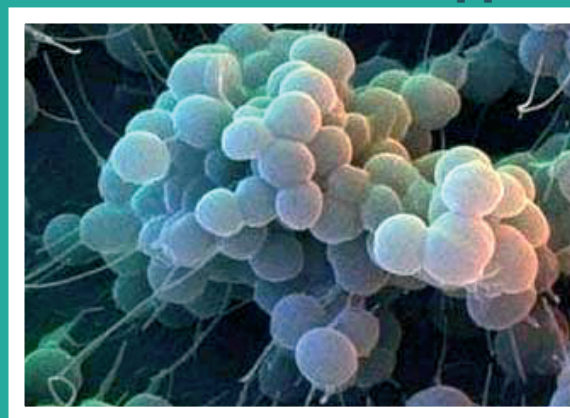


ФГУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ
ГОУ ВПО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
РОНКОЛЕЙКИНА®
(рекомбинантного интерлейкина-2)
ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**



Пособие для врачей

Под редакцией академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ,
профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина

Санкт-Петербург
2016

ISBN 978-5-9908187-1-2



9 785990 818712

Фото на обложке: www.vitosan.ru

ФГУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ
ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ»

ГОУ ВПО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ
ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА
(рекомбинантного интерлейкина-2)
ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

Пособие для врачей

Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,
профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина

Санкт-Петербург
Альтер Эго
2016

ББК 57.33
УДК 616.9
К 49

Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: пособие для врачей/ФГУ «НИИ дет. инфекций ФМБА России», ГОУ ВПО «С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. Федер. агентства по здравоохранению и социал. развитию»; [Скрипченко Н. В. — з. д. н. РФ, д. м. н., проф. и др.]; под ред. акад. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф., д. м. н. Ю. В. Лобзина — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2016. — 75 с.

ISBN 978-5-9908187-1-2

Авторский коллектив:

Скрипченко Н. В. — з. д. н. РФ, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», зав. кафедрой инфекционных болезней у детей ФПК и ПП СПбГПМА.

Бабаченко И. В. — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФПК и ПП СПбГПМА.

Иванова Г. П. — к. м. н., старший научный сотрудник ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФПК и ПП СПбГПМА.

Иванова М. В. — к. м. н., старший научный сотрудник ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФПК и ПП СПбГПМА.

Пульман Н. Ф. — к. м. н., заведующая отделением нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России».

Серебряная Н. Б. — д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО «СПб МАПО Росздрава».

В пособии обобщен опыт применения отечественного препарата рекомбинантного интерлейкина-2 Ронколейкина® в лечении инфекционных заболеваний у детей, начиная с неонатального периода. Представлены результаты клинического использования Ронколейкина® в комплексной терапии заболеваний как вирусной, так и бактериальной этиологии, в том числе собственные данные по применению препарата в терапии нейроинфекций у детей. Продемонстрирована эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2, доказана целесообразность включения Ронколейкина® в схемы лечения инфекционных заболеваний у детей.

Пособие предназначено для педиатров, инфекционистов, терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, семейных врачей, эпидемиологов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Рецензенты:

Т. В. Сологуб — д. м. н. профессор, академик МАНЭБ, заслуженный врач РФ, главный инфекционист СЗФО, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «СПбГМА им. И. И. Мечникова»

Т. В. Антонова — профессор, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины ГОУ ВПО «СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова Росздрава»

ISBN 978-5-9908187-1-2

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	7
ВИРУСНЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ	7
ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ	16
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В и С	20
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ	23
ПСЕВДОТУБЕРКУЛЁЗ	23
ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ.....	25
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ГНОЙНЫЕ МЕНИНГИТЫ	26
ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	33
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ	40
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ	43
ТЯЖЁЛЫЕ ПНЕВМОНИИ	43
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	46
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	49
ЛИТЕРАТУРА	50

ВВЕДЕНИЕ

Неэффективность традиционно применяемых антибактериальных и противовирусных средств в лечении ряда инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами, внутриклеточными возбудителями, а также резистентными бактериями, диктует необходимость поиска новых препаратов. Альтернативой являются средства иммуностимулирующей терапии, позволяющие достигнуть санации без формирования изменчивости и резистентности микроорганизмов, а также побочных эффектов, свойственных большинству этиотропных лекарственных средств. Наибольшей специфичностью и прогнозируемостью иммунокорригирующего эффекта характеризуются рекомбинантные цитокины. Эндогенные цитокины, представляя собой пептидные или гликопептидные молекулы с различной структурой и функцией, в большинстве своем продуцируются клетками иммунной системы для осуществления бесконтактной координации межклеточных взаимодействий. Они осуществляют взаимосвязь между специфическим иммунитетом и неспецифическими защитными реакциями организма, а также координируют функционирование иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и других систем. Изменение профиля секретируемых цитокинов (провоспалительных, противовоспалительных), а также цитокинов Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типа приводит к иммунным дисфункциям с преобладанием воспалительных и аутоиммунных процессов, составляющих важное патогенетическое звено многих инфекционных заболеваний [52].

Рекомбинантные цитокиновые препараты — интерфероны (IFN), колониестимулирующие факторы, некоторые интерлейкины (IL), в том числе IL-2, характеризуются большей безопасностью и эффективностью по сравнению с неспецифическими иммуномодуляторами. Это объясняется выраженной селективностью действия, обусловленной наличием специфических рецепторов на клетках-мишенях, а также существованием природных механизмов их элиминации. Применение генноинженерных технологий позволяет приблизить рекомбинантные интерлейкины к их эндогенным аналогам как по структуре, так и по функциям, а использование непатогенных клеток-продуцентов позволяет создавать эффективные и безопасные препараты, применение которых имеет минимальное количе-

ство противопоказаний и нежелательных эффектов и возможно в любом возрасте.

Одним из таких препаратов является отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2) — «Ронколейкин®» (производитель ООО «НПК «БИОТЕХ»), зарегистрирован в России в 1995 г., широко применяется не только в России, но и в 6 странах ближнего зарубежья [35]. IL-2 представляет собой полипептид с молекулярной массой 15 420 дальтон, включающий 133 аминокислотных остатка [73]. Ген IL-2, расположенный на 4-й хромосоме, экспрессируется только при активации Т-лимфоцитов на фоне стимуляции их антигенами или неспецифическими митогенами и в присутствии IL-1. IL-2 синтезируется преимущественно лимфоцитами Th1. Рецепторный комплекс, необходимый для взаимодействия IL-2 с клетками-мишенями, включает 3 полипептидные субъединицы, обозначаемые как IL-2R- α (CD25, p55), IL-2R- β (CD122, p75) и IL-2R- γ (CD132, p64), которые локализованы на клеточной мембране, имеют различный размер и молекулярную массу. Связывание IL-2 с разными цепями рецепторного комплекса происходит последовательно. Для выработки рецептора IL-2 также необходимы дополнительные антигенные или митогенные стимулы. Синтез IL-2 начинается через 4-5 час. после стимуляции, достигая максимума к 18-24 час., затем снижается, в том числе вследствие связывания с растворимой фракцией рецептора. Синтез и репрессия системы IL-2 — IL-2R включены в сложнейшую сеть регуляторных механизмов, обеспечивающих координацию работы иммунной системы [33, 52].

IL-2 обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (СТЛ-клеток) и естественных киллеров (НК-клеток), а также усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, в том числе, дендритных клеток, увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов, наряду с уменьшением апоптоза мононуклеаров и нейтрофилов. Кроме того, связываясь со своим рецепторным комплексом на Т- и В-лимфоцитах, IL-2 опосредованно влияет на синтез других цитокинов, регулируя взаимодействие иммунной, нервной, эндокринной и кроветворной систем.

Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека — мо-

жет применяться как для иммунопрофилактики или иммунопротекции, так и для иммунокоррекции, иммунореставрации и иммунореабилитации [55, 56]. Он наиболее часто используется в комплексной терапии инфекционных заболеваний, иммунопатогенез которых характеризуется недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета и эндогенной продукции ИЛ-2. Показаниями к его назначению являются тяжелые бактериальные инфекции (менингококкемия, гнойные и серозные менингиты, крупозная пневмония, инвазивные формы стрептококковой инфекции, рожа, холера, тифы, сальмонеллёзы, шигеллёзы), бактериальные инфекции с внутриклеточной локализацией (туберкулёз, листериоз, иерсиниозы, бруцеллёз, хламидиоз), персистирующие и хронические вирусные инфекции (хронические вирусные гепатиты, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), ВИЧ-инфекция [35].

При инфекционных заболеваниях клиническая эффективность иммунотерапии Ронколейкином® может быть различной в зависимости от биологической организации патогена, его локализации и жизненного цикла, особенностей иммунопатогенеза и течения инфекционного процесса. Для оценки клинической эффективности цитокино-терапии при инфекционной патологии наиболее важными являются следующие показатели:

- сроки полной санации организма от возбудителя;
- частота возникновения отдалённых рецидивов, связанных с сохранением возбудителей в организме;
- сроки купирования воспалительных явлений в первичных очагах инфекции;
- степень восстановления баланса цитокиновой регуляции и субпопуляционного баланса компонентов клеточного иммунитета;
- величина функциональной активности иммунокомпетентных клеток [Козлов В. К., 2002].

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Увеличение удельного веса вирусных инфекций в этиологической структуре инфекционных заболеваний является одной из характерных черт современного эпидемиологического процесса. Заболевания, вызываемые герпес-вирусами, гепатотропными вирусами (НСV, HBV), ВИЧ и др. принадлежат к числу социально значимых, что определяется не только их широкой распространённостью, но и разнообразием клинических проявлений, вплоть до летальных форм. Иммунная система здорового человека ограничивает вирусную экспансию, однако в большинстве случаев она не способна элиминировать скрытую вирусную инфекцию. При ослаблении общего и местного иммунитета происходит активизация вирусов, они интенсивно размножаются и достигают большой численности. Особую опасность представляют вирусные инфекции в ранние периоды жизни ребёнка, когда физиологический дефицит интерферонов определяет снижение цитотоксической активности лимфоцитов и макрофагов и, следовательно, недостаточный противовирусный иммунитет. Современные схемы лечения многих вирусных заболеваний у детей представляют большие трудности, которые обусловлены не только сложностью этиологической верификации и наличием неутончённой этиологии заболевания, но и токсичностью и ограниченным спектром воздействия многих противовирусных препаратов, а также возникновением резистентности к ним. Необходимость подавления инфекционного процесса и восстановления функций иммунной системы указывает на патогенетическую обоснованность включения иммунотерапии в комплексное лечение вирусных инфекционных заболеваний.

ВИРУСНЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ

Инфекционные поражения центральной нервной системы вирусами в большинстве случаев характеризуются развитием синдрома энцефалита (Э) или энцефаломиелита. Этиологические агенты вирусных нейроинфекций разнообразны. Наиболее частой их причиной являются вирусы гриппа, парагриппа, герпеса (1, 2 и 6 типов), аде-

новирусы, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы, а также вирус клещевого энцефалита, краснухи и др. Комплексное изучение патогенеза Э у детей выявило значимость иммунных и нейроэндокринных нарушений, а также указало на влияние половых гормонов на течение данного заболевания [41, 85]. Многогранность биологической активности рекомбинантного интерлейкина-2 человека (препарат Ронколейкин®), комплексно влияющего на течение инфекционного процесса и нормализующего функционирование иммунной, эндокринной и нервной систем организма, а также практическое отсутствие побочных эффектов при его использовании является основанием для оценки его применения при лечении нейроинфекций у детей [76].

Рандомизированные исследования эффективности Ронколейкина® в терапии нейроинфекций у детей проведены с 2009 по 2014 гг. в ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург) [76, 89]. Суммарно под наблюдением находилось 75 детей с энцефалитами в возрасте от 6 мес. до 18 лет, которые составили две группы – основную группу (n=40) и группу сравнения (n=35). Большинство пациентов было старше 7 лет; девочек было 60%, мальчиков – 40%. Группы были репрезентативны по возрасту, полу, основным клинико-лабораторным показателям.

На основании неврологической симптоматики и локализации очаговых изменений на МРТ были выделены следующие клинические синдромы заболевания: лейкоэнцефалит – у 42 больных (56%), полиоэнцефалит – у 19 больных (25,3%), панэнцефалит – у 14 больных (18,7%). У пациентов с панэнцефалитом площадь поражения вещества головного мозга по результатам лучевой диагностики составила 75% и более. Одновременное поражение спинного мозга наблюдалось в 29,3% случаев с развитием энцефаломиелита, патологию зрительных и периферических нервов наблюдали в 17,3% случаев. У большинства пациентов (69,3%) отмечалось тяжёлое течение энцефалита, реже – среднетяжёлое. На момент начала лечения у всех пациентов были установлены 3 варианта течения заболевания: острое, подострое и хроническое.

Все пациенты с энцефалитами основной группы и группы сравнения получали этиотропную противовирусную или антибактериальную терапию, патогенетические и симптоматические средства. В

комплексное лечение больных основной группы дополнительно был включён Ронколейкин[®], который вводили 1 раз в сутки внутривенно капельно в дозе по 0,25 мг (детям до 3-х лет) и 0,5 мг (детям старше 3-х лет) в 200-400 мл 0,9% раствора NaCl, при остром течении заболевания Ронколейкин[®] назначали в течение 3 дней, при затяжном и хроническом – в течение 5 дней. При обострении заболевания и соответственно при повторной госпитализации в стационар Ронколейкин[®] назначался повторно. Клиническую эффективность терапии оценивали к моменту выписки из стационара и в катamnестическом периоде – через 1, 3, 6 мес. и 1, 2 и 3 года. Для оценки эффективности применения Ронколейкина[®] в зависимости от варианта течения заболевания использовалась балльная система, отражающая степень неврологического дефицита и распространённость поражения [76].

Проведённый анализ показал, что использование Ронколейкина[®] приводило к сокращению продолжительности нарастания неврологической симптоматики, в среднем, на $5,4 \pm 1,3$ сут. ($p \leq 0,05$). Было отмечено также его положительное влияние на скорость регресса неврологических симптомов. Продолжительность расстройства сознания в виде оглушения или сопора, отмечавшаяся при остром течении энцефалитов, достоверно сокращалась, по сравнению с детьми из группы сравнения, на $1,4 \pm 1,0$ сут. [76, 89].

К моменту выписки из стационара положительная динамика в неврологическом статусе наблюдалась у всех пациентов, однако выраженность неврологического дефицита и его частота в двух исследуемых группах была различной (таблицы 1, 2).

Наблюдение за детьми в течение года показало, что включение Ронколейкина[®] в комплексную терапию энцефалитов достоверно снижает частоту неврологического дефицита (таблица 1).

Обследование детей основной группы через 6 мес. после завершения курса лечения выявило снижение частоты неврологического дефицита до 31,2% против 60% в группе сравнения, а через 12 мес. – до 25% против 40% в группе сравнения (таблица 1). Наблюдаемая картина была обусловлена преимущественным уменьшением частоты парезов, рефлекторной пирамидной и мозжечковой симптоматики. Частота развития симптоматической эпилепсии и корковых нарушений достоверно не менялась (таблица 2).

Таблица 1.

**Влияние Ронколейкина на динамику клинического синдрома
неврологического дефицита у детей с энцефалитами**

Сроки оценки исходов терапии	Частота неврологического дефицита (%)	
	Основная группа	Группа сравнения
К моменту выписки из стационара	75*	90
Через 3 мес. после терапии	50*	80
Через 6 мес. после терапии	31,2*	60
Через 12 мес. после терапии	25*	40

*достоверные различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$

Таблица 2.

**Влияние Ронколейкина на динамику выявления различных
неврологических симптомов у детей с энцефалитами**

Клинические симптомы	Частота симптомов (%)			
	Через 6 мес. после терапии		Через 12 мес. после терапии	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Парезы	12,5	20*	0	10*
Пирамидные рефлекторные симптомы	25	60*	25	40*
Мозжечковые нарушения	18,8	50*	12,5	20*
Корковые нарушения- речевые расстройства (дисфазии, афазии)	6,3	10	6,3	10
Эпилепсия	12,5	20	12,5	20

*достоверные различия между двумя группами, $p < 0,05$

При оценке неврологического статуса по шкале EDSS установлено достоверное уменьшение количества баллов после терапии с применением Ронколейкина® по сравнению с терапией базовыми препаратами как к моменту выписки из стационара, так и при катамнестическом наблюдении в течение трёх лет [87-89]. При выписке из стационара снижение показателя неврологического дефицита по сравнению с началом лечения составило 4,4 балла у детей основной группы, а в группе сравнения – только 2,5 балла. Неврологический дефицит у детей с энцефалитами уменьшается постепенно в течение 3 лет мониторинга, однако после терапии Ронколейкином® это снижение происходит более эффективно (таблица 3).

Положительный результат после одного курса терапии с Ронколейкином® наблюдали в основной группе в 95% случаев против 77,1% в группе сравнения. Обострения заболевания возникли в 2 случаях через 1 и 3 мес. после выписки в основной группе и у 8 пациентов через 1-2 мес. после окончания терапии в группе сравнения.

Таблица 3.

Динамика неврологического статуса по шкале EDSS у детей с энцефалитами в зависимости от схемы лечения [Н.В. Скрипченко с соавт., 2014 с модификацией]

Период обследования	Неврологический статус в баллах (M ± m)	
	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=35)
При поступлении в стационар	6,4 ± 1,9	6,1 ± 1,3
При выписке из стационара	2,0 ± 1,1	3,6 ± 1,3
Через 1 год после окончания терапии	1,2 ± 0,4	2,5 ± 0,9*
Через 2 года после окончания терапии	1,1 ± 0,5	2,3 ± 0,7*
Через 3 года после окончания терапии	0,9 ± 0,3	2,2 ± 0,9*

* – достоверные различия между группами на уровне $p < 0,05$

Проведённые исследования показали, что применение Ронколейкина® приводит к достоверному сокращению частоты рецидивов заболевания, возникающих через 1-5 мес. после острого периода – с 20% до 6,3% (рис.1) [76 86]. Также Ронколейкин® предотвращает трансформацию энцефалитов в рассеянный склероз (РС) при длительности наблюдения от 6 до 12 месяцев: в основной группе не зафиксировано развитие РС, в группе сравнения частота данного осложнения за тот же период наблюдения составила 15% (рис. 1) [76].

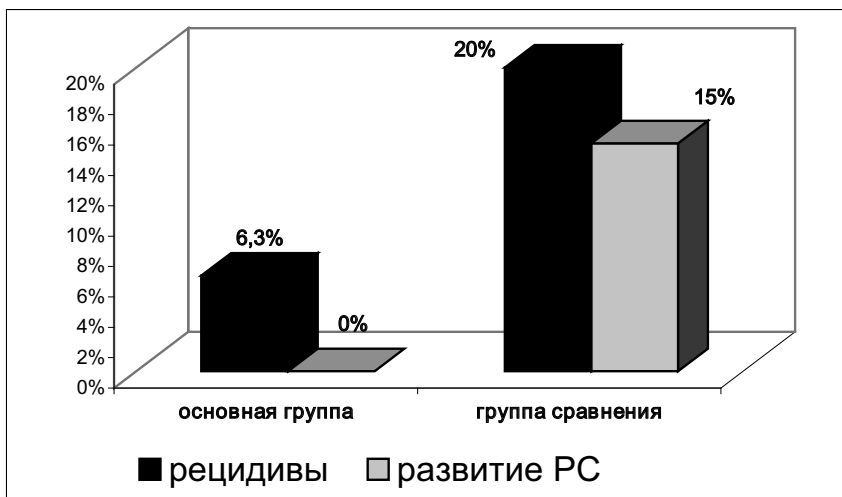


Рис. 1. Влияние Ронколейкина® на частоту рецидивов и развития рассеянного склероза при вирусных энцефалитах у детей [76].

Продемонстрирована клиническая эффективность применения Ронколейкина® у детей с энцефалитом вне зависимости от характера течения заболевания. Установлено, что как при остром, так и при затяжном и хроническом течении энцефалита включение в терапию Ронколейкина® способствовало регрессу большинства симптомов острого периода, а также улучшению исходов заболевания как при выписке, так и при последующем 3-летнем мониторинге [76, 89].

Положительная динамика клинической картины коррелировала с морфо-функциональными изменениями лучевых и нейрофизиологических параметров (по данным МРТ и динамики вызванных по-

тенциалов - ВП). Результаты проведения МРТ головного и спинного мозга у пациентов с энцефалитом в динамике позволили установить, что Ронколейкин® снижает частоту выявления очаговых изменений в режиме FLAIR при последовательном обследовании через 3, 6, 12 мес. и 3 года после проведенного лечения (таблица 4).

Таблица 4.

Влияние Ронколейкина® на динамику частоты выявления очаговых изменений головного мозга (по данным МРТ)

[Н.В. Скрипченко с соавт., 2014]

Периоды обследования	Частота сохранения изменений на МРТ (%)	
	Основная группа	Группа сравнения
Через 3 мес. после терапии	81,3	100
Через 6 мес. после терапии	68,5	85*
Через 12 мес. после терапии	50	75*

*достоверные различия между двумя группами, $p < 0,05$

В результате через 3 года после лечения частота выявления очаговых изменений у детей, получавших Ронколейкин®, была на 32,7% меньше, чем у пациентов группы сравнения. Положительное влияние Ронколейкина® на динамику воспалительного процесса в ЦНС, вероятно, обусловлено воздействием препарата на иммунокомпетентные клетки, нормализации межклеточного взаимодействия и более быстрому купированию воспаления и эрадикации инфекционных агентов [89].

Клиническая эффективность Ронколейкина® также была подтверждена объективными данными исследования ВП. Установлено, что величина межпикового интервала N22-P37 ССВП n. tibialis достоверно отражает степень ремиелинизации проводящих путей ЦНС на фоне лечения, причем динамика показателя центрального афферентного проведения зависит от характера проводимой терапии и быстрее нормализуется при включении в базисную терапию Ронколейкина®. У пациентов основной группы через 3 месяца этот показатель был в пределах нормы у 37,5% детей, тогда как у детей в группе сравнения – только у 15%. Через 1 год частота нормализации указанного межпикового интервала составила 50% и 31,3% в основной и группе сравнения, соответственно [86, 89].

Исследование иммунологических показателей в двух группах через 3-4 недели после окончания терапии выявило ряд существенных особенностей (таблица 5).

Таблица 5.

Влияние Ронколейкина на динамику иммунологических показателей у детей с энцефалитом
[Н.В. Скрипченко с соавт., 2014 с модификацией]

Показатель	Иммунологические показатели через 3-4 нед. после лечения		P
	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=35)	
Содержание TNF-α в крови, пг/мл	11,3 ± 6,4	103,6 ± 2,7	<0,01
Продукция IFN-γ спонтанная, пг/мл	191,8 ± 97,7	53,08 ± 37,3	<0,01
Содержание IFN-γ в крови, пг/мл	158,55 ± 63,6	36,08 ± 5,8	<0,01
Продукция IL-10 спонтанная, пг/мл	100,45 ± 42,5	14,7 ± 3,6	<0,01
Содержание IgE в крови, г/л	98,9 ± 32,6	204 ± 45,1	<0,01
Соотношение CD4/CD8	2,2 ± 0,3	1,8 ± 0,2	<0,05
CD16 (NK-клетки), %	2,0 ± 1,2	15,5 ± 2,0	<0,05
РБТЛ на ОБМ (15 мг/мл), у.е.	0,86 ± 0,05	1,3 ± 0,1	<0,05
Содержание кортизола, нмоль/л	404,8 ± 67,9	112,5 ± 55,6	<0,05
Содержание прогестерона, пкмоль/л	8,2 ± 2,3	2,1 ± 0,2	<0,05

Наиболее значимые различия между группами были получены при исследовании уровня цитокинов *in vivo* и *in vitro*. Сниженный показатель соотношения CD4/CD8 после лечения у пациентов группы сравнения отражал недостаточную активацию Th1-ответа. Достоверные различия также получены по содержанию IgE, показателю сенсibilизации к основному белку миелина (ОБМ, норма ≤ 1 у.е.) и уровню гормонов кортизола и прогестерона. Снижение последних у пациентов в группе сравнения отражало недостаточность нейроэндокринной регуляции процессов саногенеза. У выздоровевших больных, получавших Ронколейкин[®], к моменту окончания лечения достоверно увеличилось абсолютное количество В- и Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов и снизилась сенсibilизация к ОБМ.

Обострения заболевания развивались у детей, у которых не было положительной динамики иммунологических показателей. При этом начало обострения сопровождалось снижением противовирусной резистентности (уменьшение доли NK-клеток) [89]. Нормализация иммунологического статуса под влиянием Ронколейкина[®], наряду со снижением сенсibilизации к ОБМ и нормализацией уровня половых гормонов у детей старшей возрастной группы, является важным фактором предотвращения трансформации заболевания в РС.

Иммунологические исследования позволяют заключить, что назначение комплексной терапии с Ронколейкином[®] способствует нормализации численности и функциональной активности лимфоцитов и повышает вероятность выздоровления детей с энцефалитами.

Препарат хорошо переносился пациентами. Только в двух случаях отмечался подъём температуры до фебрильных цифр (38,6-39,0°C), а у 2-х детей – до субфебрильных (37,4-37,8°C). Во всех случаях подъём температуры развивался на фоне введения препарата, назначение антипиретиков приводило к нормализации температуры и не потребовало прекращения лечения.

В ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург) с 1999 по 2009 г.г. проведён анализ клинической картины и исходов заболевания у 65 детей с ветряночными энцефалитами, обусловленными вирусом варицелла-зостер (*varicella zoster virus*). Ронколейкин[®] применяли у детей при нарастании клинической симптоматики и наличии лимфопении. Препарат назначали в дозе 0,5 мг в сутки в течение 3-5 дней внутривенно капельно. Иммунокорригирующая терапия Ронколейкином[®] приводила к купированию проявлений Т-клеточного иммунодефицита, стимулировала продукцию ИФН- γ , цитотоксическую активность

натуральных киллеров и фагоцитарную активность макрофагов, что приводило к положительному клиническому эффекту [116, 117].

Клиническая апробация Ронколейкина® для лечения детей с энтеровирусным менингитом была выполнена в 1999-2002 гг. С.П. Кокоревой на кафедре детских инфекционных болезней **Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко** (г. Воронеж) [63, 66]. Под наблюдением находились дети с тяжёлой и среднетяжёлой формой энтеровирусного менингита, преимущественно, дошкольного возраста, которые были разделены на группы, идентичные по возрасту, полу и тяжести инфекционного процесса. В комплексное лечение 25 пациентов опытной группы был включён Ронколейкин®, 24 ребёнка группы сравнения получали традиционное патогенетическое и симптоматическое лечение. Данные лабораторного обследования сравнивали с показателями, полученными при наблюдении 26 здоровых детей. Пациентам опытной группы Ронколейкин® вводили внутривенно через день на 1-5 сутки заболевания по 0,1 мг детям до 7 лет и по 0,25 мг детям старше 7 лет. В зависимости от клинических и иммунологических показателей курс лечения включал 1-3 введения препарата.

Отчётливый позитивный эффект применения Ронколейкина® проявлялся в облегчении течения острого периода болезни: почти в 1,5 раза быстрее купировались явления токсикоза, исчезала рвота и менингеальный симптомокомплекс, раньше прекращались судороги. Сократилась частота негладкого течения менингита и сроки нормализации клеточного состава ликвора. По данным Н.П. Куприной при назначении Ронколейкина® больным с серозными менингитами все звенья иммунитета (клеточное, гуморальное и неспецифической защиты) ответили активацией раннего иммунного ответа [66]. У этой группы больных практически нормализовались показатели гемограммы, клеточного и гуморального звеньев иммунитета. При использовании Ронколейкина® достоверно реже формировались остаточные явления (31,6% против 42,9% при традиционном лечении) и сокращались сроки нормализации лабораторных показателей (иммунологических, гематологических, ликворологических).

Оценка эффективности применения Ронколейкина® при патологии нервной системы у детей раннего возраста с генерализованной формой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции проведена С.Н. Козловой с соавторами в **Уральской государственной медицинской академии** (Екатеринбург) в 2004-2005 гг. [59-62]. Ронколейкин® апробирован на 15 детях в возрасте от 1,2 мес. до 1 года, которым препарат вводили подкожно в дозе 0,25 мг с интервалом 2 дня, курс составил 4 инъекции.

До начала терапии Ронколейкином® ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР определена у 47% обследованных, в моче — у 73%, в моче и крови одновременно — у 20% детей. После курса иммунотерапии наблюдалось подавление репликации вируса и отсутствие ДНК-ЦМВ в крови у всех детей, в моче — у 27%, повышение содержания в крови лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, НК-клеток по сравнению с группой здоровых детей.

Клинически после курса иммунотерапии в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде уменьшения проявлений синдрома пирамидной недостаточности у 67%, миотонического синдрома — у 25%, синдрома нервно-рефлекторной возбудимости — у 100%, синдрома двигательных нарушений — у 70%, синдрома вегето-висцеральных дисфункций — у 100%, диссомнии — у 100%, улучшение эмоционального тонуса — у 100% детей. Положительная динамика по экстрапирамидному синдрому выявлена у 83% детей, из них — нивелирование данного синдрома отмечено у 33% и уменьшение проявлений у 50% детей. Суммарно отличный и хороший эффект достигнут у 20% и 53% детей соответственно.

Таким образом, способность Ронколейкина® нормализовать многообразные иммунологические процессы, в том числе стимулировать пролиферацию и дифференцировку нейроглии и восстановление нейрональных клеток, позволяют его рассматривать как важное звено в терапии нейроинфекций у детей.

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Перспективным направлением использования гПЛ-2 в клинике инфекционных болезней является его применение у больных герпесвирусными инфекциями (ГИ): генерализованными и часто рецидивирующими формами герпетической инфекции, тяжелыми и атипичными (буллезными) формами ветряной оспы, опоясывающим герпесом, офтальмогерпесом, инфекционным мононуклеозом, а также хроническим гепатитом герпесвирусной этиологии [8, 10, 44, 45]. При проведении комплексной терапии Ронколейкин® можно сочетать с различными противогерпетическими средствами, в частности: с синтетическими аналогами нуклеотидов (ацикловир и др.), с противовирусными иммуноотропными препаратами (интерфероны, аллокин-альфа, панавир, глициризиновая кислота), с естественными нуклеотидными препаратами (Деринат, Ферровир).

Все используемые в настоящее время иммунные препараты с противовирусной активностью действуют на систему врождённого иммунитета, индуцируя продукцию интерферона-альфа и усиливая активность НК-клеток, и не имеют непосредственного действия на систему адаптивного иммунитета. Наблюдаемый в ряде случаев после лечения прирост CD8+ лимфоцитов является, скорее, следствием снижения депрессии, обусловленной вирусной инфекцией, а не самостоятельного действия препарата. В отличие от них Ронколейкин® действует на оба звена иммунной системы.

Кроме того, стандартная противовирусная терапия рекомендована при обострении ГИ, т.е. при активной репликации вируса. Ронколейкин® способствует коррекции иммунных дисфункций дополнительно и в фазу латентной инфекции, что делает проводимую терапию более комплексной и повышает её эффективность [83]. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 может быть показано на различных стадиях ГИ. На ранних стадиях инфекции этот цитокин активизирует защитную реакцию врождённого иммунитета — дендритных клеток и НК-клеток, на поздних стадиях он способствует накоплению вирус специфических цитотоксических клеток. Более того, его эффект значим и для поддержания стадии латентности, поскольку IL-2 уменьшает дефицит цитотоксических клеток и восстанавливает эффективность противовирусного контроля. Перечисленные факты подтверждают обоснованность применения рекомбинантного интерлейкина-2 при герпесвирусной инфекции как в острый период, так и на стадии латентности [82, 83].

Эффективность малых доз Ронколейкина® (в составе комплексного лечения) для преодоления лейкопении и лимфопении у 15 больных герпесом было продемонстрировано Н.Б. Серебряной на базе **Медицинской академии последипломного образования** (Санкт-Петербург). Препарат вводили п/к по 0,25 мг через день, всего курс включал 5 инъекций. Детям до 7 лет Ронколейкин® вводили интраназально и сублингвально капельно: с 3-х до 5-ти лет — по 0,125 мг через день, а с 5 до 7 лет (и старше) — по 0,25 мг. В результате лечения была преодолена тенденция к лейкопении или лимфопении, наблюдавшаяся у больных. Оценка количества лимфоцитов и лейкоцитов до и после лечения (рис. 2) выявила их достоверное повышение после курса Ронколейкина®. Также терапия малыми дозами Ронколейкина® способствовала повышению количества НК-клеток и CD8+ лимфоцитов (рис. 3).

Полученные результаты указывают, что интерлейкин-2, воздействуя на пролиферацию клеток и защищая их от апоптоза, противостоит вирусной стратегии, которая нацелена на усиление апоптоза и блокирование

пролиферации вирус специфичных эффекторных лимфоцитов. Клинически это приводит не только к купированию эпизодов обострения, но и удлинению безрецидивного периода.

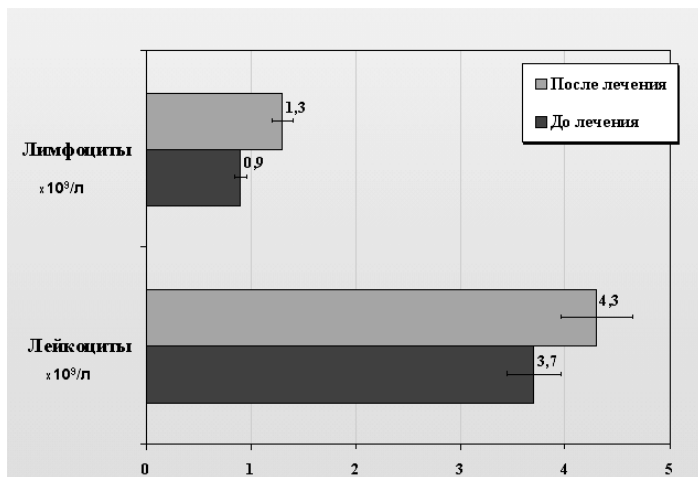


Рис. 2. Результаты лечения Ронколейкином® больных герпесом с лейкопенией и лимфопенией

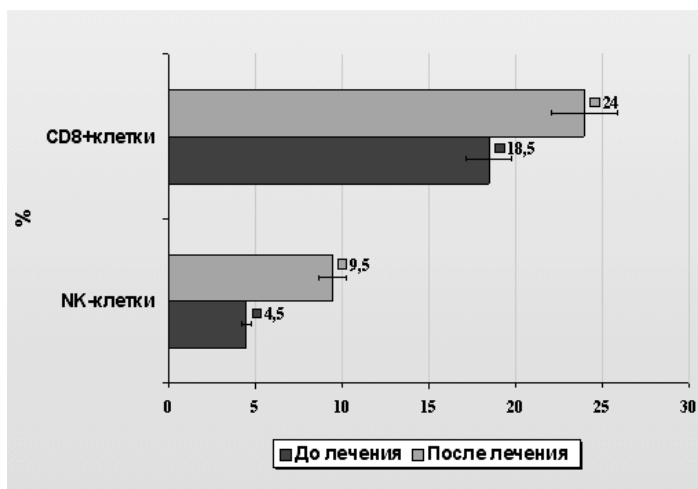


Рис. 3. Повышение количества NK- и CD8+ лимфоцитов после терапии малыми дозами Ронколейкина® больных герпесом

Эффективность системной и местной терапии с использованием Ронколейкина® у детей и взрослых с различными формами офтальмогерпеса (ОГ) была изучена в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) – И.В. Гамзаевой с соавт. [29-31, 40]. 67 больных имели поверхностные, а 30 больных — глубокие повреждения роговицы. При поверхностных формах герпетического кератита ВПГ-1 был обнаружен в 83,6% случаев, ВПГ-2 — в 10,4% и ассоциации ВПГ-1 и ВПГ-2 — в 6% соответственно. При глубоких формах ОГ удельный вес встречаемости ВПГ-2 составил 30%, ВПГ-1 — 60%, ассоциации ВПГ-1 и ВПГ-2 — 10%. Методом случайной выборки все больные были распределены на 2 группы (1-я группа — 50 пациентов, 2-я группа — 47 пациентов).

Пациенты обеих групп получали идентичное (системное и местное) базисное противовирусное и симптоматическое лечение. В комплексное лечение всех больных дополнительно была включена иммуномодулирующая терапия: для пациентов 1-ой группы — Ронколейкин® (местно), для пациентов 2-ой группы — интерфероны или их индукторы (системно и местно).

Локальную терапию Ронколейкином® проводили по следующей схеме: 0,1 мг Ронколейкина®, разведённого в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида с добавлением 0,4 мл 10% альбумина, непрерывно инстиллировали в конъюнктивальный мешок через пропиленовый катетер при помощи инфузомата каждые 10 минут в течение 8-12 часов. Процедуру повторяли трижды с интервалом 72 часа.

Анализ результатов исследования показал, что локальное применение Ронколейкина® наиболее эффективно при лечении поверхностных форм ОГ: сроки регресса основных клинических проявлений ОГ в 1-ой группе были достоверно ($p < 0,01$) короче по сравнению с пациентами 2-й группы, получавшими терапию препаратами интерферона и его индукторами. При локальном применении Ронколейкина® динамика регресса клинических проявлений ОГ в наибольшей степени коррелировала с падением резко повышенной концентрации провоспалительных цитокинов в слезной жидкости: IL-8, TNF- α , IL-1 β , а также проявляла системный эффект. На 10-е сутки от начала лечения в периферической крови достоверно возростала концентрация CD4+ Т-лимфоцитов, достигая значений контрольной группы, резко увеличивалось количество клеток, имеющих рецепторы к IL-2 (CD25+).

По данным клинико-иммунологического анализа эффективности лечения по всем параметрам установлено, что высокоэффективная терапия ОГ отмечена в 84% в 1-ой группе при 63,1% во 2-ой группе. Недостаточно эффективной терапия оказалась у пациентов, страдающих глубокими и часто рецидивирующими формами ОГ. Этим больным было показано сочетание местного и системного применения Ронколейкина[®], что способствовало достоверному сокращению сроков регресса основных клинических симптомов по сравнению с традиционной терапией.

Оценка влияния Ронколейкина[®] на иммунологические показатели при инфекционном мононуклеозе (ИМ) проведена в **Тюменской государственной медицинской академии** Э. А. Кашуба с соавторами [47, 48]. В лечение и иммунологическое обследование в острый период ИМ было включено 20 больных в возрасте от 15 до 18 лет. Ронколейкин[®] назначали в комплексной терапии 10 пациентам с 10-12 дня болезни п/к по 0,5 мг трёхкратно с интервалом 2 дня. Другие 10 пациентов, получавших традиционное лечение, составили контрольную группу, сопоставимую по возрасту и тяжести заболевания.

Применение препарата способствовало положительной динамике ряда иммунологических показателей. При учёте, проведённом через 5-7 дней после окончания терапии Ронколейкином[®], в сравнении с контрольной группой наблюдали нормализацию количества цитотоксических Т-лимфоцитов ($p < 0,001$), возрастание иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$), увеличение количества CD16+, CD54+ и CD38+ лимфоцитов ($p < 0,05$) и уменьшение HLA-DR+ и CD71+ клеток ($p < 0,05$).

Также в ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург) показано, что Ронколейкин[®] эффективен для лечения рецидивирующего течения опоясывающего герпеса, обусловленного вирусом варицелла-зостер (*varicella zoster virus*) [116, 117].

В ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» обследование 162 детей в возрасте от 5 до 18 лет, больных ИМ, проведено МЗ РФ А.В. Разгуляевой [78]. Пациенты были разделены на 3 группы, сопоставимые по тяжести заболевания, полу и возрасту. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей.

Методом ПЦР наличие вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) было установ-

лено у 110 детей (67,9%), цитомегаловируса (ЦМВ) – у 42 детей (25,9%) и у 10 детей была выявлена комбинация ЦМВ и ЭБВ (6,2 %). При этом ДНК ЦМВ одновременно определялась в слюне и крови у 28,6% детей, а только в крови или в слюне – у 19,0% и 52,4%, соответственно. В то же время ДНК ЭБВ была выявлена в слюне и в крови у 40,9% детей с ИМ, в периферической крови – у 78,2% и в слюне – в 100% случаев. На основании этих данных ЭБВ признан основным этиологическим фактором развития ИМ у детей, проживающих в Ставропольском крае.

Стандартная терапия начиналась с первых суток госпитализации детей. Она включала антибактериальную терапию, антипиретики, антигистаминные препараты 2-го поколения, местную терапию антисептиками и дезинтоксикационную терапию. В качестве дополнительной иммуностропной терапии были использованы препараты Кипферон (содержащий IgA, IgG, IgM и интерферон альфа-2b) и Ронколейкин® [78].

Лечение Ронколейкином® было проведено у 26 детей старшего школьного возраста, которые отмечали недостаточный эффект от применения Кипферона.

Основными критериями назначения Ронколейкина® детям являлось длительно сохраняющаяся субфебрильная температура тела, наличие микст-инфекции (ЭБВ+ЦМВ) и снижение натуральных киллеров до $2,1 \pm 0,5\%$ ($0,11 \times 10^9/\text{л}$). Ронколейкин® вводили внутривенно в течение 4-4,5 часов по 0,25 мг в 400 мл 0,9% физиологического раствора. Курс лечения состоял из 5 инфузий с интервалом 48 часов, при хорошей переносимости препарата.

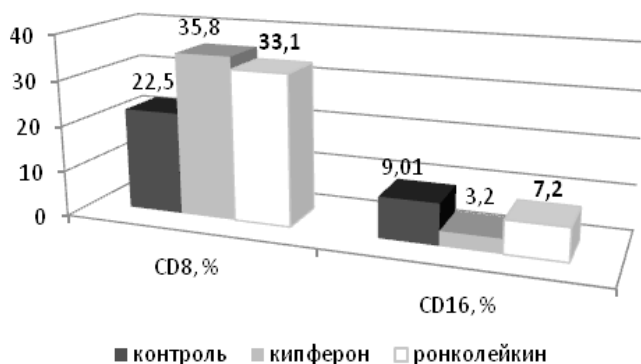
Снижение в острый период инфекционного мононуклеоза абсолютного количества НК-клеток до $0,11 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ и относительного количества до $2,1 \pm 0,5\%$ в периферической крови у детей младшего и старшего школьного возраста является неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания и критерием выбора иммуномодулирующей терапии Ронколейкином® [19, 78].

Сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности препаратов Кипферон и Ронколейкин® показал, что Ронколейкин® селективно стимулировал цитотоксическую активность НК-клеток, элиминируя, таким образом, инфицированные вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом Т- и В-лимфоциты (рис. 4).

Снижение относительных данных уровня CD8+ с $35,80 \pm 1,2\%$ до

33,10±2,2% (p<0,003) и абсолютных значений с 1,50±0,18x10⁹/л до 1,05±0,02x10⁹/л (p<0,05), а также повышение количества CD3+ и CD4+ лимфоцитов происходит именно после введения Ронколейкина®.

Снижение субпопуляции лимфоцитов CD8+ на фоне цитокинотерапии соответствует снижению атипичных мононуклеаров в периферической крови детей, уменьшению размеров лимфатических узлов к 3-4 неделе от начала болезни, исчезновению симптомов интоксикации и постепенному уменьшению размеров печени и селезенки.



Достоверность отличий p<0,04

Рис. 4. Влияние иммунотерапии на клеточный иммунитет у детей с инфекционным мононуклеозом [А.В. Разгуляева, 2013]

Включение препарата Ронколейкин® в комплексную терапию ИМ у детей школьного возраста, связано с прямым влиянием последнего на НК-клетки, Т- и В-лимфоциты. Патогенетически обусловленная иммуномодулирующая терапия Ронколейкином® способствует восстановлению общего числа лимфоцитов до нормальных показателей и сокращает длительность и интенсивность клинических симптомов у детей школьного возраста [19, 78].

Положительные результаты применения Ронколейкина® получены также при разработке программы лечения ГИ в **Областной детской больнице** г. Ростов-на-Дону, где было обследовано 78 детей в возрасте от 1 мес. до 6 лет, инфицированных вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом

и вирусом Эпштейна-Барр. В.В. Зотовой с соавторами показано, что использование иммуномодулирующей терапии способствовало нормализации иммунного и цитокинового статуса и быстрому выздоровлению больных [42].

На базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (заведующий отделением профессор А.С.Потапов) **Научного центра здоровья детей РАМН** (директор – академик РАМН, профессор А.А.Баранов) под руководством Г.В. Волынец проведено обследование 107 детей с хроническими диффузными заболеваниями печени [26].

У 18 больных (6 девочек и 12 мальчиков) от 2 до 16 лет и длительностью заболевания от 1 года до 10 лет выявлены хронические активные герпесвирусные инфекции с определением ДНК герпесвирусов в биоптате печени и/или клетках крови. Частота встречаемости данного вида хронического диффузного заболевания печени в исследованной выборке составила 17%.

Данные инструментальных методов обследования и морфологического исследования биоптатов печени показывали наличие хронического гепатита у 14 детей (78%) с индексом гистологической активности по Knodell $2,4 \pm 0,8$ балла и индексом склероза по Desmet $1,6 \pm 0,4$ балла, а у 4 детей (22%) – выявлен цирроз печени [26].

Среди 18 обследованных больных активные моногерпесвирусные инфекции выявлены у 7 детей (39%) и микст-герпесвирусные инфекции – у 11 пациентов (61%), в структуре которых преобладала комбинация вирусов EBV+HHV-6, несколько реже встречалась комбинация вирусов HSV1-2+HHV6 (таблица 6).

Клиническая симптоматика хронического герпесвирусного гепатита включала: лимфаденопатию (в 83% случаев), увеличение и уплотнение печени (78%), синдром хронической неспецифической интоксикации (у 50% детей), эпизодически появляющуюся желтушность кожи (33%), пальпируемую селезёнку (28%), зуд кожи (22%), немотивированные подъёмы температуры (17%), кровоточивость (17%).

Цитолитическая активность у детей с хроническим герпесвирусным гепатитом, в среднем, составляла 4-5 норм, однако в некоторых случаях она повышалась до 10—15 норм. Наиболее высокой цитолитическая активность была у детей с активной инфекцией, обусловленной HSV1-2 и EBV. Более высокие показатели, характеризующие холестаза,

наблюдали у детей с инфекциями HSV1-2 и CMV. Результаты полученных исследований показывают, что при хроническом герпесвирусном гепатите отмечается выраженный дисбаланс системы интерферонов, характеризующийся повышением содержания сывороточного интерферона и существенным снижением индуцированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ , что свидетельствует о значительном угнетении клеточного звена иммунитета. Значения, характеризующие иммунопатологические процессы, были более высокими у детей, инфицированных HSV1-2 и CMV [26].

Таблица 6.

Частота встречаемости различных вариантов герпесвирусной инфекции у детей с хроническим герпесвирусным гепатитом
[Г.В. Вольнец, 2011]

Герпесвирусная инфекция	Количество случаев	
	абс.	%
Моноинфекция		
EBV	3	17
HSV1-2	1	6
HHV6	3	17
Микстинфекция		
EBV+HHV6	3	17
EBV+HSV1-2	1	6
HSV1-2+HHV6	2	11
EBV+CMV	1	6
EBV+HSV1-2+HHV6	1	6
HHV6+VZV	1	6
EBV+CMV+HHV6	1	6
EBV+CMV+HSV1-2+HHV6	1	6
Всего		
EBV	11	61
CMV	3	17
HSV1-2	6	33
HHV6	12	67
VZV	1	6

Терапия хронического герпесвирусного гепатита у детей была направлена на эрадикацию этиологических факторов заболевания и коррекцию иммунологических нарушений, возникших в организме ребенка при их воздействии. По данным проведенного пилотного исследования, лечение всех пациентов включало базовую терапию хронического гепатита, специфическую противогерпесвирусную терапию препаратами ацикловира, а также коррекцию дисбаланса системы интерферонов вифероном в возрастной дозировке в течение 3-х недель в комбинации с рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин®) в дозе 0,02 мг/кг (но не более 1,0 мг/кг) 2 раза в неделю подкожно.

Таблица 7.

Эффективность комплексного лечения хронического герпесвирусного гепатита у детей
[Г.В. Волынец, 2011 с модификацией]

Показатели изменения вирусологической активности	Положительный результат лечения (%)
Исчезновение IgG-EA-EBV	100
Снижение количества IgG-NA-EBV	50
Исчезновение DNA-EBV	70
Исчезновение IgM-CMV	100
Снижение количества IgG-CMV	67
Исчезновение IgM-HSV1-2	100
Снижение количества IgG-HSV1-2	0
Исчезновение DNA-HHV6	90

У всех детей, получавших комплексную терапию, отмечалось снижение серологической активности, характеризующееся исчезновением специфических IgM и во многих случаях снижением количества специфических IgG, у большинства детей зарегистрировано исчезновение герпесвирусной ДНК (таблица 7).

На фоне проводимой терапии установлено снижение различных

показателей патологического процесса: цитолитической активности, синдрома холестаза, уровня общего белка, альбуминов и γ -глобулинов [26].

Результаты проведённого пилотного исследования указывают на необходимость комплексного лечения герпесвирусного гепатита у детей, включающего комбинации препаратов ацикловира с Вифероном и иммунокорректором Ронколейкином[®], необходимого для нормализации показателей клеточного иммунитета.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В и С

Актуальной проблемой детской инфектологии на современном этапе являются вирусные гепатиты с гемоконтактным путём передачи. Лидирующая роль в этой группе заболеваний принадлежит вирусным гепатитам В (ВГВ), С (ВГС) и микст-гепатиту В+С (ВГВ+ВГС). Изучение иммунопатогенеза вирусных гепатитов гемоконтактной группы выявило наряду с нарушениями клеточного звена иммунитета, выраженный дисбаланс цитокинов, что, по мнению многих авторов, является одной из причин хронизации процесса [32, 57]. При этом, положительный терапевтический эффект стандартной противовирусной терапии у больных ХГС достигается в случаях «переключения» иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, повышения уровня IL-2, снижения TNF- α , IL-1, IL-12 как на местном (в печени), так и на системном уровнях. [113]. Также было показано, что стимуляция Th1-звена иммунитета способствует повышению эффективности интерферонотерапии у «анергичных» больных.

В связи с этим для устранения нарушений клеточного звена иммунитета, устранения дисбаланса Th1- и Th2-цитокинов и повышения эффективности лечения (в том числе, и интерферонотерапии) применение рекомбинантного интерлейкина-2 патогенетически обосновано. Также патогенетическими предпосылками назначения rIL-2 больным ХГС являются противопоказания и ограничения к применению препаратов интерферонов, прежде всего, у детей, недостаточная эффективность стандартной комбинированной терапии в связи с резистентностью штаммов, а также экономическая недоступность курсов интерферонотерапии для многих пациентов [8, 10].

Впервые применять Ронколейкин[®] в лечении больных ХГС

начали сотрудники кафедры инфекционных болезней у взрослых СПб Государственной педиатрической медицинской академии в 1998 г. Дальнейшее изучение эффективности препарата было продолжено В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульяновой и др. на кафедре инфекционных болезней у детей **Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии**, а также на базе Детской инфекционной больницы №3 и Детской инфекционной больницы №5 Санкт-Петербурга. Опыт применения Ронколейкина® в терапии вирусных гепатитов гемоконтактной группы основывается на наблюдении за 37 детьми в возрасте от 3-х до 16 лет (преобладали дети подросткового возраста от 12 до 16 лет — 30 детей) с прогрессирующим течением ВГВ, ВГС и микст-гепатитами (В+С): ВГВ — 13 человек, ВГС — 14 человек, ВГВ+ВГС — 10 детей. Ронколейкин® применяли в режиме монотерапии 2 раза в неделю в течение 2-х месяцев (8 недель) в следующих дозах: детям от 1 года до 5 лет — по 0,25 мг в/в капельно (в 200 мл физиологического раствора), детям от 12 до 16 лет (старше 5 лет) — по 0,5 мг [102]. Все дети, наряду с иммунокорригирующей получали базисную терапию и гепатопротекторы. Опыт лечения детей показал, что монотерапия Ронколейкином® в течение 8 нед. (16 инфузий) приводит к полной первичной ремиссии у 100% детей больных ВГВ и у 60% детей с микст-гепатитами. У больных ВГС первичная биохимическая ремиссия составила 85%, первичная вирусологическая ремиссия — 78%. Через 6 мес. полная стабильная ремиссия выявлена у 90% детей с ВГВ и у 50% микст-гепатитами. У больных ВГС стабильная биохимическая ремиссия составила 75%, стабильная вирусологическая ремиссия — 70% [7, 8, 98-100, 102].

На базе тех же клиник проведено сравнительное изучение эффективности иммуномодулирующих препаратов. Под наблюдением находилось 58 детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С», в возрасте от 1 года до 16 лет с длительностью болезни не более 2-х месяцев, которые были разделены три группы: I группа – виферон (n=10), II группа – циклоферон (n=20), III группа – Ронколейкин® (n=28). После окончания курса этиопатогенетической терапии первичная биохимическая ремиссия отмечалась у 47 детей (81%), из них в I группе — у 7 человек (83,3%), во II группе — у 16 человек (80%), в III группе — у 24 человек (85,7%). Первичная отрицательная ПЦР обнаружена в I группе у 3 человек (33,3%), во II группе — у 8 человек (40%), в III группе — у 24 человек (85,7%) [99]. В результате диспансерного наблюдения за детьми указанных трёх групп в течение шести месяцев установлено, что стабильная биохимическая ремиссия отмеча-

лась в I группе у 50%, во II группе — у 55% и в III группе — у 78,5% детей. Отрицательная ПЦР сохранялась в 20% случаев у детей I группы, в 30% случаев — у детей II группы и в 78,5% случаев — у детей III группы. Также отмечено нормализующее действие Ронколейкина® на динамику иммунологических показателей: отмечалось снижение содержания CD20+ клеток, увеличение CD3+ лимфоцитов, нормализация уровня CD4+ клеток, увеличение количества CD25+ лимфоцитов [99]. Следует отметить хорошую переносимость Ронколейкина®, отсутствие серьёзных побочных эффектов. Кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр на фоне его введения отмечалось у 14% взрослых пациентов и у 6% детей. Применение Ронколейкина® способствует устранению иммунных нарушений, что приводит к положительной динамике данных иммунограммы у большинства больных. Длительная биохимическая ремиссия способствует замедлению прогрессирования фиброза и улучшению качества жизни. При комбинированной терапии отмечается лучшая переносимость препаратов интерферонов на фоне Ронколейкина®.

Исследование эффективности сочетанной терапии (интерферон-альфа + Ронколейкина®) хронического гепатита С у детей проведено на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (заведующий отделением профессор А.С.Потапов) **Научного центра здоровья детей РАМН** (директор – академик РАМН, профессор А.А.Баранов) под руководством Г.В. Вольнец проведено обследование 78 детей в возрасте от 5 до 17,5 лет, которым клинико-лабораторными исследованиями был подтверждён хронический гепатит С, РНК HCV была выявлена в количестве от $1,0 \times 10^3$ коп./мл [27, 28, 114].

В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на две группы: группа А включала 31 ребёнка (20 – с генотипом 1 HCV, 11 – с генотипом 2 и 3 HCV); группа В включала 47 детей (35 – с генотипом 1 HCV, 12 – с генотипом 2 и 3 HCV).

Все пациенты получали терапию препаратом Роферон (интерферон- $\alpha 2a$) в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 24 или 48 недель в зависимости от генотипа HCV и эффективности лечения.

Пациентам группы А на фоне интерферонотерапии препаратом Роферон (интерферон- $\alpha 2a$) применяли Ронколейкин® (rIL-2) 2 раза в неделю по 0,02 мг/кг (но не более 1 мг): в первые 2 недели – подкожно, в последующие 8 недель – перорально. Затем следовал 4-х недельный перерыв в приёме препарата, по завершении которого Ронколейкин® применяли перорально

в указанной дозе в течение 8 недель с последующим 4-х недельным перерывом. Длительность терапии определялась генотипом вируса: для генотипа 1 она составила 48 недель, для генотипов 2, 3 – 24 недели.

Лечение пациентов группы В ограничивалось монотерапией препаратом Роферон (интерферон- α 2а) по выше указанной схеме.

Эффективность лечения ХГС оценивали по величине вирусной нагрузки (РНК HCV). Сравнительная характеристика результатов лечения детей с ХГС представлена в таблице 8.

Таблица 8.

Сравнительная характеристика эффективности различных схем терапии хронического гепатита С у детей

[Г.В. Волынец, 2012 с модификацией]

Показатель	Эффективность различных схем терапии ХГС у детей					
	Группа А (n=31) Роферон + Ронколейкин®			Группа В (n=47) Роферон		
	Абс.	%	Генотип HCV (n больных)	Абс.	%	Генотип HCV (n больных)
БВО	9/31	29,0	1 - n = 5 2/3 - n = 4	2/47	4,3	2а - n = 2
РВО	7/31	22,6	1 - n = 1 2/3 - n = 6	1/47	2,1	1 - n = 1
ЗВО	1/31	3,2	1 - n = 1	12/47	25,5	1 - n = 7 2/3 - n = 5
ЧВО	3/31	9,7	1 - n = 3	12/47	25,5	1 - n = 11 2/3 - n = 1
ПВР	17/31	54,8	1 - n = 7 2/3 - n = 10	13/47	27,7	1 - n = 8 2/3 - n = 5
УВО	15/31	48,4	1 - n = 5 2/3 - n = 10	11/47	23,4	1 - n = 6 2/3 - n = 5
ВО	2/31	6,5	1 - n = 2	5/47	10,6	2/3 - n = 5
Р	2/31	6,5	1 - n = 1 2/3 - n = 1	2/47	4,3	1 - n = 2

Примечание:

- Роферон – гIFN- α 2a; Ронколейкин[®] – гIL-2
- БВО – быстрый вирусологический ответ: РНК HCV не определяется (≤ 50 МЕ/мл) через 4 недели лечения;
- РВО – ранний вирусологический ответ: РНК HCV не определяется только через 12 недель лечения, на 4-й неделе – реакция ПЦР положительная;
- ЗВО – замедленный вирусологический ответ: РНК HCV не определяется только через 24 недели лечения, на 12-й неделе – реакция ПЦР положительная, но уровень РНК HCV падает более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл;
- ЧВО – частичный вирусологический ответ – уровень РНК HCV падает более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного уровня на 12-й неделе, но РНК HCV определяется вплоть до 24-й недели терапии;
- ПВР – первичная вирусологическая ремиссия - РНК HCV не определяется на момент окончания терапии;
- УВО – устойчивый вирусологический ответ - РНК HCV не определяется через 6 месяцев после окончания терапии;
- ВО – вирусологическое обострение – повторное появление РНК HCV в крови в любое время в процессе лечения;
- Р – рецидив – повторное появление РНК HCV в крови после окончания лечения.

Сочетанное применение Роферона и Ронколейкина[®] приводит к более высоким показателям частоты вирусологической ремиссии на фоне лечения, к двукратному возрастанию частоты первичной ремиссии, и, что особенно важно, – к двукратному возрастанию частоты стабильной ремиссии (таблица 8). Полученная в данном исследовании частота стабильной ремиссии при комбинированной терапии превышает таковую при использовании пегилированных интерферонов и комбинации интерферонов альфа с рибавирином, незначительно отставая от частоты стабильной ремиссии при использовании комбинации пегилированных интерферонов с рибавирином (рис. 5).

Предлагаемая схема комбинированной терапии характеризуется достоверным снижением частоты большинства побочных эффектов лечения. Лишь у трёх из 31 пациента (9,7%) отмечался астено-вегетативный синдром и выявлялось снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов до уровней, не требующих коррекции дозы интерферона, что можно объяснить нивелированием гIL-2 (Ронколейкин[®]) антипролиферативного эффекта интерферонотерапии. Температурная реакция отмечалась практически у всех детей, но не более 1 месяца от начала терапии и купировалась назначением пероральным приёмом жаропонижающих средств.

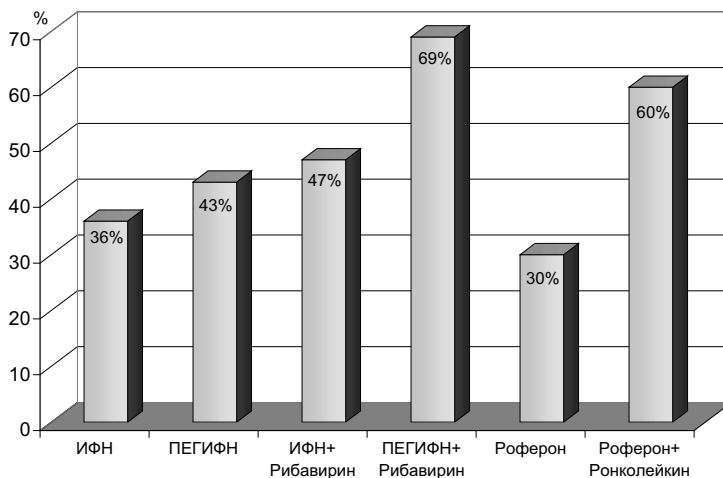


Рис. 5. Частота достижения стабильной ремиссии при различных режимах лечения хронического гепатита С у детей [Г.В. Волинец, 2012] (сравнение данных НИЦЗД РАМН и данных зарубежного опыта - Jia Hu et al. Treatment of Hepatitis C in Children: A Systematic Review. // PLOS ONE, Jul 2010. - Vol. 5. - Issue 7.)

Дальнейшие исследования безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С у детей, проведённые сотрудниками **Научного центра здоровья детей РАМН и Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова**, подтвердили, что использование рекомбинантного интерлейкина-2 (препарат Ронколейкин®) в комплексе с рекомбинантным интерфероном при лечении хронического гепатита С у детей значительно снижает частоту встречаемости и степень выраженности побочных эффектов (таблица 9) [84].

Таким образом, включение Ронколейкина® в комплексную терапию ХГС у детей достоверно повышает эффективность интерферонотерапии и переносимость лечения.

Таблица 9.

Встречаемость побочных эффектов у детей с хроническим гепатитом С при различных схемах терапии

[Т.А. Скворцова, 2013]

Побочные эффекты	Встречаемость побочных эффектов при различных схемах терапии (%)		
	rIFN-α n=47	rIFN-α + rIL-2 n=31	pegIFN-α + рибавирин n=15
Лихорадка до фебрильных цифр	100	100	100
Психоэмоциональная лабильность	47	10	100
Снижение аппетита	19,0	0	100 (отвращение к еде в первые сутки лечения – 14%)
Снижение массы тела	17,0	0	100 (до 2 кг – 60%, от 2 до 5 кг – 33%, более 5 кг – 7%)
Изменения со стороны кожи: 1 – сухость; 2 – гиперемия и шелушение в месте инъекции; 3 – тяжелая крапивница	6	0	100 (1 – 57%; 2 – 36%; 3 – 7%)
Боли в животе	3	0	20 (с рвотой – 7%, с жидким стулом – 7%)
Боли за грудиной, мышечные, костно-суставные боли	6	0	14
Нарушение структуры зубной эмали	0	0	14
Выпадение волос	13,0	0	14
Снижение концентрации гемоглобина	0	0	90 (критическое – 20%)
Нейтропения	6	0	100 (выраженная – 7%)
Лейкопения	17,0	10	100
Тромбоцитопения	13,0	10	100

rIFN-α – рекомбинантный интерферон-альфа; rIL-2 – рекомбинантный интерлейкин-2; pegIFN-α – пегилированный интерферон-альфа

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Опыт применения Ронколейкина® в терапии тяжёлых бактериальных инфекций с генерализацией процесса во многом ориентирован на практику применения препарата при сепсисе и гнойно-септических заболеваниях. Иммунокоррекция при тяжелых формах бактериальных инфекций с бактериемией или токсемией обусловлена тем, что суперантигены и другие факторы вирулентности данных возбудителей, 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 лимфопенией [8].

Имеется положительный опыт использования rIL-2 в комплексной терапии брюшного тифа, инвазивных форм стрептококковой инфекции, рецидивирующих форм рожи, крупозных и абсцедирующих пневмоний, гнойных бактериальных менингитов, генерализованных форм сальмонеллеза и тяжелых форм дизентерии Флекснера, туберкулёза лёгких органов дыхания.

ПСЕВДОТУБЕРКУЛЁЗ

Антибактериальная терапия больных псевдотуберкулёзом детей является общепринятой. Однако даже при своевременном назначении антибиотиков частота рецидивирующего течения колеблется от 13,6% до 43,5% [22]. Недостаточная эффективность традиционно используемой терапии обусловлена особенностями возбудителя *Yersinia pseudotuberculosis*, способного существовать как вне клетки, так и внутри неё, сохранять жизнеспособность в фагоцитах, воспалительных гранулёмах, циркулирующих иммунных комплексах с последующей возможностью генерализации. Сохранение в течение длительного времени незавершённости фагоцитоза при псевдотуберкулёзе сопровождается тяжёлым, длительным течением инфекции с обострениями и рецидивами. Изучение иммунопатогенеза затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза выявило нарушение параметров клеточного иммунитета и дисбаланс цитокинового звена. Характерный для острых форм

заболевания лейкоцитоз отмечен только у 30% детей. В большинстве случаев у пациентов в периферической крови выявлялась абсолютная лимфопения за счёт снижения Т-лимфоцитов: наблюдали уменьшение CD4+ и CD8+ клеток у 78,9% и 89,4% больных, соответственно [5, 6, 94, 95].

Исследование, проведённое С.Н. Бениова и Е.В. Маркеловой в **Государственном медицинском университете** г. Владивостока, подтвердило патогенетическую обоснованность применения Ронколейкина® в комплексной терапии псевдотуберкулёза. У детей, больных псевдотуберкулёзом, установлено иммунодефицитное состояние, сопровождающееся развитием выраженной гиперцитокинемии с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [21].

Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении псевдотуберкулёза была проведена И.В. Бабаченко, Т.К. Стебуновой и В.Н. Тимченко на кафедре инфекционных заболеваний у детей **Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии** (Санкт-Петербург). При обследовании 120 детей дошкольного и школьного возраста (от 2 до 14 лет) 30 из них был назначен Ронколейкин®. Препарат применяли в комбинации с антибиотиками на 2-3 день госпитализации внутривенно капельно (в 200 мл физиологического раствора), двукратно с интервалом 48 часов. Детям до 7 лет Ронколейкин® вводили в суточной дозе 0,25 мг, детям в возрасте от 7 до 14 лет — 0,5 мг. Эффективность препарата оценивали на основании динамики клинических синдромов, а также данных повторных лабораторных обследований.

У детей после первого введения Ронколейкина® значительно улучшалось самочувствие: уменьшалась выраженность головной боли, исчезала слабость, нормализовался аппетит. Применение Ронколейкина® позволило достоверно уменьшить длительность синдрома интоксикации и лихорадки в исследуемой группе в 4 раза: $1,2 \pm 0,09$ сут. против $4,8 \pm 0,2$ сут. в контроле. Также включение Ронколейкина® в комплексное лечение псевдотуберкулёза позволило достоверно сократить длительность основных клинических симптомов заболевания: гастроэнтерита — в 2 раза ($2,1 \pm 0,3$ против $5,0 \pm 0,4$ сут. в контроле); гепатоспленомегалии — в 5 раз ($3,5 \pm 0,1$ против $16,2 \pm 0,2$ сут. в контроле); артралгии и экзантемы — в 2 раза ($2,0 \pm 0,1$ против $4,6 \pm 0,5$ сут. в контроле); синдрома узловатой эритемы — в 5 раз ($3,6 \pm 0,2$ против $14,4 \pm 0,9$ сут. в контроле) [96].

Иммунологическое обследование пациентов через 10 дней после завершения курса иммунотерапии выявило положительную динамику

основных иммунологических показателей. Достоверно увеличилось содержание CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов; приблизилось к норме количество В-лимфоцитов у 83,4%, NK-клеток — у 70%, CD25+ лимфоцитов — у 50%, CD95+ — у 46,7% обследованных пациентов [5]. Нормализация показателей иммунитета предотвращало развитие рецидивов заболевания. Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами в течение года подтвердило их выздоровление в 100% случаев после иммунотерапии Ронколейкином® в отличие от контрольной группы, где зарегистрировано появление у 20% пациентов рецидивов заболевания после стандартной терапии [6,101].

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Этиологическая неоднородность острых кишечных инфекций (ОКИ), возможность сочетанного заражения, антибиотикорезистентность возбудителей определяет высокие показатели заболеваемости, продолжительное и негладкое течение, сопряжённое с длительным выделением возбудителей, формирование тяжёлых форм и неблагоприятных исходов и соответственно трудности лечения ОКИ. Важную роль в патогенезе кишечных инфекций играет вторичный Т-иммунодефицит, который способствует длительному реконвалесцентному бактериовыделению и хронизации инфекции [4, 97]. Всё это вместе взятое диктует необходимость поиска новых эффективных и безопасных средств борьбы с указанной патологией.

Опыт применения Ронколейкина®, накопленный И.В. Бабаченко, М.Д. Субботиной и др. на кафедре инфекционных заболеваний у детей **Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии** и на базе Детской инфекционной больницы №3 (Санкт-Петербург), продемонстрировал его эффективность в комплексной терапии детей в возрасте от 2-х месяцев до 15 лет, больных ОКИ: сальмонеллёз, шигеллёз Флекснера и Зонне, стафилококковый энтероколит и энтероколит неустановленной этиологии. Ронколейкин® применяли на фоне стандартной терапии однократно перорально в дозе: детям до 7 лет — 1 мг, старше 7 лет — 2 мг (препарат предварительно разводили в 15-20 мл дистиллированной воды).

Клинический эффект использования Ронколейкина® при инфекционных диареях наблюдался уже в первые сутки приёма препарата, приводя через 24-36 час. у большинства больных к уменьшению кратности стула.

В копрограмме на фоне лечения Ронколейкином[®] отмечалась положительная динамика. У 81,8% детей, получавших Ронколейкин[®], наблюдалось быстрое восстановление аппетита и нарастание массы тела. Средний койко-день достоверно укорачивался на 11,2% [97].

Включение Ронколейкина[®] в комплексную терапию дизентерии Флекснера позволило достоверно снизить длительность интоксикации и лихорадки до 2,8 сут. (11,2 сут. — при стандартной терапии), проявлений гемоколита — до 4,3 сут. (9,6 сут. — при стандартной терапии) и бактериовыделения — до 7,5 сут. (15,4 сут. — при стандартной терапии), длительность койко-дня до 10,7 сут. (18,2 сут. — при стандартной терапии).

Ронколейкин[®] хорошо переносится детьми, в том числе раннего возраста, не вызывает токсических и аллергических реакций, даже у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и отягощённым аллергологическим анамнезом. Ронколейкин[®] при приёме внутрь оказывает выраженное местное действие, проявляющееся в быстрой нормализации стула и санации от возбудителя. Использование Ронколейкина[®] в комплексной терапии инфекционных диарей у детей предотвращает хронизацию кишечных инфекций.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ГНОЙНЫЕ МЕНИНГИТЫ

Проблема бактериальных гнойных менингитов (БГМ) у детей остается актуальной до настоящего времени ввиду тяжести течения, высокой летальности и частоты резидуальных последствий, приводящих в дальнейшем к отставанию психомоторного развития или к формированию симптомов органического поражения нервной системы. Неврологические последствия после перенесенных бактериальных гнойных менингитов остаются у половины переболевших в виде церебрастенического синдрома, гипертензионно-гидроцефального синдрома, нейросенсорной тугоухости, парезов, гиперкинезов, эпилепсии, в особо тяжелых случаях — вегетативного состояния. Усугубление инвалидизации и формирование стойкого неврологического дефицита связаны с гибелью олигодендроцитов и утратой аксонов из-за иммунопатологических и метаболических нарушений, возникших, в первую очередь, вследствие цитокиновой агрессии и дисфункции иммунной системы, повышения уровня ненасыщенных общих липидов ликвора и крови, активации перекисного окисления липидов. Характер и степень ци-

токинового дисбаланса в различные периоды болезни является фактором, определяющим тяжесть и особенности течения патологического процесса. Опыт ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург) свидетельствует о том, что применение только этиотропного лечения, как правило, не позволяет добиться наилучших результатов в связи с выраженными иммунопатологическими нарушениями, являющимися следствием генерализованной бактериемии. Многофакторность патогенеза БГМ требует комплексной этиопатогенетической терапии, направленной на разные иммунологические, патофизиологические и метаболические механизмы патогенеза. В этой связи актуальным является применение корректоров иммунологических нарушений в лечении БГМ.

Рандомизированное исследование эффективности препарата Ронколейкин® в терапии БГМ у детей проведено в 2009 г. в ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург). Под наблюдением находилось 20 детей в возрасте от 7 месяцев до 18 лет, среди которых у 10 больных (50%) был диагностирован менингококковый менингит (ММ), у 8 больных (40%) — гемофильный менингит (ГМ), у 2 больных (10%) — пневмококковый менингит (ПМ). В зависимости от выраженности клинических симптомов и изменений в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), клинической динамики и осложнений были выделены формы ММ со среднетяжёлым, тяжёлым, очень тяжёлым течением [76, 115].

Пациенты, включённые в исследование, были разделены на две группы по 10 больных, которые были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести течения заболевания. Все дети получали общепринятую этиотропную и патогенетическую терапию, пациентам основной группы назначали Ронколейкин® с первого дня госпитализации параллельно с базовой терапией. Препарат вводили внутривенно капельно по 0,5 мг ежедневно в течение 3-5 дней в зависимости от тяжести заболевания. В частности, длительность терапии до 5 суток показана при наличии симптомов отёка головного мозга и назначении препарата на поздних сроках (после 7-го дня).

Оценка клинических симптомов острого периода БГМ в 2-х группах детей показала, что использование Ронколейкина® способствовало достоверному сокращению длительности интоксикации в виде вялости, сонливости, отказа от еды и питья, а также к уменьшению продолжительности лихорадки. Также достоверно сократились сроки сохранения у пациентов с БГМ общемозговой симптоматики, проявляющихся головной болью, повторными рвотами, нарушением сознания (таблица 10).

Таблица 10.

Влияние Ронколейкина® на длительность основных клинических симптомов у детей с БГМ

Группа исследования	N	Длительность клинических симптомов (сутки)				
		Интоксикация	Лихорадка	Общемозговые	Менингеальные	Койко-день
Основная группа	10	6,5±1,6	5,8±1,8	5,1±0,2	7,3±1,8	16,4±2,2
Группа сравнения	10	9,3±1,4*	6,4±1,7	6,9±0,5*	11,1±1,2*	20,5±4,5*

*достоверные различия между двумя группами, $p < 0,05$

Об эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии детей с БГМ свидетельствует и тот факт, что смена антибиотиков у детей основной группы была проведена только в 2-х случаях. Среди пациентов группы сравнения смена антибиотика проводилась в половине случаев, при этом у 3-х детей осуществлялась за период лечения дважды.

В зависимости от проводимой терапии различались частота и характер осложнений острого периода. Так, у детей группы сравнения частота различных осложнений составила 50%, тогда как в основной группе только у одного пациента отмечалось развитие артритов (таблица 11).

Таблица 11.

Влияние Ронколейкина® на частоту и характер осложнений острого периода при БГМ

Группа исследования	N	Осложнения острого периода (п, %)			
		Субдуральный выпот	Васкулит	Артриты	Вторичная грибковая инфекция
Основная группа	10	0	0	1 (10%)	0
Группа сравнения	10	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)

Вдвое сократились сроки санации ликвора: в основной группе санация ЦСЖ наблюдалась на 5-10 сутки, в группе сравнения — на 10-20 сутки. Благодаря положительному влиянию Ронколейкина® на скорость санации ЦСЖ и динамику симптомов внутричерепной гипертензии, сократилась продолжительность менингеальных симптомов с $15,1 \pm 1,2$ до $9,3 \pm 1,8$ [76].

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение БГМ влияло также как на частоту, так и на характер неврологических осложнений в катамнезе. Так, в основной группе среди осложнений преобладал церебрастенический синдром, который при обследовании через 3 мес. отмечался в 20% случаев. При обследовании через 6 мес. наблюдалась лишь очаговая неврологическая симптоматика, которая не вызывала жалоб. В группе сравнения спектр неврологических осложнений, кроме церебрастенического синдрома, включал также атаксию, гемипарезы, эпилепсию и гидроцефальный синдром, которые выявлялись в 30% случаев даже через 6 мес. наблюдения (таблица 12).

Таблица 12.

Влияние Ронколейкина® на динамику частоты выявления неврологических осложнений БГМ

Группа исследования	Частота выявленных неврологических осложнений после лечения (%)			
	при выписке	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
Основная группа	60	40	20	0
Группа сравнения	90	70	50	30

Исследование нейрофизиологических нарушений (по данным электроэнцефалографического обследования — ЭЭГ) через 4 недели после завершения лечения показало отсутствие значимой положительной динамики в 78% случаев у пациентов контрольной группы. Положительная динамика показателей ЭЭГ в основной группе проявлялась большей организацией коркового ритма (52%), сглаживанием частотной асинхронности волновых процессов, уменьшением острых потенциалов в структуре коркового ритма (28%), а также числом билатеральных синхронных и генерализованных вспышек, связанных с дисфункцией подкорковых и срединно-стволовых образований мозга.

Анализ АСВП (акустических стволовых вызванных потенциалов) показал достоверное улучшение проведения по стволу головного мозга на фоне терапии Ронколейкином®. При обследовании, проведённом через 3 месяца по завершении лечения, нарушения АСВП в лёгкой степени сохранялись у 15% детей основной группы. В аналогичный период в группе сравнения полное восстановление показателей АСВП не произошло у 36% пациентов, что коррелировало с высокой частотой цереброастенического синдрома.

Выявлено положительное влияние Ронколейкина® на динамику некоторых лабораторных показателей, отражающих состояние сосудистого звена и вовлечённость эндотелия сосудов в воспалительный процесс: уровень Д-димера (продукт распада связанного фибрина) и количество циркулирующих эндотелиоцитов. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение детей с БГМ практически в 2 раза снижало показатели Д-димера по сравнению с группой контроля, что предотвращало риск развития осложнений со стороны церебральных сосудов в остром периоде заболевания. Снижение количества циркулирующих эндотелиоцитов наблюдали после лечения вне зависимости от терапии, однако, в среднем, в основной группе их количество было достоверно более низким.

Данные иммунологического обследования продемонстрировали, что, при введении в схему лечения больных БГМ Ронколейкина®, параллельно с клиническим улучшением и стиханием воспалительного процесса наблюдается и оптимизация иммунных процессов (увеличение доли Т-лимфоцитов, снижение концентрации провоспалительных цитокинов).

Исследование клинической эффективности комплексной терапии бактериальных менингитов с включением Ронколейкина® было проведено с 1993 по 2007 гг. на кафедре детских болезней **Казахского Национального Медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова** (г. Алматы, Казахстан) [36-39]. Под наблюдением находилось 54 ребёнка в возрасте от 4 мес. до 14 лет с БГМ, вызванных наиболее часто встречающимися возбудителями менингитов неменингококковой этиологии — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, а также *N. meningitidis*. Основная группа включала 29 детей и контрольная группа — 25 детей, обе группы были сопоставимы по возрасту, тя-

жести и течению заболевания. По локализации воспалительного процесса каждая из исследовательских групп была разделена на 2 подгруппы с диагнозом «гнояный менингит» и «менингоэнцефалит». Пациентам обеих групп проводили принятую по стандартам базовую антибактериальную, дезинтоксикационную и посиндромную терапию [*Стандарты по лечению детей с инфекционными заболеваниями. — Методические рекомендации: Алматы, 2008*]. Больным основной группы в первые дни госпитализации вводили Ронколейкин® (2 в/м инъекции с интервалом 48-72 часа) в следующей дозировке: детям от 4-х мес. до 18 мес. — по 0,125 мг в 2,0 мл физиологического раствора, детям от 1,5 лет до 5 лет — по 0,25 мг в 2,0 мл физиологического раствора, детям от 6 лет и старше — по 0,5 мг в 3,0 мл физиологического раствора.

Сравнение основных клинических показателей у детей основной и контрольной групп показало, что применение Ронколейкина® способствовало достоверному сокращению длительности интоксикации, лихорадки, головной боли, гипертензии, также быстрее происходила нормализация ликвора. Продолжительность менингеальных симптомов в основной группе была короче, чем в контрольной на 4-5 дней (но статистически достоверных различий по этому показателю не выявлено). Суммарный положительный клинический эффект при использовании Ронколейкина® наблюдался у 90,8% детей с БГМ.

По результатам клинического анализа периферической крови, проведённого через 7-10 дней после завершения курса Ронколейкина®, в основной группе показатели СОЭ нормализовались у 60% детей (против 34,8% в контроле); исчезла абсолютная лимфопения (в контрольной группе этот показатель сохранился на исходном уровне у 57,1% больных); отмечалось достоверное снижение больных с лейкоцитозом (до 12% против 26,1% в контрольной группе; при поступлении лейкоцитоз наблюдался у 62,5%). Контрольные иммунограммы показали, что количество пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов и лимфоцитов увеличилось до 60%, у 80% больных приблизилось к норме количество НК-клеток, у 72% — количество HLA-DR, у 36% больных — количество В-лимфоцитов. Дифференциальный анализ изменений основных популяций лимфоцитов по отношению к их исходному уровню по-

зволил сделать заключение, что выраженный клинический эффект Ронколейкина® связан с подавлением специфического воспаления в шоковом органе, восстановлением нормального баланса между Th1 и Th2 лимфоцитами.

Суммарная оценка эффективности двух схем этиопатогенетической терапии больных БГМ показала, что после завершения курса стационарного лечения полное клиническое выздоровление (исчезновение всех клинических симптомов) отмечено у 17 больных (58,6%) основной группы и у 5 больных (20,0%) контрольной группы. С улучшением было выписано 12 детей (41,4%) из основной группы и 20 детей (80,0%) — из контрольной группы (таблица 13).

Таблица 13.

Влияние Ронколейкина® на суммарную эффективность этиопатогенетической терапии БГМ

Группа исследования	N	Непосредственный клинический эффект (n, %)		P
		Полное клиническое выздоровление	Клиническое улучшение	
Основная группа	29	17 (58,6%)	5 (20,0%)	<0,01
Контрольная группа	25	12 (41,4%)	20 (80,0%)	<0,01

В итоге значительно сократилась длительность пребывания детей в стационаре: средний койко-день в основной группе составил 14,64 суток против 17,96 суток в контроле. Использование Ронколейкина® в указанных дозировках при бактериальных менингитах выявило его хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов.

ТУБЕРКУЛЁЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Напряжённая эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу, сложившаяся в настоящее время в России, отражается в показателях детской и подростковой заболеваемости. В её структуре всё большую долю за-

нимают деструктивные и остро прогрессирующие формы с бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Рост лекарственно-резистентных форм туберкулёза, недостаточная эффективность химио-терапевтического лечения, а также тенденция к увеличению в популяции числа детей с иммунопатологическими синдромами ставит проблему совершенствования методов комплексного лечения туберкулёза органов дыхания [72]. Одним из подходов к решению этой задачи является включение в комплексные схемы лечения туберкулёза иммунокорректирующих препаратов, в частности, Ронколейкина®, поскольку развитие деструктивного туберкулёзного процесса в детском организме сопряжено с дефектами в иммунной защите. Это проявляется снижением абсолютного и относительно количества Т-лимфоцитов, дисбалансом нейтрофильно-макрофагального звена, напряжением гуморального иммунитета, неконтролируемо высокой продукцией провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α [12, 72, 111]. Кроме того, особую актуальность приобретают также варианты адресной доставки противотуберкулёзных и иммунокорректирующих лекарственных препаратов к поражённым тканям, в частности, посредством лимфотропного введения.

В Пермской государственной медицинской академии Л. В. Бурухиной, Н. А. Барминой и А. А. Шурыгиным проведено изучение эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного туберкулёза у детей старшего возраста и подростков [11-13, 107-112].

В период с 2002 по 2006 гг. Н. А. Барминой обследовано 78 детей (средний возраст — $15,69 \pm 0,15$ лет) с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких, находящихся под наблюдением в Пермском областном клиническом противотуберкулёзном диспансере «Фтизиопульмонология» [12]. Все больные получали основной курс лечения противотуберкулёзными препаратами I и II ряда по стандартным схемам. Для изучения иммунокорректирующего действия Ронколейкина® пациенты были разделены на группы. В основной группе детей (ОГ, n=50) проведено сравнительное изучение эффективности разных способов введения Ронколейкина® — внутривенного или лимфотропного. Пациенты ОГ были разделены на две подгруппы: в подгруппе О1 (n=20) Ронколейкин®

вводили внутривенно, в подгруппе О2 (n=30) — непрямым лимфотропным способом. Курс иммунотерапии в группе О1 включал 3 в/в капельного введения Ронколейкина® в течение 2-3 часов по 0,5 мг с интервалом 1-2 дня. Курс иммунотерапии в группе О2 включал 3 лимфотропных введения препарата по 0,25 мг с интервалом 2-3 дня. Суточную дозу препарата (0,25 мг) разводили в 2 мл физиологического раствора и вводили в течение 5-7 минут в подкожную клетчатку претрахеальной зоны в области яремной вены. Предварительно в качестве проводника в претрахеальную клетчатку в области яремной впадины вводили 3,0 мл 0,25% раствора новокаина и 500 ЕД гепарина в одном шприце. Контрольную группу (КГ) составили 28 детей, которые получали только противотуберкулёзные препараты.

Оценка клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения подростков, больных инфильтративным туберкулёзом лёгких, вывило достоверное влияние Ронколейкина® основные клинические показатели [12]:

1. Длительность симптомов интоксикации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась у большего количества больных в группах О1 и О2 по сравнению с КГ (таблица 14).

2. Темпы прекращения бактериовыделения опережали таковые в контрольной группе (таблица 15); средний срок прекращения бактериовыделения в основной группе составил $2,31 \pm 0,24$ месяца, в контрольной — $3,09 \pm 0,84$ месяца.

3. Терапия Ронколейкином® также положительно влияла на процесс закрытия полостей распада (таблица 16, рис. 6); средний срок закрытия полостей распада составил в основной группе $4,58 \pm 0,35$ месяца, в контрольной — $5,61 \pm 0,64$ месяца.

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию туберкулёза органов дыхания у подростков оказывало существенное влияние на иммунологические показатели. Достоверно ($p < 0,05$) увеличилось в группах О1 и О2 относительное количество Т-лимфоцитов по сравнению с исходным, в КГ существенных изменений не выявлено. Абсолютное количество Т-лимфоцитов выросло после терапии Ронколейкином® в 1,4 раза (рис. 7), в КГ отмечено снижение этого показателя на 6,1% от исходного.

Таблица 14.

**Купирование симптомов интоксикации на фоне лечения
Ронколейкином®**

Группа наблюдения	Уменьшение интоксикационных симптомов у больных (n/%)		
	через 2 мес.	через 4 мес.	через 5 и более мес.
O1 (n=11)	7/63,6*	9/81,8*	10/90,9*
O2 (n=17)	11/64,7*	16/94,1*	17/100*
КГ (n=16)	7/43,7	12/75,0	14/87,5

* — различия достоверны по сравнению с КГ при $p < 0,05$

Таблица 15.

Влияние Ронколейкина® на динамику бактериовыделения

Группа наблюдения	Прекращение бактериовыделения у больных (n/%)		
	через 2 мес.	через 4 мес.	через 6 мес.
O1 (n=14)	10/71,4*	13/92,9*	14/100*
O2 (n=18)	8/44,4*	16/88,9*	17/94,4*
КГ (n=16)	7/43,7	7/43,7	14/68,7

* — различия достоверны по сравнению с КГ при $p < 0,05$

Таблица 16.

Влияние Ронколейкина® на закрытие полостей распада

Группа наблюдения	Закрытие полостей распада (% больных)		
	через 3,5-4 мес. лечения	к 6 мес. лечения	к моменту выписки
O1	46,1	69,2	69,2
O2	40,0	60,0	75,0
КГ	25,0	37,5	68,8

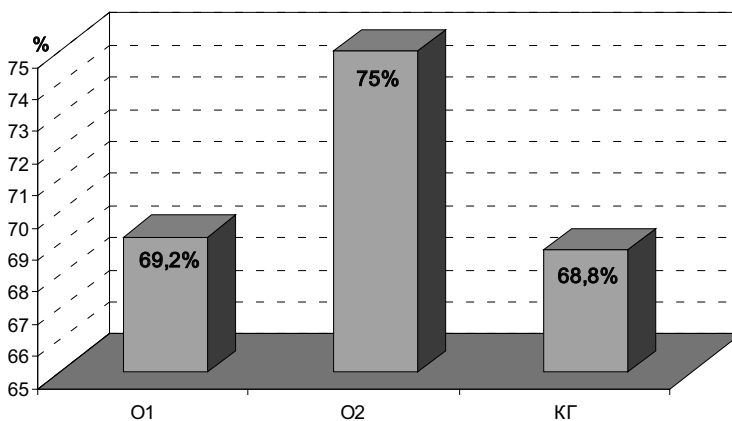


Рис. 6. Заккрытие полостей распада к моменту выписки из стационара у подростков, больных инфильтративным туберкулёзом лёгких [12].

Примечание: O1 — Ронколейкин вводили внутривенно;
 O2 — Ронколейкин вводили непрямым лимфотропным способом;
 KG — контрольная группа

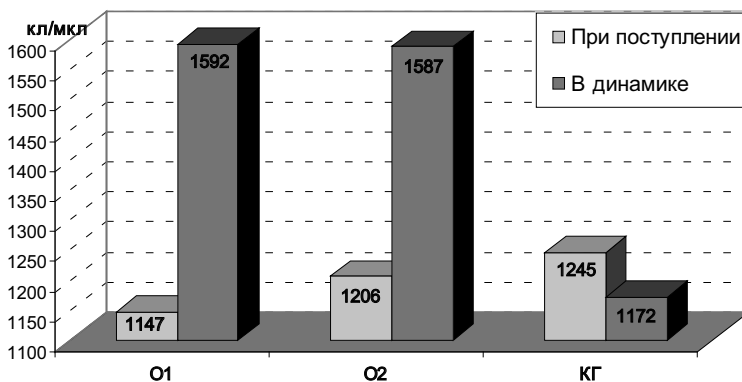


Рис. 7. Динамика абсолютного количества Т-лимфоцитов на фоне лечения подростков, больных инфильтративным туберкулёзом лёгких [12].

Примечание: O1 — Ронколейкин вводили внутривенно;
 O2 — Ронколейкин вводили непрямым лимфотропным способом;
 KG — контрольная группа

В основной группе также зарегистрировано более выраженное снижение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов. Позитивное влияние Ронколейкина® на уровень специфической сенсибилизации проявлялось в достоверном снижении в 1,9 раз ($p < 0,05$) исходно повышенного количества IgE, в контроле содержание IgE практически не претерпело изменений. Также у пациентов, получавших Ронколейкин®, наблюдали более выраженное повышение индекса стимуляции в НСТ-тесте, что является прогностически благоприятным признаком.

В итоге, использование Ронколейкина® в стандартной терапии подростков, больных инфильтративным туберкулёзом лёгких, способствовало достоверному снижению средней продолжительности основного курса более, чем на 4 месяца.

Отдалённые результаты лечения проанализированы у 45 подростков (33 — основная группа, 12 — контроль). Зарегистрирован достоверно больший процент как от излечения от инфильтративного туберкулёза (О1-70,0%, О2-63,3%, КГ — 42,8%), так и с незначительными остаточными явлениями (О1-25,0%, О2-26,7%, КГ — 14,3%).

При использовании непрямого лимфотропного введения Ронколейкина® в комплексной терапии 42 детей в возрасте 12-17 лет, больных туберкулёзом органов дыхания, проведенное А. А. Шурыгиным в **Пермской государственной медицинской академии** [107, 108], показано, что препарат способствует более быстрой положительной рентгенологической динамике, прекращению бактериовыделения и нормализации показателей иммунной защиты.

Открытое рандомизированное исследование эффективности лимфотропного введения противотуберкулёзных препаратов и Ронколейкина® пациентам подросткового и взрослого возраста, больным прогрессирующим туберкулёзом лёгких, проведено А. В. Лысовым с соавторами на кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии **Омской государственной медицинской академии** (г. Омск) [70-72]. Включённые в исследование 60 пациентов в возрасте от 14 лет и старше были разделены на 3 группы. Курс лечения больных 1-ой группы ($n=20$) включал 3 введения лимфотропной смеси (ЛС), содержащей канамицин (амикацин), изониазид, гепарин, лидокаин и Ронколейкин® (0,5 мг), с интервалом 48 часов. ЛС вводили в загрудинную клетчатку через катетер, устанавливаемый при пункции загрудинной клетчатки в первый день начала исследования, либо в клетчатку подмышечной области при односторонней ло-

кализации поражения. Остальные противотуберкулёзные препараты вводились общепринятыми методами перорально или парентерально. Во 2-ой группе (группа сравнения, n=20) из состава вводимых лимфотропно препаратов был исключён Ронколейкин®. В 3-ей контрольной группе (n=20) лечение проводили по общепринятым схемам [70, 71].

Проведённое исследование показало, что лимфотропное введение Ронколейкина® с противотуберкулёзными препаратами приводит к достоверно более быстрому улучшению состояния пациентов, что выражается купированием интоксикационного и бронхолёгочного синдрома, более выраженным улучшением рентгенологической картины (рис. 8), значительным снижением провоспалительных цитокинов. При оценке качества жизни во всех трёх группах до начала исследования выявлялись снижения по всем шкалам, через 2 месяца выраженные улучшения отмечались лишь в 1-ой группе (терапия Ронколейкином®). Данные, полученные при проведении лимфосцинтиграфического исследования, подтвердили распространение ЛС в области средостения и в обоих лёгких, а также об активизации функционирования фагоцитирующих клеток под действием Ронколейкина® и активном их транспорте в область поражённого лёгкого.

В другом исследовании, проведённом А.В. Лысовым с соавторами в **Омской государственной медицинской академии**, под наблюдением находилось 33 пациента в возрасте от 11 до 18 лет, распределённые на три группы по 11 человек: 1-я — опытная группа (с Ронколейкином®), 2-я — группа сравнения (без Ронколейкина®) и контрольная (стандартное лечение). Протокол лечения больных первых двух групп включал в себя 6 введений ЛС в подкожно-жировую клетчатку подмышечной области на стороне поражения с интервалом 48 часов, которая содержала канамицин (амикацин), изониазид, гепарин, лидокаин и Ронколейкин® (1-я группа) и соответственно без Ронколейкина® (2-я группа) [72]. Улучшение общего состояния наблюдали в 1-ой группе уже на 2-3-й день после начала курса лимфотропной химиоиммунотерапии, через 2 месяца достоверное ($p < 0,05$) выраженное улучшение в сравнении с 3-й группой наблюдали по всем клиническим симптомам. Во 2-ой группе улучшение симптоматики произошло только спустя 3-5 недель, через 2 месяца достоверное улучшение наблюдали по некоторым симптомам. В 3-й группе через 2 месяца произошло только снижение лихорадки, что на фоне продолжающегося прогрессирования процес-

са было плохим прогностическим фактором. При оценке ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации) установлено: через 2 месяца после лимфотропной химиоиммунотерапии выраженное улучшение наблюдалось только в группе с Ронколейкином[®], что говорит о положительном влиянии ПЛ-2 на регуляторные механизмы иммунной системы, направленные на подавление воспаления [72].

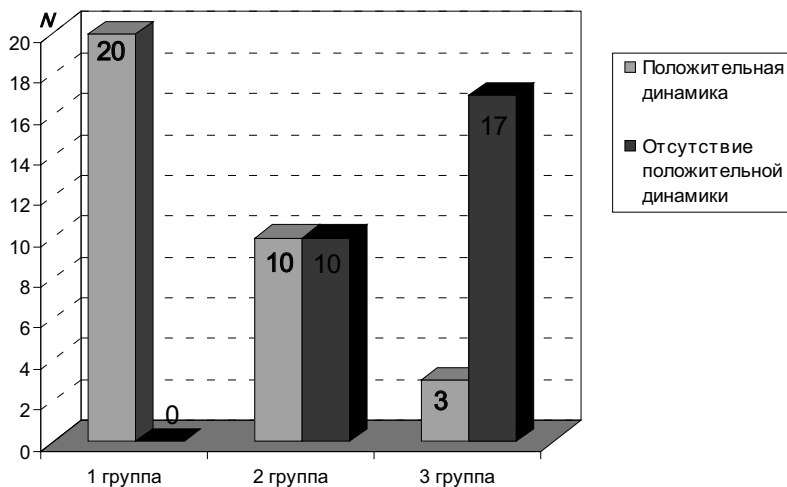


Рис. 8. Положительная рентгенологическая динамика на фоне лимфотропной химиоиммунотерапии с Ронколейкином[®] у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких [70]

Примечание: 1 группа — в состав ЛС входил Ронколейкин;
 2 группа — Ронколейкин отсутствовал в составе ЛС;
 3 группа — стандартное лечение.

Таким образом, лимфотропная химиоиммунотерапия с использованием Ронколейкина[®] позволяет оптимизировать результаты лечения больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких как за счёт нормализации функции иммунной системы, так и адресной доставки противотуберкулёзных и иммунокорректирующих препаратов к поражённой лёгочной ткани и лимфатическим узлам путём создания более высоких концентраций этих препаратов в очаге поражения.

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Острые и рецидивирующие инфекционные процессы в верхних и нижних дыхательных путях, ЛОР-органах по-прежнему формируют основной перечень инфекционной патологии в детском возрасте. По данным разных авторов часто болеющие респираторными заболеваниями дети составляют от 30% до 65% детской популяции. Установлено, что повторные инфекции могут вызываться бактериями *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, вирусами (преимущественно респираторно-синцитиальными, вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами), возбудителями семейства *Chlamidia* и *Mycoplasma* и другими агентами.

В настоящее время большое значение в возникновении рецидивирующих заболеваний органов дыхания у часто болеющих детей отводится состоянию иммунной системы. Характер иммунных нарушений оказывается в определённой степени однотипным. Относительная и абсолютная лимфопения проявляется снижением количества CD3+ лимфоцитов, уменьшением абсолютного количества Т-хелперов, дисбалансом основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+. Характерным является также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшение функциональной активности естественных киллеров и снижение способности лейкоцитов продуцировать интерферон. Контаминации верхних дыхательных путей способствует снижение активности местных факторов врождённого иммунитета, имеющего возрастные особенности: уменьшение концентрации секреторного IgA, низкая активность лизоцима в носовом секрете. У большинства часто болеющих детей выявляют гипериммуноглобулинемию IgE, что отражает девиацию иммунного ответа по типу Th2. Иммунная недостаточность может способствовать длительной персистенции инфекционных агентов в клетках организма. Данная особенность свойственна как внутриклеточным (вирусам, хламидиям, микоплазмам), так и внеклеточным патогенам (бактерии) [14, 15, 18]. Наличие вторичного комбинированного (клеточно-гуморального, местного и системного) иммунодефицитного состояния у часто болеющих детей указывает на патогенетическую целесообраз-

ность использования иммунокоррекции, в том числе, рекомбинантными цитокинами.

В период с 1997 по 2004 гг. О. А. Башкиной, Е. В. Красиловой и др. в **Астраханской государственной медицинской академии** было проведено системное обследование 863 больных рецидивирующими респираторными заболеваниями в возрасте от 1 года до 16 лет, находившихся на лечении в отделении иммунореабилитации Областной детской клинической больницы и пульмонологическом отделении 2-ой Городской детской больницы г. Астрахани.

Е. В. Красиловой и др. была оценена эффективность различных схем иммунотерапии у 230 часто болеющих детей, у которых в 65,3% случаев было выявлено носительство стафилококка [16, 17, 64]. Ронколейкин® вводили ингаляционно, в виде инфузий, а также в виде сочетанных ингаляций с кипфероном (КИП) и реафероном. Самой эффективной оказалась комбинация Ронколейкина® с КИПом при ингаляционном пути введения, в этом случае суммарно отличный и хороший эффект составил 100% (n=72). Величина этого показателя при ингаляционном введении только Ронколейкина® составила около 60,0% (n=19).

Детальное исследование эффективности ингаляционного введения Ронколейкина® и КИПа (схема 1) проведено О. А. Башкиной на 194 детях, внутривенных инфузий Ронколейкина® (схема 2) — на 30 детях [18]. Внутривенное применение Ронколейкина® включало 2 в/в инфузии через день в соответствующих возрастных дозах на фоне базисной терапии. Доза Ронколейкина® при ингаляционном введении была равна 0,125 или 0,25 мг, препарат вводили с помощью компрессионного ингалятора ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней на фоне базисной терапии.

Показано, что частота элиминации инфицирования дыхательных путей у обследованных детей составила 77,3% для 1-ой схемы и 66,7% — для 2-ой. Иммунореабилитационная терапия Ронколейкином® часто болеющих детей способствует значительному улучшению состояния, проявляющееся сокращением в 6-10 раз периода субфебрилитета, уменьшением длительности заложенности носа, кашля, слабости. Установлено достоверное снижение числа рецидивов заболевания ($p < 0,01$), уменьшение степени тяжести обострений ($p < 0,05$) и их продолжительности ($p < 0,01$). После проведенной терапии доля

детей, у которых при микробиологическом обследовании не выявлена патогенная флора, повысилась до 77%, также отмечена тенденция к уменьшению поликомпонентного бактерионосительства. Практически у всех (до 99%) культур стафилококков *S. epidermis* и *S. aureus*, выделенных от больных после лечения Ронколейкином[®], установлено существенное снижение антилизоцимной активности, приводящее к потере их способности к внутриклеточной персистенции.

Положительной клинической динамике сопутствовала отчётливая динамика иммунологических показателей (коэффициент корреляции $r=0,7$). Через 3 месяца после лечения Ронколейкином[®] происходила нормализация количества CD3+ лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+, существенно улучшались показатели фагоцитоза и гуморального иммунитета в противовес базисной терапии, после которой, несмотря на клиническое улучшение, остаётся довольно много больных с признаками Т-клеточной иммуносупрессии. Иммунокорригирующая терапия Ронколейкином[®] в 2-3 раза уменьшает дисбаланс иммунологических показателей по сравнению с контрольной группой.

В 2003-2009 гг. В.В. Стахеевой проведено обследование детей из групп риска по туберкулёзу ($n=135$), находившихся на лечении в нескольких стационарах г. Астрахани. Выявлено, что включение Ронколейкина[®] в комплексное лечение этих детей способствует стабилизации туберкулиновой чувствительности (38-47,6% случаев), санации очагов бактерионосительства *S. epidermis* и *S. aureus* (45,5% и 40 % случаев, соответственно), снижению уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, снижению частоты повторных респираторных заболеваний (76,2% случаев) и уменьшению продолжительности рецидивов (65,6% случаев). На основании проведённого исследования с целью оптимизации схем иммунореабилитации рекомендовано включение Ронколейкина[®] в комплексное лечение по схеме: ингаляционно один раз в день ежедневно по 0,125 мг в течение 5-ти дней с лечебной целью и 3-х дней – для профилактики [93].

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

ТЯЖЁЛЫЕ ПНЕВМОНИИ

Накопленный клинический опыт подтверждает участие иммунных нарушений в патогенезе тяжёлых пневмоний. Период перехода фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации процесса воспаления при тяжёлых формах внебольничной пневмонии с лейкопеническим синдромом характеризуется снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества CD3+ и CD4+ клеток, фагоцитарной активности гранулоцитов. Указанные нарушения являются иммунологическими показаниями к применению иммунокорректирующих средств в составе патогенетического лечения.

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.

Эффективность включения Ронколейкина® в комплексную терапию врождённых пневмоний новорожденных, в том числе, недоношенных, продемонстрирована в исследовании, проведённом Л. А. Никулиным, Д. А. Каюмовой, Р. А. Ханферян и др. в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар). Под наблюдением находились две однородные группы детей по 18 человек с гестационным возрастом 32-36 недель, страдающих врождёнными пневмониями бактериального генеза. Ронколейкин® применяли внутривенно на фоне антибактериальной терапии, 0,1 мг препарата вводили в течение 4-х часов 1 раз в сутки, курс лечения включал 2 инфузии с интервалом 48 часов. Проведённое исследование показало, что использование Ронколейкина® способствует быстрому купированию синдрома интоксикации

и дыхательных расстройств, адекватному реагированию иммунной системы на антигенную нагрузку и её ускоренному созреванию, позволяет уменьшить нагрузку антибиотиками, снижает риск осложнений [74].

В **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) был разработан метод эндотрахеального введения Ронколейкина® новорожденным с врождёнными пневмониями [50]. Препарат вводили дифференцированно в правый и левый бронх струйно в суммарной дозе 0,1 мг в 1 мл двукратно с интервалов 48 часов. Применение указанного введения 23 новорожденным с врождёнными пневмониями бактериального, хламидийного, микоплазменного и смешанного генеза было успешным: в опытной группе не умер ни один ребёнок (в группе сравнения при стандартной терапии из 23 погибло 3 детей); у больных практически отсутствовала лейкопеническая фаза; продолжительность лечения сократилась до $17,1 \pm 0,4$ дня против $21,5 \pm 0,6$ дня в группе сравнения [49]. Дальнейшая оценка эффективности Ронколейкина® была проведена Д. А. Каюмовой при динамическом наблюдении за 73 недоношенными новорожденными с внутриутробными пневмониями [51]. В комплексную терапию 32 детей был включён Ронколейкин® (группа №1), который вводили эндобронхально и системно (по 0,1 мг в 20 мл физраствора). Препарат вводили сразу при поступлении и через 48 часов. Дети группы №2 получали современную стандартную терапию. Проведённое исследование показало, что сочетанное, местное и системное, применение Ронколейкина® в комплексном лечении внутриутробных пневмоний привело к сокращению продолжительности ИВЛ в 3 раза, длительности антибактериальной терапии на 35%, снижению дозы внутривенных иммуноглобулинов на 75%, сокращению времени пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии на 33%, уменьшению сроков пребывания в стационаре, в среднем, на 6 суток, снижению летальности в 6 раз и заболеваемости в катамнезе в 3,7 раза [51].

Положительное влияние Ронколейкина® на иммунологические показатели при острой пневмонии у детей также установлено К. Ю. Безруковым в **Читинской медицинской академии** [20].

Целесообразность назначения иммунокоррекции и её клинико-иммунологическая эффективность при затяжных пневмониях у детей продемонстрирована в исследовании, проведённом Шейх

Мохаммад Муала и В. И. Новиковой в **Витебском государственном медицинском университете** (г. Витебск, Беларусь) [106]. Под наблюдением находились 36 детей в возрасте от 7 до 10 лет с затяжным течением пневмонии, которые характеризовались отсутствием нормализации клинико-рентгенологической картины в течение 4–5 недель. Лабораторное обследование детей выявило нарушение баланса популяций лимфоцитов и наличие дисиммуноглобулинемии в генезе заболевания. Ронколейкин® назначали в виде 4-х внутривенных инфузий по 0,5 мг через 2 дня на фоне общепринятой комплексной терапии. По завершении курса Ронколейкина® дети получали рибомунил перорально. После 2-ого введения Ронколейкина® происходил как бы «обрыв» заболевания, дети становились более жизнерадостными, уменьшались симптомы интоксикации, снижалось количество мокроты, становился легче кашель, также имели положительную динамику физикальные данные. После 4-го введения препарата, т. е. спустя 2 недели от начала иммунотерапии, отмечалось клиническое выздоровление детей с положительной динамикой при рентгенологическом контроле.

В **Астраханской государственной медицинской академии** (г. Астрахань) О. Н. Коваленченко, М. Р. Шахгиреевой, О. А. Башкиной и др. получены данные, свидетельствующие о клинико-иммунологической эффективности эндобронхиального применения Ронколейкина® у детей с затяжным и осложнённым течением пневмонии. Препарат применяли в комплексном лечении при санационной бронхоскопии детям от 1 года до 18 лет (24 человека) в дозах: детям до 7 лет — по 0,125 мг, от 7 до 18 лет — по 0,25 мг [53, 54]. Также получены данные, подтверждающие целесообразность ингаляционного применения препарата у детей от 1 года до 12 лет при затяжном течении пневмонии. Препарат применяли ежедневно по 0,25 мг в течение 5 дней [105]. На фоне применения Ронколейкина® быстрее, чем при обычной терапии, исчезали симптомы интоксикации и дыхательных расстройств, нормализовалась температура тела, аускультативная и рентгенологическая картина в лёгких.

Во **Владивостокском филиале ГУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН** — Институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Е. А. Романченко с соавторами использовали Ронколейкин® при внеболь-

ничных пневмониях у 22 юношей [79]. Препарат применяли на фоне традиционной терапии в виде ингаляций с использованием компрессорного небулайзера в дозе 0, 25 мг в сутки через день, курс включал 5 ингаляций. Применение Ронколейкина® позволило сократить сроки лечения на 3-4 койко-дня.

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для лечения гнойно-септических заболеваний у детей Ронколейкин® начали применять с 1997 года в **Адыгейской детской клинической больнице** (г. Майкоп, Адыгея) [75]; в **Республиканской детской клинической больнице** (г. Уфа, Башкортостан) [103, 104]; **Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии** (Санкт-Петербург) [58]. В составе комплексной терапии неонатального сепсиса впервые Ронколейкин® был применён в 2002-2003 гг. М. В. Дегтяревой, И. Г. Солдатовой Н. Н. Володиным и др. на кафедре неонатологии факультета усовершенствования врачей **Российского государственного медицинского университета МЗ РФ** (Москва) и в Детской городской клинической больнице № 13 им. Н. Ф. Филатова (на основании разрешения локального этического комитета) [24, 25, 90-92]. Была установлена высокая клиническая эффективность Ронколейкина® в комплексном лечении неонатального сепсиса, которая проявлялась, прежде всего, снижением уровня смертности с 30,4% до 8,3%, сокращением сроков пребывания в стационаре и затрат на лечение. Нормализация клинического состояния детей и различных лабораторных показателей происходила в более короткие сроки по сравнению с контрольной группой детей с сепсисом и лимфопенией, получавших только стандартную базисную комплексную терапию (таблица 17).

Сопоставление уровней летальности в однородной выборке новорожденных детей с хирургической патологией, находившихся в отделении хирургической реанимации Детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова (Москва) в 2005 и 2006 годах, показало, что включение Ронколейкина® в схему стандартной комплексной терапии привело к достоверному снижению летальности в 2,7 раза (2005 год: 8,7% против 23,7% при стандартной терапии) и в 2,8 раза (2006 год: 16,8% против 5,9% при стандартной терапии).

Таблица 17.

Клиническая эффективность применения Ронколейкина® у детей с неонатальным сепсисом [И. Г. Солдатова и соавт., 2003]

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

Проведена III фаза клинических испытаний использования Ронколейкина® у детей с гнойно-септическими заболеваниями на базе 3-х клинических центров: 1 — **Российский государственный медицинский университет**, кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова, отделение патологии новорожденных (Москва); 2 — **Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия**, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной хирургии на базе Клинической больницы СПбГПМА, отделение реанимации 3-го хирургического отделения (Санкт-Петербург); 3 — **Областная детская клиническая больница № 1**, отделение реанимации (Екатеринбург). Полученные результаты подтвердили эффективность и безопасность применения препарата рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных сепсисом, в том числе, неонатальным,

а также гнойно-воспалительными заболеваниями. Препарат хорошо переносился детьми, включая недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 граммов). Применение Ронколейкина® у новорожденных детей безопасно: при соблюдении возрастных дозировок, скорости и методов внутривенного введения препарата никаких побочных эффектов не отмечается. Применение Ронколейкина® позволило снизить летальность у больных неонатальным сепсисом и повысить уровень 28-дневной выживаемости до 86,1% [68].

У детей критерием для назначения Ронколейкина® при неонатальном сепсисе и тяжелых локализованных инфекциях является абсолютная лимфопения — содержание лимфоцитов в периферической крови менее 2×10^9 /л крови [1-3, 81]. Схема применения Ронколейкина® включает 2-3 в /в инфузии в дозе 50000-100000 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [69,77].

В настоящее время Ронколейкин® используют при лечении различных инфекционных вирусных и бактериальных заболеваний. Это обусловлено тем, что Ронколейкин® влияет на наиболее значимые компоненты противоинфекционной защиты, включающие факторы и механизмы естественной резистентности и адаптивного иммунитета, которые противодействуют инвазии и размножению различных возбудителей.

Иммунотерапия Ронколейкином® при инфекционных процессах обеспечивает более быстрое купирование основных проявлений заболевания и уменьшение выраженности синдромов и симптомов инфекционной патологии. Применение $\gamma\text{IL-2}$ в качестве иммунокорректора в комплексном лечении инфекционных заболеваний предупреждает развитие и компенсирует проявления вторичной иммунной недостаточности на ранних этапах ее формирования. В итоге предотвращаются осложнения инфекционной патологии, включающие стойкие вторичные иммунодефициты, гипер- и аутосенсibilизация.

Таким образом, опыт применения Ронколейкина® — рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 — 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 лечения, короткие курсы терапии и доступность препарата для широких слоев населения делают возможным широкое применение Ронколейкина® в практической медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашиткова Н.В. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией. / Н.В. Ашиткова, И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Том 3, № 5. – С. 9.
2. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода. / Н.В. Ашиткова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин, И.Г. Солдатова и др. // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 1. – С. 49-54.
3. Ашиткова Н.В. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжёлых неонатальных инфекций. / Н.В. Ашиткова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова и др. // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 3. – С. 80-86.
4. Бабаченко И.В. Опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии детей, больных острыми кишечными инфекциями. / И.В. Бабаченко, М.Д. Субботина, В.Н. Тимченко, М.М. Воробьёв, Г.А. Тюленева, М.Н. Смирнов // Науч. конф. “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000”. Санкт-Петербург, 2000. Материалы симп. “Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний”. – С. 22-27.
5. Бабаченко И.В. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза. / И.В. Бабаченко, В.Н. Тимченко, Т.К. Стебунова, Н.М. Калинина // Terra Medica. – 2002. – № 4. – С. 6-8.
6. Бабаченко И.В. Эффективная противорецидивная терапия псевдотуберкулёза с применением рекомбинантного интерлейкина-2. / И.В. Бабаченко, Т.К. Стебунова, В.Н. Тимченко, Н.М. Калинина // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Том 5, № 2. – С. 203-204.
7. Бабаченко И.В. Рекомбинантный ИЛ-2 – Ронколейкин – в терапии инфекционных заболеваний у детей. / И.В. Бабаченко, Т.К. Стебунова, И.В. Ульянова // АДАИР. – 2005. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 233.
8. Бабаченко И.В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии

- инфекционных заболеваний. / И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова // Terra Medica. – 2006. – № 4 (44). – С. 35-39.
9. Бабаченко И.В. Проблемные аспекты диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза у детей. / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, Е.В. Шарипова и др. // Российская научно-практич. конф. «Высокотехнологичные виды медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей». Санкт-Петербург, 2009. Материалы. – Журнал инфектологии. – 2009. – Том 1, № 2. – С. 9-10.
 10. Бабаченко И.В. Цитокиноterapia инфекционных заболеваний детей и взрослых: опыт применения ронколейкина. / И.В. Бабаченко, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, М.В. Иванова // Научно-практич. конф. «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. Санкт-Петербург, 2011. Материалы. – С. 48-60. – СПб: Изд-во «АртЭго», 2011. – 364 с.
 11. Бармина Н.А. Непрямая лимфотропная терапия иммунокорректором ронколейкином при лечении туберкулёза у детей и подростков. / Н.А. Бармина // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Том 23, №4. – С. 67-71.
 12. Бармина Н.А. Эффективность применения ронколейкина в комплексной терапии инфильтративного туберкулёза у подростков. / Н.А. Бармина // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2008. – 23 с.
 13. Бармина Н.А. Роль ронколейкина в повышении эффективности комплексной терапии инфильтративного туберкулёза лёгких у подростков. / Н.А. Бармина, Л.В. Бурухина, А.А. Шурыгин, Л.И. Арчакова // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2009. – № 5. – С. 27-31.
 14. Башкина О.А. Этиотропные и иммунокорректирующие возможности цитокинотерапии при рецидивирующих респираторных заболеваниях у детей. / О.А. Башкина, А.В. Бойко, Е.В. Красилова, А.В. Кокуев // 3-я научая конф. и школа-семинар для молодых учёных «Белки-маркёры патологических состояний». Астрахань-Москва, 2003. Материалы. – С. 71-76.
 15. Башкина О.А. Иммунокорректирующие препараты в профилактике заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей. / О.А. Башкина, Е.В. Красилова, А.В. Бойко // Инфекционные болезни. – 2004. – Том 2, № 1. – С. 24-29.
 16. Башкина О.А. Оценка эффективности ингаляционного введения иммунокорректоров у часто болеющих детей. / О.А. Башкина, Е.В.

- Красилова, В.А. Алёшкин и др. // XI Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2004. Тезисы докл. – С. 421.
17. Башкина О.А. Оценка эффективности ингаляционного введения иммунокорректоров у часто болеющих детей. / О.А. Башкина, Е.В. Красилова, С.С. Афанасьев и др. // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. - Russian J. Immunol. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 146.
 18. Башкина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний. / О.А. Башкина // Автореферат дисс..... докт. мед. наук. – Москва, 2006. – 47 с.
 19. Безроднова С.М. Иммуномодулирующие препараты при лечении инфекционного мононуклеоза у детей Ставропольского края. / С.М. Безроднова, Г.М. Бондаренко, А.В. Разгуляева, О.П. Уханова, О.О. Каменева, О.Ю. Хореев // Журнал инфектологии. – 2014. – Том 6, No 2. Приложение. – С. 16.
 20. Безруков К.Ю. Влияние рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина) на иммунитет при острой пневмонии у детей. / К.Ю. Безруков // 12 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2002. – Abstract 010.
 21. Бениова С.Н. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулёза у детей. / С.Н. Бениова, Е.В. Маркелова // Цитокины и воспаление. – 2003. – Том 2, № 3. – С. 13-17.
 22. Беседнова Н.Н. Рецидивы псевдотуберкулёза и их прогнозирование. / Н.Н. Беседнова, Г.П. Сомов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 2. – С. 52-55.
 23. Вирусные энцефалиты у детей: учебное пособие для врачей. / Авторский коллектив: Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, М.В. Иванова и др. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 48 с.
 24. Володин Н.Н. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии Ронколейкином в комплексном лечении неонатального сепсиса. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатов, А.С. Симбирцев и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Санкт-Петербург, 2003. Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». – С. 48-50.
 25. Володин Н.Н. Ронколейкин® в терапии гнойно-септических заболеваний

- у детей. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, В.И. Гордеев, И.А. Тузанкина и др. // БИОпрепараты. – 2008. – № 1 (29). – С. 20-26.
26. Волынец Г.А. Хронический герпесвирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, подходы к терапии. / Г.А. Волынец, А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская // Российский педиатрический журнал. – 2011. – №4. – С. 24-29
 27. Волынец Г.В. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин). / Г.В. Волынец, А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская // Российский педиатрический журнал. – 2011. – №6. – С. 9-13.
 28. Волынец Г.В. Повышение эффективности и безопасности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью Ронколейкина - рекомбинантного интерлейкина-2. / Г.В. Волынец, А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская, Т.А. Скворцова // Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской федерации за период 2003-2011 гг. Медико-статистический обзор. – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – С. 33.
 29. Гамзаева И.В. Иммунопатогенетические особенности различных форм герпетического кератита в условиях системной и местной терапии с использованием ронколейкина. / И.В. Гамзаева // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Краснодар, 2002. – 22 с.
 30. Гамзаева И.В. Эффективность лечения офтальмогерпеса ронколейкином у детей. / И.В. Гамзаева, А.И. Еременко // Научно-практ. конф. «Офтальмология в начале 21 века». Саратов, 2002. Материалы. – С. 23.
 31. Гамзаева И.В. Современные методы лечения офтальмогерпеса. Методические рекомендации./ И.В. Гамзаева, А.И. Еременко, Л.А. Каленич, О.П. Воложенина – Краснодар, 2002. – 42 с.
 32. Горячева Л.Г. Возрастные особенности диагностики и прогноза вирусного гепатита. Пособие для врачей. / Л.Г. Горячева, О.А. Асёнов, Г.Ф. Железникова, М.А. Пономарёва, Н.В. Рогозина, И.В. Шилова, А.Л. Мукомолова, Л.Н. Крыга – СПб: Санкт-Петербургская торгово-промышленная палата, 2004. – 20 с.
 33. Даусон М.М. Интерлейкин 2. / М.М. Даусон, М. Мур. - Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. / Под ред. М.М. Дейла, Дж.К.

Формена. – М.: Медицина, 1998. – С. 307.

34. Дробаченко О.А. Применение препарата ронколейкин в комплексной терапии септических заболеваний у детей. / О.А. Дробаченко, Ю.А. Серебренников, Е.Г. Гольденберг, В.И. Гордеев, И.В. Бабаченко и др. // Второй конгресс педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Москва, 2003. Материалы конгресса. – С. 55.
35. Егорова В.Н. Интерлейкин-2: обобщённый опыт клинического применения: юбилейное издание к 20-летию ООО «Биотех». / В.Н. Егорова, А.М. Попович, И.В. Бабаченко, Н.Б. Серебряная, М.Н. Смирнов – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – 98 с.
36. Ералиева Л.Т. Применение Ронколейкина в комплексной терапии детей, больных гнойными бактериальными менингитами. / Л.Т. Ералиева // Журнал «Здоровье и болезнь». – 2008. – № 9 (75). – С. 73-77.
37. Ералиева Л.Т. Терапия бактериальных менингитов у детей. / Л.Т. Ералиева // XIII Междунар. конгр. по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. - Журнал «Аллергология и иммунология. – 2008. – Том 9, № 1. – С.135-136.
38. Ералиева Л.Т. Эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) в комплексной терапии гнойных бактериальных менингитов у детей. / Л.Т. Ералиева // Научно-практич. конф. в рамках «Дни университета». Алматы, 2008. Материалы. – Вестник казахского национального медицинского университета: научно-практич. журнал. – 2008. – №3. – С. 10-16.
39. Ералиева Л.Т. Ронколейкин в терапии гнойных бактериальных менингитов у детей. / Л.Т. Ералиева // Цитокины и воспаление. – 2009. – Том 8, № 2. – С. 35-39.
40. Еременко А.И. Способ лечения хронических рецидивирующих форм герпетических поражений глаз. / А.И. Еременко, И.В. Гамзаева, Ф.Ш. Гамзаев, О.А. Катханова // Патент РФ № 2198631. – Приоритет от 30.10.2000.
41. Железникова Г. Ф. Иммунологический подход в диагностике вирусных энцефалитов и менингитов. / Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, Г. П. Иванова, Н. Е. Монахова, Е. А. Мурина // Детские инфекции. – 2009. – Том 8, № 1. – С. 7-11.
42. Зотова В.В. Герпесвирусная инфекция у детей – диагностика и

- этиотропная терапия. / В.В. Зотова, В.Л. Павленко, Н.Ф. Безручко, Е.Ф. Ефремова, Л.В. Киселёва // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Том 3, приложение № 3. – С. 41.
43. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты). / Г.П. Иванова // Автореферат дисс.докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012. – 44 с.
44. Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста. / Под ред. з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко – Санкт-Петербург: ООО «ЛПРинт», 2013. – 464 с.
45. 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.
46. Кашуба Э.А. Применение Ронколейкина* в лечении клещевого энцефалита. / Э.А. Кашуба, Ю.В. Рождественская, Л.В. Ханипова, Т.Г. Дроздова, Е.В. Кашуба, М.Д. Орлов, Е.Ф. Князева, Л.Г. Черемных, Н.О. Мишакина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 4. – С. 54-55.
47. Кашуба Э.А. Иммунопатогенетическое обоснование основных клинических проявлений мононуклеозоподобного синдрома. / Е.В. Кашуба, Л.И. Бертрам, Т.Г. Дроздова // Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням. «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Витебск, 2008. Материалы. – Том 1. – С. 91.
48. Кашуба Э.А., Ронколейкин в лечении инфекционного мононуклеоза. / Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, Л.И. Бертрам, С.М. Герасименко, Л.Г. Черемных, В.Ю. Лобацевич, Т.А. Савчук // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. – С. 406.
49. Каюмова Д.А. Комплексная терапия врождённых пневмоний у новорожденных детей с эндотрахеальным введением ронколейкина. / Д.А. Каюмова, Л.А. Никулин, Е.В. Боровикова и др. // 13 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 2003. – Abstract XXXIX.001.
50. Каюмова Д.А. Способ лечения пневмоний у новорожденных детей. / Д.А. Каюмова, Л.А. Никулин, Р.А. Ханферян, О.В. Боровиков, А.Ф. Комаров // Патент № 2239450. – 2004. – Дата приоритета 01.07.2003.

51. Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина). / Д.А. Каюмова // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Краснодар, 2004. – 22 с.
52. Кетлинский С.А. Цитокины. / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. – 552 с.
53. Коваленченко О.Н. Рекомбинантный интерлейкин-2 в комплексном лечении осложнённых пневмоний у детей. / О.Н. Коваленченко, О.А. Башкина, В.В. Курдюков и др. // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. – Российский иммунологический журнал. – 2008. – Том 2 (11), № 2-3. – С. 196.
54. Коваленченко О.Н. Клинические перспективы эндобрахиального использования рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении осложнённых форм пневмоний у детей. / О.Н. Коваленченко, О.А. Башкина, В.В. Курдюков, В.М. Калянин, В.Г. Руднев, К.И. Красовский, А.В. Грязнов // XVII Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. – С. 418.
55. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. Пособие для врачей. – СПб: изд. СПбГУ, 2001. – 24 с.
56. Козлов В.К. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей. / В.К. Козлов, М.Н. Смирнов, В.Н. Егорова, М.Ф. Лебедев – СПб: изд. СПбГУ, 2001. – 24 с.
57. Козлов В.К. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения: руководство для врачей. / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко – Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. – 172 с.
58. Козлов В.В. Случай применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексной терапии больной хирургическим сепсисом. / В.В. Козлов, Ю.С. Долмат, И.В. Бабаченко, С.П. Лапина // Сб. научных трудов, посвящ. 5-летнему юбилею детской инфекционной больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова. «Современные технологии диагностики и лечения детей и подростков». – СПб., 2001. – С. 80-82.
59. Козлова С.Н. Внедрение инновационных технологий иммунодиагностики и иммунотерапии оппортунистических инфекций в иммунологическом центре УГМА «Семья и здоровое поколение». / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, И.В. Логинова, Н.Ю. Бердюгина // Объединённый

- иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. - Russian J. Immunol. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 316.
60. Козлова С.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Учебное пособие. / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Т.В. Шалина, Е.Г. Куцая – Екатеринбург, 2004. – 47 с.
 61. Козлова С.Н. Современные технологии оценки цитокинового профиля у беременных и лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность терапии ронколейкином у детей. / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Ж.Б. Бутабаева, Е.Г. Куцая // Иммунология Урала. – 2005. – № 1 (4). – С. 62-63.
 62. Козлова С.Н. Способ лечения ЦМВ-инфекции у детей раннего возраста. / Козлова С.Н., Смирнов М.Н., Савельева Е.В. и др. // Патент № 2272645. – Зарегистрирован 27.03.2006. – Приоритет от 19.01.2004.
 63. Кокорева С.П. Клинико-лабораторные особенности и лечение серозных менингитов у детей. / С.П. Кокорева // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Москва, 2002. – 24 с.
 64. Красилова Е.В. Клинико-патогенетическое значение носительства стафилококка у часто болеющих респираторными заболеваниями детей. / Е.В. Красилова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2003. – 29 с.
 65. Кудин А.П. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей. / А.П. Кудин, Т.Р. Романовская, М.В. Белевцев // Российский педиатрический журнал. – 2004. – С.57-59.
 66. Куприна Н.П. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей. / Н.П. Куприна, А.М. Земсков, С.П. Кокорева, О.А. Панина // Детские инфекции. – 2005. – Том 4, № 1. – С. 57-61.
 67. 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.
 68. Лобзин Ю.В. Возможности иммунобиологических препаратов в терапии неотложных состояний при инфекционных заболеваниях у детей. / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, И.В. Бабаченко // Всерос. научно-практич. конф. «Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей: факторы риска, диагностика, терапия». Санкт-Петербург, 2008. Материалы конференции. – С. 9.
 69. Лобзин Ю.В. Заместительная иммунотерапия больных тяжёлыми

- инфекционными заболеваниями. / Ю.В. Лобзин, И.В. Бабаченко, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова // 7-я Российско-итальянская научно-практ. конф. «Актуальные вопросы социально-значимых инфекций». Великий Новгород, 2009. Материалы. – С. 5-7.
70. Лысов А.В. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, Ю.В. Редькин, С.Д. Никонов, А.В. Казаков, Г.Е. Гапоненко, И.В. Буркова, О.Ю. Анфилофьева // Научно-практич. конф. врачей и работников, посвящ. 85-летию фтизиатрической службы Омской области. Омск, 2008. Материалы. – С. 34-40.
 71. Лысов А.В. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, С.Д. Никонов, А.В. Казаков, Ю.В. Редькин, Г.Е. Гапоненко, И.В. Буркова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. – Том 86, № 7. – С. 28-34.
 72. Лысов А.В. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулёзных препаратов и ронколейкина в комплексном лечении подростков, больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, С.Д. Никонов, А.В. Казаков, Ю.В. Редькин, Е.А. Мерко, Ю.М. Мирюк // Омский научный вестник. – 2009. – № 1 (84). – С. 79-81.
 73. Николаева З.К. Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей. / З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов – СПб.: изд. С.-Петербург. ун-та, 2002. – 40 с.
 74. Никулин Л.А. Эффективность Ронколейкина в комплексной терапии врождённых пневмоний у недоношенных детей. / Л.А. Никулин, О.В. Боровиков, Л.А. Левченко, Е.В. Боровикова, Р.А. Ханферян // Медицинская иммунология. – 2001. – Том 3, № 1. – С. 95-98.
 75. Отчёт из Адыгейской детской клинической больницы. – Майкоп, 1997.
 76. Оценка эффективности препарата ронколейкин в терапии нейроинфекций у детей. Отчёт ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА». // Санкт-Петербург, 2009 г. – 55 с.
 77. Оценка эффективности и безопасности иммунотерапии Ронколейкином® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями. Отчёт о результатах многоцентрового исследования клинических испытаний 3 фазы. – Составитель отчёта – И.В. Бабаченко. // ООО «Биотех». – Санкт-

Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 41 с.

78. Разгуляева А.В. Сравнительная характеристика клинико-иммунологической эффективности иммуномодулирующих препаратов при лечении инфекционного мононуклеоза у детей Ставропольского края. / А.В. Разгуляева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2013. – 23 с.
79. Романченко Е.А. Применение ингаляций Ронколейкина у больных внебольничной пневмонией юношей. / Е.А. Романченко, Е.П. Калинина, Н.С. Журавская и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – № 5. – С. 15-19.
80. Руденко А.А. Ронколейкин в комплексной терапии поражений нервной системы, вызванных вирусами семейства герпеса. /А. А. Руденко, Н. И. Лысяный, Т. Г. Берестовая, Е. Г. Андреева // Медицинский журнал «Искусство лечения». – 2005. – № 10 (26).
81. Самсыгина Г.А. Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных. / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2010. – Том 89, № 1. – С. 109-115.
82. Серебряная Н.Б. Возможности ПЛ-2 в терапии инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и папилломы. / Н.Б. Серебряная // Росс. науч.-практ. конф. «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия». Курск, 2006. Вводные лекции и тезисы докладов. – Russian J. Immunol. – 2006. – Vol. 9, suppl. 3. – P. 150.
83. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции. Пособие для врачей. / Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова – Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 28 с.
84. Скворцова Т.А. Частота встречаемости побочных явлений интерферонотерапии у детей с хроническим гепатитом С. / Т.А. Скворцова, Г.В. Вольнец, А.С. Потапов, Е.Л. Семикина // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Том 12, № 3. – С. 70-73.
85. Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты у детей: прогнозирование исходов. / Н. В. Скрипченко, М. В. Савина, В. Н. Команцев, Г. П. Иванова // Детские инфекции. – 2009. – Том 8, № 2. – С. 3-5.
86. Скрипченко Н.В. Новые возможности терапии синдрома рассеянного склероза у детей. / Н.В. Скрипченко, Г.Л. Иванова, Т.Н. Трофимова, М.В. Савина, Е.А. Мурина // Всеросс. научно-практ. конф. «Поленовские чтения». Санкт-Петербург, 2009. Тезисы. – С. 346-347.

87. Скрипченко Н.В. Цитокинотерапия при лейкоэнцефалитах у детей. / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова, Н.Б. Серебряная, В.Н. Команцев, М.В. Савина // Нейроиммунология. – 2010. – Том VIII, № 3-4. – С. 31-39.
88. Скрипченко Н.В. Клинический опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии нейроинфекций у детей. / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова // Рецепт. – 2011. – № 6 (80). – С.116-125.
89. Скрипченко Н.В. Опыт применения ронколейкина при энцефалитах у детей. / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Г.Ф. Железникова, В.Н. Команцев, А.В. Суровцева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 5. – С. 22-27.
90. Солдатова И.Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина-1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей. / И.Г. Солдатова // Автореферат дисс...канд. мед. наук. – Москва, 2003. – 26 с.
91. Солдатова И.Г. Применение Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса. / И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин, Е.А. Гордеева, А.С. Симбирцев, А.М. Ищенко, А.В. Жахов, С.А. Синева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. – Том 2, № 1. – С. 62-65.
92. Солдатова И.Г. Применение ронколейкина при тяжёлых бактериальных инфекциях у новорожденных детей. / И.Г. Солдатова, Е.М. Крылова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин, А.С. Симбирцев // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы. – Russian J. Immunol. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 270.
93. Стахеева В.В. Оптимизация клинико-иммунологической диагностики и оздоровления детей дошкольного возраста из групп риска по туберкулёзу. / В.В. Стахеева // Автореферат дисс...канд. мед. наук. – Астрахань, 2011. – 24 с.
94. Стебунова Т.К. Результаты применения Ронколейкина в комплексной терапии детей, больных затяжными и рецидивирующими формами псевдотуберкулёза. / Т.К. Стебунова, Н.М. Калинина, В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко и др. // Медицинская иммунология. – 2001. – Том 3, № 2. – С. 339-340.
95. Стебунова Т.К. Влияние рекомбинантных цитокинов на течение затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей. / Т.К. Стебунова, И.В. Бабаченко, Н.М. Калинина, В.Н. Тимченко //

Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 130.

96. Стебунова Т.К. Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей. / Т.К. Стебунова // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. – СПб, 2003. – 20 с.
97. Субботина М.Д. Использование Ронколейкина* в комплексной терапии детей, больных инфекционными диареями. / М.Д. Субботина, И.В. Бабаченко, М.М. Воробьёв // Юбилейная всеросс. научно-практич. конф. «Современные научные и практические проблемы инфекционной патологии у детей». Санкт-Петербург, 2003. Материалы. – С. 100-101.
98. Тимченко В.Н. Возможности и перспективы цитокиновой терапии вирусных гепатитов у детей. / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, И.В. Ульянова, О.А. Дробаченко, И.В. Новая // Первый конгресс педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Москва, 2002. Материалы. – С. 188.
99. Тимченко В.Н. Оценка клинической эффективности иммуномодулирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов у детей. / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, И.В. Ульянова, Р.А. Иванова, Ф.А. Габбасова, Н.Г. Караськова // Детская больница. – 2002. – № 3(9). – С. 18-20.
100. Тимченко В.Н. Применение иммунокорригирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи у детей. / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, И.В. Ульянова, Г.С. Тюленева // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 131.
101. Тимченко В.Н. Применение иммуномодулирующей терапии при псевдотуберкулёзе. / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, И.В. Лушнова, Т.К. Стебунова и др. // Второй конгресс педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Москва, 2003. Материалы конгресса. – С. 192.
102. Ульянова И.В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С». / И.В. Ульянова // Int. J. Immunorehabilitation. – 2003. – Том 5, № 2. – С. 197.
103. Хайруллина Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике - опыт применения и перспективы использования. / Р.М. Хайруллина // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 46-47.
104. Хайруллина Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике. Опыт применения, перспективы использования. Методические

- рекомендации. / Р.М. Хайрулина - Уфа, 1998. – 26 с.
105. Шахгиреева М.Р. Применение ронколейкина при затяжных пневмониях у детей. / М.Р. Шахгиреева, О.А. Башкина, Е.И. Сомова, А.В. Грязнов // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. – Российский иммунологический журнал. – 2008. – Том 2 (11), № 2-3. – С. 207.
 106. Шейх Мохаммад Муала Иммунореабилитация ронколейкином и рибомунилом детей с затяжными пневмониями. / Шейх Мохаммад Муала, В.И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 4. – С.28-30.
 107. Шурыгин А.А. Эффективность непрямого лимфотропного введения ронколейкина в комплексной терапии больных туберкулёзом детей и подростков. / А.А. Шурыгин // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 8. – С. 248-250.
 108. Шурыгин А.А. Оптимизация комплексной терапии туберкулёза лёгких у детей и подростков. / А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина // Вестник Уральской мед. акад. науки. – 2006. – №3-1 (14). – С. 294-296.
 109. Шурыгин А.А. Влияние ронколейкина на функциональную активность нейтрофилов при туберкулёзе лёгких у подростков. / А.А. Шурыгин, Л.В. Бурухина, Н.А. Бармина // XIV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2007. Тезисы. – С. 600-601.
 110. Шурыгин А.А. Иммунокоррекция ронколейкином нарушений клеточного звена иммунной защиты при инфильтративном туберкулёзе у детей и подростков. / А.А. Шурыгин, Л.В. Бурухина, Н.А. Бармина // 9-ый международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». Москва, 2008. – С. 440.
 111. Шурыгин А.А. Лимфотропное применение ронколейкина при лекарственно-устойчивом инфильтративном туберкулёзе у подростков. / А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина, Л.В. Бурухина // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Том XV, № 3. – С. 50-51.
 112. Шурыгин А.А. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики туберкулёза у детей и подростков. / А.А. Шурыгин // Автореферат дисс..... докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 47 с.
 113. Юшманов И.Г. Теоретическое обоснование применения препаратов цитокинов в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. / И.Г. Юшманов, А.В. Степанов, К.В. Жданов, Д.А.

- Гусев // Второй съезд военных врачей медико-профилактического профиля вооружённых сил РФ «Современные проблемы военной профилактической медицины, пути их решения и перспективы развития». Санкт-Петербург, 2006. Труды. – Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2006. № 1 (15), приложение. – С. 198.
114. Volynets G. Application of recombinant human interleukin-2 in the treatment of children with chronic hepatitis C. / G. Volynets, N. Pakhomovskaya, A. Potapov // The International liver congress™ 2011. 46th Annual meeting of the European Association for the study of the liver (EASL). Germany. Berlin. April, 2011. Poster presentation.
115. Лобзин Ю.В. Цитокиноterapia бактериальных гнойных менингитов у детей. / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, В.В. Карасев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. – № 4. – С. 39.
116. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения при ветряной оспе: диагностика и тактика ведения. / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, Ю.В. Лобзин и др. // Нейроинфекции у детей (коллективная монография) / Под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко – Санкт-Петербург: «Тактик-Студио, 2015. – С. 349 (856 с).
117. Скрипченко Н.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц // Нейроинфекции у детей (коллективная монография) / Под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. – Санкт-Петербург: «Тактик-Студио, 2015. – С. 585 (856 с).

ФГУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ
ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ»

ГОУ ВПО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ
ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА
(рекомбинантного интерлейкина-2)
ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

Пособие для врачей

Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,
профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина

Подписано в печать 25.04.16

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Minion. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,75

Тираж 1000 экз. Заказ № 2504/1

Издательство «Синэл»

199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н

Отпечатано в типографии «Синэл»

199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н