

гипертермией» проводят физическое охлаждение (ребенка раскрыть, обтереть тело водой или 50% спиртом, приложить холод к магистральным сосудам); при «белой гипертермии» (спазм периферических сосудов) необходимо согревание — грелки, ножные ванны и введение спазмолитиков (ношпа, папаверин);

— при наличии судорог вводят в/м 0,5% р-р седуксена: до года — 0,3–0,5 мл, 1–7 лет — 0,5–1 мл, 8–14 лет — 1–2 мл 1 раз в день;

— при угрозе развития отека и набухания головного мозга или при вовлечении в инфекционный процесс ткани мозга назначают коротким курсом 1–2 дня глюкокортикоиды: в/в или в/м вводят 30% преднизолон 2–3 мг/кг, гидрокортизон 5–10 мг/кг массы в сутки;

— в целях дезинтоксикации проводят инфузионную терапию в объеме 75% физиологической потребности методом форсированного диуреза с введением лазикса 2–5 мг/кг; внутривенно капельно вводят 10% р-р глюкозы с инсулином из расчета 1 ед. на 5 г сахара, реополиглюкин (5–10 мл/кг), при гипоальбуминемии — альбумин (5 мл/кг) под контролем диуреза, КОС, уровня электролитов;

— с целью улучшения реологических свойств крови вводят трентал (2% р-р, 0,25 мл/кг);

— при признаках сердечно-сосудистой недостаточности внутривенно вводят 20% р-р глюкозы с 0,06% р-ром коргликона, или 0,05% р-ром строфантина, или 0,2% р-ром норадrenalина, или 1% р-ром мезатона в возрастной дозировке.

Дополнительные условия

Больные вирусными менингитами должны быть обязательно госпитализированы для правильной диагностики и обеспечения правильного режима лечения.

Антибактериальные препараты следует назначать только при наличии осложнений вирусной инфекции (пневмония, отит и др.)

Наблюдение и контроль

Базисная терапия проводится до исчезновения клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей, этиотропная терапия с использованием рекомбинантного интерферона — 5–7 дней, а симптоматическая терапия — до ликвидации жизнеугрожающего синдрома.

Выписка из стационара при клиническом выздоровлении и нормализации клеточного состава ликвора осуществляется на 3–4 неделе болезни.

Посещение организованного коллектива школьниками и дошкольниками может быть разрешено через 4 недели после выписки из стационара.

Освобождение от физических нагрузок и занятий физкультурой рекомендуется на 6 месяцев.

Мед. отвод от профилактических прививок дается на 6 месяцев.

Минимальное диспансерное наблюдение после выписки из стационара 3 года: через месяц, далее 1 раз в 3 месяца в течение первого года, потом 1 раз в 6 месяцев.

Литература:

1. Острые нейроинфекции у детей: Руководство для врачей / Под ред. А. П. Зинченко. — Л.: Медицина, 1986. — 320 с.
2. Руководство по инфекционным болезням у детей / Под ред. В. Ф. Учайкина. — М., 2001. — 809 с.
3. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии. Методические рекомендации / Н. В. Скрипченко и др. — СПб., 2000. — 32 с.

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Е. Ю. ЗЛАТНИК, Ю. А. НЕСТЕРОВА, Г. И. ЗАКОРА, Е. А. НИКИПЕЛОВА, Ю. Н. ЛАЗУТИН

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ, РОСТОВ-НА-ДОНУ

Ронколейкин (РЛ) был применен в комплексном лечении 10 детей, больных злокачественными опухолями, которое включало многокурсовую индукционную и консолидирующую химиотерапию и в ряде случаев операцию. РЛ вводили после инкубации с аутологичной кровью больного в дозе 500 МЕ/м² 4-кратно: 2 введения между курсами консолидирующей полихимиотерапии и 2 курса после ее окончания. Изучение иммунного статуса детей показало наличие позитивных изменений в нем после введения РЛ по сравнению с таковым при химиотерапии без иммуномодулятора. Установлено более высокое содержание CD3+, CD4+, CD16+, CD20+, CD25+, HLA-DR+ лимфоцитов, Т- и В-клеток, отвечающих на митогены, содержание IgG и IgM у детей, получавших РЛ, что позволяет использовать препарат для смягчения иммунодепрессии при тяжелой онкопатологии и проведении многокурсовой химиотерапии.

Ключевые слова: ронколейкин, злокачественные опухоли, дети, иммунный статус

Интерлейкин-2 обладает широким спектром биологического действия на факторы клеточного иммунитета [1–3], что послужило обоснованием для терапевтического применения препаратов на его основе, в том числе и при онкологических заболеваниях [4–

6]. Эти препараты используются как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении, а также после культивирования с лимфоцитами, в ходе которого происходит генерация из естественных цитотоксических клеток LAK-клеток [7, 8]. В литературе приводится

тщательное экспериментальное обоснование преимущества применения интерлейкина-2, нанесенного на эритроциты [9].

Ронколейкин является рекомбинантным препаратом, обладающим полным спектром функциональной активности интерлейкина-2 [10, 11]. Известен позитивный опыт его использования при меланоме [12, 13], колоректальном раке [14], почечно-клеточном раке [6, 15], а также имеются данные о возможности его эффективного применения в комплексном лечении саркомы Юинга и опухолей головного мозга у детей [16, 18]. Высокая степень злокачественности этих новообразований предполагает использование целого комплекса различных методов хирургического и консервативного лечения, включающего химиотерапию (ХТ).

Многолетний опыт Ростовского научно-исследовательского онкологического института (РНИОИ) показал возможность существенного повышения противоопухолевого действия и снижения токсических реакций у онкологических больных при применении цитостатиков, преинкубированных с аутологичными жидкими тканями (кровью, лимфой) и их компонентами [19, 20].

В литературе сообщается также об усилении эффекта и о позитивной иммунологической динамике у больных, получавших в качестве терапии сопровождающих различные иммунотропные препараты (Интрон А, эпителин и др.) [21, 23].

Задачей данной работы явился сравнительный анализ иммунологических показателей у детей, больных злокачественными новообразованиями до и после по-

лучения ронколейкина на аутокрови в курсе аутогемохимиотерапии (АГХТ).

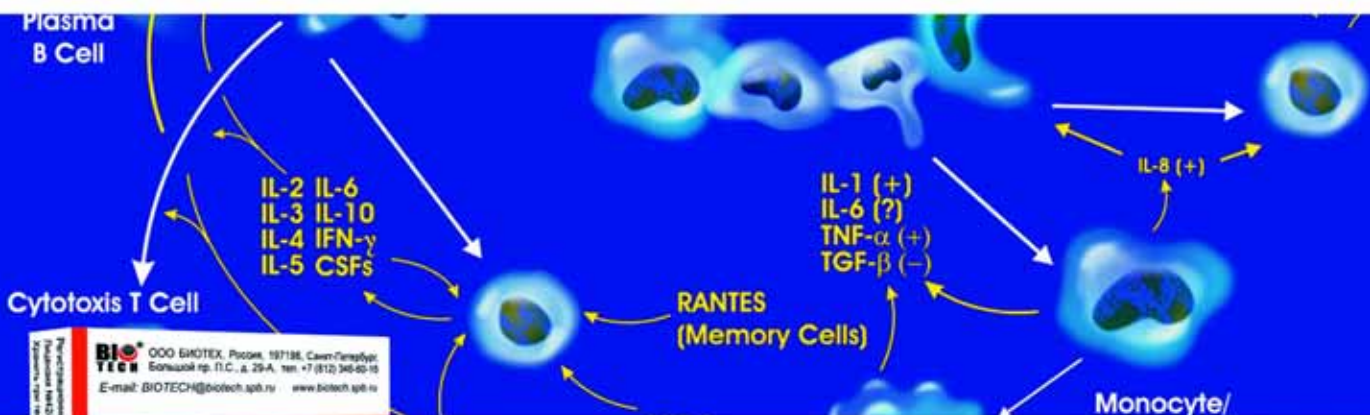
Материалы и методы исследования

В отделении детской онкологии РНИОИ за период 2000—2004 гг. наблюдалось 10 пациентов, которым с целью иммунокоррекции в комплексном лечении проводилась биотерапия ронколейкином. Комплексное лечение включало неоднократные курсы индукционной и консолидирующей химиотерапии; часть детей была прооперирована. У наблюдавшихся больных имелись следующие опухоли: саркома Юинга (IVB стадия (T2NxM1) — у 5 пациентов, IIB стадия (T2ONM0) — у 1); остеогенная саркома (IIB стадия (T2N0M0) — у 1, IVB стадия (T2NxM1) — у 1); рабдомиосаркома конечностей IIB стадии — у 2 больных; опухоли головного мозга (медуллобластома) — у 2. В группе больных с саркомами костей преобладали девочки подросткового возраста; среди пациентов с рабдомиосаркомой соотношение по полу составило 1 : 1, а средний возраст — 5,3 года; с опухолями головного мозга были мальчики 9 и 13 лет. Всем детям до этапа биотерапии проводилось комплексное лечение по общепринятым программам для того или иного заболевания. Ронколейкин вводился 4-кратно: 2 введения между курсами консолидирующей полихимиотерапии и 2 курса после ее окончания. Доза препарата рассчитывалась на площадь поверхности тела из расчета 500 МЕ/м². Для проведения АГХТ и АГХТ с ронколейкином кровь больного брали в объеме не более 5% ОЦК, рассчитанного по возрастной номограмме, из кубитальной вены во флакон с глюциром.

ИММУНОТЕРАПИЯ-ПРЫЖОК В БУДУЩЕЕ

РОНКОЛЕЙКИН®

Рекомбинантный интерлейкин-2



**Быстрая ликвидация
иммунодефицита при тяжелых,
затяжных или рецидивирующих
инфекциях**



После инкубации в течение 30 минут при 37 °С с химиопрепаратами или с ронколейкином ее вводили внутривенно капельно в течение 2-х часов. Всего больным выполнено 42 курса биотерапии на аутокрови с использованием ронколейкина.

Оценку иммунного статуса больных проводили следующим образом. Изучали относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов и состав основных субпопуляций лимфоцитов с помощью непрямого иммунофлуоресцентного теста: CD2+ и CD3+ (общее количество зрелых Т-клеток), CD4+ (хелперы-индукторы), CD8+ (супрессоры-цитотоксические), CD16+ и CD56+ (естественные киллеры), CD20+ (В-лимфоциты), содержание активированных лимфоцитов (CD25+, HLA-DR+); исследовали также функциональную активность Т- и В-клеток в РБТЛ с митогенами (ФГА, КонА, ЛПС), уровень БГЛ (естественных киллеров), содержание иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM).

Сравнение исследованных параметров проводили через две недели после окончания курса обычной и модифицированной ронколейкином АГХТ, а также с

показателями у здоровых детей соответствующего возраста, частично по данным литературы [24, 25] и по собственным данным. Результаты представлены в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

При оценке иммунного статуса после немодифицированной АГХТ было продемонстрировано более низкое содержание ряда факторов, по сравнению с нормой, что вполне объяснимо, учитывая тяжесть состояния больных и длительное лечение. Наблюдалось статистически достоверное снижение процентного уровня лимфоцитов, в частности, Т-клеток с маркерами CD3+ и CD4+, их функциональной активности, а также уровня БГЛ, то есть 6 параметров клеточного иммунитета из изученных 16. В абсолютных значениях выявлено снижение содержания всех исследованных показателей клеточного иммунитета, тогда как уровни иммуноглобулинов основных классов оставались в пределах нормы.

Более благоприятная характеристика иммунного статуса отмечена после курсов АГХТ с ронколейкином

Таблица 1. Иммунологические показатели у детей с солидными новообразованиями после различных вариантов химиотерапии

| Показатели | После АГХТ | | После АГХТ + ронколейкин | | Здоровые дети | |
|-------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|---------------|----------------------|
| | % | × 10 ⁹ /л | % | × 10 ⁹ /л | % | × 10 ⁹ /л |
| CD2+ | 53,65 ± 1,67 | 0,73 * ± 0,07 | 56,5 ± 2,6 | 1,02 ± 0,16 | 57,4 ± 2,09 | 1,27 ± 0,10 |
| CD3+ | 37,5 * ± 3,09 | 0,49* ± 0,06 | 44,7 ± 4,27 | 0,67 * # ± 0,05 | 54,4 ± 3,0 | 1,12 ± 0,18 |
| CD4+ | 27,2* ± 2,36 | 0,39* ± 0,04 | 27,8* ± 3,3 | 0,51 * # ± 0,05 | 39,4 ± 2,6 | 0,84 ± 0,06 |
| CD8+ | 28,7 ± 2,93 | 0,38* ± 0,04 | 23,8 ± 2,49 | 0,42* ± 0,04 | 29,2 ± 2,5 | 0,58 ± 0,05 |
| CD4+/CD8+ | 1,04 ± 0,07 | | 1,16 ± 0,16 | | 1,4 ± 0,18 | |
| CD16+ | 15,9 ± 1,63 | 0,20* ± 0,02 | 26,3 # ± 3,0 | 0,48 # ± 0,05 | 21,0 ± 2,2 | 0,44 ± 0,04 |
| CD56+ | 10,1 ± 1,5 | 0,13* ± 0,01 | — | — | 12,0 ± 2,3 | 0,26 ± 0,03 |
| CD20+ | 18,7 ± 3,0 | 0,20* ± 0,02 | 25,0* ± 1,8 | 0,52 # ± 0,06 | 18,8 ± 1,7 | 0,41 ± 0,05 |
| CD25+ | 16,8 ± 1,9 | 0,23* ± 0,02 | 22,6 ± 2,7 | 0,48 * # ± 0,08 | 18,0 ± 1,0 | 0,31 ± 0,03 |
| HLA-DR+ | 18,6 ± 1,84 | 0,28* ± 0,03 | 23,8 ± 3,11 | 0,43 # ± 0,04 | 19,7 ± 1,86 | 0,42 ± 0,04 |
| РБТЛ спонт. | 17,5 ± 0,45 | 0,25 ± 0,02 | 23,8 ± 3,11 | 0,43 * # ± 0,04 | 17,3 ± 1,0 | 0,31 ± 0,03 |
| ФГА | 33,7* ± 1,06 | 0,49* ± 0,05 | 35,8 ± 1,8 | 0,68 # ± 0,08 | 38,1 ± 2,0 | 0,77 ± 0,08 |
| КонА | 23,6 ± 2,0 | 0,34 * ± 0,04 | 24,8 ± 1,54 | 0,48 # ± 0,06 | 25,5 ± 0,07 | 0,55 ± 0,06 |
| ЛПС | 33,5 * ± 1,59 | 0,48* ± 0,05 | 35,5 ± 2,0 | 0,64 ± 0,23 | 39,0 ± 1,07 | 0,80 ± 0,08 |
| БГЛ | 2,72* ± 0,24 | 0,12* ± 0,01 | 3,0* ± 0,12 | 0,15 * # ± 0,01 | 4,3 ± 0,49 | 0,23 ± 0,02 |
| IgG | 9,11 ± 0,49 | | 11,2 ± 0,62# | | 9,55 ± 0,71 | |
| IgA | 1,40 ± 0,18 | | 1,47 ± 0,12 | | 1,29 ± 0,18 | |
| IgM | 0,90 ± 0,11 | | 1,31 ± 0,05* # | | 1,08 ± 0,07 | |
| Лимфоциты | 30,4* ± 1,56 | 1,35 * ± 0,37 | 39,2 ± 4,4 | 1,57 * ± 0,10 | 39,5 ± 2,1 | 2,2 ± 0,21 |

* — статистически достоверные отличия от показателей здоровых детей; # — отличия АГХТ + ронколейкин от АГХТ (p < 0,05)

(таблица 1). В этих случаях статистически значимо ниже нормы из 16 исследованных параметров клеточного иммунитета оказалось 2 — в процентах (уровни CD4+ клеток и БГЛ) и 5 — в абсолютных величинах, (содержание лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ клеток и БГЛ). Одновременно статистически достоверно выше нормы были такие показатели, как уровень IgM, абсолютное содержание CD25+ клеток и результат спонтанной РБТЛ. Это может быть объяснено тем, что молекула CD25, экспрессирующаяся на мембране Т-клеток, является высокоаффинным рецептором для IL-2, и действие ронколейкина, по-видимому, способствует усилению его экспрессии, посредством чего и осуществляется иммуностимулирующий эффект на Т-клеточное звено. Этот же маркер характеризует раннюю активацию лимфоцитов, что, вероятно, находит отражение в высоком уровне спонтанной РБТЛ.

Сравнительный анализ иммунного статуса больных после проведения курсов АГХТ с использованием ронколейкина и без него показал, что в первом случае оказались статистически значимы выше, чем после проведения обычной АГХТ, такие показатели, как уровень CD16+ клеток (в процентном исчислении), а также CD3+, CD4+, CD25+, В-лимфоциты с маркерами CD20+ и HLA-DR+, естественные киллеры (БГЛ и CD16+), Т-лимфоциты, отвечающие на митогены в РБТЛ (в абсолютном исчислении), и, кроме того, содержание IgG и IgM (таблица 1).

Таким образом, применение ронколейкина в курсе АГХТ позволяет в значительной мере смягчить глубину иммунодепрессии даже при тяжелой онкопатологии и проведении многокурсовой химиотерапии. Метод может быть использован в качестве элемента комплексной терапии при лечении солидных опухолей у детей и подростков.

Литература:

- Ярилин А. А. Принципы и пути использования цитокинов в противоопухолевой терапии // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. — 1999. — № 10. — С. 3—16.
- Bergmann L. Cytokines in cancer therapy // *Contrib. Oncol.* — Basel, Karger. — 1994. — 46. — P. 1—10.
- Borden E. Lymphokines and cytokines as cancer treatment / E. Borden, P. Sondel // *Cancer*. — 1990. — V. 6. — P. 800—814.
- Гершанович М. Л. Применение интерлейкина-2 (пролейкина, алдеслейкина) в онкологической практике // *Вопросы онкологии*. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 776—782.
- Кадагидзе З. Г. Цитокины и их использование в онкологии // *Internal J. on Immunorehab.* — 1997. — № 6. — С. 47—56.
- Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma / T. M. Law et al. // *Cancer*. — 1995, Sep. 1. — 76(5):824—32.
- Бережная Н. М. ЛАК-феномен (фенотип клеток, механизм действия и условия его реализации) / Н. М. Бережная, Е. В. Ковальчук // *Иммунология*. — 1995. — № 2. — С. 12—16.
- Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant IL-2 to patients with metastatic cancer / S. A. Rosenbrg et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — № 313. — P. 1485—1492.
- Биологическая активность интерлейкина-2, нанесенного на эритроциты / Л. П. Лесков, В. М. Писарев, Н. С. Прозоровский, А. А. Иванов // *Новости науки и техники. Серия Медицина. Аллергия, астма и клиническая иммунология*. — М., 1999. — № 1. — С. 3—11.
- Козлов В. П. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. — СПб., 2002.
- Тотолян А. А. Иммунологические эффекты ронколейкина in vitro и in vivo // *Иммунология*. — 1998. — № 6. — С. 45.
- Определение эффективности и токсичности химиоиммунотерапии больных диссеминированной меланомой кожи / В. М. Моисеев и др. // *Мат. ежегодной Росс. онкол. конф.* — СПб., 1999. — С. 191.
- Philip P. A. Treatment of malignant melanoma with interleukin-2 / P. A. Philip, L. Flaherty // *Seminars in Oncology*. — 24(1 Suppl 4):S32—8. — 1997, Feb.
- Смирнов Н. М. Клиническое наблюдение эффективности применения ронколейкина при ЛАК-терапии у пациента с колоректальным раком / Н. М. Смирнов, А. М. Попович, А. С. Симбирцев // *Тез. докл. V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. — М., 1998. — С. 198.
- Оценка эффективности препарата «Ронколейкин» у пациентов с почечно-клеточным раком / А. А. Воробьев, М. И. Карелин, В. С. Яковлева, Н. М. Смирнов // *Тез. докл. VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. — М., 1999. — С. 141.
- Ронколейкин в лечении злокачественных опухолей у детей / О. В. Алейникова, Р. С. Исмаиладзе, Н. Е. Конопля, М. П. Потапов // *Современная фармакотерапия: цитокины*. — Минск, 2000. — С. 40—42.
- Карелин М. И. Промежуточный анализ применения препарата Ронколейкин у больных почечно-клеточным раком / М. И. Карелин, В. П. Александров, О. Е. Молчанов // *Современная фармакотерапия: цитокины*. — Минск, 2000. — С. 13—16.
- Динамика параметров иммунного статуса больных с глиомами мозга при комбинированной терапии с использованием рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 / А. И. Свадовский, А. А. Бутаков, В. В. Переседов, И. В. Ганнушкина // *Иммунология*. — 1996. — № 5. — С. 57—59.
- Сидоренко Ю. С. Способ лечения рака. АС № 940379 СССР. — 1982.
- Сидоренко Ю. С. Лимфохимиотерапия. — Ростов н/Д: Изд. РГМУ, 2003. — 320 с.
- Айрапетов К. Г. Традиционная и модифицированная аутогемотерапия в комплексном лечении больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. ... к.м.н. — Ростов н/Д, 2002. — 29 с.
- Владимирова Л. Ю. Неoadьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпиталамина в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... к.м.н. — Ростов н/Д, 2000. — 32 с.
- Златник Е. Ю. Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологичных жидких тканях у онкологических больных: Автореф. дис. ... д.м.н. — Ростов н/Д, 2003. — 50 с.
- Дударев И. В. Иммунологическая и гемодинамическая характеристика детей с врожденными пороками сердца синего и бледного типа // *Иммунология*. — 2002. — № 3. — С. 167—170.
- Цитокиновый статус, иммунологические и иммуногенетические показатели у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями / Н. М. Калинина и др. // *Иммунология*. — 1995. — № 2. — С. 40—43.