

© Коллектив авторов, 2009

Н.В. Ашиткова<sup>1</sup>, Н.Н. Вологин<sup>1</sup>, М.В. Дегтярева<sup>1</sup>, И.Г. Солгатова<sup>1</sup>,  
И.Д. Беляева<sup>2</sup>, Т.Н. Эверстова<sup>2</sup>, М.В. Кыштымов<sup>2</sup>, Н.В. Давыдова<sup>3</sup>,  
А.П. Продеус<sup>3</sup>, А.Ю. Котов<sup>4</sup>, А.С. Симбирцев<sup>4</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА 2 ЧЕЛОВЕКА В ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА И ТЯЖЕЛЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

<sup>1</sup>Кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, Москва; <sup>2</sup>Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы; <sup>3</sup>Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы; <sup>4</sup>Федеральное государственное унитарное предприятие «НИИ особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

На основании полученных результатов проведенного нами ретроспективного анализа 279 историй болезни новорожденных детей (НД), находившихся на лечении в ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, а также на основании собственных наблюдений за 135 НД различного гестационного возраста (ГВ) с осложненным течением неонатального периода, мы сделали выводы, что абсолютная лимфопения (АЛП) (количество лимфоцитов в периферической крови менее  $3 \cdot 10^9$ /л на 1-й неделе жизни и менее  $2 \cdot 10^9$ /л после 7-х суток жизни [1, 2]) может развиваться у НД различного ГВ, включая детей с экстремально низкой массой тела (МТ) при рождении. АЛП, выявленная у пациентов в неонатальном периоде, свидетельствует о тяжести инфекционного заболевания независимо от постнатального возраста детей, результатов посева крови и природы выявленного возбудителя [3]. Нами было доказано, что при раннем неонатальном сепсисе (НС) АЛП развивается статистически значимо чаще, чем абсолютная нейтропения (19% против 3,8% соответственно;  $p=0,002$ , точный двусторонний критерий Фишера — ТКФ). По нашим данным, показатель летальности в группе больных новорожденных с повторяющимися эпизодами АЛП был статистически значимо выше, чем у детей с однократным эпизодом АЛП (29,3% против 9,4% соответственно;  $p=0,02$ , ТКФ), что может указывать на непосредственную взаимосвязь между развитием АЛП как проявлением иммунной недостаточности и летальным исходом, а также на неблагоприятную прогностическую значимость феномена стойкой АЛП [3].

В возникновении лимфопенических состояний важную патогенетическую роль играет системный воспалительный ответ, обусловленный усилением синтеза провоспалительных цитокинов и сопровождающийся преобладанием в лейкоцитарной формуле

нейтрофилов со сдвигом до юных форм. Неблагоприятная прогностическая значимость АЛП объясняется количественным дефицитом всех важнейших функциональных субпопуляций лимфоцитов: зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ), естественных киллерных клеток ( $CD16^+CD56^+$ ), Т-лимфоцитов-хелперов ( $CD4^+$ ), вырабатывающих интерлейкин 2 (ИЛ2) как фактор роста лимфоцитов. Это приводит к недостаточности клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа у НД и подчеркивает необходимость применения патогенетически обоснованных способов иммунокоррекции в случае регистрации АЛП.

В последние годы в клиническую практику был введен препарат рекомбинантного ИЛ2 (рИЛ2) человека (Ронколейкин®, ООО «Биотех», г. Санкт-Петербург), который показал высокую клиническую эффективность при лечении хирургического сепсиса и тяжелых инфекционных заболеваний, сопровождающихся развитием «иммунопаралича» [4].

В 1989 г. биотехнологическая компания «Биотех», организованная на базе лаборатории биохимической генетики Санкт-Петербургского государственного университета, создала штамм непатогенных дрожжей-сахаромицетов, продуцирующий рИЛ2 (см. рисунок). Важно отметить, что отечественный препарат рИЛ2 превосходит по ряду показателей зарубежные аналоги рИЛ2 [Proleukin или Aldesleukin (Chiron/Cetus, США), Teceleukin (F. Hoffman-La Roche ltd., Франция)]. Перечисленные зарубежные препараты ИЛ2 созданы на основе бактериального продуцента *E. coli*, отличаются от эндогенного ИЛ2 по аминокислотной последовательности (т.е. являются белками-мутеинами) и характеризуются наличием большого количества побочных эффектов, что значительно ограничивает их клиническое применение [5].

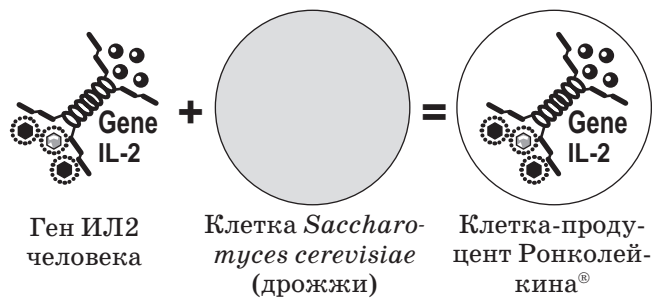


Рисунок. Схема получения продуцента рИЛ2 на основе штамма непатогенных дрожжей-сахаромикетов.

Ронколейкин®, являясь полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ2, обладает тем же спектром функциональной активности. Препарат получают методами генной инженерии из клеток-продуцентов — рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого ИЛ2. Активная субстанция Ронколейкина® — рекомбинантный дрожжевой ИЛ2 человека — является полипептидом, состоящим из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кДа. Он способен восполнять дефицит ИЛ2 и воспроизводит его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети.

Ронколейкин® прошел все необходимые стадии доклинических и клинических испытаний, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 249 от 31 августа 1995 г. С 6 февраля 2008 г. на основании успешных результатов клинических испытаний препарат был разрешен к применению в педиатрии, в том числе в неонатологии [5, 6].

Цель исследования: изучить клиническую эффективность препарата рИЛ2 человека (Ронколейкин®) при тяжелых неонатальных инфекционных заболеваниях, осложнившихся развитием АЛП.

Работа была выполнена на кафедре неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета (зав. каф. — акад. РАМН, д.м.н., профессор Н.Н. Володин) за период с октября 2005 г. по апрель 2008 г. Наблюдение за НД различного ГВ проводили на базе неонатального центра, отделения общей реанимации, отделения хирургии новорожденных и патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова (главный врач — д.м.н. Попов В.В.).

Нами разрабатывались способы иммунокоррекции АЛП у 145 НД, страдающих НС и тяжелыми локализованными инфекциями бактериальной и смешанной этиологии. Все дети были разделены на две группы по факту получения Ронколейкина.

В основную группу было включено 85 детей с тяжелыми неонатальными инфекциями, развивших АЛП и получавших помимо базисной терапии иммуномодулирующую терапию Ронколейкином. Группу сравнения составили 60 НД с тяжелыми инфекционными заболеваниями, сопровождавшимися АЛП, получавших только базисную стандартную комплексную терапию без дополнительной иммунокоррекции.

Нами был проведен тщательный сбор данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей наблюдаемых детей. Осуществлялось динамическое общеклиническое наблюдение за НД, базисное лабораторное обследование, в том числе общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, микроскопическое исследование спинно-мозговой жидкости, микробиологическое исследование крови, ликвора, аспирата из трахеи, мочи. При постановке клинического диагноза учитывали также данные инструментальных методов исследования (рентгенография грудной клетки и брюшной полости, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и головного мозга).

Для достижения поставленной цели осуществляли комплексное лабораторное обследование детей. Забор крови проводили в динамике в трех точках: непосредственно в день обнаружения АЛП при общем анализе крови (1-я точка), через 6–7 суток (2-я точка) и через 29 суток после регистрации АЛП (3-я точка) для исследования показателей гемограммы и иммунного статуса. Определяли абсолютное количество лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> методом проточной цитофлюорометрии на аппарате FACScan (Beckton Dickinson, США) в иммунологической лаборатории Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского (руководитель — д.м.н., проф. А.П. Продеус; зав. лаб. — Е.В. Галева, к.м.н. Н.В. Давыдова).

Для определения уровня провоспалительного цитокина ИЛ8 в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный метод с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. Для определения концентраций ИЛ8 использовали тест-системы производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Порог чувствительности тест-системы для определения концентрации ИЛ8 был равен 10 нг/л. Иммуноферментный анализ проводили в лаборатории иммунофармакологии ФГУП «НИИ особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России (руководитель — д.м.н., проф. А.С. Симбирцев; с.н.с., к.б.н. А.Ю. Котов).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (Stat. Soft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывали средними и среднеквадратическими отклонениями ( $M \pm s$ ); не имевшие нормального распределения описывали медианами и квартилями ( $Me [LQ; UQ]$ ). Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами их значений. Соответствие распределений количественных признаков нормальному закону исследовали с помощью

Таблица 1

**Характеристика групп детей с осложненным течением неонатального периода и АЛП, получавших и не получавших препарат «Ронколейкин»**

Показатели	С Ронколейкином (n = 85)	Без Ронколейкина (n = 60)	p (ТКФ)
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	
ГВ, нед	33 [30; 39] (25-41)	33 [30; 37] (26-40)	0,94
МТ, г	1940 [1360; 2830] (750-4200)	2000 [1370; 2745] (745-4100)	0,93
Длина тела, см	44 [38; 50] (31-56)	43 [38,5; 48] (31-55)	0,74
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	6 [4; 7] (1-8)	6 [5; 7] (1-8)	0,93
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	7 [6; 8] (3-9)	7 [6; 7] (3-9)	0,13

критерия Шапиро-Уилка. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводили с использованием непараметрического теста Манна-Уитни (U-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применяли двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) проводили с использованием критерия Спирмана. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

Согласно разработанному протоколу, клиническим показанием к применению Ронколейкина являлся НС и тяжелые неонатальные инфекции бактериальной и смешанной этиологии. Лабораторным показанием к включению Ронколейкина в комплексную терапию являлось наличие у ребенка с НС или другими тяжелыми неонатальными инфекциями АЛП менее  $2 \cdot 10^9$ /л.

Ронколейкин вводили внутривенно капельно с использованием инфузомата в течение 2–3 ч со скоростью не более 6 мл/ч 1 раз в сутки двукратно с интервалом 72 ч. Дозу Ронколейкина для внутривенного введения вычисляли из расчета 50 000–100 000 МЕ/кг МТ в сутки. Ронколейкин разводили изотоническим раствором натрия хлорида из расчета 5–10 мл/кг в сутки в зависимости от особенностей водно-электролитного обмена ребенка.

В основную группу вошли 85 детей с осложненным течением неонатального периода, развивших АЛП по результатам общего анализа крови, и получавших помимо базисной терапии иммуномодулирующую терапию Ронколейкином. Группу сравнения составили 60 НД с осложненным течением неонатального периода, сопровождавшимся АЛП, получавших только базисную комплексную терапию без дополнительной иммунокоррекции.

На момент включения детей в исследование статистически значимых различий по МТ и длине тела, ГВ, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни (табл. 1), а также по основным клиническим параметрам (количеству очагов инфекции, количеству детей, находившихся на полном парентеральном питании — ППП и на вспомогательной вентиляционной терапии и др.) между основной группой и группой сравнения не выявлялось

(ТКФ). При анализе комплексной терапии у детей двух групп было установлено, что в обеих группах не различалась базисная этиотропная и посиндромная терапия, было одинаковым количество детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нуждавшихся в проведении ППП. Между двумя группами не было различий по частоте применения других видов иммунотерапии, разрешенных к применению в неонатологии (все дети получали препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения по стандартной схеме).

В основной группе было 23 доношенных и 62 недоношенных НД. Мальчиков было 51, девочек — 34, двоен было 4. НС был основным диагнозом у 35 детей (41,2%), генерализованные вирусные инфек-



**Рекомбинантный  
ИНТЕРЛЕЙКИН-2  
ЧЕЛОВЕКА**

**РОНКОЛЕЙКИН®**

**13 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
С 2008 ГОДА — В НЕОНАТОЛОГИИ**

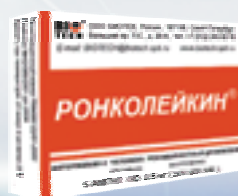
**Достоверное снижение:**

- летальности при сепсисе\*, перитоните, деструктивном панкреатите, пневмонии;
- потребности в антибактериальных препаратах;
- количества койко-дней.

\*по данным многоцентрового исследования в формате GCP (2003-2005)

**Достоверное увеличение:**

медианы жизни при некоторых онкологических заболеваниях.



www.biotech.spb.ru  
☎ (812) 346-60-16



ции — у 8 детей (9,4%), локализованные бактериальные инфекции были документированы у 42 НД (49,4%). По клинико-лабораторным признакам пневмония была диагностирована у 64 (75,3%), некротизирующий энтероколит (НЭК) — у 36 (42,4%), менингоэнцефалит — у 4 (4,7%), инфекция мочевыводящих путей — у 7 (8,2%), гнойный конъюнктивит — у 4 (4,7%), омфалит и флебит пупочной вены — у 8 детей (9,4%). Кандидоз кожи и слизистых оболочек был выявлен у 13 детей (15,3%).

25 детей (29,4%) из 85 имели абсолютные показания к хирургическому вмешательству и были прооперированы. 9 из 26 детей (34,6%) были прооперированы по поводу различных врожденных пороков развития органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (болезнь Гиршпрунга, стеноз или атрезия пищевода, атрезия тонкой кишки, ануса и др.). 9 детей перенесли операции по поводу перфорации кишечника на фоне язвенно-некротизирующего энтероколита (ЯНЭК). 4 ребенка были прооперированы по поводу диафрагмальной грыжи. 2 ребенка перенесли операции на брюшной полости по поводу инфильтратов брюшной полости и гнойного перитонита на фоне генерализованного септического процесса. Один ребенок перенес множественные операции по поводу полиоссальной формы остеомиелита.

Положительный посев крови был зарегистрирован у 33 НД данной группы до назначения Ронколейкина, при этом в 18 гемокультурах из 33 (54,5%) был выявлен рост грамположительной флоры, в 8 гемокультурах (22,9%) — грамотрицательной, в 3 (9,1%) — рост смешанной (грамотрицательной и грамположительной) микрофлоры. В 5 гемокультурах (15,2%) был отмечен рост грибов рода *Candida*, причем в 4 случаях — изолированный рост грибковой флоры, а в одном — в ассоциации с грамотрицательной и грамположительной микрофлорой. Положительный результат обнаружения вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ1) в крови и моче методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был получен у 10 больных детей (11,8%), вируса цитомегалии (ЦМВ) — у 14 детей (16,5%).

Из 85 детей 52 ребенка (61,2%) находились на ИВЛ, 5 детей (5,9%) получали респираторную поддержку при помощи назального СРАР, 7 детей (8,2%) оксигенировались дополнительно при помощи кислородной палатки. При этом 21 ребенок

(24,7%) находился на самостоятельном дыхании и в дополнительной оксигенации не нуждался.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, состояние детей оставалось тяжелым, и у всех них была отмечена АЛП по результатам общего анализа крови. При этом у 32 детей (37,6%) она отмечалась в одном анализе, а у 53 детей (62,4%) была документирована в нескольких анализах крови в динамике. Всем детям данной группы был назначен Ронколейкин по вышеизложенной схеме. Средний возраст детей данной группы на момент получения первой дозы Ронколейкина составил  $21 \pm 2$  суток жизни.

Группу сравнения составили 14 доношенных и 46 недоношенных детей. Мальчиков было 37, девочек — 23.

Основным клиническим диагнозом у 25 детей из 60 (41,7%) был НС, у 8 (13,3%) — генерализованные вирусно-бактериальные инфекции, у 27 (45%) — локализованные бактериальные инфекции. Пневмония была диагностирована у 51 новорожденного ребенка (85%), НЭК — у 27 (45%), менингоэнцефалит — у одного (1,7%), инфекция мочевыводящих путей — у 5 (8,33%), гнойный конъюнктивит — у 6 (10%), омфалит и/или флебит пупочной вены — у 6 новорожденных (10%). Кандидоз кожи и слизистых оболочек был документирован у 7 детей данной группы (11,7%). 10 детей из 60 (16,7%) перенесли оперативные вмешательства.

Основным показанием к операции у 6 из 10 детей (60%) были различные врожденные пороки развития органов ЖКТ (болезнь Гиршпрунга, стеноз или атрезия пищевода, атрезия тонкой кишки, ануса и др.). 4 ребенка (40%) были прооперированы по поводу ЯНЭК, который осложнился кишечной непроходимостью или перфорацией кишечника.

Положительный результат посева крови был зарегистрирован у 14 новорожденных данной группы, при этом в 11 гемокультурах из 14 (78,6%) был выявлен рост грамположительной флоры, в 2 гемокультурах (14,3%) — грамотрицательной, а в одной гемокультуре (7,1%) был отмечен рост грибов рода *Candida*. Положительный результат обнаружения ВПГ1 в крови и моче методом ПЦР был получен у 4 больных детей (6,6%), ЦМВ — у 8 детей (13,3%).

Учитывая симптомы дыхательной недостаточности 56 из 60 детей (93,3%) находились на ИВЛ,

Таблица 2

Сравнение клинических показателей у детей, получивших и не получивших Ронколейкин, во 2-й точке исследования

Показатели клинического состояния	Дети, получавшие Ронколейкин (n = 83)		Дети без иммунокоррекции (n = 59)		p (ТКФ)
	n	%	n	%	
Пневмония	31	37,3	47	79,7	<0,001
ИВЛ	29	34,9	38	64,4	<0,001
ППП	12	14,4	18	30,5	0,03
Полное энтеральное питание	12	14,4	2	3,4	0,04

Таблица 3

**Динамика выявления очагов бактериальной инфекции у детей различного ГВ с осложненным течением неонатального периода в группах детей, получавших и не получавших Ронколейкин**

Сроки исследования	Количество очагов инфекции с Ронколейкином		Количество очагов инфекции без Ронколейкина		p (U-test)
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
1-я точка	85	1 [1; 2] (min — 1; max — 5)	60	1 [1; 2] (min — 1; max — 3)	0,085
2-я точка	83	1 [0; 1] (min — 0; max — 3)	59	1 [1; 2] (min — 0; max — 3)	<0,001
3-я точка	37	0 [0; 1] (min — 0; max — 2)	38	0 [0; 2] (min — 0; max — 2)	0,04

один ребенок (1,7%) получал респираторную поддержку при помощи назального СРАР, 3 ребенка (5%) оксигенировались дополнительно при помощи кислородной палатки.

На фоне проводимой комплексной этиотропной и патогенетической терапии в состоянии детей не было отмечено положительной динамики, и у всех из них была зарегистрирована АЛП по результатам общего анализа крови. Дети включались в группу сравнения сразу же после выявления АЛП. Средний возраст детей 2-й группы на момент обнаружения АЛП составил 8±1 суток жизни. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по количеству детей, имевших однократную или стойкую АЛП.

В соответствии с международными критериями оценки выживаемости при исследовании эффективности препаратов в клинической практике учитывали летальность в течение 28 суток, следующих за первым введением Ронколейкина.

Показатель летальности в основной группе составил 8% (7/85), в группе сравнения — 20% (12/60) (p=0,047, ТКФ). Среди детей, не имевших показаний к хирургическому лечению, умерли один ребенок из 60 получавших Ронколейкин и 7 из 50 детей группы сравнения [1,7% против 14% соответственно; p=0,02, ТКФ; отношение шансов (Odds Ratio) = 9,6 (1,1—218,9); относительный риск (Relative Risk) = 8,4 (1,1—184,3)]. Среди детей, перенесших хирургические операции, умерли 6 детей из 25 получавших Ронколейкин (24%) и 5 из 10 детей группы сравнения (50%), однако эти различия не достигали уровня статистической значимости (p=0,22, ТКФ).

Было установлено, что все 19 умерших детей (7 умерших детей основной группы и 12 умерших детей группы сравнения) имели стойкую АЛП. Среди детей обеих групп, имевших однократный эпизод АЛП, летальных исходов не отмечалось.

Сразу после завершения курса Ронколейкина (во 2-й точке) в клиническом состоянии детей основной группы и группы сравнения были зарегистрированы статистически значимые различия (табл. 2). Из табл. 2 следует, что в основной группе сразу после окончания курса Ронколейкина количество детей, имевших пневмонию и нуждавшихся в проведении ИВЛ и ППП, было меньше по сравнению с группой сравнения.

Важно отметить, что до 29-х суток от момента включения в исследование состояние 41 ребенка (49,4%) из 85 детей, получивших Ронколейкин, стало удовлетворительным, были купированы очаги инфекции, нормализовались лабораторные показатели, и эти дети были выписаны из стационара под наблюдение участкового педиатра. В группе сравнения детей, не получивших терапию Ронколейкином, до 3-й точки состояние стало удовлетворительным только у 10 детей из 60 (16,7%), у них было констатировано выздоровление, и они были выписаны домой. Различия количества детей основной группы и группы сравнения, выписанных домой до 29-х суток от момента включения в исследование, были статистически значимыми (p=0,024, ТКФ). К 29-м суткам от момента включения в исследование в стационаре остались только дети, страдающие тяжелой патологией, требующей длительного лечения. Тем не менее в группе детей, получивших терапию Ронколейкином, по сравнению с детьми группы сравнения отмечаются различия по количеству детей с пневмонией (p=0,009, ТКФ) в 3-й точке.

Из табл. 3 очевидно, что в течение месяца от включения в исследование локализованные очаги инфекции были эффективнее купированы в группе детей, получивших Ронколейкин, по сравнению с группой сравнения.

Таблица 4

**Количество детей, имевших положительный посев крови, среди новорожденных, получавших и не получавших Ронколейкин**

Сроки исследования	Количество положительных посевов крови с Ронколейкином	Количество положительных посевов крови без Ронколейкина	p (ТКФ)
1-я точка	33/73 (45,2%)	14/56 (25%)	0,026
2-я точка	10/60 (16,7%)	19/49 (38,8%)	0,016
3-я точка	2/21 (9,5%)	4/20 (20%)	0,4

Таблица 5

**Показатели гемограммы у детей с гнойно-септической патологией, получавших и не получавших Ронколейкин, во 2-й точке**

Параметры	С Ронколейкином n=83	Без Ронколейкина n=59	p (U-test)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
Нейтрофилы, %	50 [41; 67]	59 [50; 70]	0,004
Сегментоядерные гранулоциты, %	46 [39; 59]	55 [45; 64]	0,007
Лимфоциты, %	37 [25; 44]	25 [16; 32]	<0,001
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,69 [2,62; 5,49]	3,12 [1,77; 4,6]	0,011

Таблица 6

**Показатели иммунограммы у детей с гнойно-септической патологией, получавших и не получавших Ронколейкин, во 2-й точке**

Параметры	С Ронколейкином n=18	Без Ронколейкина n=29	p (U-test)
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
CD3, %	63 [61; 70]	54 [46; 61]	0,006
CD8, %	22 [16; 28]	15 [10; 18]	0,002
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	12 [5; 17]	4 [3; 6]	<0,001
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,31 [0,18; 0,81]	0,16 [0,08; 0,32]	<0,001

Длительность ИВЛ и количество койко-дней в стационаре не различались у детей основной группы и группы сравнения, поскольку на эти показатели влияют ГВ, МТ при рождении, наличие бронхолегочной дисплазии, проведение хирургических операций.

Из табл. 4 следует, что санация крови быстрее возникала у детей, получивших Ронколейкин, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. Более того, в группе сравнения через неделю от включения в исследование отмечалось увеличение доли детей с документированной бактериемией по сравнению с процентом детей этой группы, имевших позитивную гемокультуру в 1-й точке.

При анализе показателей гемограммы во 2-й точке от момента включения в исследование было выявлено, что у детей, получавших Ронколейкин, количество лимфоцитов становилось более высоким по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию. В то же время у детей основной группы отмечалось уменьшение нейтрофилии и доли сегментоядерных гранулоцитов по сравнению с группой сравнения, что свидетельствует об уменьшении интенсивности воспаления (табл. 5).

Об уменьшении интенсивности системного воспалительного ответа после лечения Ронколейкином говорят и различия уровней провоспалительного цитокина ИЛ8 у детей основной группы и группы сравнения сразу после окончания курса Ронколейкина. При этом уровень ИЛ8 оставался статистически значимо более высоким у детей в группе сравнения (114 [42; 300] пг/мл), чем у

детей основной группы (34,8 [18,9; 94,8] пг/мл) ( $p=0,002$ , U-test), что может свидетельствовать о поддержании у первых системной воспалительной реакции на фоне сохраняющихся очагов локализованной инфекции и бактериемии.

При анализе показателей иммунограммы во 2-й точке исследования было установлено, что после лечения Ронколейкином статистически значимо выше становились относительные количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), относительные и абсолютные количества естественных киллерных клеток (CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>) у детей основной группы по сравнению с таковыми в группе сравнения (табл. 6). Все эти субпопуляции лимфоцитов играют важную роль в развитии врожденных и адаптивных механизмов иммунного ответа и элиминации возбудителей инфекций.

Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов от введения Ронколейкина ни в виде гемодинамических нарушений, ни в виде аллергических или пирогенных реакций.

Таким образом, включение Ронколейкина в комплексную терапию тяжелых неонатальных инфекций, осложнившихся развитием АЛП, является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным. О высокой клинической эффективности Ронколейкина свидетельствуют снижение показателя летальности, сокращение длительности санации локализованных очагов инфекции и крови, нормализация показателей гемограммы и иммунного статуса, уменьшение интенсивности системного воспалительного ответа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. 5<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA, Philadelphia, PA, 1999.

2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> Ed. International Edition. Saunders (An Imprint of Elsevier), USA, Philadelphia, PA, 2004.

3. Ашуткова Н.В., Дегтярева М.В., Володин Н.Н. и др. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода. Педиатрия, 2009; 87(1): 49–54.

4. Останин А.А., Пальцев А.В., Леплина О.Ю. и др. Опыт использования экстракорпоральной иммунотерапии в лечении хирургических больных с гнойно-септическими заболеваниями. Мед. иммунология. 2002; 2: 43–51.

5. Попович А.М., Егорова В.Н. Интерлейкин 2: опыт клинического применения. СПб.: Издательский Дом «Новости права», 2006.

6. Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Дегтярева М.В., Попович А.М. Интерлейкин 2: опыт клинического применения в педиатрической практике. СПб.: «АльтеРго», 2008.

© Коллектив авторов, 2009

Н.А. Генне<sup>1</sup>, М.Н. Снегоцкая<sup>1</sup>, Н.Г. Колосова<sup>1</sup>, Н.А. Леоневская<sup>1</sup>,  
Е.Г. Кондюрина<sup>2</sup>, Ю.А. Татаренко<sup>2</sup>, Н.А. Гулевская<sup>2</sup>, Т.Н. Кожевникова<sup>3</sup>

## СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> Клиника детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва; <sup>2</sup>Кафедра педиатрии ФПК и ПП Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск; <sup>3</sup>Кафедра педиатрии медицинского института Тульского государственного университета, МУЗ ДГБ №3 Городской центр респираторной патологии у детей г. Тулы, РФ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются наиболее частыми инфекционными заболеваниями, у детей они составляют почти 90 % всей инфекционной заболеваемости. ОРЗ — это группа полиэтиологических инфекционных заболеваний респираторного тракта, имеющих сходные эпидемиологические характеристики, механизмы развития и клинические проявления. В основе клинической симптоматики ОРЗ лежит инфекционное воспаление слизистых оболочек респираторного тракта, при котором отмечается высвобождение медиаторов воспаления, обуславливающих вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов и активизацию экссудативных процессов.

Лихорадка, часто сопровождающая ОРЗ, является защитно-приспособительной реакцией организма, возникающей в ответ на воздействие патогенных раздражителей, характеризуется перестройкой процессов терморегуляции, приводящих к повышению температуры тела и стимулирующую естественную реактивность организма. Биологическое значение лихорадки заключается в повышении иммунной защиты. Повышение температуры тела приводит к усилению фагоцитоза, увеличению синтеза интерферонов (ИФН), активации и дифференцировке лимфоцитов и стимуляции антителогенеза. На фоне лихорадки многие бактерии и вирусы погибают, а организм формирует полноценный иммунный ответ Th<sub>1</sub>-типа. При этом стимулируется продукция ИФН $\gamma$ , ИЛ2 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), активизирующих продукцию IgG-антител и клеток памяти. Доказано, что при снижении температуры тела до субфебрильного или нормального уровня уменьшается продукция ИФН $\gamma$  и TNF $\alpha$ . [1]

В большинстве случаев лихорадка связана с относительно доброкачественным течением вирусной инфекции.

Повышение температуры тела является поводом для применения жаропонижающих средств. Лихорадка в пределах 38–38,5 С при отсутствии токсикоза не требует медикаментозной жаропонижающей терапии, тем не менее у детей из группы риска возможны различные осложнения на фоне менее значительного повышения температуры тела, что и определяет необходимость применения у них жаропонижающих средств [2]. В группу риска по развитию осложнений при лихорадочных реакциях должны быть включены дети в возрасте до 2 месяцев, с фебрильными судорогами в анамнезе, с различными заболеваниями ЦНС, сердечно-сосудистой системы и наследственными метаболическими болезнями [3].

В тех случаях, когда клинические и анамnestические данные свидетельствуют о необходимости проведения жаропонижающей терапии, целесообразно руководствоваться рекомендациями специалистов ВОЗ, согласно которым препаратами выбора являются парацетамол и ибупрофен [4]. Несмотря на высокий уровень соотношения «эффективность–безопасность», длительный и частый прием может сопровождаться развитием побочных нежелательных реакций [5, 6, 7, 8]. Нередко у детей возникают состояния стойкой лихорадки с симптомами токсикоза, а также возможно развитие гипертермического синдрома, требующего усиления действия антипиретиков за счет дополнительной комбинации с сосудорасширяющими и антигистаминными препаратами.