

**Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В.,  
Иванова Г.П., Иванова М.В.**

## **ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА**

*Кафедра инфекционных болезней у детей  
ФПК и ПП ГОУ ВПО*

*«Санкт-Петербургская государственная  
педиатрическая медицинская академия»  
ФГУ «НИИ детских инфекций Федерального  
медико-биологического агентства России»*

В последние годы антибактериальная терапия инфекционных заболеваний все чаще оказывается недостаточно эффективной в связи с ростом антибиотикорезистентности возбудителей, увеличивающейся долей персистирующих вирусных, внутриклеточных бактериальных, грибковых, а также смешанных инфекций, что диктуют необходимость поиска новых средств. Альтернативой применению антибактериальных и противовирусных препаратов являются средства иммуотропной терапии, позволяющие достигать санлирующего эффекта без формирования изменчивости и резистентности патогена, а также побочных эффектов, свойственных большинству антибиотиков. Наибольшей специфичностью и прогнозируемостью иммунокорректирующего эффекта характеризуются рекомбинантные цитокины. Цитокины осуществляют взаимосвязь между специфическим иммунитетом и неспецифическими защитными реакциями организма, а также координируют функционирование иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и других систем, участвуя в регуляции иммунного ответа. Природные цитокины представляют собой пептидные или гликопептидные молекулы с различной структурой и функцией, которые преимущественно продуцируются клетками иммунной системы и осуществляют бесконтактную координацию межклеточных взаимодействий. Изменение профиля секретируемых цитокинов (провоспалительных, противовоспалительных), а также цитокинов Т-хелперов 1 типа (Тх1) и 2 типа (Тх2), приводит к иммунным дисфункциям с преобладанием воспалительных и аутоиммунных процессов, составляющих важное патогенетическое звено многих инфекционных заболеваний [10]. Рекомбинантные цитокиновые препараты

(интерфероны, колониестимулирующие факторы, некоторые интерлейкины (ИЛ), в том числе ИЛ-2), характеризуются большей безопасностью и эффективностью, по сравнению с неспецифическими иммуномодуляторами, за счет выраженного селективного действия, так как к ним имеются специфические рецепторы на клетках-мишенях, а также существуют природные механизмы их элиминации. Применение генноинженерных технологий позволяет приблизить современные интерлейкины к естественным аналогам как по структуре, так и по функциям, а использование непатогенных клеток-продуцентов (например, *Saccharomyces cerevisiae*) позволяет создавать эффективные и безопасные препараты, применение которых имеет минимальное количество противопоказаний и нежелательных эффектов и возможно в любом возрасте. Одним из таких препаратов является отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2) – Ронколейкин® (Р®).

ИЛ-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов-хелперов, который синтезируется преимущественно Тх1 при их активации под влиянием антигенов или неспецифических митогенов в присутствии ИЛ-1. ИЛ-2 связывается со специфическими рецепторами (CD25), которые находятся на Т- и В-лимфоцитах, а также натуральных киллерах (НК). Синтез ИЛ-2 начинается через 4-5 часов после стимуляции, достигая максимума к 18-24 часам, затем снижается, в том числе, вследствие связывания с растворимой фракцией рецептора [21]. ИЛ-2 обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов; усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+-клеток) и НК-клеток; а также усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Под влиянием регуляторного действия ИЛ-2 увеличивается синтез плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов, уменьшается апoptоз мононуклеаров и нейтрофилов. Кроме того, связываясь со своим рецептором на Т- и В-лимфоцитах, ИЛ-2 опосредованно стимулирует синтез других цитокинов, осуществляя регуляцию взаимодействия иммунной, нервной, эндокринной и кроветворной систем.

Рекомбинантный ИЛ-2 – Ронколейкин – представляя собой белок с молекулярной массой  $15300 \pm 200$  Да, идентичный по составу и последовательности аминокислот природному интерлейкину, является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2 [11].

Применение отечественного рИЛ-2 в России началось с 1995 года, когда препарат был разрешен к применению не только в качестве противоопухолевого средства, но и в терапии септических состояний различного генеза (хирургический, ожоговый, терапевтический сепсис, деструктивный панкреатит). Рекомбинантный ИЛ-2 используют также в комплексной терапии инфекционных заболеваний, иммунопатогенез которых характеризуется недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета и эндогенной продукции ИЛ-2. Показаниями к назначению **Р®** являются тяжелые бактериальные инфекции (менингококкемия, гнойные и серозные менингиты, крупозная пневмония, инвазивные формы стрептококковой инфекции, рожа, холера, тифы, сальмонеллезы, шигеллезы), бактериальные инфекции с внутриклеточной локализацией (туберкулез, листериоз, иерсиниозы, бруцеллез, хламидиоз), персистирующие и хронические вирусные инфекции (хронические вирусные гепатиты - ХВГ, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), ВИЧ-инфекция.

Клиническая эффективность иммунотерапии Ронколейкином® зависит от биологических особенностей возбудителя, его локализации, особенностей иммунопатогенеза и течения инфекционного процесса. При оценке клинической эффективности цитокинотерапии при инфекционной патологии учитывают: сроки санации организма от возбудителя бактериальных инфекций; частоту возникновения отдаленных рецидивов; сроки купирования воспалительных явлений в первичных очагах инфекции; степень восстановления баланса цитокиновой регуляции и субпопуляционного состава компонентов клеточного иммунитета; величину функциональной активности иммунокомпетентных клеток [12].

Применение **Р®** в инфектологии началось с изучения его эффективности в терапии хронического гепатита С у взрослых пациентов (ХГС). У больных ХГВ и особенно ХГС выявлен слабый CD4+Т-клеточный ответ с преобладанием Тх2 и продуцируемых ими цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Кроме того, отмечается снижение численности популяций CD3+, CD8+, CD16+ лимфоцитов, а также повышение индукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ,) наряду со снижением индуцированной продукции ИЛ-2, ИФН- $\gamma$  [18]. Использование стандартной противовирусной терапии, в том числе, рекомбинантных интерферонов (рИФН), не устраняет цитокинового дисбаланса. Более чем у 40% пациентов на фоне комбинирован-

ной терапии ИФН и противовирусными препаратами сохраняется Т-клеточная анергия и высокий уровень провоспалительных цитокинов. Положительный эффект стандартной противовирусной терапии у больных ХВГ ассоциирован с повышением уровня ИЛ-2, снижением ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-12, как на местном (в печени), так и на системном уровнях [26]. Стимуляция Тх1 звена иммунитета способствует повышению эффективности интерферонотерапии у «анергичных» больных.

Патогенетическими предпосылками назначения рИЛ-2 больным ХГС являются нарушения клеточного иммунитета и дисбаланс цитокинов. Включению **Р®** в комплексную терапию ХГС также способствуют наличие противопоказаний и ограничений к применению препаратов ИНФ, недостаточная эффективность стандартной комбинированной терапии в связи с появлением резистентных штаммов, а также экономическая недоступность курсов интерферонотерапии для многих пациентов. Впервые применять **Р®** в терапии больных ХГС начали сотрудники кафедры инфекционных болезней у взрослых Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии в 1998 году. Согласно первым полученным данным, первичная полная ремиссия (нормализация АлАТ и негативация полимеразной цепной реакции (ПЦР) после курса терапии) отмечались у 40% больных, а через год – у 80% [7]. Применять Ронколейкин® в терапии ХГС начали врачи в разных городах России и стран СНГ. В настоящее время накоплен определенный опыт клинического применения **Р®** для лечения больных ХВГ.

Использовались следующие схемы введения **Р®** в режиме монотерапии: внутривенное капельное – в течение 4-6 часов по 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора 2-3 раза в неделю в течение 8 недель (16-24 введения); подкожное – по 0,5 мг в 3 мл воды для инъекций в несколько точек 3 раза в неделю в течение 8 недель (24 введения), а также сочетание внутривенного (первые две недели) и подкожного в последующие 6 недель в тех же дозах. Детям с 1 года до 3 лет **Р®** вводили в 200 мл физиологического раствора в дозе 0,25 мг, старше 3 лет – 0,5 мг.

Опыт лечения детей от 3-х до 16 лет с прогрессирующим течением ВГВ, ВГС и микст-гепатитами (В+С) показал, что монотерапия **Р®** в течение 8 недель (16 инфузий) приводит к полной первичной ремиссии у 100% детей, больных ВГВ, 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% [29].

Исследования, проведенные в Санкт-Петербурге, показали снижение вирусной нагрузки у больных ХГС в ходе 6-месячного наблюдения после монотерапии P® (с  $2.347.778 \pm 770.802$  экв.генома в мл до  $113.214 \pm 76.795$  экв.генома в мл), при этом у 50% пациентов РНК ВГС исчезла из моноцитов периферической крови [7].

Положительные результаты использования иммунокорректирующей терапии рИЛ-2 также получены во Владивостоке. Авторы сообщают, что у больных ХГС через 6 месяцев после окончания монотерапии рИЛ-2 в режиме 16 внутривенных инфузий негативация ПЦР отмечалась в 60% случаев, а через год наблюдения репликативная активность ВГС сохранялась лишь у 10% пациентов [26]. У больных, получивших P®, установлено снижение уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-4 и увеличение в 4 раза содержания ИФН- $\gamma$ , что подтверждает иммуномодулирующий эффект препарата. Важно, что нормализация цитокинового баланса отмечалась не только в плазме крови, но и в биоптатах печени [26].

Известно, что эффективность противовирусной терапии ХГС зависит от ряда параметров: генотипа вируса, давности заболевания, наличия холестаза и фиброзных изменений в печени, исходного уровня гиперферментемии, (активности процесса), сопутствующих заболеваний, возраста и пола больных. Опыт применения цитокинов в комплексной терапии ХВГ показал, что при наличии предикторов эффективности (длительности инфицирования менее 2 лет, молодого возраста, женского пола, уровня АлАТ более двух норм, не первого генотипа HCV, не HBe-негативного HBV, отсутствия инфицирования вирусами других гепатитов), а также противопоказаний или невозможности проведения стандартных курсов терапии возможно применение монотерапии рИЛ-2 [4].

Необходимость дальнейшего повышения эффективности этиопатогенетической терапии больных ХВГ, в частности, ХГС, вызванного вирусом генотипа 1b, микст-гепатитов, а также пациентов с нормальной или минимальной активностью процесса, требует изучения комбинированных схем терапии. В настоящее время имеется положительный опыт комбинированной терапии препаратами ИФН и P® больных, не ответивших на терапию ИФН, у 60% которых выявлен генотип 1b. Применение комбинированной схемы с включением рИЛ-2 используют при отсутствии раннего виру-

сологического ответа через 12 недель от начала стандартной противовирусной терапии; а также в режиме стартовой терапии у больных хроническим гепатитом С минимальной и низкой активности [7]. Используемые авторами схемы введения препаратов не отличались от схем монотерапии препаратами ИФН- $\alpha 2\beta$  (реальдирон, интрон А – по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев) и P® (по 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно медленно 2 раза в неделю в течение 8 недель на фоне стандартного курса интерферонотерапии). Сочетанное введение цитокинов (ИФН и ИЛ-2) позволило в 2 раза увеличить группу пациентов, полностью ответивших на противовирусную терапию, по сравнению с больными, не получавшими P® (42,3% и 22,2%, соответственно). Количество больных ХГС, не ответивших на терапию, при сочетанном введении препаратов было в 1,5 раза меньше (34,6% и 52,8%, соответственно) [26, 30].

Сложной проблемой гепатологии является терапия больных ХВГ с минимальной (АлАТ 1,5-2 N) и низкой (АлАТ 2-5 N) активностью при наличии у них внепеченочных проявлений (гематологических, эндокринных, аутоиммунных, кожных, почечных, нейро-мышечных и суставных, желудочно-кишечных). В настоящее время описан первый опыт применения сочетанного подкожного введения рИФН- $\alpha$  (3 млн МЕ 1 раз в 3 дня) и рИЛ-2 (0,5 мг 1 раз в 3 суток) [21]. рИФН $\alpha$  вводили в первые 1-2 недели курса лечения на следующий день после рИЛ-2, далее – в тот же день. Ронколейкин применяли 2-4 месяца под контролем ПЦР и иммунограммы. Стойкий вирусологический ответ у 86,7% больных, в том числе интерферонорезистентных. Полное клиническое выздоровление с купированием всех симптомов наблюдалось у 80% больных, получавших комбинированную терапию рИФН $\alpha$  и рИЛ-2 [17].

Следует отметить хорошую переносимость P®, отсутствие серьезных побочных эффектов. Кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр на фоне его введения отмечалось у 14% взрослых пациентов и у 6% детей. На фоне применения P® в комбинированной терапии больных ХВГ отмечено лучшая переносимость препаратов ИФН. У больных, получавших монотерапию ИФН, с первой недели лечения отмечался выраженный гриппоподобный синдром, через 2-3 месяца лечения усилились жалобы на слабость, выросли диспепсические явления, вплоть до анорексии и снижения массы тела у 21,4% больных до 8 кг, отмечались проявления геморрагического синдро-

ма. У пациентов, получавших комбинированную терапию с включением рИЛ-2, гриппоподобный эффект был выражен слабее, 21,4% больных отмечали улучшение самочувствия. Через 1-1,5 месяца от начала лечения диспепсические явления отмечались достоверно реже, геморрагический синдром не регистрировали [17].

Эффективность применения Р® в терапии больных тяжелыми формами острых вирусных инфекций с развитием угрожающих жизни состояний показана на примере геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Показано, что включение в патогенетическую терапию больных ГЛПС в лихорадочный и олиго-анурический периоды болезни пяти ежедневных внутривенных капельных инфузий рИЛ-2 в дозе 0,25 мг позволили достоверно увеличить диурез по сравнению с группой, получавшей только патогенетическую терапию ( $647,0 \pm 268,6$  против  $422,0 \pm 198,2$  мл/сут,  $p < 0,05$ ), а также достоверно уменьшить концентрации в крови мочевины ( $14,9 \pm 5,1$  против  $22,0 \pm 9,0$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и креатинина ( $221,8 \pm 98,1$  против  $398,9 \pm 234,9$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) [32]. Использование Р® значительно ускорило выздоровление больных и снизило риск летального исхода.

Перспективным направлением использования рИЛ-2 в клинике инфекционных болезней является его применение у больных герпесвирусными инфекциями: генерализованными и часто рецидивирующими формами герпетической инфекции, тяжелыми и атипичными (буллезной) формами ветряной оспы, опоясывающим герпесом, формой офтальмогерпеса [4, 11]. Препарат применяли на фоне терапии ацикловиром или в режиме монотерапии внутривенно или подкожно по 0,25-0,5 мг Р® 2-3 раза с интервалом 48-72 часа, что позволило обеспечить противорецидивный эффект у 70% пациентов в течение 9-12 месяцев [20]. В случае офтальмогерпеса системное введение препарата (внутривенно 3 раза с интервалом 72 часа по 0,5 мг) сочетали с локальным: в виде непрерывных инстилляций в конъюнктивальный мешок через пропиленовый катетер при помощи инфузomата 0,1 мг Р®, растворенного в 20 мл физиологического раствора. Эффективность проводимого лечения достоверно превышала традиционное по клиническим показателям регресса заболевания и динамике параметров системного и местного иммунитета (нормализация фагоцитоза, повышение концентрации CD3+ и CD4+, увеличение экспрессии CD16+56+, снижение концентрации IL-8 и ФНО- $\alpha$  в слезной жидкости при резком повышении ИФН- $\gamma$ ) [3]. Возможности лечения  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесви-

русных инфекций (цитомегалии – ЦМВИ, инфекционного мононуклеоза – ИМ) в настоящее время изучены недостаточно. Первые работы по изучению эффективности лечения врожденной ЦМВИ у детей в возрасте от 1,2 месяцев до 1 года и ИМ у взрослых с включением в терапию 3-4 подкожных инъекций Р® в дозе 0,25-0,5 мг, соответственно, позволили оценить клинический эффект у 20% детей как отличный, у 53% как хороший и у 27% как удовлетворительный, а у взрослых, больных ИМ, выявить положительную динамику иммунологических показателей [14].

Эффективность Ронколейкина® в комплексной терапии лейкоэнцефалитов (ЛЭ) у детей изучалась на базе отделения нейроинфекций ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» у 38 детей с лейкоэнцефалитом (ЛЭ) в возрасте от 1 года до 17 лет. Дети получали Ронколейкин® внутривенно капельно на 0,9% NaCl в дозе 0,5 мг ежедневно в течение 3 или 5 дней в зависимости от тяжести энцефалита в составе комбинированной терапии. Всем больным проводили клинический и лучевой мониторинг в остром периоде, а также через 3 и 6 месяцев. Этиологическими факторами ЛЭ у наблюдаемых больных были герпесвирусы 1-2, 3, 4, 5 и 6 типов в различных ассоциациях (47,6%), энтеровирусы - ЕСНО 6,11,30 (13,1%), вирус клещевого энцефалита (15,7%), *V. burgdorferi* – 10,8%. Установлено, что применение Ронколейкина® сокращало длительность сохранения неврологических симптомов в среднем на  $7,4 \pm 2,6$  суток, снижало частоту рецидивов заболевания с 15% до 6,2%. В катамнезе исчезновение очагов на МРТ через 6 мес. отмечали у 31,5% детей основной группы (против 15% в группе сравнения ( $p < 0,05$ )). Показатели скорости проведения импульса при электрофизиологическом исследовании через 6 мес. улучшались у всех пациентов основной группы (против 50% в группе сравнения). Препарат хорошо переносился, среди побочных эффектов отмечен подъем температуры до фебрильных цифр у 2 детей [11].

Применение цитокиновой терапии. рИЛ-2 чрезвычайно актуально и в терапии бактериальных инфекций, характеризующихся внутриклеточной или двойной локализацией патогенов (хламидиоза, псевдотуберкулеза, кишечного иерсиниоза, кампило- и хеликобактерной инфекций, боррелиоза, листериоза) [4, 11, 15, 23, 25, 27, 28]. Основными проблемами в терапии этих заболеваний являются низкая эффективность стандартных схем антибактериальной терапии, а также высокая частота рецидивов. Причиной затяжного и хронического течения болезни, а также длительного бактерионоси-

тельства являются особенности иммунопатогенеза, проявляющиеся в дисфункции различных звеньев иммунитета: дисбалансом продукции цитокинов в сторону увеличения провоспалительных интерлейкинов, а также ИЛ-4 на фоне снижения ИФН- $\gamma$ . Указанные изменения свидетельствуют о девиации иммунитета в направлении Тх2, что ассоциируется со снижением элиминации внутриклеточных патогенов, незавершенностью фагоцитоза, длительной персистенцией возбудителей, а также склонностью к развитию иммуно-комплексных осложнений. Эти инфекции сопровождаются постепенно нарастающим клеточным иммунодефицитом, сочетающимся с незавершенностью фагоцитоза, что приводит к формированию резистентности к этиотропной терапии и развитию хронических рецидивирующих форм заболевания. В большинстве случаев Р® вводили в различных режимах: внутривенно, подкожно или перорально в физиологическом растворе взрослым и детям старше 5 лет по 0,5 мг 2-3 раза на курс с интервалом от 24 до 72 часов. Всеми авторами описан положительный клинический эффект комплексной терапии с включением Ронколейкина®: достоверное укорочение периода интоксикации и лихорадки, повышение процента эрадикации возбудителей, выраженный противорецидивный эффект. Отмечалось также сокращение длительности основных симптомов заболеваний, восстановление профиля клеточного и цитокинового ответов, хорошая переносимость препарата.

Проведенное в Санкт-Петербурге изучение противорецидивной и иммунокорригирующей эффективности Р® в комплексной терапии детей в возрасте от 2 до 14 лет, больных затяжными и рецидивирующими формами псевдотуберкулеза, показало достоверное сокращение длительности клинических проявлений: синдромов гепатоспленоmegалии, узловатой эритемы ( $p < 0,001$ ), интоксикации, лихорадки ( $p < 0,01$ ), гастроэнтерита, артралгии и экзантемы ( $p < 0,05$ ). Контрольные иммунограммы свидетельствовали о нормализации исходно сниженных абсолютного количества лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), показателей клеточного иммунитета: CD4+, CD8+, В-лимфоцитов, HLA II ( $p < 0,01$ ); ИЛ-2 и ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Наблюдение за реконвалесцентами, получавшими иммунотерапию Р®, в течение 1,5 лет подтвердило их выздоровление в 100% случаев в отличие от контрольной группы, в которой регистрировали 20% рецидивов [1]. Аналогичные исследования ученых Владивостока полностью подтвердили выявленную клинико-иммунологическую эффективность терапии рИЛ-2 этой категории больных [2]. Было показано,

что прогностическими признаками негладкого течения псевдотуберкулеза у детей служат увеличение в динамике заболевания уровня ИЛ-4 с резким падением ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 на фоне низких значений ИЛ-8 на первой неделе болезни [2].

Назначение Р® больным хроническим бруцеллезом непрерывно-рецидивирующего течения, сопровождавшегося клинико-лабораторными признаками вторичного ИДС (лейкопенией, а-/гипореактивностью по результатам пробы Бюрне, а также снижением количества CD3+, CD4+, CD16+, показателей РТМЛ, функциональной активности фагоцитоза), в режиме 3-10 внутривенных капельных или подкожных введений интервалом 48-72 часа приводило к быстрому регрессу клинической симптоматики. У больных, получавших Р®, быстрее исчезали: субфебрилитет, потливость ( $p < 0,001$ ); гипергидроз ладоней, стоп, микрополиаденит; полиартронейромиалгия ( $p < 0,01$ ); воспалительные изменения суставов ( $p < 0,05$ ); нормализовались размеры печени и селезенки ( $p < 0,05$ ), восстанавливалась работоспособность, нормализовались измененные показатели иммунограммы [16].

Перспективные результаты были получены и при изучении эффективности цитокинотерапии распространенных форм хламидиоза. Наряду с высокой бактериологической эффективностью применения рИЛ-2 (эрадикация хламидий через 3 месяца после терапии – 84,2%) показана перспективность последовательного применения рИЛ-1 и рИЛ-2. В результате последовательного введения Беталейкина® и Ронколейкина® процент эрадикации хламидий повысился до 92,3% [22]. Включение Р® в комплексную терапию больных атипичными пневмониями микоплазменной и хламидийной этиологии также показало его высокую клинико-иммунологическую эффективность [19]. Синдром интоксикации у 80% больных, получавших цитокинотерапию рИЛ-2 в режиме двукратных внутривенных инфузий, не определялся уже к 3 дню от начала терапии (против 6,7% в группе сравнения,  $p < 0,001$ ). Длительность лихорадки в основной группе составляла  $2,8 \pm 0,2$  дня, в группе сравнения, получавшей базисную терапию,  $5,7 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,001$ ). Также быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. Положительная рентгенологическая динамика к 12 дню лечения наблюдалась у 86,7% пациентов, получавших комплексную терапию, и лишь у 26,7% больных, получавших традиционную терапию. Положительная клиническая динамика сопровождалась достоверно выраженным иммунологическим эффектом по основным субпопу-

лящим лимфоцитов: CD3, CD4, CD8 ( $p < 0,001$ ), CD25, CD95 ( $p < 0,01$ ), CD16 ( $p < 0,05$ ) [19].

Несомненную практическую значимость имеют работы по изучению клинико-иммунологической и эрадикационной эффективности Р® у больных *Helicobacter pylori* (Hр)-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [8]. Р®, растворенный в 2,0 мл физиологического раствора, через гастроскоп вводили субмукозально в дозе 0,1 мг в 4-6 точек и одновременно 0,4 мг – внутривенно согласно инструкции. Процедуру повторяли трижды с интервалом 72 часа. Системная и местная иммунокоррекция рИЛ-2 даже при отсутствии антибактериальной терапии не только способствовала выраженной положительной динамике показателей клеточного и цитокинового звеньев иммунитета, но и эрадикации Hр у 95,4% пациентов (против 81,5% у больных, получавших стандартную терапию), а также значительному укорочению периода заживления язв ( $10,79 \pm 0,46$  и  $35,23 \pm 1,58$  дней, соответственно) [8].

Опыт применения Р® в терапии тяжелых бактериальных инфекций с генерализацией процесса во многом ориентирован на практику применения препарата при сепсисе и гнойно-септических заболеваниях. Имеется положительный опыт включения цитокинотерапии рИЛ-2 в комплексную терапию брюшного тифа, инвазивных форм стрептококковой инфекции, рецидивирующих форм рожи, крупозных и абсцедирующих пневмоний, бактериальных менингитов, генерализованных форм сальмонеллеза и тяжелых форм дизентерии Флекснера [5, 9, 27, 11]. Применение иммунокоррекции при тяжелых формах бактериальных инфекций с бактериемией или токсемией обусловлены тем, что суперантигены и другие факторы вирулентности данных патогенов, вызывая гиперактивацию иммунной системы, быстро приводят к цитокиновому дисбалансу с последующей тяжелой иммуносупрессией. Применение цитокинотерапии возможно только после купирования инфекционно-токсического шока. Дозы и схемы применения зависят от выраженности иммуносупрессии, клинически проявляющейся лимфопений. Так, двукратное пероральное применение рИЛ-2 на фоне стандартной терапии у детей, больных тяжелой бактериальной дизентерией Флекснера, позволило достоверно ( $p < 0,01$ ) снизить длительность интоксикации и лихорадки (2,8 суток против 11,2), а также проявлений гемаколита (4,3 суток против 9,6) ( $p < 0,05$ ). У больных некротизирующим фасциитом и гангренозной формой рожистого воспаления добавлением в комплексную терапию 2 подкожных инъекций

Р® удалось добиться быстрого очищения ран, развития грануляционной ткани, с дальнейшим полным приживлением аутоотрансплантата [11].

Чрезвычайно важным и перспективным направлением применения рИЛ-2 в терапии инфекционных заболеваний является включение его в комплексную терапию ВИЧ-инфекции. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции, включающий наряду с прямым цитопатогенным действием ВИЧ на CD4+ лимфоциты, изменением их генома и снижением пролиферации, также уменьшение эндогенной продукции ИЛ-2, что диктует необходимость включения рИЛ-2 в комплексную терапию больных [13, 24, 31]. Проводимые за рубежом рандомизированные многоцентровые клинические испытания показали клиническую и иммунологическую эффективность комбинированной антиретровирусной и цитокинотерапии ИЛ-2. Отмечали достоверное увеличение абсолютного количества CD4+ лимфоцитов, а также уменьшение количества инфицированных ВИЧ иммунокомпетентных клеток. Комбинированная терапия имела значительные преимущества в плане прогноза ВИЧ-инфекции, ее осложнений и побочных эффектов. В России после 2001 года в городских центрах по профилактике и борьбе со СПИДом г. Череповца и Ростова-на-Дону проводились пилотные исследования с включением Р® в комбинированную терапию пациентов с 2А-3Б стадиями заболевания. Исследования показали, что токсических реакций и нарушений со стороны биохимических показателей крови, связанных с введением Р®, не наблюдалось. Практически у всех больных уже после 1 курса лечения регистрировали увеличение содержания CD4+лимфоцитов в 1,5-2 раза по сравнению со стартовым уровнем, улучшалась переносимость противовирусных препаратов и психоневрологический статус. Кроме того, у наблюдаемых пациентов отмечалось снижение частоты рецидивов оппортунистических инфекций и сезонных простудных заболеваний верхних дыхательных путей [31].

Таким образом, опыт применения генно-инженерных интерлейкинов в комплексной этиопатогенетической терапии инфекционных заболеваний является перспективным направлением современной медицины. Высокая эффективность, доказанная многочисленными исследованиями, проводимыми учеными и врачами различных городов России и зарубежья, отсутствие токсичности и хорошая переносимость рИЛ-2, короткие курсы терапии и доступность препарата для широких слоев населения, делают возможным широкое применение Ронколейкина® в практической медицине.

### Литература:

1. Бабаченко И.В., Тимченко В.Н., Стебунова Т. К., Смирнов М.Н., Калинина Н.М., Шеметович С.М., Гущина Э.А. Способ лечения затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулеза и его специфических осложнений у детей // Патент на изобретение №2189249 от 20 сентября 2002 г.
2. Бениова С.Н., Маркелова Е.В. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулеза у детей // Цитокины и воспаление. – 2003. – т.2, №3. – С.13-17.
3. Гамзаева И.В., Еременко А.И., Ханферян Р.А., Боровиков О.В. Системная и местная терапия глубоких и рецидивирующих форм герпетических кератитов с использованием Ронколейкина // Int. J. Immunorehabilitation. – 2003. – т.5, №2. – С.241.
4. Егорова В. Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения. / В.Н. Егорова, А.М. Попович, И.В. Бабаченко. – СПб: «Издат. дом «Новости правопорядка». – 64 с.
5. Емельянова А.Н. Влияние биорегулирующей терапии на состояние иммунитета и гемостаза при рожистом воспалении: Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. – Чита, 2000. – 20 с.
6. Жданов К.В., Гусев Д.А., Рысев А.В., Павлович Д.А. и др. Клиника, диагностика и лечение латентных форм вирусных гепатитов В и С // Terra Medica. – 2004. – т.30, №3. – С.39-42.
7. Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Лисицина З.Н. Интерлейкинотерапия, повышающая реактивность Т-клеточного ответа – новая стратегия в лечении больных хроническим гепатитом С // Медицинская иммунология. – 2001. – т.3, №2. – С. 317.
8. Зуева Л.Н. Опыт применения ронколейкина при НР-ассоциированной эрозивно-язвенной патологии у детей. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – том 5, № 2. – С. 326-327.
9. Карашуров Е.С., Островский А.Г., Мартянов С.Г., Смирнова Н.В. Некротизирующий фасциит и гангренозная форма рожистого воспаления, дифференциальная диагностика и лечение // Сиб. мед. обозрение. – 2004. – №2-3. – С.54-58.
10. Кетлинский С.А. Цитокины. / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев - СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. – 552 с.
11. Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: пособие для врачей / под ред. академика РАМН, профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина // СПб: Альтер Эго. – 2010. – 60 с.
12. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. Пособие для врачей. - СПб: изд. СПбГУ, 2001. - 24 с.
13. Козлов В.К., Калинина Н.М., Егорова В.Н. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможности иммунотерапии цитокинами. – СПб: изд. СПбГУ, 2001. – 27 с.
14. Козлова С.Н., Савельева Е.В., Шалина Т.В., Куцая Е.Г. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Этиология, эпидемиология, клиника, противовирусная терапия и иммунореабилитация: Учебное пособие. – Екатеринбург, 2004. – 47с.
15. Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей. // Детские инфекции, 2005. – т. 4, № 1. – С. 57-61.
16. Курманова Г.М., Дуйсенова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунотерапия при бруцеллезе: Методические рекомендации. – Алматы, 2002. – 30 с.
17. Маханбетова А.К. Клинико-иммунологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекций и особенности лечения цитокинами: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Алматы, 2005. – 22 с.
18. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л. Применение Ронколейкина® в комплексной терапии хронического гепатита С: Методические рекомендации. – Гомель: 2004. – 49 с.
19. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Карзакова Л.М. Микоплазменные и хламидийные пневмонии / этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином: Методические рекомендации. – Чебоксары, 2003. – 52 с.
20. Мутаев А.А., Богданов Ю.В., Беляева И.В., Володина Л.В., Герман К.М. Цитокинотерапия герпеса // Матер. межрегион. науч.-практич. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения». – Липецк, 2003. – Часть II. – С.67-69.
21. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей. – СПб: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2002. – 40 с.
22. Позняк А.Л. Распространенные формы мочевого хламидиоза у лиц молодого возраста: диагностика, клиника, лечение: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – СПб, 2003. – 39 с.
23. Попова Н.В. Оценка клинико-иммунологической эффективности цитокинотерапии тяжелых и хронических форм листериоза у детей:

Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2006 – 17 с.

24. Попович А.М. Особенности проведения иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 при ВИЧ-инфекции. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2004. – № 4. – С.78-81.

25. Симакова А.И., Мавдракова Н.В., Маркелова Е.В., Леонова Г.Н., Дадалова О.Б., Петухова С.А. Применение ронколейкина в комплексной терапии больных иксодовым клещевым боррелиозом. // Матер. науч. конф. «Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций. – СПб, 2004. – С. 167-168.

26. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. Цитокино-терапия рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С // Цитокины и воспаление. – 2002. – т.1, №4. – С.43-46.

27. Смирнова Т.А., Боровиков О.В., Пономарева Е.П., Ханферян Р.А. Helicobacter pylori-ассоциированная язвенная болезнь желудка: микробиологическая и клинико-иммунологическая эффективность терапии без использования антибиотиков // Медицинская иммунология. – 2005. – т.7, №4. – С.397-404.

28. Стебунова Т.К. Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм туберкулеза у детей: Автореф. дис....канд. мед. наук. – СПб, 2003. – 20 с.

29. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Тюленева Г.А. Применение иммунокорригирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи у детей // Цитокины и воспаление. – 2002. – т. 1, №2. – С.131.

30. Тищенко М.С., Спиридонова В.Н., Беляевская И.Н. Особенности терапии Ронколейкином® больных с хроническим вирусным гепатитом С // Тера Medica. – 2003. – №2. – С.26-27.

31. Шемшура А.Б., Пономаренко Я.В., Малышева М.И. ИЛ-4 и ФНО $\alpha$  при иммунотерапии ВИЧ-инфекции. // АДАИР. – 2005. – в. 6, suppl. 1. – Р.190.

32. Шутов Ф.М., Савинова Г.А., Киселева Л.И., Смирнов М.Н., Юдинцева Е.В. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Клиническая медицина. – 2002 – т.1, №2. – С.54-57.