

# ПОСИНДРОМНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЁЛЫХ ИНФЕКЦИЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРЕПАРАТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

А.К. Каныбекова<sup>1</sup>, В.Ю. Авраменко<sup>1</sup>, М.В. Дегтярева<sup>1</sup>, В.Н. Егорова<sup>2</sup>, И.В. Бабаченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

<sup>2</sup> ООО «НПК «БИОТЕХ»», 197198, Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, 20, офис 311.

<sup>3</sup> НИИ Детских инфекций (НИИДИ) 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.

**Реферат.** В обзоре отображены особенности иммунной системы новорожденных детей и влияние тяжёлых инфекционно-воспалительных заболеваний на состояние иммунитета, обосновано применение патогенетической терапии интерлейкином-2, продемонстрирована её клиническая эффективность.

**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, пневмония, иммунотерапия, интерлейкин-2

**Report.** The review shows the features of the immune system of newborn children and the influence of severe infectious and inflammatory diseases on the state of immunity, the use of pathogenetic therapy with interleukin-2 is justified, its clinical efficacy has been demonstrated.

**Keywords:** neonatal sepsis, pneumonia, immunotherapy, interleukin-2

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема оптимизации лечения тяжёлых инфекций, особенно сепсиса и пневмонии, не теряет своей актуальности [1-5]. Заболеваемость неонатальным сепсисом (НС) значительно варьирует в различных странах. В РФ частота НС – от 1 до 20 случаев на 1000 новорожденных [6, 7], а для врождённой пневмонии – от 1:1600 до 1:400, соответственно [8]. Летальность от НС в РФ колеблется от 25% до 55% [9], а врождённая пневмония приводила к мертворождению в 0,35% случаев и к смерти в первую неделю жизни в 8,34% случаев, по данным Росстата 2014 г.

Формирование иммунной системы ребенка начинается на внутриутробном этапе развития, не завершается к моменту его рождения, но продолжается в течение постнатального периода [10-12]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, для новорожденных характерна Th2 поляризация иммунного ответа [13-17], обусловленная, в частности, наличием в плазме факторов, подавляющих выработку цитокинов Th1 [18, 19]. Дисбаланс клеточного звена иммунитета проявляется снижением относительного и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и компенсаторным повышением абсолютного числа CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов. В процессе противоинфекционной защиты отмечается замедленное формирование Т-зависимого антиген-специфического ответа, что связано с меньшей экспрессией молекул CD40-лиганда на неонатальных Т-клетках, необходимого для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Также практически для всех Т-лимфоцитов пуповинной крови характерно наличие незрелой изоформы

CD45RA. Кроме того, у новорожденных практически отсутствуют клетки памяти [10, 20-22].

Супрессорная направленность иммунных реакций в периоде новорожденности снижает риск иммунопатологии при контакте ребенка с огромным числом антигенов. В то же время эти особенности – предрасполагающие факторы повышенной восприимчивости детей к различным инфекциям и склонности к генерализации инфекционного процесса [7, 10]. Недостаточность компенсаторных функций клеточного иммунитета наиболее резко проявляется при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний, у недоношенных детей и младенцев с низкой массой тела при рождении [13, 20, 21, 23-25]. Для детей с НС характерно снижение процентного соотношения и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и крайне низкая экспрессия HLA-DR [3]. В случае острой неонатальной пневмонии наблюдается снижение реакции бластной трансформации лимфоцитов, цитотоксической активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров [26]. У детей с врождённой пневмонией к 3 суткам в 2,3 раза уменьшается содержание NK-клеток, снижается концентрация в крови интерлейкина-2 и других цитокинов и ростовых факторов, происходит усиление в 1,4 раза экспрессии апоптотической молекулы CD95 на лимфоцитах [20, 21]. Дефицит Т-клеточного звена иммунитета также наблюдали у детей с внутриутробной инфекцией ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов [27].

По данным ретроспективного анализа историй болезни новорожденных, проведённого в РГМУ (Москва), было показано, что при раннем НС абсолютная лимфопения развивается практически в 5 раз чаще, чем абсолютная нейтропения: различия статистически значимы – 19% против 3,8%, соответственно ( $p=0,002$ , точный двусторонний критерий Фишера – ТКФ) [28].

Высокая восприимчивость новорожденных, особенно недоношенных детей, к инвазивным инфекциям, недостаточная эффективность адаптивного клеточного иммунитета детей указывают на необходимость включения в комплексную терапию препаратов, повышающих адаптивные возможности их иммунной системы. Клинический опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2 – препарат Ронколейкин®) у детей с 0 лет и взрослых является основанием для включения его в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний неонатального периода, осложнённых развитием стойкой абсолютной лимфопении или дефицитом основных субпопуляций лимфоцитов.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Материал для данного обзора получен при проведении поиска с использованием поисковых систем <https://yandex.ru/>, <https://www.google.ru/>, <http://elibrary.ru>, <http://cyberleninka.ru>, MedLine. Поиск проведён по следующим ключевым словам и выражениям: «неонатальный период», «иммунная система новорожденных», «иммунитет и гестационный возраст новорожденных», «инфекционно-воспалительные заболевания неонатального периода», «лимфопения при заболеваниях неонатального периода», «интерлейкин-2 в лечении сепсиса новорожденных детей», «интерлейкин-2 в лечении пневмонии новорожденных детей». Проанализировано более 100 научных источников, из них отобрано 29, содержащих конкретный клинический материал по теме статьи и имеющих соответствующую дату публикации.

Результаты и обсуждение. Рекомбинантный интерлейкин-2 – генно-инженерный аналог эндогенного интерлейкина-2, обладает как замещающими, так и индуктивными (регуляторными) эффектами, восполняет дефицит эндогенного ИЛ-2 и воспроизводит его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети. рИЛ-2 усиливает клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эффекторный потенциал цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллерных клеток, активность мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изотипов; одновременно рИЛ-2 снижает частоту запрограммированной смерти мононуклеарных клеток (апоптоз). Реализация указанных эффектов препарата приводит к нормализации количества и соотношения субпопуляций иммунных клеток. Ронколейкин® прошел все необходимые стадии доклинических и клинических испытаний, был

зарегистрирован в РФ и разрешён для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом МЗ и МП РФ № 249 от 31.08.1995 г. С 6.02.2008 г. на основании успешных результатов клинических исследований разрешено применение препарата рИЛ-2 в педиатрии, в том числе в неонатологии. К настоящему моменту эффективность рИЛ-2 в лечении гнойно-септической патологии у детей исследована при проведении пилотных, сравнительных контролируемых и многоцентровых исследований в клинических центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбург, Краснодара и др. Всего в исследованиях участвовало 348 детей.

Эндогенный ИЛ-2, продуцируемый CD4+ Т-клетками, является важнейшим медиатором активации, пролиферации и дифференцировки всех основных субпопуляций лимфоцитов в организме человека. Поэтому терапия рИЛ-2 относится к патогенетической терапии и представляет собой один из вариантов посиндромной терапии, направлена на коррекцию нарушений клеточного иммунитета и не зависит от этиологии инфекции. Лабораторным критерием для включения рИЛ-2 в комплексное лечение детей с осложнённым течением неонатального периода является наличие абсолютной лимфопении (АЛ) – число лимфоцитов менее  $2 \times 10^9/\text{л}$  по результатам исследования лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови или дефицит основных субпопуляций лимфоцитов, выявленный при их фенотипировании. АЛ указывает на недостаточность клеточного звена иммунитета и не зависит от гестационного возраста детей, результатов посева крови и природы инфекционного агента. Продукция эндогенного ИЛ-2 в условиях АЛ может оказаться недостаточной, поэтому вводимый с заместительной целью рИЛ-2 естественным образом способствует увеличению количества и улучшению функционального состояния основных

**Таблица 1.** Влияние терапии рИЛ-2 на интенсивность воспаления у новорожденных детей с гнойно-септической патологией [28]

| Параметр                                   | Значения показателей Me [LQ; UQ] |                       | P (U-test) |
|--|----------------------------------|-----------------------|------------|
|  | БТ + рИЛ-2                       | БТ                    |            |
| Нейтрофилы, %                              | 50 [41; 67] (n= 85)              | 59 [50; 70] (n= 60)   | 0,004      |
| Сегментоядерные гранулоциты, %             | 46 [39; 59] (n= 85)              | 55 [45; 64] (n= 60)   | 0,007      |
| Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови, пг/мл | 34,8 [18,9; 94,8] (n= 27)        | 114 [42; 300] (n= 39) | 0,0024     |

БТ – базисная терапия

**Таблица 2.** Коррекция показателей клеточного иммунитета при терапии рИЛ-2 новорожденных детей с гнойно-септической патологией [28]

| Параметр                          | Значения показателей Me [LQ; UQ] |                           | P         |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------|
|                                   | БТ + рИЛ-2                       | БТ                        |           |
| Лимфоциты, %                      | 37 [25; 44] (n= 85)              | 25 [16; 32] (n= 60)       | <0,001 *  |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 3,69 [2,62; 5,49] (n= 85)        | 3,12 [1,77; 4,6] (n= 60)  | 0,011 *   |
| CD3+, %                           | 63 [61; 70] (n= 13)              | 54 [46; 61] (n= 29)       | 0,006 #   |
| CD8+, %                           | 22 [16; 28] (n= 18)              | 15 [10; 18] (n= 29)       | 0,002 #   |
| CD16+CD56+, %                     | 12 [5; 17] (n= 18)               | 4 [3; 6] (n= 29)          | < 0,001 # |
| CD16+CD56+, абс.                  | 0,31 [0,18; 0,81] (n= 18)        | 0,16 [0,08; 0,32] (n= 29) | < 0,001 # |

БТ – базисная терапия. Статистические критерии: \* – U-test, # – ТКФ

субпопуляций лимфоцитов, компенсируя проявления иммунной недостаточности. Препарат вводят в 0,9% растворе натрия хлорида (5-10 мл/кг в сутки) внутривенно капельно с использованием инфузионного насоса в течение 2 часов со скоростью не более 6 мл/час 1 раз в сутки двукратно с интервалом 72 часа, доза препарата рИЛ-2 вычисляется из расчета 50000-100000 МЕ/кг массы тела в сутки.

Ретроспективный анализ 400 историй болезни новорожденных, проведенный в Российском государственном медицинском университете Ашитковой Н.В. (Москва), показал, что абсолютная лимфопения статистически значимо чаще регистрируется при генерализованных инфекциях (при неонатальном сепсисе – в 85% случаев), чем при локализованных инфекционных очагах (локализованные бактериальные инфекции – 69,4%; внутриутробная герпесвирусная инфекция – 54,5%), и встречается чаще при инфекционных заболеваниях (70,5%), чем при неинфекционной патологии (51,5%) [28].

К основным причинам развития АЛ относят угнетение лимфоцитопоэза, апоптоз лимфоцитов, нарушение их миграции или сочетание этих факторов. Значительно реже АЛ может быть симптомом врожденных дефектов иммунитета. Развитие АЛ при патологии неонатального периода – неблагоприятный прогностический признак. Так, при тяжелых неонатальных инфекциях АЛ предшествовала летальному исходу в 100% случаев [95% ДИ; 72–100%] и была зарегистрирована в динамике два и более раз. Летальность новорожденных с повторяющимися эпизодами АЛ была статистически значимо выше, чем у детей с однократным эпизодом АЛ: 29,3% против 9,4%, соответственно ( $p=0,02$ , ТКФ) [28, 29].

По результатам проспективного обсервационного исследования Ашитковой Н.В. [28], эффективность рИЛ-2 в терапии гнойно-септических заболеваний у новорожденных детей проявлялось снижением интенсивности воспаления: установлено уменьше-

ние нейтрофилёза и относительного количества сегментоядерных гранулоцитов по данным гемограммы, а также статистически значимое снижение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови в сравнении с базисной терапией (БТ) без иммунокоррекции (таблица 1) [28]. Коррекция показателей клеточного иммунитета после окончания курса рИЛ-2 сопровождалась статистически значимым увеличением абсолютного и относительного количества лимфоцитов (по результатам общего анализа крови) и нормализацией субпопуляций лимфоцитов (по данным фенотипирования лимфоцитов) по сравнению с детьми, получавшими только сходную БТ (таблица 2) [28].

Нормализации лабораторных показателей сопутствовала позитивная клиническая динамика: после курса иммунозаместительной терапии препаратом рИЛ-2 зарегистрированы более быстрые темпы купирования очагов инфекции, статистически значимо меньшее число детей, имевших пневмонию, нуждавшихся в проведении ИВЛ и полного парентерального питания, по сравнению с детьми, получившими в те же сроки болезни только стандартную БТ (таблица 3). Терапия рИЛ-2 также позитивно влияла на динамику санации крови у детей с бактериемией: частота положительных результатов микробиологического исследования крови к 29-м суткам снизилась в 4,7 раза (с 45,2% до 9,5%) против 1,2 раза (с 25,0% до 20,0%) у детей, получавших только БТ (таблица 4). В результате применения посиндромной терапии рИЛ-2 статистически значимо сократились сроки госпитализации новорожденных детей в отделении патологии с неонатальными инфекциями.

Наиболее важным результатом применения рИЛ-2 у новорожденных детей с тяжелой инфекционной патологией явилось статистически значимое снижение летальности в течение 28 суток, следующих за введением препарата, в соответствии с международными критериями. Показатель общей летальности в группе детей, получавших стандартную БТ, был

**Таблица 3.** Влияние терапии рИЛ-2 на клинические показатели новорожденных детей с гнойно-септической патологией [28]

| Показатель клинического состояния | Клиническая эффективность |       | P (ТКФ) |
|-----------------------------------|---------------------------|-------|---------|
|                                   | БТ + рИЛ-2                | БТ    |         |
| Пневмония                         | 37,3%                     | 79,7% | <0,001  |
| ИВЛ                               | 34,9%                     | 64,4% | <0,001  |
| Полное парентеральное питание     | 14,4%                     | 30,5% | 0,031   |
| Полное энтеральное питание        | 14,4%                     | 3,4%  | 0,048   |

БТ – базисная терапия

**Таблица 4.** Влияние терапии рИЛ2 на динамику санации крови у новорожденных детей с гнойно-септической патологией [28]

| Регистрация абсолютной лимфопении  | Положительный результат микробиологического исследования крови, n (%) |              | P (ТКФ) |
|------------------------------------|---|--------------|---------|
|                                    | БТ + рИЛ-2  | БТ           |         |
| До начала терапии рИЛ-2            | 33/73 (45,2)  | 14/56 (25)   | 0,026   |
| По окончании терапии рИЛ-2         | 10/60 (16,7)  | 19/49 (38,8) | 0,016   |
| На 29 сут. от начала терапии рИЛ-2 | 2/21 (9,5)  | 4/20 (20)    | 0,4     |

БТ – базисная терапия

равен 20,0% (12/60), применение рИЛ-2 привело к уменьшению летальности до 8,2% (7/85) ( $p=0,047$ , ТКФ; OR=0,36 [0,13; 0,98]; RR=0,41 [0,17; 0,98] NNT=9) [28]. Статистически значимое снижение летальности после терапии рИЛ-2 наблюдали как при хирургических вмешательствах, так и без них. Зарегистрировано, что АЛ предшествовала в 100% случаев летальному исходу, но лишь в 58,6% – при благоприятном исходе заболевания ( $p=0,004$ ).

Применение посиндромной терапии рИЛ-2 способствовало ускорению выздоровления детей: до 29 суток были выписаны 49,4% детей, получавших БТ и рИЛ-2, и только 16,7% при БТ без иммунокоррекции [28].

По данным исследования, проведённого в Кубанском ГМУ (г. Краснодар), применение рИЛ-2 повышало эффективность лечения внутриутробной пневмонии как у доношенных, так и у недоношенных детей. Зарегистрировано сокращение продолжительности ИВЛ в 3 раза, достоверное уменьшение длительности и количества курсов антибактериальной терапии, сокращение времени пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, уменьшение длительности госпитализации, в среднем, на 6 суток, снижение летальности в 6 раз и заболеваемости в катанезе в 3,7 раза [28].

Результаты многоцентрового клинического исследования позволили рекомендовать применение рИЛ-2 как компонент комплексной этиопатогенетической терапии детей, больных сепсисом и локальными гнойно-воспалительными заболеваниями. Установлена целесообразность применения рИЛ-2 в предоперационном периоде при отсутствии лабораторного подтверждения и верификации внутриутробной инфекции. Включение рИЛ-2 в комплексное лечение позволило повысить уровень 28-дневной выживаемости до 86,1% [по данным отчёта КИ III фазы].

Проведённые исследования продемонстрировали безопасность посиндромной терапии рИЛ-2. Нежелательные реакции в виде гемодинамических нарушений, аллергических или пирогенных реакций отсутствовали. Препарат хорошо переносится детьми, включая глубоконедоношенных с массой тела 1000 граммов.

Следует также отметить, что включение рИЛ-2 в состав лечения неонатальных инфекций позволяет значительно сократить затраты на ведение пациентов: предотвращённый ущерб составил 2436406 руб., при учёте прямых и косвенных затрат. Поэтому применение рИЛ-2 в неонатальном периоде может рассматриваться как затратно-сберегающая технология [28].

## ВЫВОДЫ

Выявление абсолютной лимфопении (менее  $2 \times 10^9/\text{л}$ ) у детей с осложнённым течением неонатального периода является основанием для применения рекомбинантного интерлейкина-2. Иммунотерапия рИЛ-2, повышая адаптивные возможности иммунной системы новорожденных с тяжёлыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, способствует позитивной клинической динамике, ускоряет процесс выздоровления и снижает частоту летальных исходов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Клингенберг К. и др.** Ранний неонатальный сепсис с отрицательными культурами: на перекрёстке между эффективным лечением сепсиса и стратегией антибактериальной терапии. *Неонатология: нмо.* 2020. 8 (27): 95–106. [Klingenberg K. etc. Early neonatal sepsis with negative cultures: at the crossroads between effective sepsis treatment and antibacterial therapy strategy. *Neonatology: not.* 2020. 8 (27): 95–106.] [https://neonatology-nmo.ru/ru/jarticles\\_neonat/465.html?SS-r=5301343d0409ffffff27c\\_\\_07e40708093537-13f4&](https://neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/465.html?SS-r=5301343d0409ffffff27c__07e40708093537-13f4&)
2. **Самсыгина Г.А.** *Неонатальный сепсис.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 192 с. [Samsygina G.A. *Neonatal sepsis.* М.: GEOTAR-Media, 2020; 192 p.] <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453889.html>
3. **Хаертынов Х.С. и др.** Иммуносупрессия при неонатальном сепсисе. *Практич мед.* 2019. 17 (5): 165–169. [Khaertynov H.S. etc. Immunosuppression in neonatal sepsis. *Pract Med.* 2019. 17 (5): 165–169.] <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosupressiya-pri-neonatalnom-sepsise?>
4. **Щеголев А.И.** Неонатальный сепсис как причина перинатальной смертности в РФ. *Международ ж. прикл и фундам. исслед.* 2016. 5-4: 589–594. [Shchegolev A.I. etc. Neonatal sepsis as a cause of perinatal mortality in the RF. *Intern J Appl Fund Res.* 2016. 5-4: 589–594.] <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9456>
5. **Hassan Boskabadi etc.** Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2018. 59: 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.10.004>
6. **Александрович Ю.С. и др.** Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных. *Неонатология: нмо.* 2019; 7(1): 47–52. [Aleksandrovich Yu.S. etc. Procalcitonin concentration as a criterion for the cancellation of antibacterial therapy in suspected early neonatal sepsis in late premature and full-term newborns. *Neonatology: not.* 2019; 7(1): 47–52.] DOI: 10.24411/2308-2402-2019-11006
7. **Цораева З.А. и др.** Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. *Научное обозрение. Мед науки.* 2016. 4: 113–115. [Tsoraeva Z.A. etc. Indicators of immune status in newborn premature infants with infectious and inflammatory diseases. *Scien Rev. Med Sci.* 2016. 4: 113–115.] <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=920>
8. **Юсупова М.А. и др.** Состояние иммунологической толерантности у новорожденных со смешанной внутриутробной инфекцией. *Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.* 2017; 2: 11–13. [Yusupova M.A. etc. The state of immunological tolerance in newborns with mixed intrauterine infection. *Pediatrics and Pediatr Surg Tajikistan.* 2017; 2: 11–13.] <https://elibrary.ru/contents.asp?titleid=73787&>
9. *Клинические рекомендации.* Неонатология. Под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 320 с. [Clinical recommendations. *Neonatology.* Edited by N.N. Volodin, D.N. Degtyarev, D.S. Kryucko. М.: GEOTAR-Media, 2019; 320 p.] <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449462.html>
10. **Зайцева О.В.** Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии. *Аллерг, иммунол и педиатрия.* 2014. 2: 12–22. [Zaitseva O.V. Formation of immunity: topical issues of pediatrics. *Allerg Immunol. Pediatrics.* 2014. 2: 12–22.] <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-immuniteta-aktualnye-voprosy-pediatrii?>
11. **Украинцев С.Е.** Некоторые аспекты патофизиологии иммунитета недоношенного ребёнка. *Неонатология: нмо.* 2018. 6(2): 87–92. [Ukraincev S.E. Some aspects of the pathophysiology of the immunity of a premature baby. *Neonatology: not.* 2018. 6(2): 87–92.] [https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles\\_neonat/352.html](https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/352.html)

12. **Rackaityte E. etc.** Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol.* 2020. 11:588. doi: 10.3389/fimmu.2020.00588
13. **Девятловская М.Г. и др.** Состояние клеточного и гуморального иммунитета у младенцев, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. *Ж. Гродненского ГМУ.* 2020; 18(4): 396–401. [Devyatlovskaya M.G. etc. The state of cellular and humoral immunity in infants born with extremely low and very low body weight. *J. Grodno SMU.* 2020; 18(4): 396–401.] <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-396-401>.
14. **Amadi M. etc.** Neonatal lymphocyte subpopulations analysis and maternal preterm premature rupture of membranes: a pilot study. *Clin Chem Lab Med.* 2021; 59(10): 1688–1698. DOI: 10.1515/cclm-2021-0375
15. **Debock I. etc.** Unbalanced neonatal CD4+ T-cell immunity. *Front Immunol.* 2014. 5:393. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00393
16. **Eichberger J. etc.** Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr.* 2022. 08 Naech. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>
17. **Semmes E.C. etc.** Understanding Early-Life Adaptive Immunity to Guide Interventions for Pediatric Health. *Front Immunol.* 2021. 11. Article 595297 DOI: 10.3389/fimmu.2020.595297
18. **Шуллер С.С. и др.** Иммуномодуляторы для профилактики и терапии неонатального сепсиса: прошлое, настоящее и будущее. *Неонатология: нмо.* 2019. 7(4): 53–69. [Schuller S.S. etc. Immunomodulators for the prevention and therapy of neonatal sepsis: past, present and future. *Neonatology: not.* 2019. 7(4): 53–69.] DOI: 10.3389/fped.2018.00199
19. **Rackaityte E. etc.** Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol.* 2020. 11:588. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00588
20. **Жукова А.С. и др.** Субпопуляционный состав лимфоцитов у недоношенных детей с дыхательными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза. *Рос Аллергол Ж.* 2017. 1: 46–48. [Zhukova A.S. etc. The subpopulation composition of lymphocytes in premature infants with respiratory disorders of infectious and non-infectious genesis. *Rus Allerg J.* 2017. 1: 46–48.] <https://elibrary.ru/item.asp?id=36409850>
21. **Никитина И.В. и др.** Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями лёгких инфекционного и неинфекционного генеза. *Неонатология: нмо.* 2018. 6(4): 16–23. [Nikitina I.V. etc. Features of cytokine status in premature newborns with infectious and non-infectious lung diseases. *Neonatology: not.* 2018. 6(4): 16–23.] DOI: 10.2441/2308-2402-2018-14002
22. **Schefold J.C., Porz L., Uebe B. et al.** Diminished HLA-DR expression on monocyte and dendritic cell subsets indicating impairment of cellular immunity in pre-term neonates: a prospective observational analysis. *J. Perinat Med.* 2015. 43(5): 609–618. DOI: 10.1515/jpm-2014-0226
23. **Nesa A. etc.** Biochemical and immunological markers for the early diagnosis of neonatal septicaemia. *Bangladesh Med Res Couns Bull.* 2020. 46: 83–89 DOI: 10.3329/bmrcb.v46i2.49016
24. **Juhua Yi etc.** The Importance of Detecting Regulatory T Cells in Neonatal Sepsis. *Intern J. Crit Care Emerg Med.* 2019. 55(2). DOI: 10.23937/2474-3674/1510073
25. **Strauss-Albee D.M. etc.** The newborn human NK cell repertoire is phenotypically formed but functionally reduced. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017. 92(1): 33–41. DOI: 10.1002/cyto.b.21485
26. **Свитич О.А. и др.** Молекулярные механизмы регуляции врожденного иммунитета при инфекционной патологии: пневмония новорожденных. *Аллерг и иммунол.* 2017. 18(3): 152–156. [Svitich O.A. et al. Molecular mechanisms of regulation of innate immunity in infectious pathology: neonatal pneumonia. *Allergol Immunol.* 2017. 18(3): 152–156.] [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30525260\\_47438332.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30525260_47438332.pdf)
27. **Акзамова Ш.А.** Клеточный и гуморальный иммунитет у детей раннего возраста, инфицированных внутриутробно цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса. *Вятский мед вестник.* 2015; 2: 13–16. [Akzamova Sh.A. Cellular and humoral immunity in young children infected in utero with cytomegalovirus and herpes simplex virus. *Vyatka Med Bull.* 2015; 2: 13–16.] <https://cyberleninka.ru/article/n/kletochnyy-i-gumoralnyy-immunitet-u-detey-rannego-vozrasta-infitsirovannyh-vnutritrobnotsitomegalovirusom-i-virusom-prostogo-gerpesa?>
28. **Дегтярева М.В. и др.** *Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии.* СПб.: СИНЭЛ, 2019; 42 с. [Degtyareva M.V. etc. *Interleukin-2: experience of clinical application in neonatology.* SPb: SYNEL, 2019; 42 p.] [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_010160\\_926/?ysclid=I3yxjupkrm](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_010160_926/?ysclid=I3yxjupkrm)
29. **Дегтярева М.В. и др.** Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста: 294–321. В: *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение.* Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. М.: МИА, 2017; 408 с. [Degtyareva M.V., Samsygina G.A., Shabalov N.P., etc. Sepsis in newborns and young children: 294–321. In: *Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment.* Ed. acad. RAS B.R. Gelfand. M.: MIA, 2017; 408 p.] <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2017-Sepsis.pdf?ysclid=I3yxhpexox>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Каныбекова Айдай Каныбековна** – аспирант каф. неонатологии ф-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ Росси.

**Авраменко Василиса Юрьевна** – ассистент каф. неонатологии ф-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России.

**Дегтярева Марина Васильевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России.

**Егорова Валентина Николаевна** – к.б.н., старший научный сотрудник ООО «НПК «БИОТЕХ».

**Бабаченко Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций НИИ Детских инфекций (НИИДИ).