

РОНКОЛЕЙКИН® В ТЕРАПИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

¹Володин Н. Н., ²Дегтярева М. В., ³Гордеев В. И., ⁴Тузанкина И. А., ⁵Смирнов М. Н., ⁶Бабаченко И. В.,

⁷Аболина Т. Б., ⁸Погорельчук В. В., ⁹Авдеева Ж. И., ¹⁰Ашиткова Н. В., ¹¹Золотарева С. А.

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;

³Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург;

⁴ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург;

⁵Институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Москва

Представлены результаты многоцентрового клинического испытания эффективности и безопасности терапии Ронколейкином® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями. В исследовании участвовало 59 детей, среди которых преобладали пациенты первого года жизни (59,0%), в том числе, новорожденные — 42,6%, с неонатальным (ранним и поздним) и хирургическим сепсисом. Цитокиноterapia включала в себя 2 внутривенные капельные инфузии Ронколейкина® в возрастных дозах с интервалом 48 ч. Критерием для назначения и контроля эффективности иммунокоррекции являлась лимфопения (абсолютная и/или относительная). Ронколейкин® хорошо переносился детьми, включая глубоко недоношенных с массой тела 1000 г. Побочных эффектов не зарегистрировано. Использованная методика применения Ронколейкина® позволила снизить летальность у больных неонатальным сепсисом до 13,9% и повысить уровень 28-дневной выживаемости до 86,1%.

Ключевые слова: рекомбинантный интерлейкин-2; цитокиноterapia сепсиса; дети новорожденные и недоношенные; неонатальный и хирургический сепсис

В последние годы отмечается тенденция к росту числа детей, больных сепсисом. В РФ больные гнойно-септическими заболеваниями составляют 35–40% от числа детей, госпитализированных в хирургические отделения, при этом уровень летальности

составляет от 30% до 80% [3]. В структуре смертности новорожденных и пациентов раннего возраста сепсис, как причина смерти, занимает 4–5-е места, при этом показатели летальности составляют 30–40% [6]. Летальность среди недоношенных детей, родившихся с

массой тела 1000–1500 г и перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальном периоде, составляет от 23,8% до 60,0%, а среди детей с массой тела менее 1000 г — 68% [2].

Особенностью иммунного ответа у детей раннего возраста является низкий синтез интерлейкина-2 (ИЛ-2), обуславливающий девиацию иммунного ответа в сторону Т-хелперного 2 типа; сниженная антителозависимая цитотоксичность Т-лимфоцитов (Лф)-киллеров и натуральных киллеров (NK); низкая бактерицидная и фагоцитарная активность эффекторных клеток, низкая концентрация иммуноглобулинов А и М [8]. Этим объясняется склонность к генерализации и хроническому течению инфекционного процесса у детей раннего возраста.

В основе развития и прогрессирования сепсиса с множественными органными и системными дисфункциями лежит несбалансированность системного воспалительного (SIRS) и системного противовоспалительного ответов (CARS) [9]. У больных с гнойно-воспалительными очагами это объясняется угнетением выработки ИЛ-2, играющего ключевую роль в регуляции цитокинового баланса и клеточного иммунитета, под действием супрессирующих факторов макрофагального происхождения. Чрезмерная выраженность CARS может индуцировать развитие глубокой иммуносупрессии («иммунопаралича»), что приводит к полной неспособности организма противостоять бактериальной агрессии. Клиническими проявлениями выраженной иммуносупрессии при сепсисе являются хронизация или диссеминация инфекции, присоединение нозокомальной или развития микстинфекции, нарушение процессов репарации.

К факторам, способствующим низкому синтезу ИЛ-2 у детей первого месяца жизни, относятся внутриутробное инфицирование, пренатальная гипоксия, травматизация в родах [2]. На фоне возрастных иммунологических особенностей иммунного ответа у новорожденных и детей раннего возраста отмечается склонность к генерализации реакций организма на чрезмерное воздействие повреждающих факторов, в частности, инфекции, поэтому сепсис у них протекает с полиорганной недостаточностью (ПОН).

Рост частоты гнойно-септических заболеваний у детей связан с рядом неблагоприятно воздействующих на иммунную систему факторов: экологических, психо-эмоциональных, широким распространением инвазивных методов диагностики и лечения, наркомании у подростков, увеличением числа внутриутробно инфицированных новорожденных, а также появлением новых технологий, способствующих выживанию детей с низкими гестационным возрастом и массой тела. Это обуславливает медико-социальную значимость проблемы совершенствования терапии сепсиса и гнойно-септических заболеваний.

У взрослых в комплексной терапии сепсиса и гнойно-воспалительных заболеваний с успехом применяют препарат рекомбинантного ИЛ-2 человека — Ронколейкин® (Рл®) производства ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург [1, 4, 5].

Цель работы — оценить эффективность и безопасность иммунотерапии Рл® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями.

Исследования проводили на основании разрешения на проведение клинических испытаний № 290 от 26.07.2004 г. Федеральной службы по надзору в сфере

здравоохранения и социального развития министерства здравоохранения и социального развития РФ и решения Комитета МИБП от 26.06.2003.

Материалы и методы

Рл® — дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2 человека — представляет собой одноцепочечный гликопротеин с м.м. $15\,300 \pm 200$ Да, включающий 133 аминокислотных остатков, идентичный по составу и последовательности определяемых аминокислот природному ИЛ-2 [4]. Рл®, созданный лабораторией биохимической генетики Санкт-Петербургского Государственного университета в 1989 г. и зарегистрированный в России в 1995 г., широко применяется в 157 городах 60 регионов России и в 6 странах СНГ. Рл® (регистрационное удостоверение № 000122/01-2000) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-2 человека (рЧИЛ-2), выделенного и очищенного из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого ИЛ-2.

Под наблюдением в трех научно-исследовательских центрах находились 59 больных детей в возрасте от 0 до 17 лет. В исследование были включены дети всех возрастных групп, однако преобладали пациенты первого года жизни (59,0%), из которых новорожденные составляли 42,6%. Изучение структуры заболеваний пациентов с учетом их возраста показало, что диагноз «сепсис» существенно чаще регистрировали у детей первого полугодия жизни (30 из 36 случаев), у 10 из которых отмечали неонатальный сепсис (ранний и поздний) и у 16 — хирургический сепсис. Исследование проведено на следующих клинических базах — РГМУ (отделение патологии новорожденных Детской больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова, Москва); СПбГПМА (отделение хирургической и соматической реанимации); Областной детской больницы № 1, Екатеринбург.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- возраст — от 0 до 17 лет;
- завершённое хирургическое лечение в объеме неотложных и срочных оперативных вмешательств;
- тяжелые формы гнойно-септических заболеваний органов брюшной полости, грудной полости, мягких тканей, осложненные сепсисом;
- ожоговый сепсис;
- неонатальный сепсис;
- наличие у пациента абсолютной или относительной лимфопении.

Цитокинотерапия включала в себя 2 внутривенные инфузии Рл® в возрастных дозах с интервалом 48 ч. Препарат разводили в стерильном физиологическом растворе натрия хлорида и вводили в/в капельно в течение 4–6 ч при объеме вводимой жидкости 200 мл и более. У новорожденных препарат вводили в течение 3–4 ч.

В зависимости от возраста детей (согласно инструкции) использовали следующие дозы препарата: от 0 до 1 мес. — 100 тыс. МЕ в 30–50 мл физиологического раствора; от 1 мес. до 1 г. — 125 тыс. МЕ в 100 мл; от 1 г. до 7 лет — 250 тыс. МЕ в 200 мл; старше 7 лет — 500 тыс. МЕ в 200 мл; старше 14 лет — 500 тыс. МЕ в 400 мл физиологического раствора.

Основным показателем эффективности лечения считали отсутствие летального исхода в течение 28 дн. после окончания цитокинотерапии.

В качестве дополнительных критериев эффективности лечения оценивали динамику следующих показателей:

- уменьшение клинико-лабораторных показателей эндотоксикоза — снижение температуры тела, стабилизация гемодинамики (артериального давления, частоты сердечных сокращений, диуреза);
- эволюция первичного очага инфекции;
- нормализация показателей крови (абсолютного числа лейкоцитов, Лф, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ));
- эволюция показателей клеточного иммунитета.

Иммунологическое обследование включало в себя фенотипирование Лф методом проточной цитометрии.

В качестве критериев безопасности оценивали динамику клинических, биохимических, иммунологических показателей крови, тяжести состояния пациента, частоту нежелательных и побочных явлений, связанных с лечением.

Анализ клинико-лабораторных показателей эффективности терапии сепсиса с включением Рл[®] проводили в двух возрастных группах: 1 группа — 36 больных первого года жизни и 2 группа — 23 пациента старше двух лет.

1 группа включала детей в возрасте от 6 сут. до 4,5 мес. жизни. Все находились в тяжелом состоянии с признаками ПОН, 74,3% были новорожденными, из них недоношенными 1 степени — 6 чел., 2 степени — 11 чел., 3 степени — 5 чел. Масса тела больных детей составляла от 1165 до 7600 г, при этом из них массу 1500 г и менее имели 19% (7 чел.). Тяжелую перинатальную асфиксию с оценкой при рождении по шкале Апгар 5 баллов регистрировали у 36% пациентов; внутриутробное инфицирование с пороками развития — у 52,8%, по поводу которых им проводили от одного до 3 оперативных пособий. У 17 больных 1 группы (47,2%) выявлена бактериемия. 94,4% пациентов были зависимы от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), из них 86,1% — более 5 сут., в том числе, один ребенок с пороком развития диафрагмы, весь период наблюдения — более 10 мес. У всех детей отмечали абсолютную и относительную лимфопению.

2 группа включала больных гнойно-воспалительными заболеваниями с осложненным течением, но без развития ПОН в возрасте от 2 до 16 лет, с массой тела от 12 кг до 60 кг. Сепсис диагностирован у 5 больных (21,7%). Бактериемия выявлена только у 1 больного сепсисом 14 лет (4,3%). Необходимость проведения ИВЛ возникала у 5 больных, причем, только у троих (13%) — более 5 сут. В отличие от пациентов 1 группы отмечали синдром лихорадки у 20 из 23 больных, в том числе, субфебрильную — у 73,9% детей, фебрильную — у 13%. Оперативные вмешательства до назначения Рл[®] проведены у 20 детей (87%), из них 47,8% — полостные.

Основываясь на развитии лимфопении, как одного из основных критериев назначения Рл[®], большинству больных 1-й группы препарат вводили в поздние сроки (в среднем, на 28 сут., в отличие от пациентов 2-й группы (9 сут.).

Проводимая пациентам терапия включала хирургическую санацию инфекционного очага, раннюю адек-

ватную антибиотикотерапию (в течение 24 ч от момента проведения операции или постановки диагноза), своевременную респираторную поддержку, использование лекарственных средств сосудистой и инотропной поддержки, коррекцию гиповолемии, искусственную нутритивную поддержку. При развитии ПОН пациентам внутривенно вводили глюкокортикостероидные гормоны до купирования синдрома.

Для статистического анализа использовались методы вариационной статистики: параметрические — критерий Стьюдента, непараметрические — Манна-Вилкоксона-Уитни, «хи-квадрат», с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Во всех видах статистического анализа различия считались значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов комплексной, с включением Рл[®], терапии детей, больных сепсисом, выявил наличие ее эффективности по показателю положительного исхода у 54 детей (91,5%), выживших в течение 28 сут. после курса терапии. Умерли 5 новорожденных детей с проявлениями ПОН, из которых 3 были глубоконедоношенными и 4 имели множественные пороки развития, свидетельствующие о высокой вероятности внутриутробного инфицирования. У всех погибших больных прогнозируемый риск развития летального исхода составлял 85–100%.

У всех выживших детей отмечали положительную динамику клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих об уменьшении интоксикации к 2–5 сут. от начала применения Рл[®], а именно нормализацию повышенной температуры тела, уменьшение шокового индекса, высоко достоверное снижение выраженности тахикардии ($p < 0,001$) в обеих группах. Важно, что наиболее существенные и достоверные различия у пациентов разных групп проявились в положительной динамике наиболее измененных показателей. Например, достоверное снижение температуры тела ($p < 0,01$), уменьшение шокового индекса ($p < 0,01$) и достоверное повышение уровня общего белка крови в динамике



Рис. 1. Частота лихорадки у больных 2-й группы в различные периоды наблюдения

($p < 0,01$) выявлены у детей старшей возрастной группы. Важным фактором, подтверждающим уменьшение интоксикационного синдрома, является достоверное снижение числа больных 2-й группы с синдромом лихорадки ($\chi^2 = 10,7$; $p < 0,01$ — рис. 1).

У детей 1-й группы изменения соответствующих показателей были однонаправлены, однако, недостоверны из-за отсутствия у большинства новорожденных лихорадки, более низких темпов восстановления белково-синтетической функции печени и снижения шокового индекса вследствие большей тяжести состояния.

Важным критерием эффективности терапии Рл® является динамика гематологических показателей пациентов до и после курса его введения (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у больных обеих групп гематологические изменения после двух введений Рл® были однонаправлены и соответствовали ожидаемым эффектам. Так, независимо от возраста, тяжести состояния, сроков проведения курса терапии у наблюдаемых пациентов выявлено достоверное повышение относительного и абсолютного количества Лф. Достоверное снижение палочкоядерного сдвига влево и ЛИИ в обеих группах больных отражает быстрое уменьшение воспалительного процесса, также наблюдаемое в обеих группах. Другие изменения также в большинстве случаев однонаправлены, но с большей достоверностью меняются у больных тяжелым сепсисом из 1 группы. Модулирующее влияние препарата проявляется в динамике показателей лейкоцитов: у детей 1 группы их

число, исходно низкое, растет, отражая активизацию иммунного ответа. У пациентов 2-й группы, у которых до введения Рл® отмечали лейкоцитоз, число лейкоцитов приближается к норме.

Иммунологический ответ пациентов обеих групп на терапию Рл® отражает биологическое действие природного ИЛ-2, являющегося фактором роста и дифференцировки Т-Лф-хелперов (Th). Ген ИЛ-2, расположенный на 4 хромосоме, экспрессируется только при активации Т-Лф на фоне стимуляции их антигенами (АГ) или неспецифическими митогенами и в присутствии ИЛ-1. ИЛ-2 синтезируется преимущественно Th 1 типа. Действует ИЛ-2, связываясь со специфическими рецепторами (CD25+), которые находятся на Т-, В-, NK-клетках. Для синтеза рецептора (ИЛ-2R) также необходимы дополнительные антигенные или митогенные стимулы, покоящиеся же Т-Лф не способны связываться с ИЛ-2R. Синтез ИЛ-2 начинается через 4–5 ч после стимуляции, достигая максимума к 18–24 ч, затем снижается, в том числе, вследствие связывания с фракцией растворимого рецептора [4]. Синтез и репрессия системы ИЛ-2 — ИЛ-2R включены в сложнейшую сеть регуляторных механизмов, обеспечивающих координацию работы иммунной системы. ИЛ-2 обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференцировки Т- и В-Лф; усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-Лф (CD8+) и NK-клеток; а также усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток; увеличение синтеза плазматичес-

Таблица 1

Показатели гемограммы детей, получавших терапию Ронколейкином® (\bar{x} , 99,5% ДИ)

Показатели	1 группа				2 группа			
	До курса Рл® (1)		После курса Рл® (2)		До курса Рл® (3)		После курса Рл® (4)	
	\bar{x}	ДИ	\bar{x}	ДИ	\bar{x}	ДИ	\bar{x}	ДИ
Лейкоциты, кл/мм ³ n=	11,66 32	9,38–13,93	14,59* 32	11,99–17,20	13,43 23	11,06*–15,81	11,66 22	9,8–13,53
Лимфоциты, % n=	22,13 32	17,83–26,42	35,26*** 31	28,83–41,68	18,01 23	13,27–22,75	26,43* 22	20,44–32,41
Лейкоциты, кл/мм ³ n=	1,97 32	1,67–2,26	4,49*** 32	3,78–5,2	2,04 23	1,59–2,49	2,75* 23	2,22–3,28
Нейтрофилы, % n=	64,25 32	59,32–69,18	51,00*** 32	44,19–57,81	72,22 23	66,29–78,15	66,28 23	59,57–73,00
Нейтрофилы, кл/мм ³ n=	7,79 32	5,89–9,69	8,20 32	5,93–10,48	10,22 23	7,91–12,53	7,81 23	6,05–9,57
Палочкоядерные нейтрофилы, % n=	5,53 32	2,84–8,33	2,75* 32	1,41–4,10	5,26 23	3,19–7,33	2,65* 23	1,32–3,99
Палочкоядерн нейтрофилы, кл/мм ³ n=	0,75 32	0,26–1,24	0,51 32	0,23–0,79	0,88 23	0,52–1,24	0,40 23	0,08–0,71
ЛИИ n=	1,13 32	0,55–1,72	0,66** 32	0,25–1,07	4,44 23	2,87–6,02	2,83* 23	2,07–3,59
Тромбоциты, кл/мм ³ n=	212,47 30	177,64–247,30	287,26** 30	243,56– 331,00	303,26 23	235,22– 371,30	366,09 23	281,40–450,77
СОЭ n=	8,2 31	4,73–11,66	9,26 31	6,25–12,26	29,33 18	21,08–37,59	24,25 20	16,47–32,03

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с показателем до курса Ронколейкина® в каждой группе.

Таблица 2

Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных, получавших терапию Ронколейкином® (\bar{x} , 99,5% ДИ)

Показатели	I группа				2 группа			
	\bar{x}	ДИ	\bar{x}	ДИ	\bar{x}	ДИ	\bar{x}	ДИ
CD3+, % n=	61,5 24	54,50–68,50	65,35 23	59,01–71,68	68,33 21	64,44– 72,23	73,90** 21	69,86–77,95
CD3+, кл/мм3 n=	2,00 24	1,47–2,53	2,79** 23	2,08–3,50	1,42 21	1,02–1,81	1,84 20	1,36–2,33
CD4+, % n=	41,28 25	36,17–46,39	44,26* 27	39,74–48,77	42,81 21	38,32–47,30	44,48 21	1,09–47,87
4CD4+, кл/мм3 n=	1,36 25	1,03–1,69	1,97*** 27	1,57–2,38	0,90 21	0,63–1,17	1,08 20	0,81–1,35
CD8+, % n=	20,8 25	17,15–24,4	22,26 27	18,91–25,61	24,00 21	20,93–27,07	26,67 21	23,75–29,58
CD8+, кл/мм3 n=	0,68 25	0,43–0,94	0,99* 27	0,74–1,24	0,48 21	0,35–0,61	0,69 20	0,47–0,91
CD4+/CD8+ n=	2,32 25	1,91–2,73	2,19 27	1,92–2,45	1,96 22	1,61–2,31	1,76 21	1,52–2,00
CD20+, % n=	20,3 20	13,36–27,24	16,32* 19	10,00–22,63	17,00 21	13,70–20,30	11,81* 21	9,00–14,62
CD20+, кл/мм3 n=	0,55 20	0,23–0,87	0,66 19	0,27–1,05	0,31 21	0,22–0,40	0,27 20	0,19–0,35

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с показателем до курса Ронколейкина® в каждой группе.

кими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов наряду с уменьшением апоптоза мононуклеаров и нейтрофилов. Кроме того, связываясь со своим рецептором на Т- и В-Лф, ИЛ-2 опосредованно вызывает синтез других цитокинов, осуществляя регуляцию взаимодействия иммунной, нервной, эндокринной и кровяной систем.

В табл. 2 представлена динамика показателей клеточного иммунитета у наблюдаемых больных до и после курса цитокинотерапии.

Показано, что в ответ на введение Рл® у детей обеих групп регистрировали рост относительных и абсолютных показателей CD3+, CD4+, CD8+-Т-Лф, и достоверное снижение относительного числа CD20+В-Лф, что отражает развитие Т-клеточного иммунного ответа по 1 типу. Различия в степени достоверности изменений указанных показателей, вероятно, обусловлены меньшим количеством детей во 2-й группе. Существенно, что выявленные у наблюдаемых больных иммунологические эффекты Рл® соответствовали эффектам, описанным у взрослых.

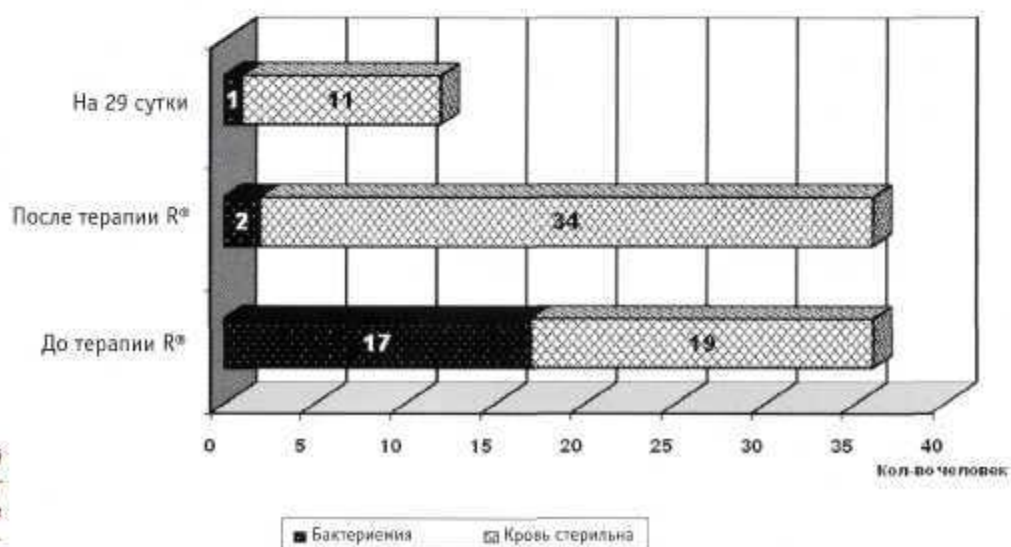


Рис. 2. Распределение детей 1-й группы в зависимости от наличия бактериемии в различные периоды наблюдения

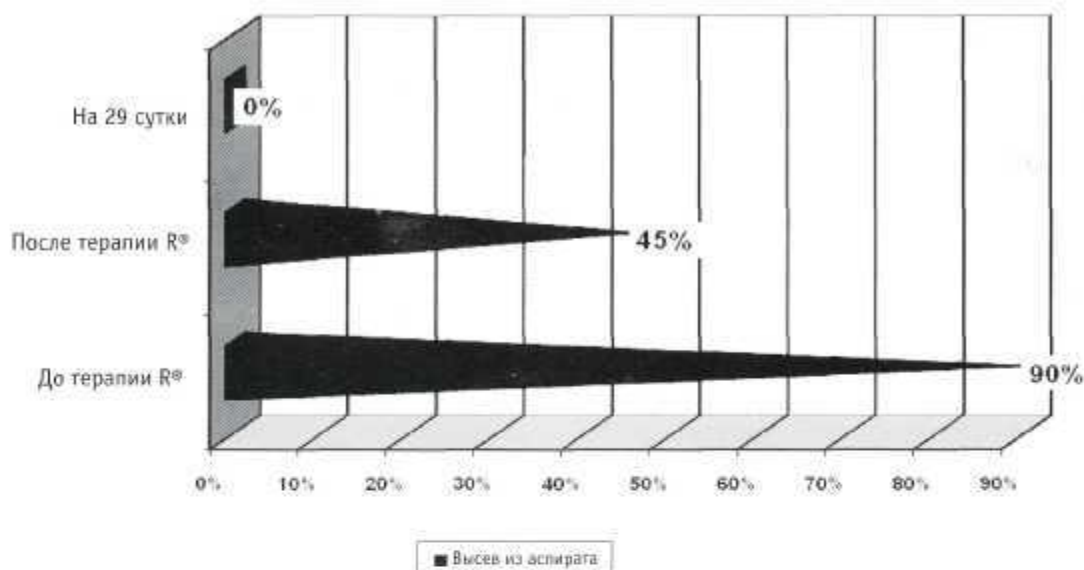


Рис. 3. Частота высева из аспирационной жидкости у детей 1-й группы в различные периоды наблюдения.

Важными критериями клинической эффективности Рл[®] являются быстрая санация биологических жидкостей, в том числе, крови и аспирационной жидкости, а также влияние иммунотерапии на зависимость пациентов от ИВЛ.

При использовании критерия выявлены высоко достоверные различия в распределении больных 1-й группы в различные периоды наблюдения по показателям бактериемии ($\chi^2 = 19,7$; $p < 0,001$) и наличию высева из аспирационной жидкости ($\chi^2 = 9,3$; $p < 0,01$). Графическое отражение выявленных закономерностей представлено на рис. 2, 3.

Показателем положительной динамики состояния больных сепсисом детей является уменьшение зависимости от ИВЛ. При использовании критерия выявлены высоко достоверные различия в распределении больных по их зависимости от ИВЛ ($\chi^2 = 22,3$; $p < 0,001$). Из рис. 4 видно, что после курса терапии Рл[®] количество больных, находившихся на искусственной вентиляции легких, достоверно уменьшилось с 17 чел. (61,1%) до 10 (27,8%). На 29 сут. после курса терапии ИВЛ получал лишь один ребенок с пороком развития диафрагмы.

Описанные клиничко-лабораторные показатели соответствует критериям эффективности терапии неонатального сепсиса [7, 10].

По данным проведенных исследований Рл[®] хорошо переносился детьми, включая глубоконедоношенных с массой тела 1000 г. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Опыт многоцентрового клинического испытания эффективности и безопасности применения Рл[®] в комплексной терапии детей, больных сепсисом и гнойно-воспалительными заболеваниями, показал эффективность и безопасность применения препарата у детей, начиная с первых дней жизни. В исследование были включены не только новорожденные, но и глубоконедоношенные дети, родившиеся с массой тела менее 1000 г на мо-

мент включения в Протокол исследования, имевших массу тела менее 1500 г.

Сопоставление исходов заболевания у детей наблюдаемой группы с литературными данными, представляющими показатели летальности от сепсиса новорожденных, в том числе, внутриутробно инфицированных, получавших современную антибактериальную и патогенетическую терапию, позволяет положительно оценить эффективность Рл[®]. По данным В. А. Сергеевой [7], летальность доношенных новорожденных, переносивших сепсис на фоне внутриутробной инфекции, составляла 44,7%; летальность среди глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела 1000–1500 г. — от 23,8% до 60,0%, а среди детей с массой тела менее 1000 г — 68% [7, 10]. В группе пациентов первых месяцев жизни, получавших Рл[®], 74,3% детей в которой были новорожденными, в том числе, 61,1% — недоношенными, пока-

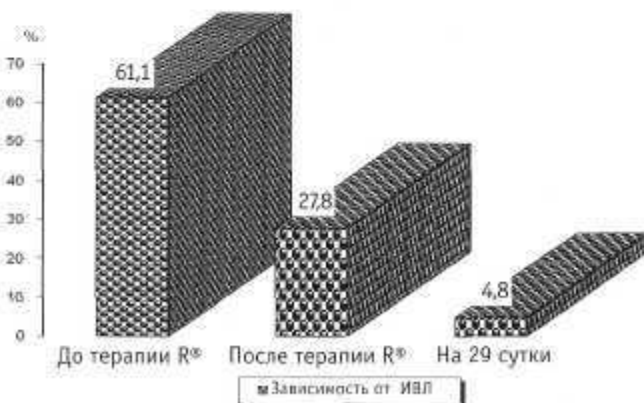


Рис. 4. Частота применения ИВЛ у детей 1-й группы в различные периоды наблюдения

затель летальности был 13,9%. У всех умерших больных прогнозируемый риск развития летального исхода составлял 85–100%.

Таким образом, проведенные многоцентровые клинические испытания свидетельствуют об эффективности и безопасности применения отечественного препарата Рл® у детей, больных сепсисом, в том числе, неонатальным, а также гнойно-воспалительными заболеваниями. Используемая в настоящем исследовании методика применения Рл® позволила снизить летальность у больных неонатальным сепсисом и повысить уровень 28-дневной выживаемости до 86,1%.

Иммунокоррекция с использованием препарата Рл® может быть рекомендована как компонент комплексной этиопатогенетической терапии детей, больных сепсисом и локальными гнойно-воспалительными заболеваниями в случаях их осложненного течения или неблагоприятного преморбидного фона пациентов, предполагающего иммуносупрессию, в том числе, при внутриутробном инфицировании детей первого года жизни и наличии хронических заболеваний у детей старшего возраста.

Применение Рл® патогенетически обосновано для профилактики развития сепсиса у недоношенных и внутриутробно инфицированных детей. При отсутствии лабораторного подтверждения и верификации внутриутробной инфекции целесообразно применение Рл® в предоперационном периоде при коррекции врожден-

ных пороков развития, часто ассоциированных с внутриутробным инфицированием.

Критерием для назначения и контроля эффективности иммунокоррекции может являться лимфопения (абсолютная и/или относительная) и ее динамика в ходе лечения.

Литература

1. Гринев М. В., Громов М. И., Комраков В. Е.// СПб.-М., 2001. — 315 с.
2. Иванов Д. И.//Автореф. дис... док. мед. наук. — СПб., 2002. — 48 с.
3. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В.//М.: Издат. Мокеев, 2001. — 369 с.
4. Козлов В. К.//СПб: Диалект, 2006. — 304 с.
5. Костюченко А. Л.//СПб: Изд. СПбГУ, 2000. — 11 с.
6. Самсыгина Г. А.//Consilium medicum. — 2003. — Т. 5. — № 9.
7. Сергеева В. А.//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Курск, 2004. — 23 с.
8. Справочник по иммунотерапии для практического врача/Под ред. А. С. Симбирцева. — СПб., Диалог, 2002. — 479 с.
9. Bone R. C.//Crit. Care Med. — 1996. — V. 24. — P. 1125–1129.
10. Watson R. S., Carcillo J. A., Linde-Zwirble W. T., Clermont G., Lidicker J., Angus D. C.//Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — V. 167. — P. 695–701.