по 0,125 мг через день детям от 3-х до 5-ти лет, по 0,25 мг через день – детям от 5-ти лет и старше.

Литература

- Бабаченко И.В., Егорова В.Н. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. // Terra Medica, 2006: № 4 (44), с. 35-39.
- Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб: СпецЛит, 2006. – 576 с.
- Зотова В.В., Павленко В.Л., Безручко Н.Ф., Ефремова Е.Ф., Киселёва Л.В. Герпесвирусная инфекция у детей – диагностика и этиотропная терапия. // Вопросы современной педиатрии, 2004: том 3, приложение №3, с. 41.
- Козлова С.Н., Савельева Е.В., Бутабаева Ж.Б., Куцая Е.Г. Современные технологии оценки цитомегаловирусной инфекции у беременных и лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность терапии ронколейкином у детей. // Иммунология Урала, 2005: № 1 (4), с. 62-63
- Лечебно-диагностические стандарты по инфекционным болезням у детей. Л 53.7 Учебное пособие. Под ред. проф. Э.Н. Симованьян. // Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ, 2005. – 152 с.
- Серебряная Н.Б., Егорова В.Н. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции. Пособие для врачей. // Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 28 с.
- Цитомегаловирусная инфекция у детей. Учебное пособие. Авторы-составители: Козлова С.Н., Савельева Е.В., Шалина Т.В., Куцая Е.Г. // Екатеринбург, 2004 – 47с.

Вирусные гепатиты гемоконтактной группы

Вирусные гепатиты с гемоконтактным механизмом передачи представляют одну из актуальных проблем детской инфектологии. Лидирующая роль в группе гемоконтактных гепатитов отводится вирусным гепатитам В, С и микст-гепатиту В+С, которые характеризуются высоким риском хронизации, возможностью развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Вопросы этиотропной терапии вирусных гепатитов у детей сложны и требуют учёта возраста ребёнка, преморбидного фона, сопутствующих хронических заболеваний, оценки вирусологической и биохимической активности процесса,

а при HCV-инфекции - определения генотипа вирусного штамма. В мировой практике наиболее эффективным считается сочетание препаратов α 2-интерферона с противовирусными средствами. Однако их применение не всегда возможно ввиду существующих противопоказаний. Кроме того, при использовании этой терапии у детей часто отмечаются нежелательные эффекты, особенно при длительном применении.

Изучение иммунопатогенеза вирусных гепатитов гемоконтактной группы выявило наряду с нарушениями клеточного звена иммунитета выраженный дисбаланс цитокинов. Отсутствие адекватного клеточного ответа к вирусным антигенам уже на начальной стадии развития болезни является одной из причин хронизации заболевания.

Известно, что процесс формирования фиброзной ткани в печени определяется взаимодействием между рядом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, вырабатываемых клетками Купфера, эндотелиальными клетками, макрофагами, гепатоцитами, фибробластами и др. Избыточное количество провоспалительных цитокинов может стать фактором прогрессирования патологического процесса, оказывать прямое повреждающее действие на паренхиматозные клетки, а также вызывать астению, анемию, поражение суставов и другие системные проявления хронического вирусного гепатита.

При хроническом гепатите С происходит системное и местное повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α); возникает функциональный дисбаланс системы цитокиновой регуляции. В этом случае перспективным может быть применение регуляторных цитокинов, в частности, рекомбинантного интерлейкина-2.

Впервые применять Ронколейкин[®] в терапии взрослых больных ХГС начали сотрудники кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии в 1998 году. Опыт применения Ронколейкина[®] в терапии хронических гепатитов у взрослых показал, что лечение Ронколейкином[®] больных ХГС приводило к восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса, увеличению функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, нормализации содержания в сыворотке кро-

ви иммуноглобулинов основных классов, снижению уровней TNF- α , IL-1 β и IL-4 на фоне увеличения содержания IFN- γ и IL-2 в сыворотке крови и супернатанте гепатобиоптатов [А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, 2001,2004; В.М. Мицура и соавт., 2003, 2004, 2005; Л.Ф. Скляр и соавт., 2002, 2004, 2006].

Опыт лечения детей от 3-х до 16 лет с прогрессирующим течением ВГВ, ВГС и микст-гепатитами (В+С) показал, что монотерапия Ронколейкином[®] в течение 8 недель (16 инфузий) приводит к полной первичной ремиссии у 100% детей больных ВГВ, у 60% - микст-гепатитами. У больных ВГС первичная биохимическая ремиссия составила 85%, первичная вирусологическая ремиссия - 78%. Через 6 месяцев полная стабильная ремиссия выявлена у 90% детей с ВГВ, 50% - микст-гепатитами. У больных ВГС стабильная биохимическая ремиссия составила 75%, стабильная вирусологическая ремиссия - 70%.

Схема применения: 16 внутривенных капельных инфузий в течение 8 недель с периодичностью 2 раза в неделю - детям от 1 года до 3-х лет по 0,25 мг в 200 мл физиологического раствора; детям старше 3 лет – по 0,5 мг.

Литература

- Бабаченко И.В., Егорова В.Н. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. // Terra Medica, 2006: № 4 (44), с. 35-39.
- Бабаченко И.В., Стебунова Т.К., Ульянова И.В. Рекомбинантный ИЛ-2 – Ронколейкин – в терапии инфекционных заболеваний у детей. // АДАИР, 2005: vol. 6, suppl. 1, p. 233.
- Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / Под ред. проф. В.Н. Тимченко. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб: СпецЛит, 2006. – 576 с.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Караськова Н.Г., Дробаченко О.А. Результаты использования препарата Ронколейкин[®] у детей при лечении вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом заражения. // Матер. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии», с. 186-187. - СПб, 17-18 октября 2001.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Караськова Н.Г., Иванова Р.А., Воробьев М.М. Оценка эффективности препаратов этиотропной направленности при лечении вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом заражения у детей. // Современные технологии диагностики и лечения детей и подростков. Сб. науч. трудов, посвящ. 5-летию юбилею детской инфекционной больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, с. 145. - СПб., 2001.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Тюленева Г.А., Марышев В.П. Клиническая эффективность иммуномодулирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов В и С у детей. // Матер. науч.-практ. конф. педиатров России «Фармакотерапия инфекционных болезней у детей», с. 76. - Москва, 9-10 октября 2001 г.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Дробаченко О.А., Новая И.В. Возможности и перспективы цитокиновой терапии вирусных гепатитов у детей. // Матер. первого конгр. педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей», с. 188. - Москва, 2002.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Иванова Р.А., Габасова Ф.А., Караськова Н.Г. Оценка клинической эффективности иммуномодулирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов у детей. // Детская больница, 2002: № 3(9), с. 18-20.
- Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Тюленева Г.С. Применение иммунокорректирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов С гемоконтактным механизмом передачи у детей. // Цитокины и воспаление, 2002: том 1, № 2, с. 131.
- Ульянова И.В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С». // International Journal on Immunorehabilitation, 2003: том 5, № 2, с. 197.