

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова**

**ОБОБЩЁННЫЙ ОПЫТ  
ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА®  
(рекомбинантного интерлейкина-2)  
В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Пособие для врачей*

Санкт-Петербург  
СИНЭЛ  
2021

УДК 617-085  
ББК 54.5  
Б90

Бубнова, Наталия Алексеевна.

Обобщённый опыт применения Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова . – 3-е изд., обновл. и испр. – Санкт-Петербург : СИНЭЛ, 2021. –142 с.

ISBN 978-5-6045768-9-2

И. Егорова, В.Н. П. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П.Павлова

В пособии обобщён опыт использования Ронколейкина® в хирургии, начиная с момента его первого применения в 1993-1994 гг. в Санкт-Петербурге. Представлены результаты клинических испытаний Ронколейкина® в комплексном лечении заболеваний, требующих хирургического вмешательства, которые проведены на базе клиник Санкт-Петербурга, включая Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербургский государственный университет, Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, а также других клинических центров России и стран ближнего зарубежья. На основании результатов исследований различного дизайна продемонстрирована высокая клиническая эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 в комплексном лечении сепсиса различной этиологии, разлитого перитонита, острого деструктивного панкреатита, тяжёлых сочетанных травм и ожоговых поражений, остеомиелита, флегмон, синдрома диабетической стопы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Обоснована целесообразность и необходимость профилактического применения Ронколейкина® с целью купирования последствий хирургического стресса.

Пособие предназначено для хирургов, врачей-реаниматологов, врачей-онкологов, клинических иммунологов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ:.....	10
ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ .....	10
ПЕРИТОНИТ .....	33
СЕПСИС .....	43
МНОЖЕСТВЕННАЯ, СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА .....	57
ОЖОГОВАЯ ТРАВМА.....	72
ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ .....	78
ФЛЕГМОНЫ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ....	82
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА.....	86
ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ .....	102
ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ .....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	120
ЛИТЕРАТУРА .....	121

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

### Академии

<b>АГМА</b>	Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск)
<b>ВМА им. С. М. Кирова МО РФ</b>	Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург)
<b>ИГМА</b>	Ижевская государственная медицинская академия (г. Ижевск)
<b>КГМА</b>	Казанская государственная медицинская академия (г. Казань)
<b>КемГМА</b>	Кемеровская государственная медицинская академия (г. Кемерово)
<b>СПбГПА</b>	Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия (Санкт-Петербург)
<b>СтГМА</b>	Ставропольская государственная медицинская академия (г. Ставрополь)
<b>ТГМА</b>	Тверская государственная медицинская академия (г. Тверь)
<b>ЧГМА</b>	Читинская государственная медицинская академия (г. Чита)
<b>ЧелГМА</b>	Челябинская государственная медицинская академия (г. Челябинск)

### Институты

<b>ГИУВ МО РФ</b>	Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ (Москва). Ликвидирован в 2012 г.
<b>ИЭМ</b>	Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург)
<b>НГИУВ</b>	Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (г. Новокузнецк)
<b>НИИФКИ СО РАМН</b>	Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск)
<b>СПбНИИСП им. И. И. Джанелидзе</b>	Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург)

### Университеты

<b>АМУ им. Наримана Нариманова</b>	Азербайджанский медицинский университет им. Наримана Нариманова (г.Баку, Азербайджан)
<b>ВГМУ</b>	Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (г. Витебск, Республика Беларусь)
<b>ВолгГМУ</b>	Волгоградский государственный медицинский университет (г. Волгоград)
<b>КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова</b>	Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова (г. Алматы, Республика Казахстан)

**КрасГМУ им.  
проф. В. Ф. Войно-  
Ясенецкого**

**КубГМУ**

**ЛГМУ**

**ОНМедУ**

**ПГУ**

**ПСПбГМУ  
им. акад.  
И. П. Павлова**

**РостГМУ**

**РУДН**

**РязГМУ**

**СГМУ**

**СЗГМУ им.  
И. И. Мечникова**

**СПбГУ**

**ТГМУ**

**ТулГУ**

**УлГУ**

**ЧГУ**

**им. И. Н. Ульянова**

**ГКБ**

**МСЧ**

**ГСО**

**ДПК**

**ИД**

**ИЛ**

**ИЛ-2**

**ИО**

**ИРИ**

**КонА**

**ЛИИ**

Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск)

Кубанский государственный медицинский университет  
(г. Краснодар)

Луганский государственный медицинский университет  
(г. Луганск)

Одесский национальный медицинский университет  
(г. Одесса, Украина)

Петрозаводский государственный университет  
(г. Петрозаводск)

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова  
(Санкт-Петербург)

Ростовский государственный медицинский университет  
(г. Ростов-на-Дону)

Российский университет дружбы народов (Москва)

Рязанский государственный медицинский университет  
(г. Рязань)

Самарский государственный медицинский университет  
(г. Самара).

Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Санкт-Петербургский государственный университет  
(Санкт-Петербург)

Тихоокеанский государственный медицинский  
университет (г. Владивосток)

Тульский государственный университет (г. Тула)

Ульяновский государственный университет (г. Ульяновск)

Чувашский государственный университет  
им. И. Н. Ульянова (г. Чебоксары)

### **Больницы**

Городская клиническая больница

Медико-санитарная часть

### **Термины**

Гнойно-септические осложнения

Двенадцатиперстная кишка

Иммунодефицит

Интерлейкин

Интерлейкин-2

Инфекционные осложнения

Иммунорегуляторный индекс

Конканавалин А

Лейкоцитарный индекс интоксикации

<b>МАТ</b>	Моноклональные антитела
<b>ОДП</b>	Острый деструктивный панкреатит
<b>ОУВ</b>	Органоносящие вмешательства
<b>ОФНК</b>	Опорная функция нижних конечностей
<b>ПОЛ</b>	Перекисное окисление липидов
<b>ПЯЛ</b>	Полиморфноядерные лейкоциты
<b>РТМЛ</b>	Реакция торможения миграции лейкоцитов
<b>риЛ-2</b>	Рекомбинантный интерлейкин-2
<b>СВО</b>	Системный воспалительный ответ
<b>СВР</b>	Системная воспалительная реакция
<b>СД</b>	Сахарный диабет
<b>СДС</b>	Синдром диабетической стопы
<b>СОЖ</b>	Слизистая оболочка желудка
<b>СПОН</b>	Синдром полиорганной недостаточности
<b>ССВО</b>	Синдром системного воспалительного ответа
<b>ССВР</b>	Синдром системной воспалительной реакции
<b>ТСТЖ</b>	Тяжёлая сочетанная травма живота
<b>ЦИК</b>	Циркулирующие иммунные комплексы
<b>ЦНС</b>	Центральная нервная система
<b>ЦТЛ</b>	Цитотоксические Т-лимфоциты
<b>ЧМТ</b>	Черепно-мозговая травма
<b>ЭИТ</b>	Экстракорпоральная иммунотерапии
<b>ЭИФТ</b>	Экстракорпоральная иммунофармакотерапия
<b>ЯБЖ</b>	Язвенная болезнь желудка
<b>BDNF</b>	Brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга)
<b>CD</b>	Cluster of differentiation

## ВВЕДЕНИЕ

Накопленные знания по клинико-иммунологической характеристике и лечению заболеваний, требующих хирургического вмешательства, указывают, что одним из ключевых компонентов их патогенеза являются дисфункции иммунной системы. Иммунные расстройства, регуляторно-функциональные или структурные, наблюдаемые у хирургических больных, определяют вероятность перехода локального инфекционно-воспалительного процесса в генерализованный, формирование ранней иммунной несостоятельности, развитие гнойно-воспалительных осложнений и исход заболевания.

Как правило, воспаление развивается локально, но в его реализации участвуют, в той или иной степени, практически все системы организма, прежде всего, иммунная и нейроэндокринная. Характерные черты воспалительного процесса и его динамика в настоящее время детально охарактеризованы [81, 128, 129, 131, 161, 218]. Несмотря на универсальность основополагающих механизмов воспаления, продолжительность и выраженность отдельных фаз воспалительного процесса относительно и сильно зависят от характера повреждения, его органной локализации и сопутствующих ему условий, включая, прежде всего, развитие иммунодефицитного состояния. Несостоятельность противоинфекционного иммунитета в условиях иммунодепрессии различной природы имеет ведущее значение при тяжёлой хирургической патологии, характеризующейся высоким уровнем летальности. Наличие многочисленных иммунных расстройств и преимущественно их депрессивная направленность является патогенетическим обоснованием для применения иммунокоррекции при комплексном лечении хирургических больных.

В настоящее время иммунотерапия препаратами рекомбинантных цитокинов рассматривается как необходимый компонент комплексного лечения больных хирургического профиля. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека (препарат Ронколейкин®), включаясь в естественные механизмы иммунорегуляции, как аналог эндогенного интерлейкина-2, проявляет многофакторную иммунокорректирующую активность. Под влиянием рИЛ-2 восстанавливается структурная архитектура иммунной системы, нормализуется соотношение

субпопуляций иммунных клеток за счёт стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов и подавления апоптоза мононуклеаров. рИЛ-2, отменяя иммунологическую толерантность, стимулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток: усиливает эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, активность фагоцитирующих мононуклеаров и антигенпрезентирующих клеток, а также синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изотипов (таблица 1).

*Таблица 1.*

**Основные иммуноориентированные эффекты  
Ронколейкина® [В.К. Козлов, 2008]**

Компонент иммунореактивности и/или функция	Направленность эффекта
Клональная пролиферация Т- и В-лимфоцитов	Усиливает
Эффекторный потенциал CTL- и NK-клеток	Усиливает
Активность мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток	Усиливает
Синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изотипов	Усиливает
Запрограммированная смерть мононуклеаров (апоптоз)	Ослабляет

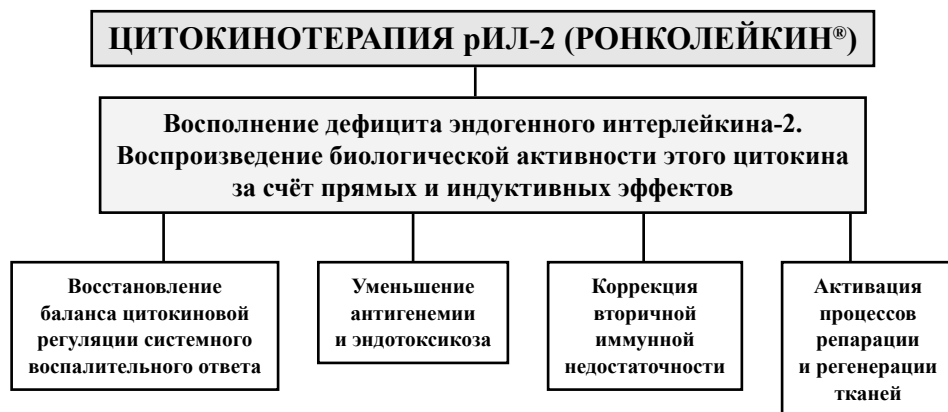
*CTL – цитотоксические Т-лимфоциты NK – естественные киллеры*

Следует отметить универсальность рИЛ-2 как иммунокорректора, поскольку его воздействие на иммунную систему не зависит от биологической организации инфекционного агента, а определяется характером и особенностями возникающих иммунных нарушений. Ронколейкин®, восполняя дефицит эндогенного ИЛ-2, одновременно способен избирательно активировать специфический противоинфекционный иммунитет. Благодаря указанным особенностям, рИЛ-2 может рассматриваться как средство активной и пассивной (заместительной) иммунотерапии [78].

Достоверная клиническая эффективность применения Ронколейкина® у хирургических больных подтверждена его способностью предупреждать развитие инфекционных осложнений, прежде всего, сепсиса, возможностью купировать проявления эндотоксикоза и сни-



жать уровень летальности. Ярко выраженные детоксикационный и иммунокорригирующий эффекты рИЛ-2 усиливают возможности противoinфекционной защиты. Патогенетические эффекты адекватной цитокинотерапии рИЛ-2 при лечении тяжёлой хирургической патологии представлены на рис. 1.



*Рис. 1. Патогенетические составляющие клинического эффекта адекватной иммунотерапии Ронколейкином® при комплексном лечении тяжёлой гнойно-септической патологии [В.К. Козлов, 2002].*

Цели использования Ронколейкина® в комплексной терапии больных хирургического профиля различны. Иммунопротективный эффект препарата выявляется при его профилактическом применении. Цитокинотерапия рИЛ-2 позволяет предохранять иммунную систему от возможности развития острой иммунной дисфункции. При тяжёлой механической травме и остром деструктивном панкреатите включение Ронколейкина® в состав предоперационной интенсивной терапии оказывается средством профилактики развития инфекционных осложнений. В то же время, при уже развившейся вторичной иммунной недостаточности, Ронколейкин® используют в составе комплексного лечения септических больных как мощный иммунокорректор патогенетической направленности. Потенциальные возможности Ронколейкина® в качестве иммунокорректора в наибольшей степени реализуются при тяжёлых иммунных дисфункциях, которые форми-

руются в условиях эндотоксикоза и выраженной антигенемии и являются отличительной чертой генерализованных форм инфекционной патологии у хирургических больных [77, 79]. Иммунореставрационный эффект препарата в отношении иммунных клеток и иммунной системы, в целом, достигается при его курсовом использовании [81]. За период 25-летнего применения Ронколейкина® в различных стационарах России и стран ближнего зарубежья накоплен положительный клинический опыт при лечении пациентов с сепсисом различной этиологии, острым деструктивным панкреатитом, разлитым перитонитом, множественными и сочетанными травмами, ожогами, гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета (диабетическая стопа), остеомиелитом, флегмонами, рожистым воспалением и некротизирующим фасциитом, хроническим фурункулёзом, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка. Также продемонстрирована эффективность профилактического применения Ронколейкина® перед операцией. Иммунотерапия препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 является необходимым компонентом современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов с тяжёлой хирургической патологией.

## **ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

### **ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ**

Проявления иммунодефицита (ИД), сопряжённого с деструктивными изменениями в поджелудочной железе, регистрируются на самых ранних фазах развития ОДП и касаются преимущественно Т-звена. Наблюдается падение абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Сниженные значения популяций CD3+ и CD4+ являются критерием выраженности панкреонекроза и соответственно маркёром тяжёлого панкреатита. При этом наблюдается прямая зависимость между тяжестью панкреатита и выраженностью ИД [204, 208]. Особенности иммунной дисфункции, характерные для деструктивного панкреатита, сформулированы А. Д. Толстым (таблица 2) [207].

**Особенности иммунной дисфункции при остром  
деструктивном панкреатите** [А.Д. Толстой, 2001]

➤	Беспрецедентно короткие сроки развития в условиях клеточной и тканевой гипоксии, а также недостатка энергетических и пластических материалов.
➤	Выраженная антигенемия из очагов панкреонекроза, очагов вторичной и третичной альтерации тканей.
➤	Дисбаланс цитокиновой регуляции с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и последующей генерализацией системного воспалительного ответа.
➤	Токсическое поражение печени с недостаточной продукцией белков-адаптогенов.
➤	Ятрогенная иммунодепрессия, обусловленная медикаментозными воздействиями, применением методов эфферентной детоксикации, анестезиологического пособия и множественными хирургическими вмешательствами.

Дисбаланс цитокинов с преобладанием избыточной продукции провоспалительного пула приводит к развитию симптомов эндотоксикоза, органных дисфункций и, в конечном итоге, к ранним летальным исходам ОДП на 1-ой неделе заболевания, на их долю приходится около 22% [208]. В ответ на системный воспалительный ответ происходит ранний запуск стадии компенсаторного противовоспалительного ответа, для которой характерно преобладание цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, снижение выработки иммуноглобулинов, массовый апоптоз иммунных клеток и катастрофическое снижение уровня регуляторного цитокина ИЛ-2. По данным С.В. Салиенко (2006 г.) содержание ИЛ-2 в сыворотке крови у больных ОДП может быть понижено до 23 раз [163].

Клинические последствия ИД проявляются в формировании гнойных осложнений (в первую очередь, гнойно-некротического парапанкреатита) и, как следствие, приводят к увеличению летальных исходов. На фоне ИД у пациентов, перенесших множественные оперативные вмешательства, развивается панкреатогенный сепсис, приводящий к летальным исходам на 7-8 неделе заболевания, летальность достигает 18% [202].

Высокий уровень неблагоприятных исходов ОДП, обусловленный, прежде всего, рано развивающейся вторичной иммунной недостаточностью, указывает на необходимость включения в комплексное лечение иммуноориентированной терапии с целью восполнения дефицита клеточных и гуморальных компонентов иммунного ответа

и реставрации собственной иммунореактивности [207].

Многолетними исследованиями в **Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе** (СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург) под руководством А.Д. Толстого была клинически обоснована и доказана необходимость включения иммунотерапии Ронколейкином® в комплексное лечение ОДП. Разработанная А.Д. Толстым с соавт. методика лечения ОДП на основе «обрывающей» интенсивной терапии с последующей коррекцией иммунодефицита Ронколейкином® достоверно обеспечивала асептическое течение процесса и значительно улучшала результаты лечения [206]. В реактивную фазу ОДП на стадии перипанкреатического инфильтрата Ронколейкин® применяют внутривенно на фоне антибактериальной терапии в дозе 0,25 мг (при весе больного менее 70 кг) или 0,5 мг (при весе больного более 70 кг) на 6-7 и 8-9 сутки от начала заболевания. Результаты ряда рандомизированных сравнительных клинических исследований, проведённых А.Д. Толстым с соавт., представлены в таблице 3.

Дальнейшим подтверждением клинической эффективности Ронколейкина® в лечении ОДП являются результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с двойным слепым контролем, проведённого А.Д. Толстым с соавт. [201]. В исследовании участвовало 30 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым ОДП. У всех пациентов раннее лечение было стандартным, консервативным и включало лапароскопическое дренирование брюшной полости, антисекреторную и антиферментную терапию и лечебный плазмаферез. На второй неделе болезни пациентам опытной группы (n=15) назначались внутривенные инфузии Ронколейкина® (дважды по 0,5 мг), пациенты контрольной группы (n=15) получали плацебо. В большинстве наблюдений (11 из 15) введение Ронколейкина® приводило к клиническому улучшению: у больных снижалась температура тела, улучшалось самочувствие и аппетит, а инфильтрат уменьшался в размерах уже после первой инфузии препарата. Процесс рассасывания инфильтрата сопровождался нормализацией лейкоцитарной формулы, уменьшением СОЭ, фибриногена и среднемолекулярных пептидов в плазме крови. Положительный клинический эффект в группе «Плацебо» наблюдали у 5 нетяжёлых больных (таблица 4).

Таблица 3.

**Результаты применения Ронколейкина® в реактивной фазе ОДП**

[по данным клинических исследований в СПбНИИСП

им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург]

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза/интервал /число введений	Клиническая эффективность цитокинотерапии рИЛ-2			Ис- точ- ник
				Частота ГО	Частота сепсиса	Леталь- ность	
1	РС	75 О: 35 К: 40	внутривенное введение 0,5 мг/24 час./2	О: 8,6% (3/35) К: 22,5% (9/40)	-	О: 2,9% (1/35) К: 10% (4/40)	199
2	РС	268 О: 47 К: 221	внутривенное введение 0,25-0,5 мг/24 час./2	О: 14,9% (7/47) К: 45,2% (100/221)	О: 8,5% (4/47) К: 13,1% (29/221)	О: 4,3% (4/47) К: 29,4% (65/221)	200 202
3	РС	219 О: 74 К: 145	внутривенное введение 0,25-0,5 мг/24 час./2-3	О: 16,2% (12/74) К: 32,4% (47/145)	О: 8,1% (6/74) К: 11% (16/145)	О: 6,8% (5/74) К: 18,6% (27/145)	203
4	РС	92 О: 40 К: 52	внутривенное введение 0,25-0,5 мг/ 24-48 час./2	О: 15% (6/40) К: 51,9% (27/52)	О: 12,5% (5/40) К: 19,2% (10/52)	О: 5,0% (2/40) К: 32,7% (17/52)	207

РС — рандомизированное сравнительное исследование; ГО — гнойные осложнения; О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа

Таблица 4.

**Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого  
двойного слепого исследования эффективности Ронколейкина®  
в реактивной фазе ОДП [А. Д. Толстой, 1999 с модификацией]**

Оцениваемые показатели		Клиническая эффективность, n (%)		P
		Ронколейкин, n=15	Плацебо, n=15	
Клиниче- ский эффект	Положительный	11 (73,3)	5 (33,3)	<0,05
	Отрицательный	4 (26,7)	10 (66,7)	<0,05
Исходы	Рассасывание	11 (73,3)	7 (46,7)	<0,05
	Киста или свищ	4 (26,7)	6 (40,0)	>0,05
	Нагноение	0	2 (13,3)	<0,05
Доля оперированных больных		0	2 (13,3)	<0,05
Летальность		0	0	

Применение Ронколейкина® в реактивной фазе ОДП приводит к статистически достоверному увеличению частоты рассасывания перипанкреатических инфильтратов и снижению частоты гнойных осложнений. Также очевидна тенденция уменьшения частоты кистообразования под влиянием Ронколейкина®. Отсутствие достоверных различий по этому показателю объясняется различиями в степени тяжести пациентов. В группе «Ронколейкин» исходы в кисту наблюдали у очень тяжёлых больных в отличие от группы «плацебо», что при отсутствии нагноения следует считать благоприятным исходом (таблица 4) [201].

По данным иммунологического обследования после лечения Ронколейкином® наблюдается полная нормализация иммунограммы по исходно сниженным показателям CD3+, CD4+, CD8+ (таблица 5) [200, 202, 205, 209, 211].

Сравнительная оценка различных схем комплексного лечения больных ОДП, проведённого в СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург) А.Д. Толстым с соавт., представлена в таблице 6.

*Таблица 5.*

**Влияние Ронколейкина® на динамику иммунологических показателей у пациентов с острым панкреатитом**

[А.Д. Толстой, 1999, 2000 с модификацией]

Показатели	Абсолютное количество Т-лимфоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )			Р
	Норма (1)	До лечения (2)	После лечения (3)	
CD3+	0,7-1,7	0,33 $\pm$ 0,12	0,92 $\pm$ 0,19	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05
CD4+	0,4-1,1	0,23 $\pm$ 0,05	0,62 $\pm$ 0,09	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05
CD8+	0,3-0,7	0,21 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,12	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05

Таблица 6.

**Эффективность методов комплексной терапии  
перипанкреатического инфильтрата при остром  
деструктивном панкреатите** [А.Д. Толстой, 2001 с модификацией]

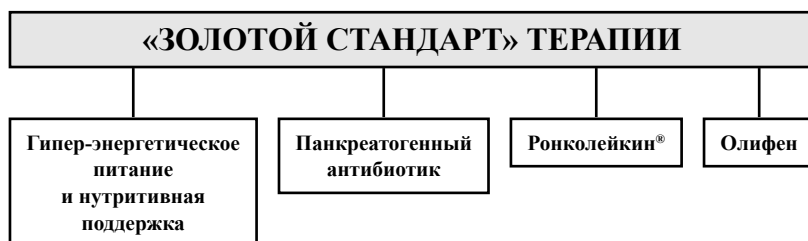
Схема терапии	Количество больных	Клиническая эффективность (%)		
		Частота ГО	Частота С	Летальность
	Всего (тяжёлый ОДП)	Всего (тяжёлый ОДП)	Всего (тяжёлый ОДП)	Всего (тяжёлый ОДП)
Антибиотики	52 (14)	51,9 (100)	19,2 (35,7)	32,7 (64,3)
Антибиотики + Ронколейкин	40 (12)	15,0 (33,0)	12,5 (33,5)	5,0 (16,7)
Антибиотики + Ронколейкин + УФО крови	21 (11)	19,1 (36,3)	4,8 (9,1)	9,6 (18,2)
Антибиотики + Ронколейкин + Олифен	18 (8)	11,0 (25,0)	* —	* —
Антибиотики + УФО крови + Олифен	90 (43)	22,2 (32,2)	6,7 (11,6)	10,0 (18,6)

*ГО – гнойные осложнения; С – сепсис; УФО – ультрафиолетовое облучение крови; \* – отсутствие летальных исходов и пациентов с сепсисом.*

Клинический эффект цитокинотерапии Ронколейкином®, по результатам проведённых исследований, выражается в быстром улучшении самочувствия, рассасывании перипанкреатического инфильтрата, нормализации показателей воспаления, достоверном снижении в 2-3 раза частоты гнойных осложнений, в 1,5 раза — частоты сепсиса и в 3-7 раз — фактической летальности. На фоне применения Ронколейкина® даже у пациентов с тяжёлым течением ОДП достоверно возрастает удельный вес случаев рассасывания перипанкреатического инфильтрата. Терапия перипанкреатического инфильтрата Ронколейкином® способствует сокращению длительности и, соответственно, стоимости лечения у больных с благоприятным исходом.

По мнению А.Д. Толстого: «Комплексное лечение панкреатогенными антибиотиками, Ронколейкином® и олифеном в условиях гиперэнергетического питания пациентов патогенетически наиболее

обосновано, и в настоящее время позволяет считать описанный комплекс медикаментозных воздействий «золотым стандартом» терапии перипанкреатического инфильтрата» [207] (рис. 2).



*Рис. 2. «Золотой стандарт» терапии перипанкреатического инфильтрата при ОДП [А.Д. Толстой, 2002].*

Схема комплексного лечения ОДП с применением Ронколейкина® включена в Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита, утверждённые Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга в 2004 г. [15], и в Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, утверждённые Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга в 2007 г. [158].

Подтверждение эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® в реактивной фазе ОДП было получено также В.В. Ворончихиным и А.Н. Волковым (Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова — ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары) [28, 29, 32, 33]. В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании участвовали 214 больных ОДП: 118 человек в первой (контрольной) группе и 96 человек во второй (основной) группе. Больным первой группы проводили стандартную терапию с панкреатогенным антибиотиком, пациентам второй группы к комплексному лечению был добавлен Ронколейкин®. Иммунотерапия Ронколейкином® включала 2 внутривенных введения по 0,25-0,5 мг на 6-7 и 8-9 сутки от начала ОДП. Включение Ронколейкина® в программу комплексного лечения ОДП позволило в короткие сроки добиться детоксикационного и иммунокорригирующего эффекта, что сопровождалось положительной клинической динамикой. В основной группе наблюдали достоверное снижение более чем в 2 раза частоты гнойных осложнений до 31,2% против 74,6%



в контроле и уровня летальности до 15,6% против 33,9% в контроле [28]. Дальнейшие исследования, проведённые А.Н. Волковым с соавт. (2009 г.), продемонстрировали позитивное влияние сочетанного применения иммунокоррекции Ронколейкином® и озонотерапии [29]. Озонотерапию использовали в качестве антиоксиданта и антигипоксанта.

В Тихоокеанском государственном медицинском университете (ТГМУ, г. Владивосток) Б. А. Сотниченко с соавт. проанализированы результаты лечения 160 больных с деструктивным панкреатитом (ДП) за период с 1994 по 2004 гг. 39 пациентам наряду с комплексной интенсивной терапией вводили Ронколейкином® дважды по 0,25 мг с интервалом 2 суток. Группу сравнения (контрольную) составили пациенты, лечение которых проводили по общепринятым схемам. Появление гнойно-септических осложнений у пациентов служило показанием для оперативного вмешательства. Применение Ронколейкина® в сочетании с антибактериальной терапией клинически выразилось в уменьшении частоты возникновения ГО и снижении летальности. Из 39 больных, получавших в составе комплексного лечения рИЛ-2, ГО развились у 10 (25,6%), летальность составила 7,7% (3 человека). В группе из 121 больного, которым иммуностропная терапия не проводилась, появление ГО отмечено у 56 человек (46,3%), умер 41 пациент, летальность составила 33,8%. [181, 182].

Разработанная А. Д. Толстым методика иммунотерапии Ронколейкином® в реактивной стадии ОДП с успехом была применена для лечения больных в других клинических центрах России при проведении рандомизированных сравнительных исследований: в ТГМУ (г. Владивосток) С. В. Салиенко с соавт., 2006 г. (обследовано 59 пациентов) [163]; в Тульском государственном университете (ТулГУ, г. Тула) А. З. Гусейновым с соавт., 2007 г. (обследовано 58 пациентов) [46]; в Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск) Ю. С. Винник с соавт., 2011 г. (обследовано 41 пациент) [27]; в Луганском государственном медицинском университете (ЛГМУ, г. Луганск) Э. А. Дикой с соавт., 2011 г. (обследовано 31 пациент) [49]. Проведённые исследования показали, что заместительная терапия Ронколейкином® позволяет предотвратить развитие тяжёлого вторичного иммуноде-

фицита и приводит к уменьшению количества гнойно-септических осложнений и летальности, для больных с благоприятным исходом характерно сокращение сроков госпитализации.

Лечение ОДП с применением Ронколейкина® проведено Е. С. Карашуровым с соавт. в **Петрозаводском государственном университете** (ПГУ, г. Петрозаводск) [71]. Под наблюдением в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании находилось 27 больных ОДП: 13 пациентов в основной группе и 14 человек в группе сравнения. Все больные получали интенсивную комплексную терапию, пациентам основной группы дополнительно назначали Ронколейкин® в виде 1-3 подкожных инъекций по 1 мг с интервалом 48 часов, препарат вводили под кожу плеча в три разные точки. Терапия Ронколейкином® приводила к снижению ЛИИ в 2,9 раза в основной группе при отсутствии изменений показателя в группе сравнения; нормализации иммунологических показателей (снижение показателей лейкоцитоза, повышение содержания лимфоцитов): в основной группе у 84,6% больных (11/13), в группе сравнения у 28,6% (4/14). Также применение иммунотерапии позволило достоверно снизить летальность более чем в 2 раза — 23,1% против 50% в контроле и уменьшить длительность госпитализации — с  $32,8 \pm 6,6$  до  $29,1 \pm 6,3$  суток (таблица 7).

*Таблица 7.*

**Эффективность цитокинотерапии ОДП по данным исследования, проведённого в Петрозаводском государственном университете [Е.С. Карашуров, 2009]**

Группы пациентов	Клинико-иммунологическая эффективность лечения				
	ЛИИ (усл. ед.)		Нормализация иммунных показателей, % (n)	Летальность, % (n)	Сроки госпитализации, сутки
	до лечения	после лечения			
Опытная группа, n=13	$6,6 \pm 1,2$	$2,3 \pm 1,2$	84,6 (11/13)	23,1 (3/13)	$29,1 \pm 6,3$
Группа сравнения, n=14	$9,5 \pm 2,4$	$9,6 \pm 2,4$	28,6 (4/14)	50 (7/14)	$32,8 \pm 6,6$

Комплекс работ, которые проводятся в **Ижевской государственной медицинской академии** (ИГМА, г. Ижевск) под руководством профессора С. Н. Стяжкиной, включает как рандомизированные срав-

нительные контролируемые исследования, так и клинические наблюдения [7, 106, 187-193, 197].

Так, М.В. Султановой были обследованы родильницы с острым или деструктивным панкреатитом в сочетании с острым холециститом ( $n=61$ ). Все пациентки получали комплексное традиционное лечение, которое было дополнено у 31 женщины (основная подгруппа) иммунотерапией Ронколейкином® в сочетании с Реосорбилактом, обладающим детоксикационным действием, 30 женщин сформировали группу сравнения. Показанием для применения Ронколейкина® и Реосорбилакта являлось наличие эндотоксикоза и вторичной иммунной недостаточности. Ронколейкин® вводили за 12-24 часа до оперативного вмешательства однократно внутривенно в дозе 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора и в послеоперационном периоде — по 0,5-1,0 мг через 24-48 часов в сочетании с традиционной терапией до нормализации иммунологических показателей крови [197].

Использование цитокинотерапии в сочетании с Реосорбилактом в комплексном лечении острого панкреатита и холецистита у родильниц позволило ускорить нормализацию клинического состояния пациенток, уменьшить длительность стационарного лечения с  $27,9 \pm 4,5$  до  $16,9 \pm 2,3$  койко-дней при остром холецистите и панкреатите и с  $58,8 \pm 8,9$  до  $36,6 \pm 6,5$  койко-дней при инфицированном панкреонекрозе. Летальность, обусловленная общей генерализованной инфекцией в связи с инфицированным панкреонекрозом по истечении 42 дней после родов, была отмечена в 2 случаях только среди женщин, получавших традиционную комплексную терапию [197].

Эффективность комплексного лечения инфицированного панкреонекроза при развившихся гнойных осложнениях с включением Ронколейкина® и окретида исследована в работе А.В. Ледневой (ИГМА, г. Ижевск) — таблица 8 [106].

Препарат вводили за 12-24 часа до оперативного вмешательства однократно внутривенно в дозе 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора и в послеоперационном периоде по 0,5-1,0 мг через 24-48 часов до нормализации иммунологических показателей крови. В исследовании принимали участие 100 больных ОДП (по 50 человек в основной группе и группе сравнения). Лечение больных основной группы

было дополнено окретидом и Ронколейкином<sup>®</sup>, который применяли у 38 человек на стадии гнойных осложнений. Пациенты группы сравнения получали только традиционное лечение. На фоне достоверного ( $p<0,05$ ) улучшения показателей иммунограммы сравниваемых групп наблюдали снижение длительности госпитализации и летальности (таблица 8) [106].

Таблица 8.

**Влияние сочетанного применения Ронколейкина<sup>®</sup>  
и окретидида на результаты лечения инфицированного  
панкреонекроза [А.В. Леднева, 2012]**

Динамика иммунологических показателей					
Показатели	Норма	До лечения*		После лечения **	
		Основная гр. n=38	Гр. сравнения n=37	Основная гр. n=38	Гр. сравнения n=37
CD3+, %	60-80	36,8 ± 1,2	35,9 ± 0,9	57,3 ± 2,3	39,9 ± 2,6
CD4+, %	33-50	28,2 ± 0,7	27,6 ± 1,8	40,1 ± 1,4	29,3 ± 2,2
CD8+, %	16-39	12,1 ± 0,5	12,6 ± 1,6	18,4 ± 1,2	13,9 ± 1,7
CD19+, %	20-25	12,4 ± 0,7	11,9 ± 1,4	20,8 ± 0,9	14,5 ± 0,7
Макрофагальная активность, %	60-80	49,5 ± 2,3	50,1 ± 2,1	66,1 ± 3,1	53,4 ± 2,6
Клиническая эффективность					
Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
Сроки госпитализации, койко-дни	44,6 ± 17,5		54,8 ± 12,9		0,02
Летальность, %	18		26		-

\* - до операции и иммунотерапии в основной группе

\*\* - на 14-20 день после операции (+ иммунотерапии) в основной группе

В Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург) для профилактики гнойных осложнений ОДП применяли Ронколейкин<sup>®</sup> совместно с нутризоном (А. В. Шиляев, 2007), [230]. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили при реактивном типе трижды подкожно по 0,5 мг каждые 24 часа и при ареактивном типе — по 0,5 мг (при массе тела <70 кг) и по 1 мг (при массе тела >70 кг) каждые 48 часов до положительного клинического эффекта, подкреплённого лабораторными показателями. По данным А.В. Шиляева применение Ронколейкина<sup>®</sup> как в виде монотерапии, так и в соче-

тании с нутризоном позволяет уменьшить дефицит Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов с тяжёлым ОДП. На основании результатов лечения 202 больных ОДП показано, что комплексное лечение, включающее иммунотерапию Ронколейкином<sup>®</sup>, снижает частоту летальных исходов тяжёлого ОДП с 79,3% до 45,3% за счёт уменьшения числа и тяжести гнойных осложнений [230].

Эффективность сочетанной иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> и Пентаглобином в составе консервативного лечения тяжёлого ОДП изучена Д. А. Дымниковым в **ВМА им. С.М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург) [51]. В исследуемую группу клинического рандомизированного сравнительного исследования вошло 187 пациентов с ОДП. Лечение 115 больных включало иммунотерапию (группа 1), 72 пациента составили контрольную группу 2 (лечение без иммунотерапии). Суммарная оценка эффективности иммунотерапии показала достоверное уменьшение частоты тяжёлого сепсиса и летальности в группе 1 по сравнению с группой 2 (таблица 9).

*Таблица 9.*

**Влияние иммунотерапии на частоту тяжёлого сепсиса  
и летальность при ОДП [Д.А. Дымников, 2011]**

Группы	Число больных	Частота тяжёлого сепсиса, n (%)	Летальность, n (%)
Группа 1: лечение с иммунотерапией	115	56 (48,7)	47 (40,8)
Группа 2: лечение без иммунотерапии	72	64 (88,9)	49 (68,1)
Всего:	187	120 (69,5)	96 (51,3)

Для выявления наиболее эффективной схемы иммунотерапии 115 пациентов группы 1 были разделены на 3 подгруппы: 1а — цитокинотерапия Ронколейкином<sup>®</sup> (N3 по 0,5 мг подкожно с интервалом 1-2 суток); 1б — заместительная терапия Пентаглобином; 1в — сочетанная терапия Ронколейкином<sup>®</sup> и Пентаглобином. Установлено, что наиболее эффективным видом иммунотерапии является сочетание стимуляции клеточного и гуморального иммунитета, что достигается совместным применением Ронколейкина<sup>®</sup> и Пентаглобина. При этом частота развития тяжёлого сепсиса снизилась до 28,6%, а уровень летальности — до 24,5% (таблица 10) [51].

Таблица 10.

**Влияние вида иммунотерапии на частоту тяжёлого сепсиса и летальности при ОДП [Д.А. Дымников, 2011]**

Группы	Число больных	Частота тяжёлого сепсиса, n (%)	Летальность, n (%)
Подгруппа 1а: Ронколейкин	47	35 (74,5)	27 (57,4)
Подгруппа 1б: Пентаглобин	19	7 (36,8)	8 (42,1)
Подгруппа 1в: Ронколейкин + Пентаглобин	49	14 (28,6)	12 (24,5)
Всего:	115	56 (48,7)	47 (40,8)

Эффективность сочетанного применения Ронколейкина® с сандостатином на основе схемы консервативного лечения ОДП в реактивной стадии была исследована А. Н. Сушко в **Российском университете дружбы народов** (РУДН, Москва) [198]. В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании участвовал 151 больной ОДП. Из них пациенты 1 группы (n=40) получали общепринятое лечение, в терапию остальных пациентов были включены дополнительно сандостатин (2 группа, n=66) и сандостатин с Ронколейкином® (3 группа, n=45). Ронколейкин® применяли по схеме, разработанной А. Д. Толстым с соавт. [204]. Сравнение результатов лечения больных по группам (таблица 11) показало, что наилучших результатов лечения удалось достичь у пациентов, которые получали иммунотерапию Ронколейкином® (группа 3) [198].

В **Ульяновском государственном университете** (УлГУ, г. Ульяновск) Д. Х. Маракаевым [114] и И. В. Мидленко [119] проанализирована эффективность сочетанного применения Ронколейкина® и серийного лечебного мембранного плазмафереза при консервативном лечении на основе стандартной терапии больных ОДП тяжёлой степени при продолжительности заболевания до госпитализации не более 48 часов. В проведённых рандомизированных клинических исследованиях было обследовано 182 [119] и 206 [114] пациентов. Ронколейкин® вводили внутривенно по 0,5 мг на 6-7 и 8-9 сутки от начала заболевания [119] или по 0,25 мг на 3 сутки и по 0,5 мг на 6 сутки от начала заболевания [114].

Таблица 11.

**Сравнительные результаты лечения больных острым деструктивным панкреатитом** [А.Н. Сушко, 2004 с модификацией]

Схемы лечения по группам	Клиническая эффективность, n (%)			
	Гнойные осложнения	Образование кист	Оперировано больных	Умерло больных
1: лечение по общепринятой методике, n=40	4 (10,0)	6 (15,0)	11 (28,2)	9 (22,5)
2: лечение с сандостатином, n=66	4 (6,3)	6 (9,5)	5 (8,0)	8 (12,5)
3: лечение с сандостатином и ронколейкином, n=45	1 (2,2)	5 (11,1)	1 (2,2)	1 (2,2)
Всего, n=151	9 (5,9)	17 (11,2)	17 (11,2)	18 (11,9)

Таблица 12.

**Влияние сочетанного применения плазмафереза и Ронколейкина® на результаты лечения больных тяжёлым ОДП** [Д.Х. Маракаев, 2013]

Показатель		Лечение больных тяжёлым ОДП по группам			
		Плазмаферез из центральной вены		Плазмаферез из пупочной вены	
		1 группа, n=75 без Ронколейкина	2 группа, n=45 с Ронколейкином	3 группа, n=55 без Ронколейкина	4 группа, n=31 с Ронколейкином
ЛИИ, усл. ед.	исходно	6,0	5,7	6,1	5,9
	на 7 сут.	4,2	3,1 #	2,9 #	2,2 ##
Частота ГСО, n (%)		27 (42,2)	8 (21,6) **	15 (28,3)	5 (16,7) **
Летальность, n (%)		26 (34,7)	11 (24,4)	12 (21,8)	3 (9,7) **

ГСО – гнойно-септические осложнения; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с показателями 1-й и 2-й групп; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с показателями 1-й группы; ЛИИ: # -  $p < 0,05$  в сравнении с показателями 1-й группы, ## -  $p < 0,05$  в сравнении с показателями всех групп

В исследовании Д.Х. Маракаева в зависимости от проводимой экстракорпоральной детоксикации (из центральной или пупочной

вены) и наличия иммунотерапии все больные были разделены на 4 группы (таблица 12). Сочетание селективной портальной экстракорпоральной детоксикации с иммунокорригирующей терапией позволило снизить уровень эндогенной интоксикации, вероятность развития гнойно-септических осложнений, а также уровень летальности. В соответствии с полученными результатами наилучшие показатели достигнуты в группе 4 — сочетание плазмафереза из пупочной вены и цитокинотерапии Ронколейкином®.

При лечении ОДП купирование синдрома «окислительного стресса» является очень важной составляющей терапии в реактивной стадии заболевания. В условиях тканевой гипоксии и гиперпероксидации, характерной для ОДП, страдают процессы окисления, а это отрицательно сказывается на уровне тканевого дыхания иммуноцитов. Устранение синдрома «окислительного стресса» в условиях иммуностимуляции является необходимым условием при лечении ОДП.

Детоксикационный эффект Ронколейкина®, наряду с иммунокорригирующим, при лечении гнойно-септической патологии выявлен в исследовании А.А. Останина (**Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии СО РАМН — НИИФКИ СО РАМН, г. Новосибирск**) [127].

Позитивное влияние Ронколейкина® на функциональное состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных с панкреонекрозом продемонстрировано в рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом В.К. Кострюковым с соавт. (2010 г.) в **Областном центре острого гемодиализа** (г. Ростов-на-Дону). Было показано, что комплексная интенсивная терапия с включением Ронколейкина® способствует нормализации состояния мембран, уменьшению количества окислительной модификации липидов и белков, способствующих развитию эндогенной интоксикации [87, 88].

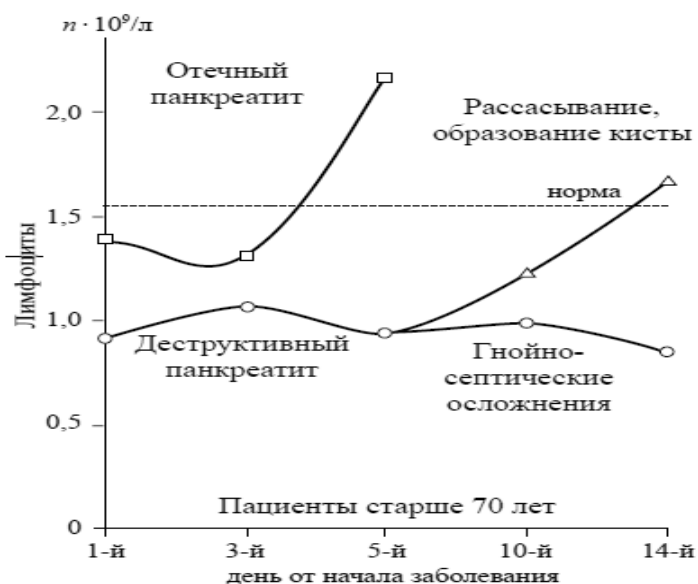
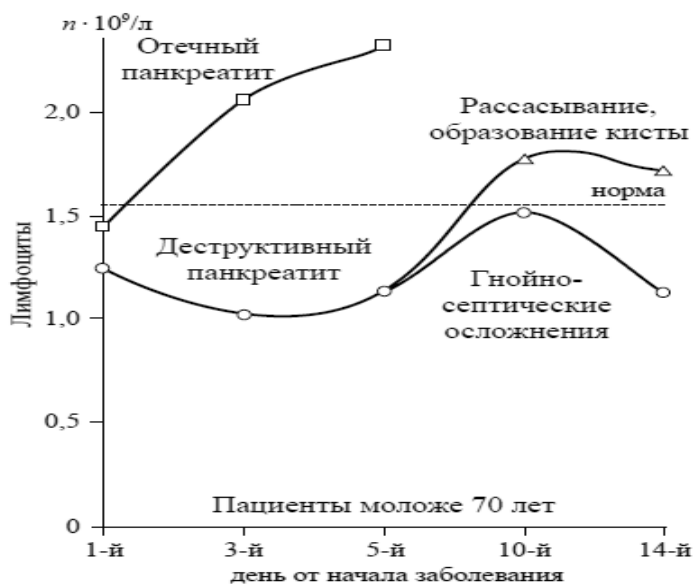
Сравнительный анализ эффективности комплексной терапии различающихся по тяжести форм острого панкреатита у пациентов различных возрастных групп проведён в **Санкт-Петербургском государственном университете** (СПбГУ, Санкт-Петербург) Д.С. Шеяновым и С.Д. Шеяновым [229]. Под наблюдением в ходе обследования и лечения находилось 528 пациентов с острым панкреатитом.



В зависимости от возраста пациентов весь клинический массив был разделен на две достоверно ( $p < 0,001$ ) различающиеся группы: пациенты старше 70 лет (средний возраст  $77 \pm 0,4$  года) — основная группа из 168 человек, и пациенты моложе 70 лет (средний возраст  $45,3 \pm 0,9$  года) — контрольная группа из 360 больных. В основной группе было 50 пациентов с отёчной формой острого панкреатита и 118 — с ОДП, в контрольной — 50 и 310 больных, соответственно. Острый отёчный панкреатит считали лёгкой формой заболевания, мелкоочаговый и среднеочаговый панкреонекроз объединяли в среднетяжелую форму острого панкреатита, а крупноочаговый и тотально-субтотальный панкреонекроз — в тяжёлую форму панкреатита.

Наблюдение за содержанием лимфоцитов при различных формах панкреатита показало, что при отёчной форме острого панкреатита абсолютное число лимфоцитов в первые сутки заболевания понижено в сравнении с нормой. При переходе в стадию тяжёлого ОДП наблюдается дальнейшее снижение этого показателя, которое было более существенным у пациентов старшей возрастной группы ( $p < 0,05$ ). Между двумя возрастными группами также отмечены различия в динамике содержания лимфоцитов: так у пациентов старше 70 лет длительность периода снижения абсолютного числа лимфоцитов достигала трех-четырёх суток, в то же время у более молодых пациентов содержание лимфоцитов постепенно увеличивалось уже с первых суток и к третьим суткам достигало уровня нормальных значений (рис. 3) [229].

Благоприятное течение ОДП регистрировали при повышении исходных значений лимфоцитов в реактивной фазе заболевания до уровня нормальных значений. В старшей возрастной группе это достигалось только к четырнадцатым суткам, тогда как у более молодых пациентов — к десятым суткам от начала заболевания. Коррекция вторичного иммунодефицита влияла на окончательный исход заболевания, подтверждая необходимость включения иммунотерапии в комплексное лечение больных ОДП.



**Рис. 3. Абсолютное содержание лимфоцитов в крови пациентов с острым отёчным и деструктивным панкреатитом [Д.С. Шеянов, 2008].**

Ронколейкин® вводили на фоне комплексного лечения, включающего метаболическое обеспечение, антимикробную и антиоксидантную терапию: при реактивном типе течения ОДП — 1-2 раза в дозе 0,5 мг внутривенно или в дозе 1 мг подкожно с интервалом 2-3 суток, а при ареактивном — в тех же дозировках, как минимум, трижды с тем же интервалом между введениями. Ареактивный тип течения ОДП чаще наблюдали у лиц старшего возраста.

При сравнительном анализе эффективности лечения в реактивной стадии ОДП было установлено, что сочетание базисной терапии и иммунотерапии Ронколейкином® является более эффективной мерой профилактики гнойно-септических осложнений по сравнению с базисным лечением (таблица 13). При этом существенное снижение частоты ГСО наблюдали и в старшей возрастной группе: при среднетяжёлом панкреатите — на 16,5%, при тяжёлой его форме — на 33,3% [229].

Таблица 13.

**Частота гнойно-септических осложнений ОДП у пациентов различных возрастных групп в зависимости от схемы лечения [Д.С. Шеянов, 2008]**

Форма острого панкреатита	Гнойно-септические осложнения, n (%)			
	Основная группа, n=54 возраст 77±0,4 года		Контрольная группа, n=73 возраст 45,3±0,9 года	
	БТ, n=26	БТ+ИТ, n=28	БТ, n=17	БТ+ИТ, n=56
Среднетяжёлая форма ОП, n=127	8 (30,8)	4 (14,3)	8 (47,1)	4 (7,1)
Тяжёлая форма ОП, n=69	5 (83,3)	9 (50,0)	7 (100,0)	11 (29,0)

*БТ – базисная терапия; БТ+ИТ – базисная терапия в сочетании с иммунотерапией Ронколейкином® Среднетяжелая форма острого панкреатита включала мелкоочаговый и среднеочаговый панкреонекроз, тяжёлая форма острого панкреатита включала крупноочаговый и тотально-субтотальный панкреонекроз.*

Сочетанное применение базисной и иммунотерапии существенно повышала частоту благоприятных исходов ОДП (рассасывание перипанкреатического инфильтрата и образование кист). В старшей возрастной группе благоприятное течение было отмечено у 41,2% пациентов, в группе более молодых пациентов — у 69,4% больных ( $p<0,05$ ). Использование только базисной терапии в ферментативной и реактивной фазах ОДП сопровождалось максималь-

ным количеством неблагоприятных результатов лечения: практически у всех больных были зарегистрированы гнойно-септические осложнения [229].

При переходе реактивной фазы ОДП в фазу гнойно-септических осложнений иммуотропную терапию проводили, используя те же подходы, что и в реактивной стадии ОДП. При реактивном типе ответа осуществляли двукратное введение по 0,5 мг внутривенно или 1 мг подкожно, а при ареактивном варианте – одно введение до операции и два после операции. Усиление базисного послеоперационного лечения включением иммунотерапии Ронколейкином® способствовало повышению частоты благоприятных исходов и снижению летальности больных (таблица 14) [229].

Таблица 14.

**Послеоперационное лечение пациентов в стадии  
гнойно-септических осложнений ОДП [Д.С. Шеянов, 2008]**

Результат лечения ОДП	Основная группа, n=23 возраст 77±0,4 года		Контрольная группа, n=30 возраст 45,3±0,9 года	
	БТ, n=12	БТ+ИТ, n=11	БТ, n=12	БТ+ИТ, n=18
Выписаны, n (%)	2 (16,7)*	7 (63,6)*	8 (66,7)	15 (83,3)
Умерли, n (%)	10 (83,3)*	4 (36,4)*	4 (33,3)	3 (16,7)

БТ – базисная терапия; БТ+ИТ – базисная терапия в сочетании с иммунотерапией Ронколейкином® \* -  $p < 0,01$

Проведённые в различных клинических центрах исследования продемонстрировали возможность применения Ронколейкина® не только в реактивной, но и в наиболее поздние стадии ОДП. Профилактика позднего септического шока при уже имеющемся нагноении в зоне поджелудочной железы, на третьей и более неделе ОДП, может достигаться как хирургическими, так и медикаментозными методами. По мнению А. Д. Толстого (2004 г.): «Центральным моментом современных представлений о шоке у пациентов с ОДП является приоритет иммунологической версии его развития. Это заставляет признать иммуноориентированный подход к терапии шока ведущим» [210]. Применение Ронколейкина® в этом случае показано как в дооперационном, так и послеоперационном периоде в режиме 2-5 внутривенных введений по 0,25-1,0 мг препарата

каждые 24–48 часов до восстановления показателей клинического анализа крови и лейкоцитарной формулы. Такая схема лечения была апробирована А. Д. Толстым и соавт. в **СПбНИИСП им. И. И. Джанелидзе** (Санкт-Петербург) в формате рандомизированного сравнительного клинического исследования [203]. 70 больных ОДП с развившимися гнойно-септическими осложнениями составили 2 группы: основная —  $n=24$  и контрольная —  $n=46$  пациентов. Ронколейкин® вводили в сочетании с антибиотиками больным основной группы до операции и в послеоперационном периоде по 0,5 мг внутривенно 2–3 раза через сутки.

Включение цитокинотерапии Ронколейкином® при развившихся ГО ОДП позволило уменьшить летальность более чем в 8 раз: до 8,3% против 67,4% при базисной терапии, а при распространённом гнойно-некротическом парапанкреатите снизить частоту интра- и послеоперационного септического шока и связанной с ним летальности (таблица 15) [210].

*Таблица 15.*

**Профилактика позднего септического шока  
у больных ОДП [А.Д. Толстой, 2004]**

Анализируемые показатели	Клиническая эффективность по группам	
	Опытная группа, $n=38$	Контрольная группа, $n=50$
Частота септического шока, % (n)	48 (18/38)	78 (34/50)
Летальность при септическом шоке, % (n)	50 (9/18)	82 (28/34)

Применение Ронколейкина® в фазе септической секвестрации панкреонекроза осуществлено в **СПбНИИСП им. И. И. Джанелидзе** (2004 г.) в формате рандомизированного сравнительного исследования, в котором участвовало 88 пациентов. Из них 50 больных вошли в контрольную группу со стандартным лечением, и 38 больных образовали опытную группу, лечение которых было дополнено иммунотерапией Ронколейкином®. Тяжесть сепсиса в обеих группах не представляла достоверных различий —  $10,5 \pm 2,2$  баллов в группе контроля и  $12,2 \pm 1,9$  баллов в основной группе. Ронколейкин® применяли внутривенно и подкожно в дозе 0,25–1 мг. При преобладании у пациентов CARS-фенотипа Ронколейкин® вводили однократно до операции

в дозе 0,5 мг и в послеоперационном периоде по 1 мг, в среднем, 5 раз. При преобладании у пациентов SIRS-фенотипа в послеоперационном периоде применяли более низкие дозировки Ронколейкина® по 0,25-0,5 мг, причём длительность курса цитокинотерапии определялась динамикой клинико-лабораторных показателей [210].

Экстракорпоральная иммунотерапия (ЭИТ) с применением Ронколейкина® была включена в комплексное лечение больных с тяжёлым панкреатогенным сепсисом (**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет — ВГМУ, г. Витебск, Республика Беларусь**). Курс лечения состоял из одного экстракорпорального вмешательства. Все пациенты были оперированы по поводу инфицированного панкреонекроза. По данным исследования, проведённого В.П. Булавкиным с соавт., при лечении 35 пациентов в возрасте 30-60 лет получен выраженный клинико-иммунологический эффект [24]. У 85% пациентов, пролеченных с использованием ЭИТ с Ронколейкином®, наблюдалось улучшение состояния по шкале SOFA, что сопровождалось регрессом клиники полиорганной дисфункции. Направленность иммуномодулирующего действия ЭИТ с Ронколейкином® зависело от выраженности интоксикации и сочетания с другими лечебными мероприятиями.

Методика ЭИТ с Ронколейкином® для лечения больных с распространёнными инфицированными формами панкреонекроза была применена также в **Ставропольской государственной медицинской академии (СтГМА, г. Ставрополь)** Р.З. Макушкиным с соавт. [111]. Клинические данные получены при обследовании 123 больных в возрасте от 19 до 66 лет. ЭИТ с использованием 0,5 мг Ронколейкина® была назначена 61 пациенту основной группы в отличие от 62 больных контрольной группы. В результате лечения в основной группе больных отмечено уменьшение частоты развития полиорганной дисфункции относительно контрольной почти в 2,2 раза, а снижение летальности пациентов — с 40,3% до 19,7% [111].

Обширные многолетние исследования эффективности Ронколейкина® в сочетании с хирургическим лечением при тяжёлых формах ОДП проведены в **Кубанском государственном медицинском университете (КубГМУ, г. Краснодар)** (таблица 16).

Таблица 16.

**Влияние Ронколейкина® на эффективность хирургического  
лечения ОДП** [результаты клинических исследований в КубГМУ, г. Краснодар]

№	Ди- зайн	Обследо- вано пациен- тов	Способ введения Доза/интервал/ число введений	Показатель	Клиническая эффективность, % (n)	Ис- точ- ник
1	РС	215 О: 75 К: 140	внутривенное введе- ние 1,0 мг/24 час./3-4 (с первого дня после операции)	Гнойные осложнения	О: 26,3 (20) К: 45,6 (64)	1, 2
				Послеопера- ционная летальность	О: 15,9 (12) К: 31,2 (44)	
2	РС	335 О: 169 К: 166	внутривенное введе- ние 0,25 мг/48 час./2	Гнойные осложнения	О: 13,5 (23) К: 41,0 (68)	83
				Послеопера- ционная летальность	О: 16,3 (27) К: 36,0 (60)	
3	РС	1027 О: 420 К: 607	внутривенное введе- ние 0,5-1,0 мг/48 час./1-3 (контри- кал круглосуточно по 120-200 ЕД в сутки)	Повторные операции	О: 27,1 (19 из 71) К: 74,5 (75 из 101)	58
				Послеопера- ционная летальность	О: 15,5 (11) К: 30,7 (31)	
4	РС	402 О: 157 К: 245	внутривенное введе- ние 1,0 мг/48 час./3 (контрикал круглосу- точно по 120-200 ЕД в сутки)	Повторные операции	О: 26,1 (41) К: 39,2 (96)	3, 4
				Послеопера- ционная летальность	О: 15,3 (24) К: 30,2 (74)	
				Сроки госпита- лизации	О: 31,7±1,4 к/д К: 60,5±1,9 к/д	
5	РС	157 О-РКо: 52 О-Р: 10 О-Ко2: 6 О-Ко1: 9 К: 80	внутривенное введе- ние 1,0 мг/48 час./3 (контрикал круглосу- точно по 120-200 ЕД в сутки)	Послеопера- ционная летальность	О-РКо: 3,8 (3) О-Р: 10,0 (2) О-Ко2: 16,7 (1) О-Ко1: 22,5 (2) К: 22,5	4

РС – рандомизированное сравнительное исследование; О – основная группа;  
К – контрольная группа; О-Ко – основная группа, контрикал; О-Ко1 – основная  
группа, контрикал 40-80 тыс. ЕД/сутки; О-Ко2 – основная группа, контрикал  
120-200 тыс. ЕД/сутки; О-Р – основная группа, Ронколейкин; О-РКо – основная  
группа, Ронколейкин + контрикал 120-200 тыс. ЕД/сутки круглосуточно; к/д –  
койко-дни.

В исследованиях С.В. Авакимяна с соавт. показано, что деструктивные формы острого панкреатита сопровождаются значительными сдвигами иммунологической реактивности организма. При этом наблюдаемая степень выраженности вторичной иммунной недостаточности непосредственно зависит от тяжести деструктивного процесса в поджелудочной железе и окружающих тканях. Анализ иммунограмм в динамике послеоперационного периода выявил, что уже после первого введения Ронколейкина® отмечается тенденция к нормализации отдельных показателей, а после третьей инфузии практически все звенья клеточного иммунитета достигали нормальных величин или были близки к ним. Ронколейкин® в большей мере оказывал иммуномодулирующее влияние на клеточный иммунитет (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ клетки). При этом наблюдалось уменьшение системных воспалительных реакций путём уменьшения лейкоцитоза, угнетения избыточной продукции активных форм кислорода, что препятствовало дальнейшему развитию бактериальных осложнений у больных острым панкреатитом. Клинический эффект иммунотерапии в сочетании с хирургическим лечением, а также с перманентным введением контрикала (ингибитор протеаз) проявлялся снижением количества послеоперационных осложнений, значительным уменьшением количества повторных операций и летальных исходов (таблица 16: № 1, 4, 5) [1-4].

Исследование А.Я. Коровина (КубГМУ, г. Краснодар, 2011 г.) продемонстрировало эффективность применения Ронколейкина® при лечении больных с распространёнными формами панкреатогенного перитонита (n=335). Сочетание патогенетически оправданной хирургической тактики и иммунотерапии Ронколейкином® позволило уменьшить число гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде с 41 % до 13,5%. По этой причине уменьшилось и число повторных оперативных вмешательств. Послеоперационная летальность снизилась с 36% до 16,3% (таблица 16: №2). В более ранние сроки наблюдали купирование синдрома эндогенной интоксикации и нормализации ряда биохимических маркёров (амилаза сыворотки крови, мочи) [85].

Обоснованность применения Ронколейкина® при лечении ОДП для достижения иммуномодулирующего и клинического эффекта была доказана также в исследовании Д.А. Жане (КубГМУ, г. Крас-



нодар, 2012 г.) [59]. В основу работы положен опыт лечения 1027 больных с острым панкреатитом. Все больные (1 гр., n=607 — контрольная; 2 гр., n=420 — основная), участвовавшие в исследовании, получали традиционную терапию ОДП. Лечение пациентов 2-й группы дополнительно включало Ронколейкин®, который вводили трёхкратно внутривенно в дозе 0,5-1 мг с интервалом 48 час. У 50 больных ОДП была проведена оценка иммунного статуса в динамике: при поступлении и после каждого введения Ронколейкина® (на 2-е, 4-е и 6-е сутки пребывания в стационаре), группа сравнения включала 15 здоровых человек. Установлено, что трёхкратное введение Ронколейкина® способствует снижению лейкоцитоза, возрастанию общего количества лимфоцитов и субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, нормализации ИРИ, увеличению числа активных фагоцитов. Нормализации иммунного статуса сопутствовало и позитивная клиническая динамика, проявляющаяся в снижении почти в 3 раза количества проведённых повторных операций и двукратном уменьшении частоты летальных исходов (таблица 16: № 3) [59].

По данным диссертационной работы И. В. Авакимяна, применение иммунотерапии позволяет почти в 2 раза снизить продолжительность госпитализации: средние сроки госпитализации при традиционном лечении (контрольная группа) составили 60,5 (от 23 до 104) койко-дней, в основной группе это число снизилось до 31,7 (от 15 до 69) койко-дней (таблица 16: № 4), различие койко-дней, проведённых больными в стационаре, носило статистически достоверный характер [4].

Таким образом, проведённые исследования в различных медицинских клинических центрах указывают не только на патогенетическую обоснованность, но и на высокую клинико-иммунологическую эффективность Ронколейкина® в составе комплексного лечения ОДП на различных стадиях его развития.

## **ПЕРИТОНИТ**

Перитонит, занимающий доминирующее положение в структуре тяжёлых хирургических заболеваний, в 60-80% случаев является причиной смерти больных с острой хирургической патологией и травмами органов брюшной полости [19, 162]. Патогенез перитонита характери-

зуется быстрым прогрессированием эндогенной токсемии, развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности, формированием вторичного иммунодефицита, что обуславливает, в конечном итоге, исход заболевания.

Возникающие иммунные нарушения, прежде всего, в Т-клеточном звене иммунитета, являются одной из ведущих причин прогрессирования перитонита и возникновения гнойно-септических осложнений, а степень уменьшения Т-хелперов — неблагоприятным прогностическим фактором. Успех лечения больных перитонитом обеспечивается не только полноценной санацией очага инфекции, адекватной антимикробной и дезинтоксикационной терапией, но и патогенетически обоснованной иммунокоррекцией [219].

Многолетний опыт системного применения Ронколейкина® в лечении больных перитонитом убедительно продемонстрировал выраженные иммуностимулирующие и клинические эффекты препарата, а также его детоксикационные свойства, включающие нормализацию функционального состояния антиоксидантной системы и мембран [86]. Схема комплексного лечения разлитого перитонита с применением Ронколейкина® включена в 2004 г. в Протоколы неотложной помощи и интенсивной терапии, рекомендованные 9-ым съездом федерации анестезиологов и реаниматологов [157].

В самых первых исследованиях (1995-1999 гг.), проведённых Н. А. Бубновой, С. В. Петровым, М. В. Прокофьевой и др. в **Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова** (ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург) и на базе **Городской клинической больницы (ГКБ) №4 Св. Великомученика Георгия** (Санкт-Петербург), показана эффективность как внутривенных, так и эндолимфатических инфузий Ронколейкина®.

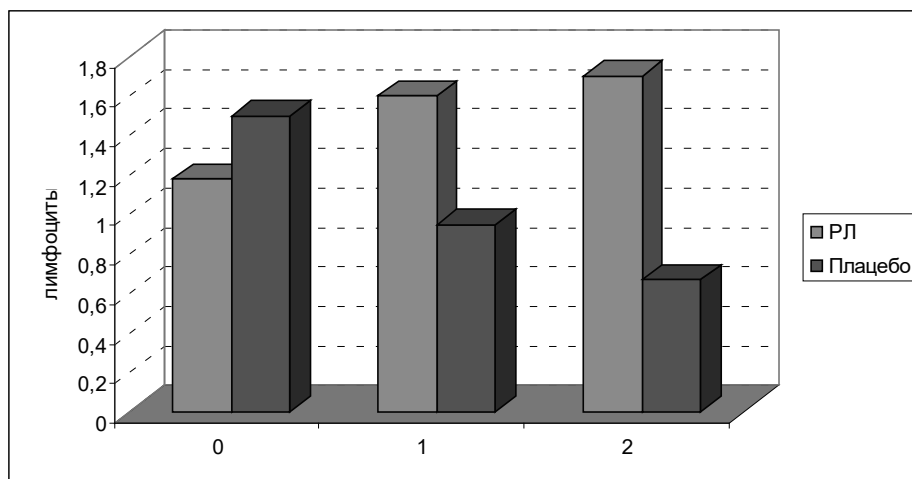
Введение в лимфатические сосуды нижних конечностей (N2 по 0,5 мг через 2-3 суток) способствовало быстрому улучшению состояния пациентов и уменьшению уровня интоксикации: наблюдали снижение величины SAPS (с  $7,95 \pm 1,14$  до  $0,75 \pm 0,21$ ) и лейкоцитарного индекса интоксикации (с  $7,15 \pm 1,92$  до  $0,80 \pm 0,21$ ). Одновременно в 1,5-2 раза возрастала скорость миграции гранулоцитов и моноцитов, двукратно — абсолютное количество Т-лимфоцитов и в 2-3 раза —

содержание иммуноглобулинов. Клинический эффект цитокинотерапии рИЛ-2 состоял в снижении частоты послеоперационных гнойных осложнений на 2,3% и летальности — на 4,9-9,2% [23, 143, 144, 156].

Аналогичные эффекты Ронколейкина® были продемонстрированы в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург) [145, 147]. В исследовании участвовало 30 пациентов, составивших основную и контрольную группы (по 15 человек), препарат вводили внутривенно дважды по 1 мг с интервалом 48 часов. Иммуотропный эффект Ронколейкина® в основной группе характеризовался увеличением абсолютного количества лимфоцитов (прежде всего, за счёт Т-лимфоцитов, рис. 4), относительного числа лимфоцитов (примерно на 50%), нормализацией субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, HLA-DR+ и соотношения CD4+/CD8+. В контрольной группе наблюдали снижение количества лимфоцитов, что свидетельствовало о прогрессировании иммунной недостаточности у больных. Ронколейкин® способствовал поддержанию длительное время стабильного уровня фагоцитоза, в группе «плацебо» наблюдали снижение уровня фагоцитоза примерно на 30%. Также при введении препарата возрастало содержание IgA на 40% (в контроле — без изменений), IgM — в 2,5 раза (в контроле — на 30%) и IgG (в контроле — без изменений).

Позитивный иммунокорригирующий эффект Ронколейкина® способствовал достоверному снижению летальности с 20% до 6,7%. У погибших пациентов во всех случаях наблюдалась отрицательная динамика со стороны практически всех иммунологических показателей [145, 147].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования 2001-2002 гг. (НИИФКИ СО РАМН, г. Новосибирск) включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных перитонитом сопровождалось двукратным снижением среднего балла по шкалам SAPS и APACHE-II, ослаблением тяжести эндотоксикоза, достоверным снижением ЛИИ и улучшением биохимических показателей крови. В целом, клиническое улучшение наблюдали в 83% случаев против 33,4% в группе «плацебо» при схеме применения Ронколейкина® в виде 2 подкожных инъекций по 0,5 мг с интервалом 3 дня [127, 137, 216].



**Рис. 4. Динамика абсолютного количества лимфоцитов (10<sup>9</sup>/л) на фоне введения Ронколейкина® и плацебо [С.В. Петров и соавт., 1999].**

Иммунотерапия Ронколейкином® способствовала достоверному возрастанию абсолютного количества основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), усилению пролиферативного ответа Т-клеток на митоген, а также двукратному снижению уровня спонтанного и активационного апоптоза лимфоцитов. У большинства пациентов группы «плацебо» наблюдали отсутствие какой-либо динамики параметров иммунитета (54%) или их снижение (35,5%), улучшение иммунологических показателей отмечено только в 7,5% случаев. В итоге, применение Ронколейкина® позволило снизить уровень 28-суточной летальности больных с разлитым перитонитом в 3,8 раза — до 5,7% против 21,5% в группе «плацебо» (при практически равных значениях прогнозируемой летальности) [127, 137, 216].

Данные по эффективности применения Ронколейкина® при разлитом перитоните (абдоминальный сепсис) также представлены в результатах многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного-слепого клинического исследования в формате GCP «**Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса**», проведённом на базе 6 крупных клинических центров в 2003-2005 гг. (раздел «Сепсис») [105, 138].

Изучение эффективности Ронколейкина® в лечении больных разлитым перитонитом проведено в **Казанской государственной медицинской академии** (КГМА, г. Казань) А.Ю. Анисимовым [9]. В рандомизированном контролируемом исследовании участвовало 64 пациента: 44 и 20 пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. Больные групп были сопоставимы по полу, возрасту, хирургическому диагнозу, анатомической локализации первичного очага инфекции, степени тяжести исходного состояния, структуре клинических симптомов, а также уровню прогнозируемой летальности. Пациенты обеих групп получали равноценный комплекс хирургических и медикаментозных воздействий. Больным опытной группы в послеоперационном периоде дополнительно назначали Ронколейкин® внутривенно по 0,5 мг дважды с интервалом 48 часов.

Таблица 17.

**Влияние Ронколейкина® на динамику ближайшего послеоперационного периода у больных разлитым перитонитом** [А. Ю. Анисимов, 2004]

Оцениваемый эффект препарата	Клиническая эффективность (%)					
	Улучшение (при БИ)		Без эффекта (при БИ)		Ухудшение (при НБИ)	
	О	К	О	К	О	К
Клинический	45	9,1	40	68,2	15	22,7
Иммунокорректирующий	55	6,8	30	38,7	15	54,5

*БИ — благополучный исход; НБИ — неблагоприятный исход; О — опытная группа; К — контрольная группа.*

Включение Ронколейкина® в схему лечения снижало интегральный показатель степени тяжести заболевания по шкале APACHE II с 21,3 до 10,1 баллов и ЛИИ — с 8,2 до 3,4. Ослабление тяжести эндотоксикоза проявлялось в виде обрыва лихорадки, нормализации гемодинамики, улучшения показателей общеклинического исследования крови. Нормализацию изменённых показателей иммунитета в основной группе больных наблюдали уже на 3-и сутки после завершения иммунотерапии [9]. Благоприятный исход послеоперационного периода зарегистрирован у 45% больных против 9% в контроле; тяжёлое течение послеоперационного периода, завершившееся выздоровлением, — у 40% в опытной и у

68,2% в контрольной группе; ухудшение состояния с неблагоприятным исходом — у 15% больных против 22,7% в контроле (таблица 17) [9].

Системная иммунотерапия Ронколейкином® позволила достоверно сократить количество осложнений ближайшего послеоперационного периода на 33,2%, уровень фактической летальности — на 7,7% и сроки госпитализации у больных с благоприятным исходом — почти на 10 суток (таблица 18) [9].

*Таблица 18.*

**Клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® разлитого перитонита [А.Ю. Анисимов, 2004]**

Показатель	Клиническая эффективность	
	Опытная группа	Контрольная группа
Осложнения послеоперационного периода, % (n)	35 (7/20)	68,2 (30/44)
Фактическая летальность, % (n)	15 (3/20)	22,7 (10/44)
Сроки госпитализации, сутки	19,7±3,7	29,6±4,6

Эффективность подкожного введения Ронколейкина® больным перитонитом охарактеризована в ПГУ (г. Петрозаводск) под руководством Е.С. Карашурова. Пациентам основной группы (n=28) рандомизированного контролируемого клинического исследования Ронколейкин® применяли на фоне комплексного лечения в виде 1-3 подкожных инъекций по 1 мг с интервалом 48 часов, препарат вводили под кожу плеча в три разные точки. Больные группы сравнения (n=24) получали только комплексное лечение. Позитивное влияние цитокинотерапии проявлялось в уменьшении тяжести интоксикации, нормализации иммунологических показателей, достоверном снижении летальности до 14,3% против 50% в контроле и сокращении сроков пребывания в стационаре с 23,6±3,0 до 19,8±3,4 койко-дней [71].

Позитивное влияние цитокинотерапии Ронколейкином® на нормализацию иммунологических показателей и клинические показатели лечения больных распространённым перитонитом подтверждено также исследованиями А.А. Климентова в **Волгоградском государственном медицинском университете** (ВолгГМУ, г. Волгоград)). Применение Ронколейкина® позволило снизить уровень летальности до 38,1% против 45,5% в группе сравнения [73].

Данные, полученные С.Н. Стяжкиной с соавт. в ИГМА (г. Ижевск), подтвердили, что применение Ронколейкина® у больных перитонитом способствует достоверному ( $p < 0,01$ ) улучшению иммунологических показателей, на фоне которого удалось снизить летальность в основной группе до 9,5%, против 22,0% в группе сравнения, сократить средний койко-день до  $14,6 \pm 1,44$  сут. против  $20,7 \pm 1,86$  сут. в группе сравнения у больных перитонитом со средней степенью интоксикации и до  $29,8 \pm 1,67$  сут. против  $33,6 \pm 2,98$  сут. в группе сравнения у больных с тяжёлой степенью эндотоксикоза [186].

Обширное исследование иммунологических механизмов развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой живота и коррекции этих нарушений проведено А.И. Болотниковым в **Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны РФ** (ГИУВ МО РФ, ликвидирован в 2012 г.) [21]. В исследовании участвовало 317 пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой живота (ТСТЖ), осложнённой перитонитом. Анализ результатов иммунологического исследования показал, что при ТСТЖ, осложнённой перитонитом, происходят нарушения во всех звеньях иммунной защиты: клеточном, гуморальном, фагоцитозе. Низкий уровень общих CD3+ и активированных CD25+ Т-лимфоцитов, почти четырехкратное уменьшение хелперных CD4+ клеток и трёхкратное снижение иммунорегуляторного индекса было свойственно пострадавшим с развившимся перитонитом, при этом степень нарушения клеточного иммунитета прямо зависела от тяжести перитонита ( $R_{xy} = +0,82 \pm 0,02$ ;  $p < 0,01$ ) [21]. Количество CD8+ и CD16+ клеток возрастало.

Кроме количественных изменений продукции Т-лимфоцитов развивалась функциональная недостаточность этих клеток, связанная с угнетением их пролиферации на стимуляцию как по классическому пути активации моноклональными анти-CD3-антителами, так и по альтернативному пути активации при стимуляции митогеном Кона (таблица 19).

Особенно резкое снижение пролиферативного ответа клеток на стимуляцию митогеном или анти-CD3-антителами наблюдали при прогрессировании внутрибрюшной инфекции, а также при возникновении интраабдоминальных инфекционных осложнений ( $R_{xy} = +0,79 \pm 0,03$ ;  $p < 0,01$ ). Избыточный апоптоз иммунокомпетентных

клеток был характерным явлением для ТСТЖ, осложнённой перитонитом (таблица 20). По данным корреляционного анализа установлена высокая степень зависимости между долей лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза и уровнем экспрессии CD95+.

Таблица 19.

**Динамика изменений пролиферативной активности лимфоцитов у пострадавших с сочетанной травмой живота в зависимости от тяжести перитонита [А. И. Болотников, 2008]**

Пролиферация	Пролиферативная активность лимфоцитов при различной тяжести перитонита (имп./мин.), $M \pm m$			
	Контроль	Тяжесть перитонита, баллы		
		18,9 $\pm$ 1,3	27,1 $\pm$ 1,9	38,4 $\pm$ 1,8
Спонтанная	1640 $\pm$ 190	1020 $\pm$ 155	6010 $\pm$ 136	990 $\pm$ 58
КонА-индуцированная	58390 $\pm$ 2890	40400 $\pm$ 2017	30200 $\pm$ 1270	25455 $\pm$ 930
Индекс влияния КонА	37,8 $\pm$ 1,9	24,0 $\pm$ 1,3	18,4 $\pm$ 1,1	14,4 $\pm$ 1,3
Анти-CD3-индуцированная	35600 $\pm$ 1300	26890 $\pm$ 1567	20720 $\pm$ 1680	17235 $\pm$ 1870
Индекс влияния CD3-МАТ	31,8 $\pm$ 1,7	21,2 $\pm$ 1,2	18,1 $\pm$ 1,0	11,9 $\pm$ 1,5

КонА — конканавалин А; МАТ — моноклональные антитела

В исследовании выявлена высокая корреляционная зависимость изменений продукции иммуноглобулинов от тяжести перитонита ( $R_{xy}=+0,79 \pm 0,005$ ;  $p < 0,01$ ) и связи нарушений баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с прогрессированием перитонита и с последующим формированием инфекционных интраабдоминальных и внеабдоминальных осложнений ( $R_{xy}=+0,79 \pm 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Все хирургические вмешательства оказывали негативное влияние на иммунную систему организма пострадавшего, способствуя развитию Т- и В-клеточного иммунодефицита, в меньшей степени выраженного при отсроченных вмешательствах и при выполнении операций последовательно в ходе одного наркоза.

Всем пострадавшим проводили иммунотерапию, начиная с первых минут пребывания в стационаре. Для «пассивной» иммунокоррекции использовали Пентаглобин, для «активной» — химически синтезированные иммуномодуляторы и рекомбинантные цитокины,



в том числе, препарат Ронколейкин®. Рекомбинантный интерлейкин-2 применяли у 33 пострадавших в возрасте от 16 до 67 лет. Тяжесть состояния пострадавших составила  $33,7 \pm 1,4$  баллов по АРАСНЕ-II, шока —  $18,9 \pm 1,1$  баллов по  $[\pm T]$  критерию, тяжесть перитонита —  $36,3 \pm 1,4$  баллов по МИП.

Таблица 20.

**Изменение показателей апоптоза лимфоцитов  
у пострадавших с сочетанной травмой живота в зависимости  
от тяжести перитонита [А. И. Болотников, 2008]**

Показатель		Уровень апоптоза при различной тяжести перитонита (%), $M \pm m$			
		Контроль	Тяжесть перитонита, баллы		
			18,9 $\pm$ 1,3	27,1 $\pm$ 1,9	38,4 $\pm$ 1,8
Апоптоз лимфоцитов	спонтанный	6,8 $\pm$ 0,56	9,2 $\pm$ 0,89	20,2 $\pm$ 1,4	33,1 $\pm$ 1,9
	конА-индуцированный	19,6 $\pm$ 0,78	26,5 $\pm$ 1,4	39,1 $\pm$ 1,9	47,2 $\pm$ 2,8
Апоптоз ПЯЛ	спонтанный	7,1 $\pm$ 0,54	10,4 $\pm$ 0,97	21,1 $\pm$ 1,1	31,2 $\pm$ 1,7
	конА-индуцированный	20,9 $\pm$ 1,7	31,1 $\pm$ 1,9	42,8 $\pm$ 2,7	56,2 $\pm$ 2,1
Доля Т-лимфоцитов с морфологическими признаками NO-зависимого апоптоза		8,9 $\pm$ 1,3	17,7 $\pm$ 1,2	33,8 $\pm$ 2,0	59,4 $\pm$ 4,1

*КонА — конканавалин; ПЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты.*

Терапия Ронколейкином® сопровождалась увеличением содержания в крови как CD3+, так и CD4+ клеток на фоне снижения CD8+ лимфоцитов и приводила к нормализации иммунорегуляторного индекса ( $p < 0,05$ ). Под действием Ронколейкина® происходило снижение продукции ИЛ-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\alpha$ ,  $\gamma$ , в среднем, в 5,5 раз и увеличение продукции ИЛ-2, в среднем, в 8,5 раз ( $p < 0,01$ ). Также регистрировалось достоверное ( $p < 0,05$ ) усиление пролиферативного ответа Т-клеток на митоген как в КонА-стимулированных культурах клеток, так и в анти-CD3-стимулированных культурах клеток. Спонтанный уровень апоптоза лимфоцитов после лечения Ронколейкином® снизился с  $34,2 \pm 1,8\%$  до  $10,6 \pm 0,77\%$  ( $p < 0,01$ ), нормализовался процесс конА-индуцированного апоптоза. Включение Ронколейкина® в программу комплексного лечения пострадавших с перитонитом

сопровождалось достоверной ( $p < 0,01$ ) нормализацией многих метаболических показателей. Коррекция иммунологических нарушений способствовала повышению клинической эффективности лечения и заключалась в снижении частоты развития пневмонии с 46,6% до 28,9%, сепсиса — с 14,4% до 6,1%, летальности — с 36,8% до 23,5%, сокращении продолжительности лечения, в среднем, на 7,5 койко-дней и сроков пребывания в ОРИТ — практически на 3 дня в сравнении с традиционным лечением.

**В Ростовском государственном медицинском университете** (РостГМУ, г. Ростов-на-Дону) в рандомизированном сравнительном исследовании продемонстрирован позитивный эффект экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) Ронколейкином® в лечении больных распространённым гнойным перитонитом. По данным В. К. Кострюкова, В. М. Женило и др. применение ЭИФТ способствовало более полной нормализации функционального состояния антиоксидантной системы и ПОЛ, что сопровождалось стабилизацией состояния мембран, уменьшением количества окислительной модификации липидов и белков, вызывающих формирование эндогенной интоксикации [88]. Установлено более быстрое уменьшение уровня эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома по сравнению с группой контроля: снижение ЛИИ с  $6,8 \pm 1,2$  до  $3,1 \pm 0$ , АРАСНЕ II — с  $6,2 \pm 0,5$  до  $3,2 \pm 0,4$  и лейкоцитоза — с  $12,8 \pm 1,1\%$  до  $8,4 \pm 0,5\%$ . Одновременно наблюдали повышение относительного содержания всех субпопуляций лимфоцитов с  $13,1 \pm 1,2\%$  до  $22,3 \pm 1,3\%$  [60, 87].

При проведении иммунотерапии Ронколейкином® у больных перитонитом были отмечены дополнительные клинические эффекты препарата на функционирование желудочно-кишечного тракта. К их числу можно отнести стимулирующее воздействие на моторную функцию кишечника (А. Ю. Анисимов, КГМА, г. Казань) [9] и предотвращение развития деструктивных процессов в тканях тонкой кишки и пареза кишечника (В. А. Косинец, ВГМУ, г. Витебск, Республика Беларусь) [86].

Анализ проведённых клинических исследований, в том числе многоцентровых, указывает, что включение цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 — препарат Ронколейкин® —

в комплексное лечение больных перитонитом способствует коррекции иммунодефицита, снижению тяжести эндотоксикоза, уменьшению частоты послеоперационных гнойно-септических осложнений и уровня летальности, а также сокращению сроков госпитализации. Применение Ронколейкина® у больных перитонитом оказывает позитивное влияние на функционирование кишечника.

## СЕПСИС

Нарушение иммунного статуса является неотъемлемой составляющей сепсиса и основным фактором смертности. Иммунные дисфункции в условиях генерализации инфекции и эндотоксикоза приводят к выраженной иммунодепрессии, важная роль которой в патогенезе сепсиса подтверждена многими доклиническими, клиническими и патоморфологическими исследованиями пациентов, умерших от сепсиса [10, 72, 77, 221, 236, 239, 243].

Отличительными особенностями иммунодепрессии при сепсисе являются:

- нарушение баланса цитокинов основных функциональных групп;
- развитие и углубление функциональной анергии регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов;
- снижение фагоцитарной активности клеток, а также уменьшение их способности к презентации и переработке антигенов;
- уменьшение цитотоксического потенциала всех клеток, обладающих цитолитической активностью;
- активация апоптотической гибели мононуклеаров [Козлов В.К., 2008].

Углубление этих иммунных нарушений приводит к развитию лимфопении, функциональной несостоятельности клеток естественной резистентности и клеток, презентующих антигены. Весьма значителен вклад иммунных расстройств и в развитие синдрома полиорганной недостаточности. Вторичная иммунная недостаточность, обусловленная среди прочих причин и уменьшением продукции ИЛ-2 мононуклеарными клетками, характерна для большинства хирургических пациентов с тяжёлыми формами госпитальных инфекций и является тем прогностическим фактором, который определяет

выживаемость пациентов. Неблагоприятная прогностическая значимость абсолютной лимфопении (снижение абсолютного количества лимфоцитов менее  $2 \times 10^9/\text{л}$  крови) показана также и при неонатальном сепсисе [10-12, 47].

Иммунотерапевтические подходы для лечения сепсиса разрабатывались, исходя из особенностей его патогенеза. Один из них был основан на применении моноклональных антител, нацеленных на провоспалительные медиаторы и эндотоксин, а также блокаторы толл-подобных рецепторов, распознающих патогены, однако проведённые испытания не выявили необходимого клинического эффекта и показали несостоятельность данного подхода [72, 235].

В настоящее время для коррекции иммуносупрессии при сепсисе рассматривается возможность применения блокаторов иммунных контрольных точек, в частности, анти-PD-1, рядом инновационных препаратов. Однако аутоиммунные реакции, сопутствующие этой терапии, делают маловероятным возможность их применения у больных сепсисом [72, 234, 237, 240].

Патогенетическая структура иммунных дисфункций, наблюдаемая при гнойно-септической патологии не только у взрослых, но и у детей (в том числе, раннего возраста), требует использования препаратов, способных воздействовать на различные звенья иммунитета. Заместительная терапия рекомбинантными цитокинами является одним из направлений иммуноориентированной терапии [72].

Существенное значение дефицита продукции эндогенного ИЛ-2 [126] в происхождении и развитии дисфункций системы иммунореактивности при сепсисе указывает на патогенетическую оправданность применения Ронколейкина® в качестве адекватного средства иммунотерапии [78, 131, 160, 220]. В условиях проведения цитокинотерапии рИЛ-2 существенно снижается летальность пациентов от последствий глубокой иммунодепрессии как в ранние сроки развития септического процесса, так и в отдалённые сроки по завершении лечения.

В России исследования по клиническому применению Ронколейкина® у взрослых больных сепсисом проводятся с 1993 года [40]. Первые данные об эффективности его применения у септических больных были получены в нескольких клиниках Санкт-Петербурга: **ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ГКБ №4 Великомученика Св.**

**Гео́ргия, СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе.** Эффективность и безопасность применения Ронколейкина® при лечении тяжёлых и генерализованных форм хирургической инфекции были оценены в исследованиях различного формата. К настоящему моменту накоплен значительный опыт применения препарата при лечении сепсиса любой этиологии: абдоминального, посттравматического, раневого, общехирургического, ожогового, ангиогенного, урологического и акушерско-гинекологического. В 1995 году получен патент на способ лечения иммуносупрессии при сепсисе с помощью Ронколейкина® (дата приоритета 28.03.1995) [215].

В соответствии с постановлением ГКФК от 24.03.93 г. в 1993-1994 гг. была проведена оценка клинической эффективности цитокинотерапии рИЛ-2 на базе трёх клиник Санкт-Петербурга: **СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе, ВМА им. С.М. Кирова и ГКБ №4 Великомученика Св. Георгия.** Проведённые клинические испытания, в котором участвовало 83 больных сепсисом (33 пациента в опытной и 50 больных в контрольной группах), оказались первыми по данным отечественной и зарубежной литературы по применению рекомбинантного интерлейкина-2 в лечении сепсиса. В общей сложности больным проведено 66 введений препарата по схеме пятичасовых внутривенных капельных инфузий в разовых дозах 1 млн. МЕ (1 мг) с интервалом в 2-3 дня. Подавляющему большинству больных для выздоровления оказалось достаточным два введения препарата. Уже на следующие сутки после первой инфузии наблюдалось снижение интоксикации. Во всех трёх клиниках была выявлена статистически высокозначимая ( $p < 0,001$ ) тенденция к снижению до нормы интегрального показателя тяжести состояния по шкале SAPS. Применение Ронколейкина® позволило добиться статистически достоверного снижения уровня летальности до 21% в группе испытуемых по сравнению с 52% в практически идентичной (по показателю SAPS) контрольной группе септических больных ( $p < 0,05$ ) [41, 42, 134-136].

Рандомизированные сравнительные, в том числе и плацебо-контролируемые клинические исследования, проведённые с 1995 по 2000 гг. в Санкт-Петербурге (**ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе**), во Владивостоке (**ТГМУ**), в Но-

восьмью (НИИФКИ СО РАМН), подтвердили, что Ронколейкин<sup>®</sup>, обладая выраженным иммунокорригирующим эффектом, усиливает противоинфекционный иммунитет и приводит к достоверному снижению частоты летальных исходов у септических больных (таблица 21).

Таблица 21.

**Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии  
Ронколейкином<sup>®</sup> хирургического сепсиса в  
различных клинических исследованиях**

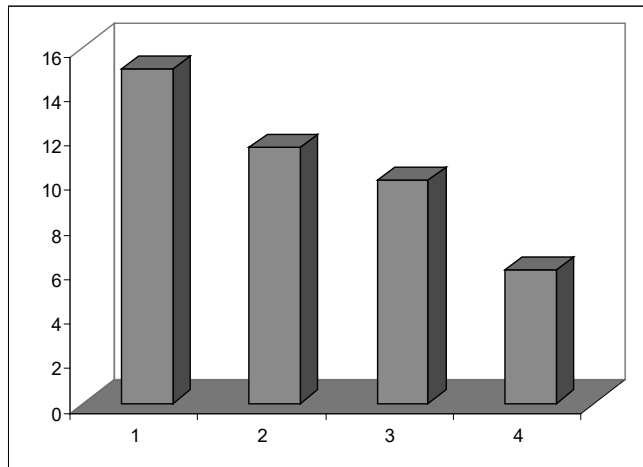
№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза/интер- вал/число введений	Клинико-иммунологическая эффективность цитокинотерапии рИЛ-2			Ис точ ник
				Сниже- ние леталь- ности, n (%)	Динамика показателей		
					иммунологиче- ских	лабо- ратор- ных	
1	РС	54 О: 24 К: 30	внутривенное введение 0,5-1 мг/ 72 час./1-3	О: 7/24 (33,0) К: 20/30 (63,0)	↑ Т-звено ↑ фагоцитоз	↓ SAPS	41
2	РС	61 О: 31 К: 30	внутривенное введение 0,5-1 мг/48- 72 час./1-3	О: 10/31 (32,3) К: 20/30 (63,3)	↑ фагоцитоз	↓ SAPS	171
3	РС	62 О: 32 К: 30	внутривенное введение 0,5-1 мг/48- 72 час./1-3	О: 11/32 (34,4) К: 19/30 (63,3)	↑ фагоцитоз ↑ абс. число ЛФ ↑ Т-звено	↓ ЛИИ	43
4	ДС РС	30 О: 15 К: 15	внутривенное введение 1 мг/48 час./2	О: 1/15 (6,7) К: 3/15 (20,0)	↑ абс. число ЛФ ↑ отн. число ЛФ ↑ фагоцитоз ↑ Ig M и G	↓ SAPS	144 145 242
5	РС	38 О: 17 К: 21	экстракорпо- ральная имму- нотерапия	О: 2/17 (13,0) К: 6/21 (29,0)	↑ пролиферация Т-кл. ↓ апоптоз ЛФ	↓ SAPS	125

РС – рандомизированное сравнительное исследование; ДС – двойное слепое исследование; О – основная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа

Таблица 22.

**Влияние Ронколейкина® на иммунные показатели у больных сепсисом** [С.А. Шляпников, Н.А. Бубнова, И.А. Ерюхин, 1997]

Время исследования	Показатели				
	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	ЦИК
До введения Ронколейкина®	0,32±0,12	0,23±0,14	0,63±0,12	0,27±0,16	2±1,5
После курса лечения	1,72±0,29	0,81±0,22	1,15±0,32	0,92±0,32	27±16
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

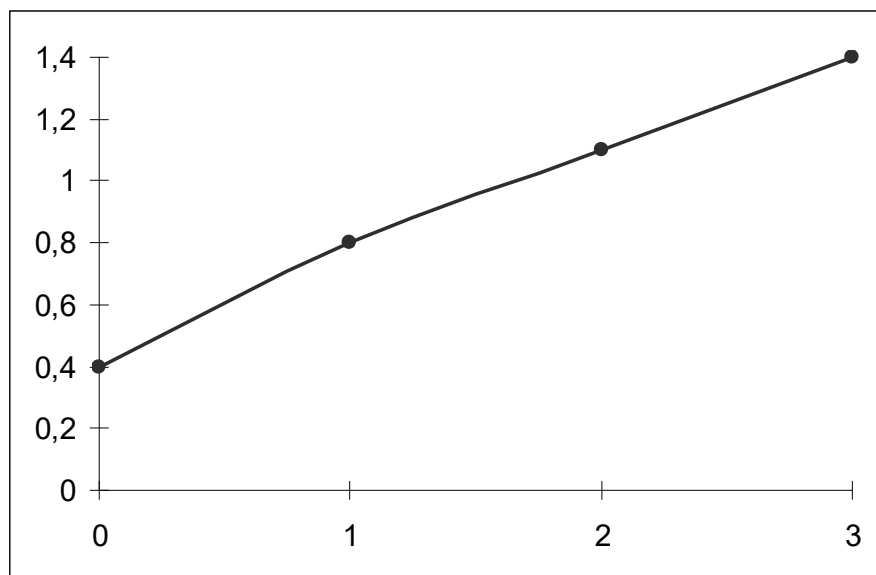


**Рис. 5. Влияние Ронколейкина® на динамику показателя тяжести состояния пациентов по шкале SAPS** [С.А. Шляпников с соавт., 1997].

*По оси ординат: значения SAPS в баллах. По оси абсцисс: 1 и 2 – до и после 1-ой инфузии Ронколейкина; 3 и 4 – до и после 2-ой инфузии Ронколейкина.*

Динамическое наблюдение за течением сепсис-синдрома у 54 больных, проведённое С.А. Шляпниковым, Н.А. Бубновой и И.А. Ерюхиным (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ВМА им. С.М. Кирова МО РФ) показало достоверное снижение тяжести состояния пациентов по величине показателя SAPS — с 15,3 до 6,1 балла по завершении курса лечения (рис. 5); повышение общего количества лимфоцитов — с  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$  (рис. 6); нормализацию субпопуляционного состава лимфоцитов (таблица 22) [188] и резкое воз-

растание содержания индуцированного фитогемагглютинином эндогенного ИЛ-2 — с 1,2 МЕ/мл до 6,36 МЕ/мл. У большинства больных отмечалась стабилизация состояния и переход в фазу восстановления [232, 241]. Ронколейкин® применяли на фоне интенсивной терапии в виде 2-х внутривенных инфузий по 1 мг с интервалом 1-2 суток.



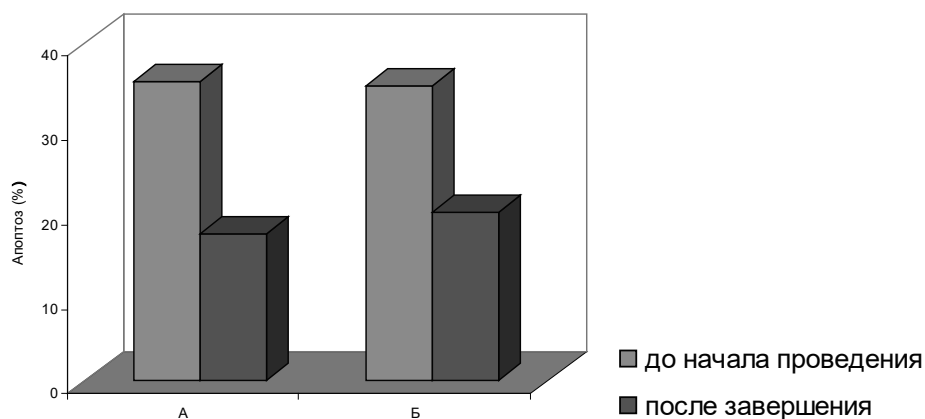
**Рис. 6. Влияние Ронколейкина® на динамику количества лимфоцитов в периферической крови** [С.А. Шляпников с соавт., 1997].  
*По оси ординат: абсолютное количество лимфоцитов. По оси абсцисс: 0 – до начала иммунотерапии, 1 – после 1-ой инфузии Ронколейкина, 2 – перед 2-ой инфузии Ронколейкина, 3 – после завершения курса лечения.*

Процесс развития хирургической инфекции сопровождается формированием анергии Т-клеток, повышенной готовностью к апоптозу и снижением пролиферативного ответа при стимуляции через Т-клеточный рецептор. В исследовании, проведённом в **НИИФКИ СО РАМН** (г. Новосибирск) [125], участвовало 79 больных, различающихся по степени тяжести в соответствии с модифицированной шкалой АРАСНЕ-II. Все больные от лёгкой и средней тяжести до тяжёлой и крайне тяжёлой были распределены на три группы: 1 группа — 11-15 баллов по шкале АРАСНЕ-II (n=11), 2 группа — 16-20

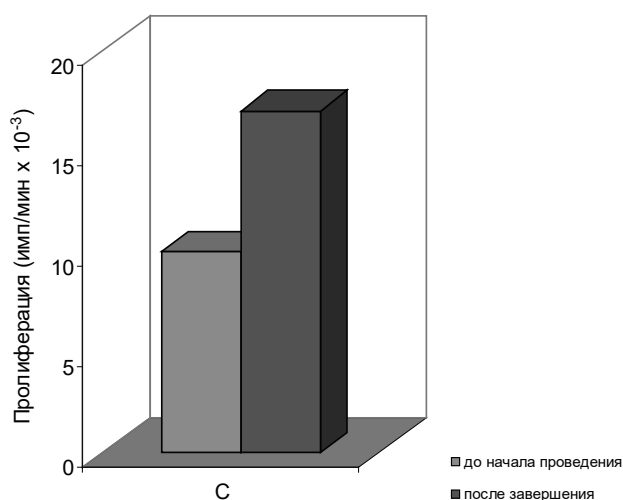


баллов ( $n=48$ ), 3 группа — более 20 баллов ( $n=18$ ). Наиболее чётко с тяжестью состояния были сопряжены показатели апоптоза активированных Т-клеток, которые у больных 1, 2 и 3 групп превышали аналогичный показатель здоровых доноров в 1,8, 3,0 и 4,1 раза, соответственно. Нарастание степени тяжести общего состояния также сопровождалось снижением средних показателей пролиферативной активности Т-лимфоцитов и увеличением частоты развития анергии Т-клеток. Проявления негативного ответа Т-клеток являются неблагоприятными факторами развития гнойно-септических заболеваний, определяющими их исход: апоптоз Т-клеток на позднем этапе и анергия как на раннем, так и позднем этапе хирургической инфекции были достоверно выше в группе умерших пациентов. Применение Ронколейкина® в поздние сроки течения хирургической инфекции в режиме экстракорпоральной иммунотерапии (ЭИТ) приводило к достоверному ( $p_U < 0,05$ ) ослаблению активационного апоптоза Т-клеток (рис. 7) и усилению их пролиферативной активности (рис. 8) [97]. Следствием этого было снижение уровня летальности: 13% в опытной группе (Ронколейкин® + базисная терапия,  $n=17$ ) против 29% в контроле (базисная терапия,  $n=21$ ) [125].

Эффективность применения малых доз Ронколейкина® в комплексном лечении септических больных продемонстрирована в исследовании С. М. Шевченко с соавт. (**Курская областная клиническая больница**, г. Курск). Курс лечения 31 пациента опытной группы включал в дополнение к традиционному лечению 4-8 ежедневных внутривенных инфузий Ронколейкина® при средней разовой дозе 0,125-250 тыс. МЕ. Пациенты контрольной группы ( $n=48$ ) получали только традиционное лечение. Использование низких доз Ронколейкина® позволило достичь быстрой положительной динамики (уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры тела), сокращения сроков антибактериальной терапии, в среднем, на 9 дней ( $14,1 \pm 3,2$  против  $23,4 \pm 5,4$  дней в контроле) и уровня летальности — на 8% (9,68% (3/31) против 16,67% (8/48) в контроле). Гемограммы демонстрировали снижение ЛИИ с 6,1 до 3,4 в течение первых 5-7 дней и возрастание абсолютного количества лимфоцитов с  $0,86 \times 10^9/\text{л}$  (до лечения) до  $1,74 \times 10^9/\text{л}$  (спустя 7 суток) [224].



**Рис. 7. Показатели апоптоза до и после проведения ЭИТ [М.Н. Норкин с соавт., 2000].**



**Рис. 8. Показатели пролиферативной активности до и после проведения ЭИТ [М.Н. Норкин с соавт., 2000].**

Рандомизированные двойные-слепые плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении больных хирургическим сепсисом проведены А.А. Останиным и Е.Р. Черных с соавт. в 2001-2002 гг. на базе 6 клиник г. Новосибирска, в исследовании суммарно участвовало

204 пациента [127, 130, 137, 216]. Ронколейкин® применяли в виде 2 подкожных инъекций по 0,5 мг с интервалом 3 дня или в режиме экстракорпоральной иммунотерапии. Цитокинотерапию проводили как на ранних этапах инфекционно-воспалительного процесса (< 5 сут.), так и в более поздние сроки заболевания (т.е. уже при развившихся гнойно-септических осложнениях).

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение этих больных приводило к клиническому улучшению в 83% случаев (таблица 23), что сопровождалось двукратным снижением среднего балла по шкалам SAPS и APACHE-II, ослаблением тяжести эндотоксикоза, достоверным снижением ЛИИ, улучшением биохимических показателей крови (таблица 24). В группе «плацебо» клиническое улучшение наблюдали только у 33,4% больных, у большинства пациентов либо вообще не отмечалось заметной клинической динамики (47%), либо она была отрицательной (19,6%).

Таблица 23.

**Влияние Ронколейкина® на динамику патологического процесса у больных хирургическим сепсисом [А.А. Останин, 2002]**

Оцениваемый эффект препарата	Эффективность лечения (%)					
	Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	П	Р	П	Р	П	Р
Клинический	33,4	83	47	9,5	19,6	7,5
Детоксикационный	45	77,3	39,2	13,2	15,8	9,5
Иммунокорректирующий	7,5	60	54	27	35,5	13

*Р – Ронколейкин (опытная группа), n=53    П – Плацебо (контрольная группа), n=51*

Иммунокорректирующее действие препарата проявлялось уже через 3-4 дня после завершения иммунотерапии. У 60% больных основной группы происходила коррекция изменённых показателей иммунитета: достоверное увеличение абсолютного количества основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), усиление пролиферативного ответа Т-клеток на митоген, а также двукратное снижение уровня спонтанного и активационного апоптоза лимфоцитов. У большинства пациентов группы «плацебо» регистрировалось или дальнейшее снижение параметров иммунитета (35,5%) или отсутствие какой-либо динамики (54%).

Таблица 24.

**Влияние Ронколейкина® на динамику  
лабораторных показателей** [Останин А.А., 2002]

Показатели	Величина показателей			
	Плацебо (n=51)		Ронколейкин (n=53)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
APACHE-II (баллы)	9,3±0,6	7,3±0,7	9,8±0,7	4,8±0,6**
SAPS (баллы)	9,8±0,5	8,2±0,6	10,5±0,6	5,5±0,5**
ЛИИ (усл. ед.)	6,5±0,6	4,1±0,7*	8,0±1,0	3,3±0,3**

Достоверность различий: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

В итоге, использование Ронколейкина® при практически равных значениях прогнозируемой летальности позволило снизить уровень 28-суточной летальности больных с хирургическим сепсисом в 3,8 раза: до 5,7% при 21,5% в группе «плацебо» и до 13,6% против 50% в группе «плацебо» среди больных с наиболее тяжёлой формой сепсиса, осложнённой развитием полиорганной дисфункции [6, 127, 130, 137, 216].

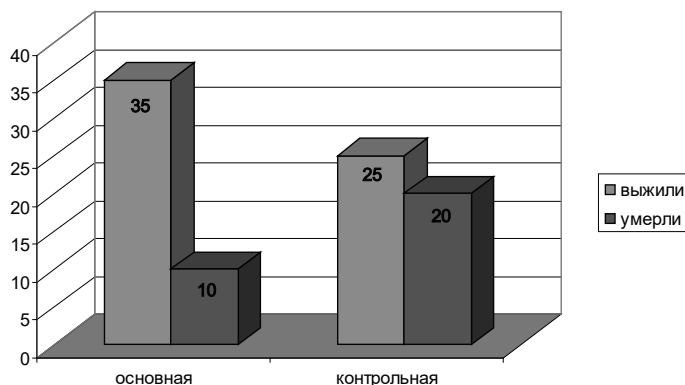
Проспективное двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование в формате GCP «Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса» было проведено в 2003-2005 гг. на базе 6 крупных клинических центров:

- Северный государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии-реаниматологии (г. Архангельск);
- Алтайский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии (г. Барнаул);
- Уральский государственный медицинский университет, кафедра хирургии факультета повышения квалификации (г. Екатеринбург);
- НИИ фундаментальной и клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск);
- Пермская государственная медицинская академия, факультет усовершенствования врачей (г. Пермь);
- Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, кафедра и клиника военно-полевой хирургии (Санкт-Петербург) [105, 138].

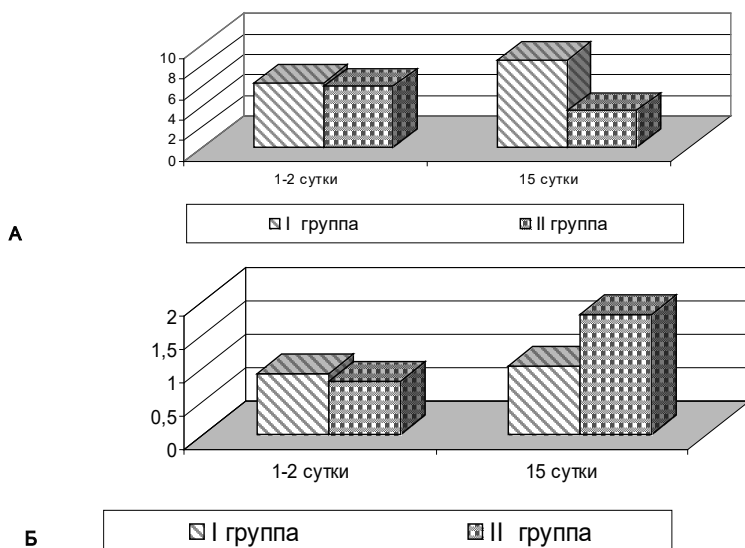
В ходе исследования под наблюдением находилось 90 человек (по 45 больных в основной группе и группе «плацебо»). Курс цитокинотерапии включал 2 внутривенные инфузии Ронколейкина® в дозе 0,5 мг с интервалом 24 часа между инфузиями, который назначали в течение 24 часов после завершения первого этапа хирургического лечения. По лабораторным показателям (абсолютное количество лимфоцитов менее  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или относительное количество лимфоцитов менее 20%) определялась необходимость следующего курса цитокинотерапии, который проводили спустя 48 часов после завершения предыдущего. Суммарно больные по показаниям получали от 1 до 3 курсов цитокинотерапии. Динамическое наблюдение за пациентами с благоприятным исходом в опытной и контрольной группах продемонстрировало значимое снижение частоты ССВО при использовании Ронколейкина® до 20% по сравнению с 71,4% в группе «плацебо», что свидетельствует о 80%-ной вероятности позитивного влияния препарата на показатели SIRS III, SAPS II и SOFA и указывает на наличие опосредованного детоксикационного эффекта. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение сепсиса способствовало увеличению абсолютного количества лимфоцитов и сокращало потребность в антибактериальных препаратах. Фактическая 28-суточная летальность у пациентов, в комплексную интенсивную терапию которых входил Ронколейкин®, была в 2 раза ниже, чем у пациентов группы «плацебо» — 22,2% против 44,4% в контроле (рис. 9) [105, 138].

Соотношение  $\text{IFN}\gamma/\text{IL-10}$ , отражающее баланс Th1/Th2, имеет большое прогностическое значение при сепсисе. Динамика этого соотношения отражает течение системной воспалительной реакции и степень выраженности органной дисфункции. При адекватной терапии оно возрастает, что является признаком преодоления иммунологической толерантности. Подтверждению этого важного положения посвящено исследование В. А. Лазанович с соавт. в ТГМУ (г. Владивосток) [96, 97]. Было обследовано 130 хирургических больных с признаками системной воспалительной реакции, наличием очага инфекции и синдромом полиорганной недостаточности. Пациенты были разделены на две группы. Больные I группы (86 человек) получали традиционное лечение, включающее хирургическую санацию и интенсивную терапию. Больные II группы (44 человека), помимо традиционного лечения,

получали дополнительно иммуноориентированную терапию рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин®) в дозе 1 мг внутривенно с интервалом 48 часов курсом от 3 до 5 введений.



**Рис. 9. Летальность в группах больных тяжёлым сепсисом ( $p < 0,05$ )** [по данным многоцентрового исследования в формате GCP].



**Рис. 10. Тяжесть органной дисфункции (А) и соотношение IFNγ/IL-10 (Б) по группам (I группа — контроль, II группа — Ронколейкин)** [по данным В. А. Лазанович с соавт., 2006].

Результаты проведённого исследования показали, что развитие патологического состояния после оперативных вмешательств у хирургических больных, особенно при сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности (СПОН), связаны с нарушением иммунорегуляторных процессов на уровне дифференцировки Т-лимфоцитов, приводящих к нарушению баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов (рис. 10, таблица 25). Использование Ронколейкина® при сепсисе и СПОН позволяет позитивно влиять на иммунопатогенез данной патологии, что, в конечном итоге, отражается на клинических результатах лечения [96, 97].

Таблица 25.

**Динамика патологического состояния хирургических больных после оперативного вмешательства**

[по данным В. А. Лазанович, 2005-2006]

Показатель	Динамика патологического состояния по группам			
	1-2 сутки		15 сутки	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Уровень IL-10, пг/мл	50,0±4,0	60,5±7,6	50,6±2,4	52,6±4,3
Уровень IFNγ, пг/мл	46,6±6,6	49,5±5,5	44,4±2,0	80,7±8,2
Соотношение IFNγ/IL-10	0,92	0,81	1,03	1,81
Тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA, баллы	6,3	6,0	8,6	3,6

Позитивное влияние иммунотерапии на снижение послеоперационной летальности больных абдоминальным сепсисом отмечено также В.Н. Черновой и Д.В. Мареевой (**РостГМУ**, г. Ростов-на-Дону). Среди 129 обследованных пациентов использование Ронколейкина® в составе комплексного лечения позволило снизить послеоперационную летальность на 11,6%: с 27,9% в контрольной группе (n=68) до 16,3% в основной группе (n=61) [219].

Применение Ронколейкина® на базе клиник **ИГМА** (г. Ижевск) для лечения гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости, органов малого таза, почек, септических состояний сопровождалось активацией исходно сниженного клеточного звена иммунитета и улучшением клинического состояния больных. Препарат вводили по 0,25-0,5 мг в сутки ежедневно курсом 3-5 внутривенных инфузий [35, 184, 185].

Сочетанное применение Ронколейкина<sup>®</sup>, сандостатина и гипербарической оксигенации использовали в **Амурской государственной медицинской академии** (АГМА, г. Благовещенск) В.В. Гребенюк с соавт. [37]. Для повышения эффективности лечения больных тяжёлым хирургическим сепсисом Ронколейкин<sup>®</sup> вводили подкожно по 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 2-х дней до операции, 3-х дней после операции и через 1-2 недели послеоперационного периода. По данным авторов предложенный способ лечения в сочетании с рациональной хирургической тактикой способствовал уменьшению частоты летальных исходов в послеоперационном периоде на 24% [38].

Высокая эффективность применения Ронколейкина<sup>®</sup> в режиме ЭИТ для лечения панкреатогенного сепсиса была продемонстрирована в исследовании В.П. Булавкина и А.В. Концевого с соавт. в **ВГМУ** (г. Витебск, Республика Беларусь). Клинически у 85% пациентов, пролеченных с использованием ЭИТ с Ронколейкином<sup>®</sup>, наблюдали улучшение, что сопровождалось регрессом клиники полиорганной дисфункции [24].

В 2008 г. Ронколейкин<sup>®</sup> после проведения многоцентровых испытаний разрешён к применению у детей с первого дня жизни. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения Ронколейкина<sup>®</sup> при гнойно-септической патологии у детей [10-13, 30, 31, 47, 139, 178, 179]. Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям Ронколейкин<sup>®</sup> рекомендован для лечения неонатального сепсиса.

На основании накопленного опыта клинического применения Ронколейкина<sup>®</sup> при гнойно-септической патологии выявляется очевидность и актуальность разработки и применения в клинической практике новых методов иммунотерапии, направленных на коррекцию количества и функциональных свойств лимфоцитов при данных патологических состояниях. Ронколейкин<sup>®</sup> рекомендуется назначать взрослым при наличии инфекционного синдрома, а также абсолютной лимфопении (содержание лимфоцитов в периферической крови менее  $1,4 \times 10^9/\text{л}$ ) и снижении абсолютного количества CD3-позитивных лимфоцитов в периферической крови. В педиатрической практике критерием для назначения Ронколейкина<sup>®</sup> при неонатальном сепсисе и тяжёлых гнойно-воспалительных заболеваниях является



абсолютная лимфопения, при наличии которой содержание лимфоцитов в периферической крови не должно превышать  $2 \times 10^9/\text{л}$  крови.

## **МНОЖЕСТВЕННАЯ, СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА**

В ответ на сочетанные механические повреждения в организме формируются разнообразные адаптационные реакции. Однако в борьбе с возникшими экстремальными воздействиями потенциальные возможности защитно-приспособительных механизмов оказываются недостаточными. Изменения, происходящие в очагах повреждения и во всём организме пострадавшего, утрачивают свои приспособительные функции и приобретают характер системных патологических процессов с характерными клиническими проявлениями, составляющими понятие травматической болезни [54, 153]. Накопленный клинический опыт лечения тяжёлых сочетанных травм показал, что «значимыми звеньями патогенеза травматической болезни оказываются истощённость или неадекватность функционирования механизмов стресса, утрата барьерной функции местного воспаления, медиаторы которого начинают действовать системно, а также многогранная иммунодепрессия» – В.К. Козлов, Е.К. Гуманенко, В.Ф. Лебедев [153].

Вторичная иммунная недостаточность при травматической болезни имеет ряд особенностей, из которых определяющими являются:

- высокая скорость развития иммунной недостаточности на фоне тканевой и клеточной гипоксии и прямых потерь компонентов систем иммунореактивности (регуляторные и эффекторные молекулы, клетки крови, клетки и тканевые структуры костного мозга, тимуса и лимфатических образований);
- формирование иммунной недостаточности на фоне дезорганизации и несостоятельности основных систем жизнеобеспечения, а также интегративных регуляторных систем;
- формирование иммунной недостаточности при дефиците в организме пластического и энергетического материалов [98].

Посттравматический иммунодефицит возникает в момент травмы на фоне беспрецедентно высокой антигенемии и в дальнейшем усугубляется вследствие развивающейся эндотоксемии. В ранние

сроки после тяжёлой травмы система врождённого иммунитета оказывается не в состоянии обеспечить эффективную адаптацию организма к повреждающим эффектам травмы и системной воспалительной реакции (СВО), а система адаптивного иммунитета ещё не мобилизована для выполнения своих функций по поддержанию гомеостаза организма. В различные периоды травматической болезни (рис. 11) патогенетические составляющие иммунных нарушений претерпевают значительную трансформацию [153].



**Рис. 11. Вовлечение систем иммунореактивности в адаптационный процесс при политравме в динамике травматической болезни [В.К. Козлов, 2008].**

Наиболее существенным и постоянным компонентом посттравматической иммунной патологии является количественный дефицит иммунорегуляторных клеток — Т-лимфоцитов и моноцитов — и их функциональная недостаточность. Формирующийся в условиях общей иммунодепрессии вторичный комбинированный Т-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит [75, 76, 80, 81, 149] является важнейшим фактором, определяющим вероятность развития тяжёлой гнойно-септической патологии и, в конечном счёте, исход заболевания.

Устранение антигенемии и восстановление адекватного состояния иммунной системы, включая все звенья противоинфекционной защиты как врождённого, так и адаптивного иммунитета, является залогом успешного лечения пострадавших. Включение иммунокорригирующей терапии в комплексное лечение пострадавших с сочетанной травмой позволяет позитивно влиять на течение травми-

ческой болезни. В связи с характерными нарушениями иммунитета и сроками их развития целесообразно применение иммунокорригирующей терапии уже в остром и раннем периодах травматической болезни. Раннее применение средств иммунокоррекции способствует предупреждению гнойных осложнений или уменьшению их тяжести. При развившихся гнойных осложнениях и посттравматическом сепсисе иммунноактивные препараты являются составляющей патогенетической терапии [34, 103, 104, 148, 151, 153].

**В ВМА им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург)** Ронколейкин® применяют в комплексном лечении пострадавших с тяжёлой механической травмой с 1991 года. По данным клинического исследования, проведённого С.А. Шляпниковым, В.Ф. Лебедевым и А.К. Рыбкиным (1992-1996 гг.), эффективным является применение Ронколейкина® в режиме двух введений по 1 мг при наличии ССВР. У 63 пострадавших иммунотерапия рекомбинантным ИЛ-2 приводила к общему улучшению состояния больных, уменьшению выраженности клинических признаков ССВР, снижению среднего балла по шкале АРАСНЕ-II с 22,5 до 14,3, увеличению в 3,2 раза абсолютного количества и в 5,5 раз относительного количества лимфоцитов. Со стороны ран отмечалось появление живых хорошо кровоточащих грануляций [231, 241].

Рандомизированные сравнительные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования проведены в клинике военно-полевой хирургии **ВМА им. С.М. Кирова МО РФ** В.Ф. Лебедевым с соавт. (1999-2001 гг.). Эффективность раннего применения Ронколейкина® на фоне субкомпенсированного состояния пациентов изучена на 40 пострадавших с тяжёлой травмой (средняя тяжесть повреждения в группах по шкале ВПХ-II —  $5,7 \pm 0,8$ , тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП —  $36,3 \pm 2,5$ ). Ронколейкин® вводили внутривенно на 2-3 сутки после травмы в дозе 0,5 мг дважды через сутки [45]. Применение Ронколейкина® у пострадавших с тяжёлой травмой приводило к двукратному уменьшению частоты генерализованных форм инфекционных осложнений, снижению уровня летальности более чем на 7% (с 17,4% до 10,2%) и сокращению сроков пребывания в ОРИТ [45].

Дальнейшие исследования по оптимизации применения Ронколейкина® в комплексном лечении пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой показали, что наиболее приемлемой является схема

двукратного внутривенного введения Ронколейкина® по 0,5 мг на 2-3 и 4-5 сутки после поступления в стационар. Эффективность указанной схемы цитокинотерапии оценена в рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом с двойным слепым контролем исследовании с участием 56 пациентов (26 больных в опытной группе «Ронколейкин» (Р) и 30 больных в контрольной группе «Плацебо» (П). Обследованные группы пациентов были однородными по полу, возрасту, времени, прошедшему от момента травмы до поступления в стационар, тяжести повреждения и тяжести состояния при поступлении, объёму гемотрансфузии и продолжительности оперативных вмешательств. Средняя тяжесть повреждения по шкале ВПХ-П составила  $7,1 \pm 1,2$  баллов (повреждение тяжёлое), а средняя тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП —  $29,8 \pm 1,5$  баллов [100-101].

Таблица 26.

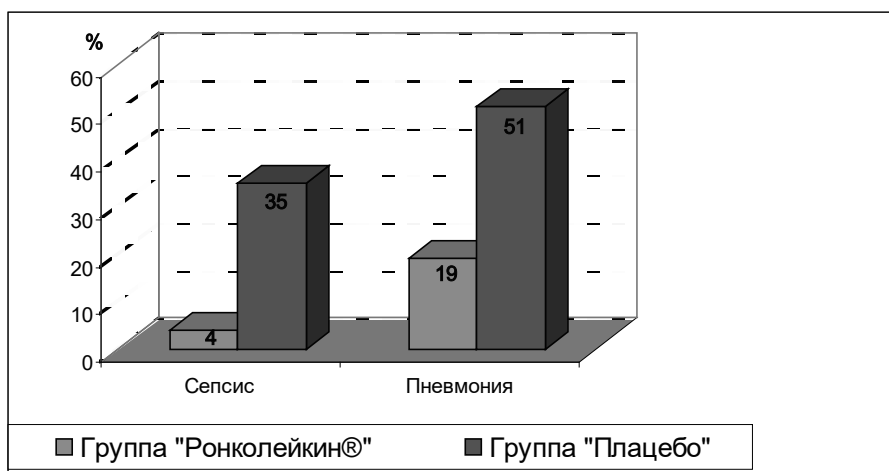
**Клиническая эффективность цитокинотерапии  
Ронколейкином® в постшоковом периоде  
травматической болезни [В.Ф. Лебедев с соавт., 2002]**

Показатели	Клиническая эффективность по группам	
	Ронколейкин	Плацебо
Частота ССВО, %	38,5	86,5
Сроки формирования ССВО, сутки	$3,6 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,0$
Общее количество ИО	50	74
Число ИО на 1-го пострадавшего	$1,8 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$
Частота пневмоний, %	35	51
Частота сепсиса, %	4	19
Общая летальность, % (n)	15,4 (4/26)	46,7 (14/30)
Летальность от сепсиса, %	* —	85,7 (12/14)
Длительность пребывания в стационаре, койко-дни	$31,5 \pm 9,6$	$49,9 \pm 10,8$
Длительность пребывания в ОРИТ, койко-дни	5,5	6,1

*ССВО – синдром системного воспалительного ответа, ИО – инфекционные осложнения, \* – летальные исходы отсутствовали*

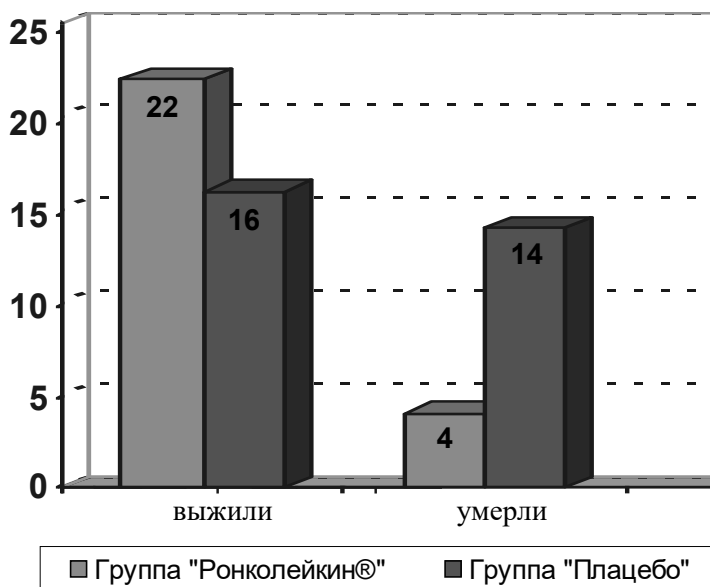
Основными критериями оценки эффективности цитокинотерапии в постшоковом периоде травматической болезни служили частота развития сепсиса и частота летальных исходов (таблица 26).

Сравнительный анализ результатов лечения в группах «Ронколейкин» и «Плацебо» показал, что раннее применение Ронколейкина® в постшоковом периоде приводит к достоверному снижению частоты развития ССВО — 38,5% (Р) против 86,5% (П) и сокращению сроков ССВО —  $3,6 \pm 1,5$  сут. (Р) против  $4,2 \pm 1,0$  сут. (П). Общее повышение резистентности организма при введении Ронколейкина® проявлялось снижением уровня системной антигенемии, предотвращением генерализации СВО, уменьшением количества инфекционных осложнений (ИО) и изменением их структуры (таблица 26).



**Рис. 12. Структура инфекционных осложнений по группам у пострадавших с тяжёлой механической травмой [В.Ф. Лебедев, 2001 с модификацией].**

На фоне иммунотерапии была отмечена тенденция к локализации воспалительного процесса, что проявлялось в преобладании в общей структуре ИО местных и нетяжёлых висцеральных осложнений (раневая инфекция и инфекция мочевыводящих путей) и в достоверном снижении доли тяжёлых висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений (рис. 12). Так, пневмонии зарегистрированы в опытной группе (Р) у 35% пациентов против 51% в контроле (П), сепсис – у 4% (Р) против 19% в контроле (П).



**Рис. 13. Распределение исходов у пострадавших с тяжелой механической травмой** [В.Ф. Лебедев, 2001 с модификацией].

Применение Ронколейкина® в раннем постшоковом периоде обеспечивало достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение уровня летальности на 30%: в группе «Ронколейкин» умерло 4 из 26 человек, летальность составила 15,4%, в группе «Плацебо» умерло 14 из 30 человек, летальность — 46,7% (таблица 26, рис. 13). При этом ни у одного из пациентов опытной группы (Р) сепсис не был причиной смерти, в контрольной группе (П) смерть наступила на фоне сепсиса у 12 из 14 умерших (85,7%). Отмеченные клинические эффекты применения Ронколейкина® способствовали достоверному сокращению длительности пребывания пострадавших в стационаре, в среднем, на 18 суток (таблица 26).

Полученные результаты указывают, что применение Ронколейкина® в режиме опережающей интенсивной терапии в комплексном лечении пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой обеспечивает более благоприятное течение и исходы травматической болезни по сравнению с традиционным лечением.

Существует положительный опыт применения Ронколейкина® в относительно невысоких дозах при лечении раневого сепсиса пострадавших, протекающего с инфильтративными очагами в лёгких [107]. В рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом С.В. Лейчинским и соавт. на базе **госпиталя ГУВД СПб и ЛО**, под наблюдением находилось 77 больных пневмонией (очаговой односторонней, очаговой двусторонней, крупозной) на фоне раневого сепсиса. Наличие пневмонии подтверждалось рентгенологически, клинически и лабораторно. 47 пациентов составили опытную группу, 30 — контрольную. Всем больным проводили рациональную антибактериальную, детоксикационную и симптоматическую терапию. Комплексное лечение больных опытной группы включало дополнительно иммунотерапию Ронколейкином®, который вводили ежедневно внутривенно при средней разовой дозе от 125 до 250 тыс. МЕ курсом в 2-4 инфузии. Обязательным условием к началу лечения Ронколейкином® являлась хирургическая санация первичных и вторичных метастатических гнойных очагов.

Уже на 1-3 сутки от начала цитокинотерапии было отмечено уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры тела. У раненых заметно улучшалось состояние ран, происходило усиление роста грануляционной ткани и более быстрая эпителизация. На 3-5 сутки от начала цитокинотерапии зарегистрировано уменьшение проявлений дыхательной недостаточности и позитивная рентгенологическая динамика. Параллельно наблюдали положительную динамику лабораторных и иммунологических показателей: уменьшение ЛИИ, возрастание абсолютного количества лимфоцитов. Применение Ронколейкина® позволило сократить сроки антибактериальной терапии, в среднем, на 7 дней (таблица 27).

Выздоровление в опытной группе наступало на  $15 \pm 2,8$  день от начала антибиотикотерапии и иммунотерапии Ронколейкином®, в контрольной группе — на  $29 \pm 5,2$  сутки у выживших пациентов (таблица 27). Летальность в опытной группе составила 8,5% (4/47) против 36,7% (11/30) в контроле. При этом смерть от септического шока наступила только у 1-го больного опытной группы в отличие контроля, где смерть пациентов во всех случаях была связана с полиорганной недостаточностью и септическим шоком (таблица 27) [107].

Таблица 27.

**Клиническая эффективность Ронколейкина®  
в комплексном лечении пневмоний на фоне  
раневого сепсиса [С.В. Лейчинский с соавт., 2000]**

Показатели	Клиническая эффективность по группам	
	Опытная группа	Контрольная группа
Выздоровление от начала антибиотикотерапии и иммунотерапии	на 15±2,8 сут.	на 29±5,2 сут.
Общий уровень летальности, % (n)	8,5 (4/47)	36,7 (11/30)
Летальность от сепсиса, % (n)	25 (1/4)	100 (11/11)
Сроки антибактериальной терапии	Сокращение в опытной группе на 7 дней	

Проведённое исследование подтвердило необходимость включения Ронколейкина® в комплексное лечение раневого сепсиса у пациентов, имеющих очаги инфильтрации в лёгких. Быстрая положительная динамика процесса на фоне иммунотерапии достоверно улучшило исходы заболевания.

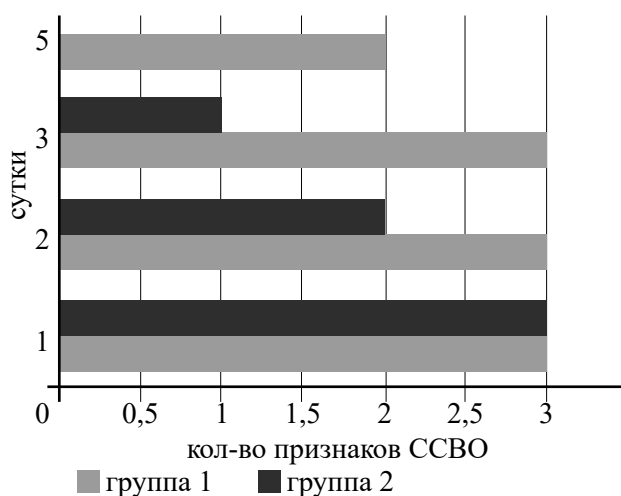
Данные по эффективности применения Ронколейкина® при посттравматическом сепсисе также представлены в результатах многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного-слепого клинического исследования в формате GCP «Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса», проведённом на базе 6 крупных клинических центров в 2003-2005 гг. [105, 138].

С целью повышения эффективности интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) тяжёлой сочетанной травмы в Кемеровской государственной медицинской академии (КемГМА, г. Кемерово) Е. А. Каменевой с соавт. применён метод инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2 человека (Ронколейкин®) и её последующей инфузии в течение 40-50 минут (Патент № 2326687 от 23.10.2006) [74]. Курс лечения с использованием указанной методики включал 2 сеанса через сутки. Обследовано 100 человек: контрольную группу (n=30) составили практически здоровые лица (доноры), значения показателей кото-



рых были приняты за норму, 70 пациентов были рандомизированы методом генерации случайных чисел на 2 группы. Основную группу (n=38) составили больные, лечения которых включало стандарт интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы. Пациентам группы сравнения (n=32) проводили специфическую превентивную интенсивную терапию лёгочных ГСО с использованием инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин®). Все исследования и вмешательства начинали после проведения первичной противошоковой терапии.

Применение иммунотерапии способствовало регрессу признаков СВО, начиная со вторых суток лечения (рис. 14), нормализации прокальцитонинового теста и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, снижению времени респираторной поддержки и нахождения в отделении реанимации.



**Рис. 14. Частота распространения признаков ССВО в исследуемых группах больных с тяжёлой сочетанной травмой**

[Е. В. Григорьев, 2009].

*Группа 1 – стандартная терапия. Группа 2 – с применением рекомбинантного интерлейкина-2.*

По результатам исследования наибольшие межгрупповые различия выявлены по показателям: частота вентилятор-ассоциированных пневмоний (45% против 90% при стандартной терапии), время

респираторной поддержки (9 суток против 12 при стандартной терапии) и длительность нахождения в отделении реанимации (11 суток против 16 при стандартной терапии). Раннее применение методики инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2, начиная со вторых суток лечения тяжёлой сочетанной травмы, позволило повысить эффективность интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений [39, 69, 70].

При тяжёлых черепно-мозговых травмах (ЧМТ) апробация цитокинотерапии Ронколейкином® была осуществлена в **ВМА им. С.М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург) Б.В. Мартыновым в 1995-1997 гг. и в **Институте усовершенствования врачей МЗ Чувашии** (г. Чебоксары) Г.К. Ивановым с соавт. (2004 г.) и А.В. Леоновым (2006-2008 гг.) (таблица 28).

Применение Ронколейкина® у пострадавших с ЧМТ оказывает положительное влияние на течение заболевания и не вызывает у больных нежелательных побочных реакций. Наблюдается улучшение общего состояния пациентов, нормализация сердечных сокращений, температуры тела, усиление мозгового кровотока, отмечается регресс воспалительных изменений в ликворе [68, 108, 109, 116, 117].

*Таблица 28.*

**Исследования по применению Ронколейкина®  
при черепно-мозговой травме**

<b>Клинические центры</b>	<b>Сроки исследования</b>	<b>N</b>	<b>Схема применения</b>
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург)	1995-1997 гг.	84 О: 20 К: 64	2 в/в введения по 0,5 мг через 48-72 час.
ГОУ «Институт усовершенствования врачей» (г. Чебоксары)	2004 г.	39 О: 19 К: 20	3 в/в введения по 0,5 мг через 72 час. (на 3, 6 и 9 сутки после травмы)
ГОУ «Институт усовершенствования врачей» (г. Чебоксары)	2006-2008 гг.	76 О: 35 К: 41	3 в/в введения по 0,5 мг через 72 час. (на 3, 6 и 9 сутки после травмы)

Применение Ронколейкина® у больных с развившимися внутричерепными гнойно-воспалительными осложнениями обеспечивает восстановление системы неспецифической резистентности: отмечается снижение лейкоцитоза, нормализуется бактерицидная активность нейтрофильных лейкоцитов, снижается уровень ЦИК. Клиническое улучшение сопровождается нормализацией Т-клеточного звена иммунитета: возрастает абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, в том числе, активированных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, снижается уровень апоптоза Т-лимфоцитов. Благоприятное влияние Ронколейкина® на течение и прогноз тяжёлой ЧМТ приводит к сокращению сроков лечения. Отмечено снижение количества койко-дней в ОРИТ на 3-4 суток и сроков пребывания в стационаре на 2-3 суток [34]. Проведённые исследования показали, что раннее использование Ронколейкина® при лечении тяжёлой ЧМТ является эффективным средством патогенетической иммунотерапии посттравматических внутричерепных инфекционных осложнений [183].

Результаты экспериментального исследования, проведённого Р.С. Вастьяновым с соавт. в 2014 г. в **Одесском национальном медицинском университете** (ОНМедУ, г. Одесса, Украина), свидетельствуют о формировании патологической дезинтеграции нервной и иммунной систем при ЧМТ. Авторы делают вывод, что одним из механизмов реализации защитных эффектов Ронколейкина® в условиях экспериментального повреждения является антиоксидантное действие препарата. Раннее введение Ронколейкина® способствует предупреждению гипоксических транзиторных состояний, что является экспериментальным обоснованием возможности его клинического применения при травматических и гипоксических повреждениях органов [26].

Исследования экспериментальной черепно-мозговой травмы проведены в **Институте экспериментальной медицины** (ИЭМ, Санкт-Петербург). По данным С.Н. Шанина с соавт. (2018 г.) применение рекомбинантного интерлейкина-2 после ЧМТ у животных позволяет скорректировать нарушение нейроиммунных взаимодействий, препятствуя развитию дисфункций иммунной системы, что снижает риск развития хронической неврологической патологии, регистрируемой у части больных после ЧМТ [223]. Дальнейшие экс-

периментальные исследования (2020 г.) подтвердили благоприятное влияние рИЛ-2 на восстановительные процессы в ЦНС после ЧМТ, которые частично опосредованы взаимным модулирующим воздействием BDNF и глюкокортикоидных гормонов [213].

Модель «падающего груза» была использована при экспериментальном исследовании ЧМТ у животных разного возраста Н.Б. Серебряной с соавт., 2020 г. (ИЭМ, Санкт-Петербург). Экспериментальными животными были крысы-самцы породы Wistar в возрасте 3 мес. (молодые) и 18 мес. (старые). Показано, что возраст животных существенно влиял на изменения иммунного статуса: для старых животных было характерно гораздо большее угнетение иммунных параметров, что приводило к замедлению восстановления иммунных показателей после ЧМТ. Результаты исследования подтвердили наличие протективных возможностей рИЛ-2 при ЧМТ: наблюдали усиление синтеза и выделения BDNF и снижение угнетающего влияния ЧМТ на функции нейроэндокринной и иммунной систем. Введение рИЛ-2 в значительной степени купировало развивающиеся после травмы изменения, в том числе, и у старых животных. Благоприятные эффекты, наблюдаемые при введении рИЛ-2, указывают, что экзогенный рИЛ-2 может в некоторой степени нивелировать связанные со старением дисфункции, развивающиеся после ЧМТ [165].

Положительные результаты применения Ронколейкина® при лечении детей с тяжёлой сочетанной травмой были получены В.Л. Павленко в исследованиях 2003-2007 гг. (РостГМУ, г. Ростов-на-Дону) [140]. Обследовано 58 детей (38 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 7 до 14 лет с сочетанной травмой, полученной в мирных условиях вследствие дорожно-транспортного происшествия, и минно-взрывной травмой, полученной в условиях террористического акта. Все больные были разделены на 3 группы: в 1 группу (n=30, 52 %) и 2 группу (n=20, 34 %) вошли дети, пострадавшие в дорожно-транспортном происшествии, 3-ю группу составили 8 детей (14 %), получивших минно-взрывную травму в результате террористического акта. В качестве контрольной группы для оценки иммунного статуса были выбраны 20 условно здоровых детей обоего пола в возрасте от 7 до 14 лет. У обследованных детей чаще всего наблюдали черепно-мозговую травму,

которая сочеталась с повреждением опорно-двигательного аппарата, органов брюшной и/или грудной полости или с повреждением мягких тканей.

Комплексная терапия с включением Ронколейкина® способствовала восстановлению иммунного статуса пациентов, значительному увеличению количества CD3+, CD4+, CD25+ клеток, улучшению показателей гуморального иммунитета. После проведенного лечения с включением рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) у больных с сочетанной травмой отмечалось быстрое восстановление сознания, снижение частоты возникновения инфекционных осложнений, улучшение показателей гемодинамики, восстановление функциональной деятельности различных органов, а также сокращение сроков пребывания детей в стационаре по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. При этом у пациентов, получивших травму в условиях мирного времени вследствие дорожно-транспортного происшествия, формирование противовоспалительных механизмов имело более благоприятное течение на фоне иммунотерапии рИЛ-2 в отличие от детей, получивших минно-взрывную травму на фоне дистресса, в этом случае наблюдали замедленное формирование противовоспалительных реакций [140].

Также Ронколейкин® применяли в комплексном лечении пациентов с инфекционно-осложнёнными огнестрельными переломами костей конечностей (таблица 29) [82, 222]. Проспективные сравнительные клинические исследования проведены с участием 60 и 104 пострадавших, проходивших обследование и лечение в госпитале Альмутавакель (г. Сана, Республика Йемен). Для лечения пострадавших в группе контроля применяли традиционное хирургическое лечение и консервативную терапию, пациенты основной группы получали усовершенствованную схему хирургического лечения, дополненную иммунотерапией Ронколейкином® или Циклофероном. Ронколейкин® вводили после завершения первого этапа последовательного остеосинтеза по 0,25-0,5 мг: 1-я инфузия — после выполнения первичной хирургической обработки и установки аппарата внешней фиксации, 2-я и 3-я инфузии — на 3-е и 5-е сутки от момента 1-й инфузии.

Таблица 29.

**Клиническая эффективность комплексного лечения пациентов  
с инфекционно-осложнёнными огнестрельными переломами  
костей конечностей [В.К. Козлов, 2015; А.М. Чилилов, 2016]**

Показатель		Клиническая эффективность лечения			
		Исследование 1, n=60 [В.К. Козлов, 2015]		Исследование 2, n=104 [А.М. Чилилов, 2016]	
		Группа контроля (n=15)	Основная группа (n=14)	Группа контроля (n=20)	Основная группа (n=18)
Средняя кровопотеря во время хирургического вмешательства, мл		277,0±69,0	123,0±22,0**	253,0±62,0	113,0±27,0*
Продолжительность хирургического вмешательства, мин.		158,0±24,0	128,0±12,0*	92,0±24,0	78,0±14,0*
Продолжительность стационарного лечения, койко-дни		48,1±6,8	12,2±0,8**	22,4±4,3	11,3±0,5**
Замедленное сращение переломов, %		40,0	21,4	55,9	—
Несращение переломов, %		27,0	7,1	5,8	—
Повторные переломы, %		13,3	—	—	—
Нагноение раны, %		33,3	21,4	11,7	5,5
Остеомиелит, %		26,6	7,1	5,8	—
Образование контрактур крупных суставов конечностей		87,0	7,0	61,7	5,5
Необходимость реосинтеза, %		40,0	—	14,7	—
Необходимость в костной аутопластике, %		26,6	14,3	11,7	5,5
Общая продолжительность лечения (% от всех пациентов группы)	менее 4 мес.	—	85,7	—	77,7
	4-6 мес.	13,3	14,3	26,5	22,3
	более 6 мес.	86,7	—	73,5	—
Начало нагрузки на оперированную конечность, сутки		39,4±6,7	18,9±3,1**	26,0±2,0	14,0±2,0**
Восстановление амплитуды движений в суставах, сутки		223,3±11,3	35,4±3,4**	181,3±8,1	23,4±2,6**

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

Установлено, что при использовании усовершенствованной методики лечения с Ронколейкином® более чем в 2 раза сократился объём необходимого хирургического пособия, достоверно уменьшился объём кровопотери, достоверно снизилась частота повторных оперативных вмешательств и общая продолжительность стационарного лечения (таблица 29) [82, 222]. Подавляющее большинство пациентов основной группы были выписаны через 4 мес. лечения, в то же время как в группе сравнения лечение длилось у большинства пострадавших более 6 мес. Использование усовершенствованной тактики ведения пациентов с огнестрельными диафизарными переломами конечностей существенно влияло как на частоту послеоперационных осложнений, так и на их структуру (таблица 29).

*Таблица 30.*

**Оценка эффективности лечения пострадавших с  
огнестрельными диафизарными переломами конечностей  
в зависимости от схемы терапии [В.К. Козлов, 2015]**

Интегральный результат комплексного лечения	Число пациентов, n (%)	
	Группа контроля, n=15	Основная группа, n=14
	Без иммунотерапии	Иммунотерапия
Хороший	3 (20)	10 (71,4)
Удовлетворительный	8 (53,3)	3 (21,5)
Неудовлетворительный	4 (26,7)	1 (7,1)

Также у пациентов основной группы значительно раньше реализовалась возможность функциональной нагрузки на оперированную конечность и восстановления амплитуды безболезненных движений в суставах (таблица 29). По совокупности сравниваемых показателей лечение пациентов основной группы имело значительно лучшие результаты в сравнении с контролем (таблица 30).

Позитивное влияние Ронколейкина® на посттравматическую регенерацию ран кожи показано в экспериментальных исследованиях М. А. Куцоя, 2008 г. (**Тверская государственная медицинская академия — ТГМА**, г. Тверь) [94] и Блиновой Н. П. с соавт., 2018 г. (**Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — НГИУВ**, г. Новокузнецк) [18]. Установлено, что Ронко-

лейкин® приводит к сокращению продолжительности первой фазы раневого процесса — экссудации, интенсифицирует течение пролиферативной фазы заживления, стимулирует онтогенез фибробластов грануляционной ткани, сокращает сроки заживления ран [94]. Местное введение препаратов рИЛ-2 способствует благоприятному течению раневого процесса, уменьшает выраженность воспалительных изменений в ране, стимулирует процесс регенерации [18].

Благодаря детоксикационному и иммунокорригирующему действию, Ронколейкин® достоверно повышает клиническую эффективность лечения пациентов с тяжёлой сочетанной травмой, резко увеличиваются возможности противoinфекционной защиты и общей адаптации организма, интенсифицируются процессы регенерации тканей, ускоряя процесс заживления ран.

## ОЖГОВАЯ ТРАВМА

Повреждения практически всех звеньев специфического и неспецифического иммунитета сопутствуют тяжёлой ожговой травме. При обширных ожговых поражениях резкое угнетение иммунного ответа, в большей степени, происходит за счёт Т-клеточного звена. Вследствие развивающейся вторичной иммунной недостаточности создаются предпосылки для прогрессирования инфекционного процесса и его генерализации. Данные особенности ожговой болезни указывают на обоснованность и необходимость включения в комплексную терапию больных с ожгами иммунокорригирующих препаратов [62].

Пилотные исследования эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® ожговых поражений, проведённые в 1997-1999 гг. К.М. Крыловым, Л.П. Пивоваровой с соавт. в **СПБНИИСП им. И.И. Джанелидзе** (Санкт-Петербург), показали, что при ожговой травме введение Ронколейкина® предпочтительно в стадии септикотоксемии, при которой признаки иммунной недостаточности проявляются снижением количества Т- и В-лимфоцитов и подавлением фагоцитоза. Применение препарата у больных с ожговыми поражениями с индексом тяжести травмы  $93 \pm 16$  баллов (Н. Frank, 1960) способствовало восстановлению иммунного статуса, уменьшению лихорадки, уско-



рению заживления ран и улучшению результатов дерматопластики [238]. По данным Л. П. Пивоваровой с соавт. (1999 г.) применение Ронколейкина® внутривенно по 125-250 тыс. МЕ в комплексном лечении 10 больных с ожоговым сепсисом, развившимся на 4-30 сутки после термической травмы, характеризовалось отчётливым клиническим эффектом [150]. У всех пациентов нормализовалась температурная кривая, уменьшались признаки эндогенной интоксикации, улучшалось течение раневого процесса. Иммунологическое обследование показало, что введение Ронколейкина® способствует восстановлению показателей клеточного иммунитета (увеличение абсолютного количества лимфоцитов в 2,6 раза, зрелых Т-лимфоцитов — в 2 раза, Т-хелперов — в 2,6 раза, ЦТЛ — в 1,5 раза) и повышению эффективности внутриклеточного фагоцитоза [150]. Наблюдаемые положительные изменения приводили к значительному снижению частоты летальных исходов.

А. А. Алексеевым с соавт. в **Институте хирургии им. А. В. Вишневского РАМН** (Москва) в 1999 г. проведено рандомизированное плацебо-контролируемое открытое исследование эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении обожжённых. Под наблюдением находилось 36 больных (31 пациент получали Ронколейкин® — опытная группа, 5 пациентов получали плацебо — контрольная группа). Ожоговое поражение затрагивало от 6 до 60% поверхности тела при площади глубокого поражения от 2 до 50%. Ронколейкин® применяли в период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии внутривенно по 1 мг единой дозы (13 больных), двукратно (8 больных) и трижды (10 больных).

Клиническую эффективность препарата считали: а) хорошей — при улучшении общего состояния больного, уменьшении симптомов интоксикации, тенденции к нормализации клинических анализов крови и неосложнённом течении ожоговой болезни вплоть до полного восстановления кожного покрова, а также выздоровление при развившихся осложнениях ожоговой болезни; б) удовлетворительной — при сохранении гипертермии, изменений в клиническом анализе крови, но при отсутствии осложнений ожоговой болезни; в) неудовлетворительной — при наличии инфекционных осложнений, отсутствии эффекта от терапии по клинико-лабораторным данным, и, тем более, при неблагоприятном исходе ожоговой болезни. Исходя

из перечисленных выше критериев, клиническая эффективность оценена как хорошая в 33,3% случаев и удовлетворительная — в 66,7% случаев. Таким образом, положительный клинический эффект Ронколейкина® зарегистрирован у 100% больных [8]. Также в 87,5% наблюдений отмечена клиническая эффективность Ронколейкина® в комплексном лечении пневмонии у обожжённых.

На фоне лечения Ронколейкином® при сравнении показателей иммунитета основной и контрольной групп наблюдается тенденция к увеличению общего количества лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), увеличению количества иммуноглобулинов основных классов. В целом, иммунологическая эффективность препарата оценена как хорошая и удовлетворительная у 83,3% больных, получавших его в период острой ожоговой токсемии, и у 66,6% — в период септикотоксемии [8, 174]. Иммуномодулирующий эффект Ронколейкина® особенно отчётливо проявлялся при его двукратном введении.

Положительный клинический эффект Ронколейкина® продемонстрирован в рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом О.В. Скороходкиной с соавт. на базе ожогового отделения **Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан** (г. Казань) [169]. В исследовании принимали участие 25 больных с ожоговой травмой. В основную группу вошли 15 пострадавших с площадью поражения до 45%, в контрольную группу — 10 больных с площадью поражения до 30%. В комплексном лечении пациентов основной группы дополнительно применяли Ронколейкин® в стадии токсемии и септикотоксемии двукратно по 0,5 мг с интервалом 2 дня. Эффективность препарата оценивали по динамике клинических проявлений и показателям иммунного статуса. Улучшение общего состояния и уменьшение проявлений интоксикации уже после 1-го введения Ронколейкина® наблюдали в 53,3% случаев (8/15). В итоге, неосложнённое течение ожоговой болезни зарегистрировано у 66,6% (10/15) больных, у оставшихся 33,3% (5/15) пациентов, несмотря на развившиеся осложнения, наступило выздоровление. В контрольной группе у всех больных наблюдались инфекционные осложнения ожоговой травмы, более длительное время сохранялись симптомы интоксикации и лихорадки. По показателям иммунного

статуса отмечено увеличение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов в 53,3% случаев (8/15), возрастание уровня иммуноглобулинов А, М, G в 93,3% случаев (14/15); у 8 пациентов контрольной группы зарегистрировано прогрессирующее снижение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов [169].

Апробация Ронколейкина® у 8 септических больных с ожоговой травмой проведена Б. А. Парамоновым в **ВМА им. С. М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург). Ронколейкин® применяли однократно в дозе 1 мг. У 6 из 8 больных введение препарата приводило к отчётливому уменьшению интоксикации и выраженности ССВО. При иммунологическом обследовании установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня лейкоцитоза (с  $13,7 \times 10^9/\text{л}$  до  $9,1 \times 10^9/\text{л}$ ), количества ЦИК (с 59 ЕД до 10 ЕД), снижение значений РТМЛ на фитогемагглютанине (с 94% до 62%) и конканавалине А (с 90% до 60%), повышение абсолютного и относительного количества CD3+ клеток [141].

Анализ результатов лечения ожогов с использованием Ронколейкина® в экспериментальных и клинических исследованиях проведён Е. В. Зиновьевым с соавт. в 2008-2013 гг. (**СПбГПА, ВМА им. С. М. Кирова МО РФ**, Санкт-Петербург). В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании под наблюдением находилось 40 обожжённых. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек: основную (Ронколейкин® + базисная терапия) и контрольную (базисная терапия). Препарат вводили внутривенно однократно в дозе 1 мг. Включение Ронколейкина® в базисную терапию приводило к улучшению состояния обожжённых, уменьшению выраженности клинико-лабораторных показателей интоксикации: у 76% больных достоверно снижалась температура тела с  $38,7^\circ\text{C}$  до  $37,1^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ), частота дыхания — с 25,1 до 21,6 в минуту, частота сердечных сокращений в минуту — со 107 до 96 ( $p < 0,05$ ). Через сутки после введения препарата также отмечалось уменьшение уровня лейкоцитов крови с  $17,2 \times 10^9$  г/л до  $14,4 \times 10^9$  г/л. Реакции гиперчувствительности у тяжело обожжённых на внутривенное введение Ронколейкина® не выявлено [63, 64].

Эффективность применения малых доз Ронколейкина® в лечении ожогового сепсиса показано С. М. Шевченко и соавт. Исследования

ние проведено на базе **Курской областной клинической больницы** (г. Курск). Препарат вводили 1 раз в сутки в дозе 125-250 тыс. МЕ, N4-8. Клинический эффект цитокинотерапии проявлялся снижением уровня интоксикации, нормализации общего состояния и ускорением выздоровления больных [224].

Изучение эффективности Ронколейкина® в профилактике гнойно-воспалительных осложнений у больных с термическими ожогами проведено в **Дальневосточном областном медицинском центре** (г. Владивосток) А. Н. Горшеевым с соавт. [36]. В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании принимали участие 86 больных с тяжёлой термической травмой (индекс Франка — 31-60), которые образовали 2 равноценные группы — опытную (стандартное лечение + Ронколейкина®) и контрольную (стандартное лечение). Ронколейкин® применяли на фоне стандартной терапии внутривенно по 0,5 мг на 2-е и 5-е сутки после травмы. По данным проведённого исследования у пациентов опытной группы отмечено достоверное снижение степени проявлений СВО, уменьшение уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы. Гнойно-воспалительные осложнения термической травмы, включающие вторичный некроз раны, сепсис, пневмонию, гепатит, пиелонефрит, развились в опытной группе у 12,8% больных и у 36,2% в контроле [36].

Возможность клинического применения Ронколейкина® в комплексном лечении больных пожилого возраста с тяжёлой ожоговой травмой была подтверждена в исследовании, проведённом в **НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского** (таблица 31) [44].

Под наблюдением находилось 16 пострадавших с площадью термического поражения поверхности тела от 20% до 30%, средний возраст пациентов составил  $71,6 \pm 7,2$  лет. Всем больным проводилась однотипная терапия основного заболевания. Лечение пациентов основной группы (8 человек) дополнительно включало введение в периоде септикотоксемии препарата Ронколейкин® подкожно по 0,5 мг 3 раза с перерывом 2 дня. Наблюдение за пациентами проводили в течение 10 суток после введения препарата.

Таблица 31.

**Результаты лечения больных с тяжёлой ожоговой травмой в  
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского [А.С. Громыко, 2017]**

Показатель	Клиническая эффективность лечения	
	Основная группа	Контрольная группа
Продолжительность интоксикационного синдрома, дни	2,2±0,9	4,8±0,2
Положительная динамика по данным рентгенограмм лёгких, % больных	87,5	Отсутствие положи- тельной динамики
Активная эпителизация ожоговых ран, % больных	75,0	Без изменений ране- вого процесса у всех больных

Следствием эффективного лечения с применением Ронколейкина® было уменьшение длительности инфузионной и антибактериальной терапии у пациентов основной группы. Отмечена хорошая клиническая переносимость Ронколейкина® у всех обследованных больных, побочные эффекты не наблюдались. Местные аллергические реакции на введение препарата отсутствовали.

Эффективность применения Ронколейкина® в комплексной терапии пациентов с тяжёлой ожоговой травмой была продемонстрирована на примере клинических случаев в ИГМА (г. Ижевск). Препарат применяли подкожно по 0,5 мг 1 раз в сутки каждые 3 дня, курсом в 3 инъекции. В результате включения Ронколейкина® в состав системной терапии у пациентов сокращался срок подготовки ожоговых ран к аутодермопластике и приживления аутокожи, что приводило к предотвращению в дальнейшем развития у больных контрактур пострадавших конечностей и нарушения их функции [226-228]. Приведены результаты комплексной терапии с применением Ронколейкина® пациента с изначально неблагоприятным прогнозом (индекс Франка — 155 баллов). В результате проведённой терапии пациент был полностью восстановлен к социальной и трудовой деятельности [51]. Также С.Н. Стяжкиной с соавт. представлены результаты применения иммунотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении ожогов у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани [194].

Цитокинотерапия с использованием Ронколейкина® позволяет предотвратить развитие тяжёлой иммунной недостаточности или купировать её проявления, что предупреждает развитие гнойно-воспалительных осложнений термической травмы. Иммуноterapia Ронколейкином® в составе комплексного лечения ожоговой болезни показана уже на ранних этапах её развития при выраженной антигемии и эндотоксикозе, которые возникают из-за некроза покровных тканей и инфицирования раневых поверхностей. Применение Ронколейкина® способствует улучшению качества жизни и функциональной активности пациентов.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ**

Иммунные механизмы играют важную роль в патогенезе хронического остеомиелита, участвуя в формировании у пациента состояния вторичного иммунодефицита. Многими авторами показано, что у пациентов с хроническим остеомиелитом происходят изменения в составе основных популяций лимфоцитов периферической крови: Т-лимфоцитов (в том числе, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов), В-лимфоцитов и НК-клеток, а также обнаруживаются сдвиги в системе гуморального иммунитета и фагоцитарного звена (снижение бактерицидной активности нейтрофилов) [159]. Изменение противoinфекционной резистентности, наблюдаемое на фоне иммунологических нарушений у больных с гнойными заболеваниями костей и суставов, а также появление значительного количества антибиотикоустойчивых форм возбудителей, указывает на необходимость и обоснованность применения иммунотерапии в комплексном лечении указанного контингента больных.

Первый опыт включения Ронколейкина® в состав комплексного лечения хронических остеомиелитов различной этиологии был зарегистрирован в 1997 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Северо-Западном государственном медицинском университете (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург).

В клиническом исследовании, проведённом В.В. Хайминым с соавт. (СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург) Ронколейкин®

применяли у 55 больных гематогенным и посттравматическим остеомиелитом с длительностью заболевания от 1 года до 29 лет. Препарат вводили внутривенно по 0,5 мг за 1 день до операции и на 2-е и 3-е сутки после операции. В результате лечения отмечено достоверное возрастание абсолютного и относительного количества лимфоцитов. Практически у всех больных на фоне улучшения и стабилизации общего состояния отмечено исчезновение очагов остеомиелита и первичное заживление ран [212].

Эффективность Ронколейкина® при хроническом посттравматическом остеомиелите была оценена в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании Т.Ж. Султабаевым, Г.М. Курмановой и Б.А. Жанкиным в **Казахском национальном медицинском университете (КазНМУ) им. С.Д. Асфендиярова** (г. Алматы, Республика Казахстан) [56-58, 93]. Под наблюдением находилось 46 пациентов с посттравматическим остеомиелитом, который сформировался после открытых переломов и после операции по поводу закрытого перелома (остеосинтез). 20 больных составили основную группу, 26 — контрольную. Обе группы были сопоставимы по характеру травмы, особенностям и длительности костно-гнойного процесса, а также возрасту и полу. В комплекс лечебных мероприятий у всех больных входило антибактериальное, дезинтоксикационное и хирургическое лечение. Пациенты основной группы дополнительно получали Ронколейкин® внутривенно по 0,5 мг 2-3 раза: за 1 сутки до операции и на 2-е и на 3-и сутки (при необходимости) после операции.

В результате включения Ронколейкина® в комплексное лечение больных с посттравматическим остеомиелитом нормализовались показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+), в 2,8 раза выросло количество клеток, несущих рецептор к ИЛ-2, увеличилось число клеток с Fas-рецептором. Цитокиноterapia Ронколейкином® значительно улучшила результаты лечения, способствуя ликвидации костно-гнойного процесса у 95% больных и ускорению заживления послеоперационной раны, в среднем, на 7 дней (таблица 32).

Возможность применения иммунотерапии Ронколейкином® в лечении больных хроническим посттравматическим остеомиелитом трубчатых костей в стадии обострения процесса была исследована А.А. Корженевским, работа выполнена в **Институте иммунофизиологии** (Москва) и в **Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова**

(г. Уфа). Ронколейкин® применяли внутривенно капельно в дозе 1 мг через день курсом в 2 введения сразу после операции [84].

Таблица 32.

**Влияние Ронколейкина® на заживление  
послеоперационной раны у больных хроническим  
остеомиелитом** [Г.М. Курманова и др., 2004]

Группа	Заживление послеоперационной раны у больных, % (n)		Средние сроки заживления послеоперационной раны
	первичным натяжением	вторичным натяжением	
Основная (Ронколейкин), n=20	75 (15/20)	25 (5/20)	14,5 дней
Контрольная, n=26	23 (6/26)	77 (20/26)	21,5 дней

Иммунокорригирующая терапия Ронколейкином® в сочетании с тималином была применена для лечения больных хроническим посттравматическим остеомиелитом в **ВГМУ** (г. Витебск, Республика Беларусь). Ронколейкин® вводили внутривенно капельно по 0,5 мг через день курсом в 3-4 инфузии в послеоперационном периоде в сочетании с антибиотикотерапией. Показано, что включение иммунокоррекции в комплексное лечение больных с посттравматическим остеомиелитом, наряду с рациональной антибиотикотерапией, коррекцией гомеостаза, своевременным оперативным лечением, остеосинтезом аппаратами внешней фиксации позволили значительно сократить длительность пребывания в стационаре с 53 до 41,6 койко-дней (при наблюдениях в 1995 г. и в 2003 г., соответственно) [83].

В **Национальном медицинском университете им. А.А. Богомольца** (г. Киев, Украина) В.А. Маланчук и И.С. Бродецкий применяли Ронколейкин® в составе комплексного лечения остеомиелита челюстей на фоне наркотической зависимости. С 2007 по 2009 гг. пролечено 40 больных. Препарат вводили в предоперационный период по 0,5 мг подкожно в 3 разные точки каждый третий день в течение 15 дней. Применение Ронколейкина® позволило значительно улучшить течение процесса, уменьшить частоту рецидивов и ускорить сроки секвестрации (таблица 33) [112].

Предложенный способ комплексного лечения больных остео-



миелитом челюстей на фоне наркотической зависимости, по сравнению с традиционным методом, повысил эффективность лечения за счёт уменьшения частоты рецидивов в послеоперационном периоде с 82,5% до 33,33% и гнойно-септических осложнений с 25% до 6,66% (таблица 34) [112].

Таблица 33.

**Влияние Ронколейкина® на течение остеомиелита  
челюстей у больных на фоне наркотической  
зависимости [В.А. Маланчук, И.С. Бродецкий, 2014]**

Клинические признаки	Основная группа с назначением препарата Ронколейкин®	Контрольная группа
Длительность гноетечения из свища	Усиление гноетечения на протяжении курса лечения с последующим закрытием свища	Стойкое гноетечение с периодами усиления и уменьшения гноетечения
Длительность и интенсивность боли	Уменьшение болевых ощущений с 3-4 дня, исчезновение боли у 15% больных	На момент выписки боль сохранялась у всех больных
Динамика температуры	Повышение температуры в начале курса, в среднем, на 1°C с последующей её нормализацией	Как правило, наблюдался стабильный субфебрилитет
Формирование и отторжение секвестра	Формирование и отторжение секвестра, в среднем, на 29,3±6,6 день у 70% больных	Низкая активность процессов демаркации
Прогрессирование процесса	Прогрессирующее развитие процесса в пределах прооперированной области у 13,04% больных	Распространение гнойно-воспалительного процесса после операции на непораженные участки челюстей у 60% больных
Общее состояние, сон, аппетит	Нормализация на 2,68±0,102 день лечения ( $p<0,01$ )	Нормализация на 7±0,174 день лечения

Таблица 34.

**Влияние Ронколейкина® на клиническую эффективность  
лечения остеомиелита челюстей у больных на фоне  
наркотической зависимости [В.А. Маланчук, И.С. Бродецкий, 2014]**

Показатель	Основная группа с назначением препарата Ронколейкин®	Контрольная группа
Гнойно-септические осложнения, %	33,33	82,50
Рецидивы в послеоперационном периоде, %	6,66	25,0

Таким образом, на перспективность применения цитокинотерапии Ронколейкином® у больных с разными формами остеомиелита указывает благоприятное течение послеоперационного периода, ускорение процессов заживления послеоперационной раны, полное купирование костно-гнойного процесса и консолидация переломов. Цитокинотерапия Ронколейкином® может быть также использована для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при переломах и ортопедических операциях [93].

## **ФЛЕГМОНЫ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ**

Флегмоны челюстно-лицевой области и шеи в подавляющем большинстве случаев (90-96%) имеют одонтогенное происхождение. Флегмоны лимфогенного и тонзиллогенного происхождения, аденофлегмоны развиваются вследствие гнойных очагов на лице (фурункулы), перенесённых респираторных инфекций, кариеса. Развитие заболевания характеризуется распространением флегмоны на клетчаточные пространства лица и шеи, генерализация инфекции может приводить к таким тяжёлым осложнениям, как медиастинит, тромбоз кавернозного синуса твёрдой мозговой оболочки и сепсис [168]. Иммунный статус больных с флегмонами лица и шеи характеризуется угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета [166, 167].

Клиническое исследование, проведённое И.А. Сидоровым в **ЧГУ им. И.И. Ульянова** (г. Чебоксары) основано на обследовании и лечении 130 больных с флегмонами лица и шеи, находящихся в период с 2002 по 2010 гг. в Республиканской клинической больнице Чувашской Республики. У 120 больных причиной флегмоны была одонтогенная инфекция, у остальных пациентов — лимфогенная (n=7) и тонзиллогенная (n=3) инфекция. По выбору метода лечения все пациенты были разделены на 4 клинические группы. Больные 1 группы (n=50) получали комплексное базисное лечение (БЛ), включающее вскрытие и дренирование клетчаточных пространств лица и шеи, удаление «причинного» зуба, применение антибиотиков, дезинтоксикационную и общеукрепляющую терапию. Лечение пациентов 2, 3 и 4 групп включало применение цитокинотерапии на фоне БЛ: больные 2 группы (n=20) получали Беталейкин, 3 группы (n=30) — Ронколейкин®, 4 группы (n=30) — Ронколейкин®

в сочетании с Беталейкином. 40 практически здоровых лиц составили группу сравнения. Ронколейкин® вводили дважды внутривенно капельно в дозах 0,25 мг (при весе больного <70 кг) или 0,5 мг (при весе >70 кг) в 1-2 и 3-4 сутки от поступления больного в стационар.

Включение цитокинотерапии в БЛ сопровождалось выраженным снижением балла по шкале АРАСНЕ II и достоверным снижением ЛИИ по сравнению с традиционной терапией (таблица 35) и способствовало положительной динамике показателей, характеризующих раневой процесс (таблица 36) [167].

Таблица 35.

**Влияние различных схем цитокинотерапии на динамику лабораторных показателей у больных с флегмонами лица и шеи** [И.А. Сидоров, 2012]

Показатель	Базовое лечение, n=50	БЛ+Беталейкин, n=20	БЛ+Ронколейкин, n=30	БЛ+Беталейкин и Ронколейкин, n=30
АРАСНЕ II (баллы)	18,3 ± 0,5	7,2 ± 0,6*	6,6 ± 0,7**	6,5 ± 0,3**
ЛИИ (усл. ед.)	6,5 ± 0,3	3,2 ± 0,7*	3,0 ± 0,5**	3,1 ± 0,7*

БЛ – базовое лечение; \* -  $p < 0,05$  и \*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с БЛ

Таблица 36.

**Влияние различных схем цитокинотерапии на клинические показатели раневого процесса у больных с флегмонами лица и шеи** [И.А. Сидоров, 2012]

Клинические группы	Прекращение гноетечения, сутки	Исчезновение инфильтрата, сутки	Появление грануляций, сутки
Базовое лечение (БЛ)	20,8 ± 0,3	22,4 ± 0,2	21,9 ± 0,1
БЛ + Беталейкин	18,2 ± 0,5	20,3 ± 0,3	19,2 ± 0,1
БЛ + Ронколейкин	17,9 ± 0,3	19,6 ± 0,1	18,4 ± 0,2
БЛ + Беталейкин и Ронколейкин	16,9 ± 0,1	18,4 ± 0,2	17,4 ± 0,2

$p < 0,001$  – для всех клинических групп в сравнении с базовым лечением

Применение цитокинотерапии приводило к уменьшению длительности антибиотикотерапии на 4-5 суток по сравнению с базовым лечением, снижению частоты осложнений и летальности, а также к

сокращению длительности лечения, в среднем, на 3-4 суток (таблицы 37, 38) [167].

Использование Ронколейкина® в комплексном лечении больных с флегмонами лица и шеи при наличии ИЛ-2-дефицит-обусловленной клеточной иммунной недостаточности имеет достоверные преимущества перед базовым лечением. Применение Ронколейкина® в сочетании с Беталейкином не имеет преимуществ в сравнении с иммунотерапией одним препаратом Ронколейкин® [167].

Таблица 37.

**Влияние различных схем цитокинотерапии на характер и частоту осложнений у больных с флегмонами лица и шеи** [И.А. Сидоров, 2012]

Вид осложнения	Частота осложнений, абс. (%)			
	Базовое лечение, n=50	БЛ+Беталейкин, n=20	БЛ+Ронколейкин, n=30	БЛ+Беталейкин и Ронколейкин, n=30
Медиастиниты	10 (20)	4 (20)	4 (13,3)	3 (10)
Сепсис и ПОН	6 (12)	2 (10)	1 (3,3)	1 (3,3)

БЛ – базовое лечение; ПОН – полиорганная недостаточность

Таблица 38.

**Эффективность лечения больных с флегмонами лица и шеи при различных схемах цитокинотерапии** [И.А. Сидоров, 2012]

Показатель	Базовое лечение, n=50	БЛ+Беталейкин, n=20	БЛ+Ронколейкин, n=30	БЛ+Беталейкин и Ронколейкин, n=30
Длительность антибиотикотерапии, сут.	20 ± 0,9	16 ± 0,6 ***	15 ± 0,1 ***	15 ± 0,1 ***
Летальность, абс.(%)	6 (12,0)	2 (10,0)	1 (3,3)	1 (3,3)

БЛ – базовое лечение, \*\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с БЛ

В комплексном лечении одонтогенных, остеогенных и неодонтогенных флегмон лица и шеи Л.С. Латышиной и И.И. Долгушиным. в **Челябинской государственной медицинской академии** (ЧелГМА, г. Челябинск) апробировано применение Ронколейкина® в режиме локальной иммунотерапии [50, 98]. Пациентам с одонто-

генными и остеогенными флегмонами локальную иммунокоррекцию проводили на протяжении всего периода заживления гнойной раны, а больным с неодонтогенным воспалением мягких тканей — только в экссудативно-воспалительную фазу. Непосредственно перед перевязкой 0,5 мг препарата разводили в 10,0 мл стерильного 0,9% натрия хлорида (для ран с умеренной или слабой экссудацией) или 10% гипертонического раствора хлорида натрия (для ран с выраженной экссудацией). Начиная со 2-х суток лечения, этот раствор вводили в рану на турундах. С момента наступления пролиферативной фазы перевязки проводили, орошая рану раствором Ронколейкина® [98; Патент № 2361607, приоритет от 09.06.2007].

Клиническое рандомизированное исследование было проведено с участием 65 пациентов с одонтогенными флегмонами лица и шеи в возрасте от 18 до 74 лет, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Челябинской областной клинической больницы (г. Челябинск) с 2005 по 2008 гг. Методом простой рандомизации было сформировано 2 группы: ГС (n=33) — группа сравнения, пациентам которой на фоне комплексной медикаментозной терапии проводили традиционное местное лечение с учётом фаз гнойного раневого процесса; ОГ (n=32) — основная группа, больные которой на фоне комплексной медикаментозной терапии применяли местную иммунотерапию Ронколейкином® по разработанной в ходе исследования схеме с учётом фаз гнойного раневого процесса. Пациенты обеих групп были сопоставимы по распространённости гнойного процесса, по полу и возрасту. Для объективной оценки течения гнойного раневого процесса проводили микробиологическое и цитологическое исследование раневого отделяемого.

У больных основной группы рекомбинантный ИЛ-2 стимулировал миграцию лейкоцитов (лимфоцитов и моноцитов/макрофагов) в очаг гнойного воспаления, активируя тем самым смену фаз гнойного процесса. Помимо этого, существенно возрастала функциональная активность фагоцитов раны (лизосомальная, фагоцитарная): повышение индекса люминесценции лизосом в 2,3 раза, интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов раны в 1,9-2 раза, усиление резервных возможностей раневых нейтрофилов в 1,3 раза. Это создавало благоприятные условия для элиминации патогена и оптимально-

го заживления гнойных ран у больных с одонтогенными флегмонами [50]. Полученные результаты исследования указывают, что локальная иммунокоррекция гнойных ран Ронколейкином® является эффективным дополнением к комплексному лечению больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи.

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА

Синдром диабетической стопы является одним из наиболее часто встречающихся проявлений сахарного диабета. Патогенез развития диабетической стопы сложен: в его основе лежат полинейропатия, ангиопатия, остеоартропатия, повышенная восприимчивость к инфекции, в том числе, и вследствие вторичного иммунодефицита, что в совокупности создаёт условия для формирования тяжёлых гнойно-некротических процессов [118].

Ронколейкин® применяют в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС) у больных сахарным диабетом с 1996 г. Первая клиническая апробация препарата была проведена М. В. Егоренковым на 167 больных, проходивших лечение с 1996 по 2000 гг. в **Первом Военно-морском клиническом госпитале и Центре по лечению хирургической инфекции** Санкт-Петербурга. В качестве базы сравнения (контрольная группа) были взяты истории болезни 100 больных с гнойно-некротическими формами СДС, в отношении которых применялась стандартная схема лечения. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, «диабетическому стажу», а также тяжести гнойно-некротического процесса. У 16,8% больных основной группы и 16,0% больных контрольной группы гнойно-некротический процесс имел форму глубокого абсцесса или флегмоны (III стадия СДС). Во всех остальных случаях имело место обширное гнойно-некротическое поражение нижних конечностей с тенденцией к дальнейшему расширению и утяжелению процесса (IV-V стадии СДС) [52].

Схема иммунокоррекции включала 2 внутривенные инфузии Ронколейкина® по 1 мг: в составе предоперационной подготовки (первые сутки с момента поступления пациента в стационар) и в 3-и сутки после оперативного вмешательства. Данные иммунологических

исследований и клинические результаты подтвердили эффективность применения Ронколейкина®. У больных основной группы отмечено возрастание относительного количества лимфоцитов с 42% до 56,4%, CD4+ — с 23,8% до 40,4%, CD8+ — с 9,0% до 23,1%. Также наблюдалась тенденция к увеличению числа В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов. На фоне проводимой иммунотерапии происходило снижение ЛИИ, в среднем, на 30-45% по сравнению с изначальным его значением и улучшение показателей по шкале SAPS (снижение с 12,1 до 6,1 баллов при V стадии СДС). Клинические проявления иммунотерапии выражались в уменьшении болевого синдрома и более быстром отграничении участка гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны, что позволило повысить частоту органосберегающих операций у больных III-IV стадии СДС до 62%. Цитокинотерапия Ронколейкином® способствовала уменьшению количества выполненных повторных ампутаций, проявлялась практически трёхкратным снижением частоты послеоперационных осложнений (6,6% против 18% в контроле). В частности, не наблюдались такие осложнения течения раневого процесса, как рожистое воспаление, тромбофлебит, формирование обширных зон некроза кожи. Применение Ронколейкина® позволило избежать случаев диабетической комы и летальных исходов [52]. У больных, перенесших операцию, ни в одном случае не отмечалось несостоятельности культи. Сроки лечения при выполнении ампутаций на уровне бедра и голени сократились на 5-7 суток, при малых ампутациях — на 9-11 суток. У 93% больных основной группы сроки госпитализации не превысили 30 суток. В контрольной группе более половины больных (52,2%) находились в стационаре 45 суток и более (таблица 39) [52].

Рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности цитокинотерапии для лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа было проведено в **Рязанском государственном медицинском университете** (РязГМУ, г. Рязань) К.В. Пучковым, Д.В. Селивестровым и В.В. Ивановым [133]. У 112 пациентов, находившихся под наблюдением, гнойно-воспалительный процесс был локализован в дистальной трети нижних конечностей: ограничен стопой у 59% пациентов (n=66) или распространился на голень в 41% случаев (n=46).

Пациентам основной группы (n=36) на фоне традиционного лечения вводили внутривенно Ронколейкин® в дозе 0,5 мг N2–3, 76 больных группы сравнения получали традиционный курс лечения.

Таблица 39.

**Сроки пребывания в стационаре больных с  
гнойно-некротическими формами синдрома  
диабетической стопы [М.В. Егоренков, 2002]**

Стадия СДС	*Количество больных, выписанных из стационара					
	до 20 сут.		до 30 сут.		через 45 сут. и более	
	К	О	К	О	К	О
III	14	21	-	7	-	-
IV	-	46	27	23	14	2
V	-	42	3	16	34	10
Всего	14	109	30	46	48	12

*\* Для группы сравнения представлены данные только для больных с благоприятным исходом (92 пациента). К – группа сравнения; О – основная группа. В основной группе под наблюдением было 167 пациентов.*

У больных основной группы удалось достоверно ( $p<0,05$ ) повысить эффективность хирургического лечения: опорная функция нижних конечностей (ОФНК) была сохранена у 80,5% больных против 52,6% в контроле, что было достигнуто за счёт операций без органосохраняющих вмешательств (36,1% против 26,3% в контроле) или за счёт ампутаций на уровне стопы (44,4% против 26,3% в контроле). Существенно снизилось количество ампутаций на уровне бедра — 8,3% против 38,2% при традиционном лечении. Значимым итогом цитокинотерапии Ронколейкином® было достоверное ( $p<0,001$ ) снижение уровня летальности с 19,7% до 5,6% (таблица 40).

Терапия Ронколейкином® способствует более раннему наступлению следующей фазы раневого процесса, когда предшествующая ещё не завершилась, а также уменьшению количества патогенных микроорганизмов и колонизации ран условно-патогенной и госпитальной микрофлорой в фазу гнойно-некротических изменений. Ронколейкин® оказывает компенсаторное влияние на течение сахарного диабета: при неизменной суточной дозе инсулина зарегистрировано снижение среднего уровня и амплитуды колебаний глюкозы [133].



Таблица 40.

**Результаты применения Ронколейкина® у больных  
сахарным диабетом 2 типа с гнойно-некротическими  
поражениями нижних конечностей [К.В. Пучков и др., 2000]**

Нозологические формы СДС		Исходы лечения (количество больных)									
		Сохранение ОФНК				Ампутации на уровне				Леталь- ность	
		Без ОУВ		Ампу- тации на стопе		голени		бедра			
К	О	К	О	К	О	К	О	К	О		
Остеомиелит пальца и костей стопы		-	-	4	6	-	1	1	-	-	-
Сухая гангрена стопы		-	-	7	7	-	-	6	-	2	-
Влажная гангре- на стопы		-	5	4	1	2	1	11	1	5	-
Флегмона стопы (в том числе, с переходом на голень)		20	8	5	3	5	2	11	2	8	2
Всего:	n	20	13	20	16	7	4	29	3	15	2
	%	26,3	36,1	26,3	44,4	9,2	11,1	38,2	8,3	19,7	5,6

*ОФНК – опорная функция нижних конечностей; ОУВ – органонуносящие вмешательства; К – контрольная группа, n=76 (традиционная терапия); О – основная группа, n=36 (традиционная терапия + Ронколейкин)*

Анализ влияния Ронколейкина® на результаты хирургического лечения больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы проведён А. А. Боклиным в **Самарском государственном медицинском университете** (СГМУ, г. Самара). Рандомизированное сравнительное исследование включало 144 пациента с различной степенью поражения нижних конечностей, находившихся в МСЧ №3 г. Самары за период с 1996 по 2004 гг. [20]. Лечение всех больных включало хирургическое лечение, этиотропную антибактериальную и симптоматическую терапию, к которой пациентам 2-й группы (n=90) была добавлена системная иммунокоррекция Ронколейкином®. Препарат вводили внутривенно 2-3 раза по 0,5 мг с интервалом 2-3 дня. В 1-ю группу (группа контроля) вошли 54 пациента.

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных СДС способствовало сокращению сроков очищения раны от некрозов, длительности I фазы раневого процесса и полного заживления раны в сравнении со стандартной терапией (1-я группа), где отмечено значительное увеличение длительности I фазы раневого процесса, высокая частота повторных некрэктомий и высоких ампутаций, что приводило к удлинению сроков стационарного лечения (таблица 41).

Таблица 41.

**Клинические результаты лечения больных с различной степенью распространённости гнойно-некротического поражения стопы [А.А. Боклин., 2005]**

Показатель	Клинические результаты лечения больных с I, II, III степенью поражения стопы					
	I степень, n=6		II степень, n=27		III степень, n=82	
	1 гр. (n=2)	2 гр. (n=4)	1 гр. (n=11)	2 гр. (n=16)	1 гр. (n=28)	2 гр. (n=54)
Длительность I фазы раневого процесса, сутки	14,5±2,1	7,0±2,5	17,0±3,2	9,0±1,4	27,0±3,2	18,0±1,5
Количество хирургических операций в группе, n	0	4	19	17	71	55
Количество высоких ампутаций, n (%)	0	0	5 (45,4)	0	21 (75)	1 (1,8)
Сроки стационарного лечения, сутки	14,5±2,1	8,0±1,8	28,1±3,5	21,5±2,0	38,6±3,5	22,4±2,6
Длительность полного заживления раны, сутки	19,6±2,3	12,0±2,5	65,0±4,5	41,0±3,3	65,0±4,5	42,0±3,8

1-я группа – базовое лечение (n=54); 2-я группа – базовое лечение + Ронколейкин (n=90)

На фоне цитокинотерапии наблюдали уменьшение числа микроорганизмов, участвующих в микробных ассоциациях, снижение в ране доли стафилококков, ускорение процесса очищения ран от анаэробных неклостридиальных бактерий и синегнойной палочки и достижение полной элиминации метаболитов анаэробов из ран, где

преобладала убиквитарная микрофлора. Применение Ронколейкина® положительно влияло на динамику иммунологических показателей и предотвращало развитие септических осложнений, а также способствовало улучшению отдалённых (через 6 месяцев) результатов лечения [20].

В КГМА (г. Казань) О.В. Скороходкина, Л.Е. Славин, Н.В. Крепкогорский оценили эффективность иммунотерапии Ронколейкином® у больных с СДС III-IV степени [89-91, 170-172]. Под наблюдением в рандомизированном сравнительном исследовании находилось 118 больных сахарным диабетом 2-го типа с длительностью заболевания от 5 до 29 лет. Лечение 52 пациентов 1-й группы включало базовую терапию в сочетании с иммунотерапией Ронколейкином®, для 66 больных 2-й группы использовали только базовую терапию. Ронколейкин® вводили внутривенно дважды по 0,5 мг с интервалом 5 дней.

Оценка показателей на 21-й день лечения выявила более благоприятное клиническое течение заболевания на фоне цитокинотерапии, что проявлялось снижением SAPS до  $3 \pm 0,5$  баллов при отсутствии динамики во 2-й группе; снижением количества пациентов с состоянием декомпенсации и субкомпенсации основных жизнеобеспечивающих систем по шкале А.Б. Шилова на 16% против 2% во 2-й группе; уменьшением количества пациентов с явлениями субкомпенсации и декомпенсации СД на 32% против 11% во 2-й группе; меньшей летальностью – 3,3% против 4,9% во 2-й группе при прогнозируемой летальности 8,3% (таблица 42). Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

При включении Ронколейкина® в базовое лечение наблюдали сокращение сроков очищения ран на 16 дней, ускорение появления зрелых грануляций на 15 дней и эпителизации ран на 16 дней. Количество осложнений в 1-й группе снизилось на 11%, рецидивов гнойно-некротических процессов в очаге воспаления — на 22%. Применение Ронколейкина® позволило уменьшить на 6% количество вынужденных ампутаций на уровне голени или бедра. В итоге удалось сократить сроки пребывания больных в стационаре на 10 дней (таблица 43) [89-91, 170-172].

Благоприятное клиническое течение заболевания сопровождалось положительной динамикой иммунологических показателей. После

завершения курса Ронколейкина® достоверно ( $p<0,01$ ) выросло как относительное количество лимфоцитов — до  $28,89\pm 2,5\%$  (исходно  $18,3\pm 3,1\%$ ), так и абсолютное их число — до  $2071,35\pm 125$  в мкл. (исходно  $1300\pm 321$ ),  $p<0,03$ . Увеличение количества лимфоцитов происходило преимущественно за счёт Т-лимфоцитов, число которых по окончании курса лечения выросло с  $703,0\pm 65,2$  до  $1260\pm 96,8$  в мкл ( $p<0,008$ ). Отмечался рост числа клеток, имеющих фенотип CD3+CD4+ и CD3+CD8+. Наиболее значимо изменялись количественные параметры субпопуляции Т-хелперов, относительное количество которых составило  $29\pm 1,3\%$  (исходно  $25,13\pm 5,6\%$ ,  $p<0,05$ ), а абсолютные значения —  $673,85\pm 54,2$  в мкл (исходно  $379,0\pm 98,1$ ,  $p<0,008$ ).

Таблица 42.

**Влияние Ронколейкина® на клиническую динамику  
заболевания у больных с гнойно-некротическими  
осложнениями СДС [О.В. Скороходкина и др., 2007]**

Показатели	Величина показателей				$\chi^2$
	До лечения		Через 21 день		
	1-я группа (n=52)	2-я груп- па (n=66)	1-я груп- па (n=52)	2-я груп- па (n=66)	
SAPS (баллы)	9±2	7±3	3±0,5	7±0,6	p<0,05
Показатель по шкале А. Б. Шилова* (% пациентов)	30±3,4	31±2,5	14±3,0	29±2,0	p<0,01
Компенсаторное влияние на СД** (% пациентов)	77±5,0	68±8,0	45±4,0	57±3,0	p<0,05

1-я группа - базовое лечение + Ронколейкин; 2-я группа - базовое лечение;

СД – сахарный диабет; \* Относительное количество больных с субкомпенсацией и декомпенсацией основных жизнеобеспечивающих систем по шкале А.Б. Шилова.

\*\* Количество больных с субкомпенсацией и декомпенсацией СД

Разрешению воспалительного процесса сопутствовала нормализация абсолютного количества лейкоцитов. Также зарегистрировано изменение параметров фагоцитоза, указывающее на нормализацию поглотительной активности нейтрофилов и стимуляцию резервных возможностей фагоцитов. Индекс активации нейтрофилов индуцированный вырос почти в 4 раза (с  $0,5\pm 0,01$

до  $1,91 \pm 0,3$ ). Динамика параметров иммунного статуса у пациентов, получавших исключительно базовую терапию, в целом, отражала картину гнойно-воспалительного процесса и не имела существенных изменений в ходе проводимого лечения [89-91, 167-169].

Таблица 43.

**Влияние Ронколейкина® на клиническую эффективность  
лечения больных с гнойно-некротическими  
осложнениями СДС [О.В. Скороходкина и др., 2007]**

Показатели		Величина показателей		Р	
		1-я группа (n=52)	2-я группа (n=66)	t-критерий Стьюдента	$\chi^2$
Очищение ран (сутки)		16 $\pm$ 2,1	32 $\pm$ 1,5	p<0,003	—
Появление грануляций	сроки (сутки)	33 $\pm$ 3,1	48 $\pm$ 4,3	p<0,034	—
	% больных	70 $\pm$ 4	64 $\pm$ 4	—	p<0,05
Эпителизация ран	сроки (сутки)	43 $\pm$ 8	59 $\pm$ 6	p<0,047	—
	% больных	72 $\pm$ 2	39 $\pm$ 3	—	p<0,05
Послеоперационные осложнения, % пациентов		28 $\pm$ 2	39 $\pm$ 3	—	p<0,01
Рецидивы гнойно-некротического процесса, % пациентов		28 $\pm$ 3	50 $\pm$ 4	—	p<0,01
Ампутации на уровне стопы, % пациентов		66 $\pm$ 4	62 $\pm$ 4	*—	*—
Ампутации на уровне голени и бедра, % пациентов		17 $\pm$ 1,4	23 $\pm$ 2	—	p<0,01
Летальность, % пациентов (прогнозируемая летальность – 8,3%)		3,3	4,9	—	p<0,05
Сроки госпитализации, сутки		48 $\pm$ 2	58 $\pm$ 4	p<0,039	—

1-я группа - базовое лечение + Ронколейкин; 2-я группа - базовое лечение;

\*— для показателя «Ампутации на уровне стопы» различия не достоверны

С целью профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа Ронколейкин® применяют с 2007 года в **ГИУВ МО РФ** [65, 66, 92] (ГИУВ МО РФ ликвидирован в 2012 г., правопреемник – Центральный военный клинический госпиталь

им. П.В. Мандрыка МО РФ). По методике, разработанной В.Ф. Зубрицким, Е.М. Фоминых, Р.А. Кулезнёвым и др. 0,5 мг Ронколейкина® вводят дополнительно к антибиотику подкожно за 30 мин. до операции, а затем в той же дозировке на 3 и 5 сутки послеоперационного периода. На основе данной методики проведено рандомизированное сравнительное контролируемое исследование с участием 60 пациентов (по 30 человек в основной и контрольной группах). Показано, что иммуностропная профилактика при ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа способствует нормализации исходно сниженного количества популяций лимфоцитов, увеличению фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя. К седьмым суткам послеоперационного периода на фоне применения Ронколейкина® отмечены статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения показателей Т-клеточного звена иммунитета (таблица 44).

Таблица 44.

**Влияние профилактического применения Ронколейкина® на иммунологические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа** [В. Ф. Зубрицкий и др., 2011]

Показатели	Величина показателей	
	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Зрелые Т-лимфоциты: абсолютное количество в мкл	1256,62 ± 45,63	1057,3 ± 6,7
Зрелые Т-лимфоциты: относительное количество, %	59,24 ± 2,34	50,5 ± 3,1%
Т-хелперные лимфоциты: абсолютное количество в мкл	537,6 ± 26,8	443,63 ± 26,24
Т-хелперные лимфоциты: относительное количество, %	37,64 ± 2,02	31,8 ± 2,1

Основная группа — базовое лечение + Ронколейкин;

контрольная группа — базовое лечение; Оценку иммунологических параметров проводили на 7-е сутки послеоперационного периода

Достоверность отличий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Клиническая эффективность применения иммунотерапии проявлялась в достоверном сокращении числа инфекционных осложнений послеоперационного периода. В контрольной группе после антибиотикотерапии инфекционные осложнения возникли у 6 пациентов из 30 (20%), после терапии Ронколейкином® в сочетании с ан-

тибиотиками — у 1 больного (3,3%). Характер послеоперационных инфекционных осложнений в контрольной группе включал нагноение послеоперационной раны (3/30-10%), пневмонию (2/30-6,7%) и восходящий пиелонефрит (1/30-3,3%). Висцеральных послеоперационных осложнений у больных основной группы не было, в одном случае зарегистрировано нагноение послеоперационной раны. Меньшее количество инфекционных осложнений в результате применения Ронколейкина® позволило сократить сроки нахождения больных в стационаре, в среднем, на  $8,4 \pm 0,9$  сут., а также способствовало более быстрой реабилитации больных (таблица 45) [65, 66, 92].

Таблица 45.

**Клиническая эффективность профилактического применения Ронколейкина® у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа** [В.Ф. Зубрицкий и др., 2011]

Послеоперационные осложнения	Величина показателей, % (n)	
	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Нагноение послеоперационной раны	10 (3)	3,3 (1)
Пневмония	6,7 (2)	-
Восходящая уроинфекция	3,3 (1)	-
Всего	20 (6)	3,3 (1)
Сроки госпитализации, сутки	сокращение в основной группе на $8,4 \pm 0,9$ сут.	

*Основная группа — базовое лечение + Ронколейкин;*

*контрольная группа — базовое лечение;*

*Достоверность отличий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.*

С целью предупреждения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных с ампутациями нижних конечностей на уровне бедра В.Ф. Зубрицкий с соавторами разработана схема сочетанного применения иммуномодулирующей терапии Ронколейкином® и бактериофагов («Бактериофаг Пио поливалентный», ОАО «Микроген») [67]. Обследовано 90 пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и диабетической ангионейропатией с декомпенсированной ишемией дистальных отделов конечностей, которые составили три группы по 30 больных (контрольная и две основные). Всем больным проводилась предоперационная анти-

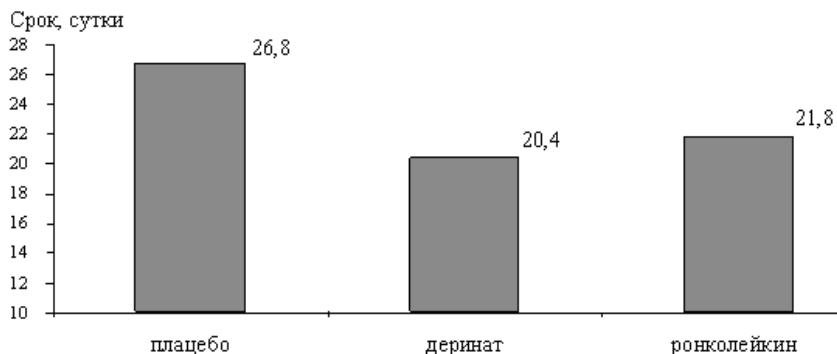
биотикопрофилактика цефазолином за 30-40 минут до операции. С целью профилактики нозокомиальной инфекции, пациенты 1-ой основной группы принимали внутрь по 20 мл «Бактериофаг Пио поливалентный» дважды: за 30-40 мин. до операции и на 5 сутки после неё. Больным 2-й основной группы, кроме бактериофага, за 30-40 мин. до операции, а также на 3 и 5 сутки после операции вводили по 0,5 мг Ронколейкина®.

Проведённое исследование показало, что сочетанное применение антибиотика, бактериофага и Ронколейкина® исключает возникновение гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Воспаление с образованием гноя наблюдали у трёх пациентов (10%) контрольной группы и одного больного 1-й основной группы (антибиотики + бактериофаг) [67].

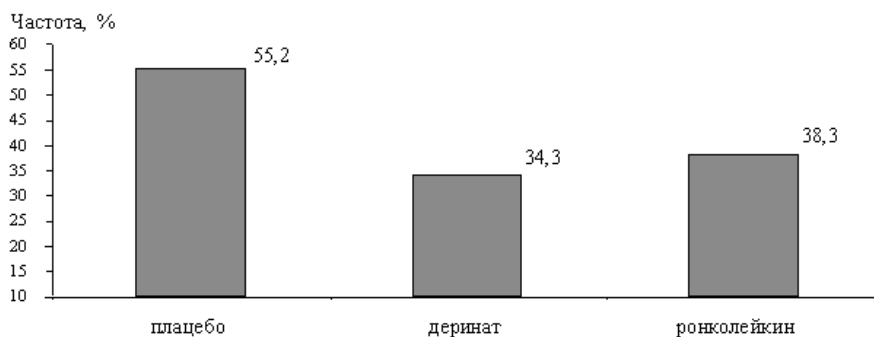
В пользу тактики лечения гнойно-некротических осложнений СДС с применением Ронколейкина® указывают также результаты сравнительного контролируемого клинического исследования, проведённого в **РостГМУ** (г. Ростов-на-Дону) А.М. Трандофиловым и И.И. Кательничкиным [212]. Под наблюдением находилось 154 пациента в возрасте от 32 до 85 лет, 76 из них получали традиционное лечение и составили контрольную группу, лечение 78 человек основной группы включало в дополнение к базовой терапии трёхкратное введение Ронколейкина® по 0,5 мг с интервалом 2 дня. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение СДС позволило сохранить опорную функцию стопы у 66 (84,6%) больных против 28 (36,8%) при традиционном лечении. Большие ампутации в основной группе проведены у 4 (5,1%) человек, в контрольной — у 31 (40,7%) пациента. Существенные различия между группами имелись и по летальным исходам: в основной группе умер 1 (1,3%) больной, в контрольной — 9 (11,8%) человек [212].

Оценка эффективности цитокинотерапии гнойно-некротических форм СДС у лиц старших возрастных групп (ветераны вооружённых сил пожилого и старческого возраста) проведено Т.О. Лагвилава в **ВМА им. С.М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург) [95]. На фоне применения Ронколейкина® (по 1 мг в/в дважды через сутки) наблюдали сокращение сроков очищения ран от некроза (рис. 15) и уменьшение частоты рецидивов гнойно-некротических поражений (рис. 16).





**Рис. 15. Сроки очищения ран от некроза при СДС у лиц пожилого и старческого возраста [Т.О. Лагвилава, 2013].**



**Рис. 16. Частота рецидивов гнойно-некротических поражений при СДС у лиц пожилого и старческого возраста [Т.О. Лагвилава, 2013].**

Возможности регионарной лимфотропной терапии Ронколейкином® в комплексном лечении гнойно-некротических форм СДС продемонстрированы Д.Г. Болотовой, С.Л. Лобановым, И.Н. Номоконовой в Читинской государственной медицинской академии (ЧГМА, г. Чита) [22]. В рандомизированном сравнительном исследовании участвовало 65 пациентов. 24-м больным основной группы на фоне комплексной терапии применяли Ронколейкин® в дозе 0,25 мг с интервалом 3-5 дней курсом 2-3 введения. Препарат вводили подкожно в 1-2 межпальцевые промежутки стоп или подкожно в область задней поверхности голени. Контрольную группу (без иммунокоррекции) составил 41 пациент.

На фоне регионарной лимфотропной иммунотерапии наблюдали положительную клинико-лабораторную динамику: уменьшение гнойного отделяемого на 14-16 день против 25-27 дня в контроле, очищение площади язв на 21-24 день против 30-32 дня в контроле, образование грануляций на 27-29 день против 35-37 дня в контроле и эпителизацию язв на 33-35 день против 42-45 дня в контроле (таблица 46) [22].

*Таблица 46.*

**Клиническая эффективность регионарной лимфотропной терапии Ронколейкином® в комплексном лечении гнойно-некротических форм СДС [Д.Г. Болотова с соавт., 2007]**

Показатели	Величина показателей	
	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=41)
Уменьшение отёка и инфильтрации тканей	на 10-14 сутки	на 15-17 сутки
Уменьшение гнойного отделяемого	на 14-16 сутки	на 25-27 сутки
Очищение площади язв	на 21-24 сутки	на 30-32 сутки
Появление грануляций	на 27-29 сутки	на 35-37 сутки
Эпителизация язв	на 33-35 сутки	на 42-45 сутки
Осложнения (лимфаденит, некроз), % пациентов	19	25
Сроки госпитализации, койко-дни	34-36	39-41

По данным исследований, проведённых в **ВМА им. С.М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург), клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы сопровождаются изменениями лабораторных иммунологических показателей: наличием относительной и абсолютной лимфопении; снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4+ лимфоцитов, а также показателей фагоцитоза. Исследование, проведённое Р.В. Еселевич с соавт., с участием 78 больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС показало, что при учёте на 21-й день лечения у больных, получавших иммунотерапию Ронколейкином®,

наблюдается достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов до  $28,89 \pm 2,5\%$  и абсолютного их числа – до  $2071,0 \pm 125$  в мкл. Одновременно у этих пациентов после цитокинотерапии был более выражен рост относительных показателей CD19+ лимфоцитов до  $16,75 \pm 1,17\%$ , абсолютные показатели CD19+ клеток соответствовали  $362,46 \pm 48,31$  в мкл. Также отмечалось существенное возрастание уровня IgG, значения которого достигали  $15,65 \pm 3,4$  мг/мл при исходных значениях  $1,03 \pm 2,1$  мг/мл. Нормализация иммунного статуса у пациентов с СДС способствовала восстановлению иммунореактивности организма, более благоприятному течению воспалительного процесса, снижению частоты «высоких» ампутаций и сокращению сроков лечения [55].

Исследование эффективности лечения 186 пациентов с гнойно-некротическими формами СДС, проведённое И. А. Соловьёвым с соавт. (**ВМА им. С. М. Кирова МО РФ**, Санкт-Петербург) [180], продемонстрировало, что включение рекомбинантного ИЛ-2 в комплексную терапию привело к снижению количества пациентов с проявлениями ССВО до 25% (исходно — 40%). Компенсации СД удалось достичь у 55% больных (исходно — 23%). После завершения курса лечения Ронколейкином® отмечалось достоверное увеличение относительного количества лимфоцитов с  $18,3 \pm 3,1$  до  $28,89 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,01$ ), а абсолютных показателей — до  $2071,35 \pm 125$  в 1 мкл (исходно  $1300,0 \pm 321,0$ ;  $p < 0,03$ ). При этом увеличение произошло преимущественно за счёт CD3+ клеток, значения которых возросли с  $703,0 \pm 65,2$  до  $1260,0 \pm 96,8$  в 1 мкл ( $p < 0,008$ ). Абсолютное число CD4+ лимфоцитов изменилось с  $379,0 \pm 98,1$  до  $673,85 \pm 54,2$  в 1 мкл ( $p < 0,008$ ), CD8+ клеток — с  $349 \pm 56$  до  $495,42 \pm 45,2$  в 1 мкл ( $p < 0,05$ ) [180].

Аналогичные данные по восстановлению показателей иммунитета у больных с синдромом диабетической стопы после проведения иммунотерапии Ронколейкином® получены также в исследованиях в **ИГМА** (г. Ижевск) под руководством проф. С.Н. Стяжкиной [124, 195, 196].

В **ИГМА** (г. Ижевск) Э.Д. Байрамкуловым продемонстрирована клиническая эффективность сочетанного применения Ронколейкина® и мексидола [16]. Ронколейкин® применяли внутривенно в дозе 0,5-1

мг двукратно: в 1-е сутки после поступления больного в стационар в качестве предоперационной подготовки и на 3-и сутки после операции.

На момент поступления в стационар у больных с СДС (n=134) ведущими были синдромы эндогенной интоксикации и вторичной иммунологической недостаточности, между которыми выявлена чёткая прямая корреляция ( $r=0,01$ ). По данным иммунограмм у обследованных больных было обнаружено снижение показателей иммунного статуса, что проявлялось статистически достоверным снижением CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов; а также снижение макрофагальной активности нейтрофилов, коррелирующее с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови ( $r=0,5$ ).

Включение в комплексное лечение цитокинотерапии рекомбинантным ИЛ-2 привело к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счёт стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов (таблица 47).

Применение Ронколейкина® и мексидола способствовало быстрому купированию отёка, сосудистых нарушений, снижению интенсивности и распространённости воспалительных реакций, усиливало процессы регенерации тканей, что подтверждено увеличением индекса пролиферации Ki-67 до 15% (по результатам иммуногистохимического исследования).

Позитивная динамика лабораторных показателей тесно коррелировала с клиническим улучшением у значительной части больных основной группы. Положительный результат иммунотерапии проявлялся в более быстром отграничении участка гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны, что позволило повысить частоту органосберегающих операций у больных. На фоне лечения происходило уменьшение количества выполненных первичных и повторных ампутаций, снижалось количество послеоперационных осложнений (таблица 46). Цитокинотерапия, помимо позитивного влияния на клиническую динамику заболевания, способствовала снижению уровня гликемии, улучшала течение коморбидной патологии и качество жизни пациентов в ближайших и отдалённых периодах лечения [16].

Таблица 47.

**Клиническая эффективность сочетанного применения  
Ронколейкина® и мексидола в комплексном лечении  
гнойно-некротических форм СДС [Э.Д. Байрамкулов, 2019]**

Показатели		Величина показателей	
		Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=50)
Снижение уровня СОЭ, %		на 43,82*	на 26,75
Увеличение содержания гемоглобина, %		на 20,9*	на 13,8
Увеличение количества лимфоцитов, %		на 64,3*	на 15,0
Купирование эндогенной интоксикации		на 5±1,8 сутки*	на 14±5,4 сутки
Купирование болевого синдрома		на 15±5,8 сутки*	на 25±9,6 сутки
Количество ампутаций, %		4,8*	10,3
Количество реампутаций, %		3,3*	8,6
Послеоперационные осложнения, %		14,9*	38,0
Сроки госпитализации, койко-дни	Отсутствие ГСО	17,7 ± 07*	28,7 ± 0,4
	Наличие ГСО	27,0 ± 0,5*	43,0 ± 0,4

*Основная группа: Ронколейкин + Мексидол на фоне базовой терапии; Группа сравнения: базовая терапия \* - достоверные отличия значений,  $p < 0,05$*

Накопленный опыт клинического применения Ронколейкина® в комплексном лечении больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы указывает на его высокую клиническую эффективность и безопасность. Включение Ронколейкина® в схему профилактики послеоперационных инфекционных осложнений при ампутациях нижних конечностей у этих пациентов высокого риска оправдано не только с медицинской, но и экономической точки зрения.

## ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

По статистическим данным различных стран, язвенной болезнью страдают в течение жизни от 10 до 15% населения, при этом язва двенадцатиперстной кишки наблюдается в 3-4 раза чаще, чем язва желудка. Важной особенностью современной фармакотерапии язвенной болезни является отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Ввиду полиэтиологичности заболевания, лечение больных направлено на различные звенья патогенеза, ликвидацию обострения и профилактику рецидивов. При язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, основной задачей является использование комбинированной терапии, способной уничтожить бактерию, как минимум, в 80 % случаев.

Первый опыт применения Ронколейкина® в дополнение к базовой терапии в лечении больных с осложнёнными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, был получен в 1998-1999 гг. в **ВМА им. С.М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург) [176, 177, 217]. Здесь же в 2000-2002 гг. В.Е. Назаровым с соавт. исследована эффективность локальной иммунотерапии Ронколейкином® в лечении осложнённой язвенной болезни [121-123]. С целью коррекции иммунологических нарушений у 82 больных с различными вариантами течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки дополнительно к базовой терапии применяли Ронколейкин®: препарат вводили эндоскопически трижды через день по 0,25 мг в слизистую луковицы двенадцатиперстной кишки и антрального отдела желудка. Контрольную группу составили 56 пациентов, которым проводили стандартную противоязвенную терапию.

Влияние Ронколейкина® на эффективность эрадикационной терапии оценили у 65 из 82 пациентов, имеющих положительный тест на *H. pylori*. В зависимости от тактики применения Ронколейкина® больные были разделены на 3 группы: больным 1-й группы (n=23) препарат вводили одновременно с антибиотиками, во 2-й группе пациентов (n=21) введение Ронколейкина® осуществляли за 1-3 недели до эрадикационной терапии и больные 3-й группы (n=21) получали препарат

по окончании эрадикационной терапии. Контрольные обследования элиминации *H. pylori* после успешного проведения эрадикационной терапии проводили через 1, 3 и 6 месяцев. Полученные результаты исследования указывают на целесообразность назначения Ронколейкина® до или после эрадикационной терапии (таблица 48) [123].

Таблица 48.

**Влияние схемы применения Ронколейкина® на эрадикацию *Helicobacter pylori*** [В.Е. Назаров, 2002]

Группа	Схема применения Ронколейкина®	Элиминация <i>H. pylori</i> в разные сроки после проведения эрадикационной терапии через n мес. (%)		
		1 месяц	3 месяца	6 месяцев
1 n=23	Одновременно с эрадикационной терапией	52,2	18,2	10,5
2 n=21	За 1-3 недели до эрадикационной терапии	90,5	80,9	78,9
3 n=21	После окончания эрадикационной терапии	90,5	80,0	72,2

Иммунологическое обследование больных язвенной болезнью как без осложнений (n=15), так и больных с кровотечениями или стенозом привратника (n=32) показало, что на стадии обострения в обеих группах наиболее отличающимся от нормы были показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, у которых, несмотря на активный захват *H. pylori*, не происходило их полного уничтожения. Нормализация показателя завершённости фагоцитоза наблюдали спустя одну неделю по окончании иммунотерапии. Тенденция к увеличению процента фагоцитоза выше нормы отмечена через 2 и 4 недели по завершении иммунотерапии ( $p < 0,05$ ). Достоверно возросло фагоцитарное число ( $p < 0,05$ ) и количество активных фагоцитов ( $p < 0,05$ ), также к 4-й неделе выросла величина абсолютного фагоцитарного показателя ( $p < 0,05$ ) [122, 123]. Коррекция Ронколейкином® иммунных нарушений, проявляющихся у больных в период обострения, ускоряло заживление язвенного дефекта, снижало частоту рецидивов, удлиняло период ремиссии, а у некоторых больных позволило отказаться от оперативного лечения.

Эффективность эндоскопического введения Ронколейкина® в составе предоперационной подготовки больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой стенозом и пенетрацией, продемонстрирована С.С. Платоновым и Н.И. Белоноговым в УлГУ (г. Ульяновск) [17, 152]. В проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании участвовало 36 пациентов, из них 13 человек (26,2%) с язвенной болезнью желудка и 23 (73,8%) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Все пациенты в предоперационный период получали стандартную комплексную медикаментозную терапию. Пациентам основной группы (n=19), в отличие от группы контроля (n=17), дополнительно назначали Ронколейкин® на протяжении всего периода предоперационной подготовки (10 дней) с интервалом в 3 дня. Раствор 0,5 мг Ронколейкина® вводили эндоскопически в три точки периульцерозной зоны на расстоянии не более 1,0 см от краёв язвы в объёме по 1 мл на каждую точку.

Локальное предоперационное применение Ронколейкина® позволило снять болевой синдром и диспепсические явления, уменьшить сроки купирования воспалительного процесса в слизистой и улучшить местный иммунитет. В итоге, использование разработанного авторами лечебно-диагностического алгоритма предоперационной подготовки с включением в него эндоскопического введения Ронколейкина® привело к снижению частоты осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, сокращению длительности стационарного лечения и уменьшению летальности (таблица 49) [17, 152].

*Таблица 49.*

**Эффективность предоперационной подготовки больных  
язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной  
кишки [С.С. Платонов, Н.И. Белоногов, 2012]**

Показатель	*Ронколейкин на фоне ТТ, n=19	Традиционная терапия (ТТ), n=17
Послеоперационные осложнения, n (%)	1/19 (5,3)	6/17 (35,3)
Летальность, n (%)	–	1/17 (5,9)
Сроки пребывания в стационаре, койко-дни	13	21

\* Ронколейкин® вводили эндоскопически в три точки периульцерозной зоны.



Послеоперационные осложнения в контрольной группе включали нагноение послеоперационной раны ( $n=3$ ), расхождение швов ( $n=1$ ), правостороннюю нижнедолевую пневмонию ( $n=2$ ); в основной группе у одного пациента из 19 (5,3%) наблюдали кровотечение из послеоперационной раны. В контрольной группе был 1 летальный исход от тромбоэмболии лёгочной артерии, в основной группе летальные исходы отсутствовали. Средний срок пребывания в стационаре сократился на 8 койко-дней.

Для повышения эффективности хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки (ДПК) Ронколейкин® применяли в КубГМУ (г. Краснодар) [14]. Все больные ( $n=243$ ) были оперированы в экстренном порядке. Различные варианты хирургического пособия включали ушивание (I и III группы) или иссечение (II и IV группы) перфоративной дуоденальной язвы. Хирургическое лечение больных III ( $n=42$ ) и IV ( $n=45$ ) групп проводилось в сочетании с интраоперационным местным применением Ронколейкина®. Ронколейкин® в дозе 0,5 мг разводили в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили иглой на 0,3-0,4 см в подслизистый слой на расстоянии 0,5 см от края язвенного дефекта. Дозировка инъекций составляла 0,25-0,5 мл раствора препарата, а расстояние между инъекциями – 0,4-0,5 см. Количество инъекций зависело от размера язвы (или ширины дефекта при иссечении язвы) и колебалась от 4 до 8. Пациентам I ( $n=74$ ) и II ( $n=82$ ) группы введение Ронколейкина® не применяли.

Послеоперационные осложнения наблюдали во всех группах, превалировали нагноения послеоперационной раны и моторно-эвакуаторные нарушения. Возникновение осложнений в раннем послеоперационном периоде, во многом, предопределялось возрастом больных, сроками от момента перфорации и распространённостью перитонита. Ухудшение результатов оперативного лечения в связи с увеличением сроков от момента перфорации подтверждено статистически. Послеоперационная летальность составила 6,8% в I группе и 4,9% во II группе и соответственно 4,8% в III группе и 4,4% и в IV группе (таблица 50) [14].

Таблица 50.

**Эффективность хирургического лечения перфоративных  
язв двенадцатиперстной кишки [Е.С. Бабенко, 2012]**

Показатель	Варианты хирургического пособия перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки			
	Ушивание		Иссечение	
	I гр. (n=74) контроль	III гр. (n=42) Ронколей-кин	II гр. (n=82) контроль	IV гр. (n=45) Ронколей-кин
Послеоперационная летальность, %	6,8	4,8	4,9	4,4
Отдалённые результаты хирургического лечения спустя два года по шкале Visick				
Отличные и хорошие результаты, %	65,4	83,9	70,0	87,9

Отдалённые результаты лечения прослежены в течение 6 месяцев — 2 лет у 112 из 156 больных I и II (контрольных) групп и у 64 из 87 больных III и IV (основных) групп. Оценка отдалённых результатов оперативного лечения перфоративной язвы ДПК по общепринятой шкале Visick показала, что спустя два года отличные и хорошие результаты получены у 65,4% больных I группы (ушивание язвы) и у 70,0% больных II группы (иссечение язвы). Тогда как у больных III и IV (основных) групп отличные и хорошие наблюдались у 83,9% и 87,9% больных, соответственно (таблица 50). Удовлетворительные и неудовлетворительные результаты у больных после простого ушивания перфоративной язвы ДПК (I группа) были отмечены в 2,1 раза чаще в сравнении с пациентами основной III группы больных, а после иссечения язвы (II группа) — в 2,5 раза чаще в сравнении с больными основной IV группы ( $p < 0,05$ ) [14].

Рецидивы спустя 24 месяца от проведения оперативного лечения наблюдались в I группе (ушивание язвы) в 2,7 раза чаще, чем в III (ушивание язвы и введение Ронколейкина®), а во II (иссечение язвы) — в 1,8 раза чаще, чем в IV (иссечение язвы и введение Ронколейкина®) группе. Инфицированность слизистой оболочки ДПК *H. pylori* существенно не отличалась во всех 4 группах, но применение Ронколейки-

на® при оперативном пособии позволило не проводить эрадикационную терапию пациентам III и IV групп [14].

Вследствие влияния препарата на процесс регенерации тканей и соответственно на процесс заживления язвенного дефекта снижается вероятность рецидива язвенной болезни, также наблюдается менее выраженный характер рубцовой деформации ДПК, а наличие эффективной и продолжительной эрадикации *H. pylori* исключает необходимость длительного применения антибактериальных препаратов. Полученные результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности хирургического метода лечения с интраоперационным применением Ронколейкина® у больных с перфоративными язвами двенадцатиперстной кишки.

Оценка эффективности включения Ронколейкина® в общую схему лечения больных с гастродуоденальными язвами, осложнёнными кровотечениями, проведено в **Азербайджанском медицинском университете им. Наримана Нариманова** (АМУ, г. Баку, Азербайджан) группой авторов под руководством проф. А. М. Мамедова [48, 113, 233]. В исследовании приняло участие 72 пациента с гастродуоденальными язвами, из них 40 больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями составили основную клиническую группу и 32 человека без кровотечений вошли в группу сравнения. Ронколейкин® был включен в комплексное лечение 44-х больных (по 22 из каждой клинической группы). Соответственно каждая клиническая группа состояла из двух подгрупп, получавших и не получавших Ронколейкин®. Препарат вводили внутривенно капельно по 0,5 мг трижды через 72 часа. Двум пациентам с язвенным дефектом более 2 см и неполным заживлением было проведено 4 инфузии препарата.

Показано, что включение в базисное лечение Ронколейкина® оптимизирует эпителизацию язвенного дефекта, в том числе, у больных с кровотечениями (таблица 51), способствует более раннему устранению диспепсических синдромов (на 5-е сутки против 10-11 суток при базисном лечении), статистически достоверно повышает эффективность эрадикации *H. pylori* (таблица 52). Это позволяет сократить длительность лечения в 2,3-3,0 раза [48].

Таблица 51.

**Эндоскопическая оценка эффективности лечения больных  
с гастродуоденальными язвами [Ф.Х. Джамалов с соавт., 2019]**

Клинические группы		Эпителизация язвы по группам, n (%)			
		Полное	Значи- тельное	Частич- ное	Отсут- ствие
Основная группа (с кровотечениями), n=40	БТ + Ронколейкин, n=22	3 (13,6)	6 (27,3)	10 (45,5)	3 (13,6)
	Базовая терапия, n=18	2 (11,1)	2 (11,1)	11 (61,1)	3 (16,7)
Группа сравнения (без кровотечений), n=32	БТ + Ронколейкин, n=22	4 (18,2)	6 (27,3)	11 (50,0)	1 (4,5)
	Базовая терапия, n=10	1 (10)	2 (20,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
ИТОГО, n=72:		10 (13,9)	16 (22,2)	38 (52,8)	8 (11,1)

*БТ – базисная терапия*

Таблица 52.

**Влияние Ронколейкина® на эффективность лечения больных  
с гастродуоденальными язвами [А. М. Мамедов с соавт., 2011]**

Показатель	Эффективность лечения	
	Базисная терапия, n=28	Базисная терапия + Ронколейкин, n=44
Купирование диспепсических синдромов	на 5-е сутки	на 10-11 сутки
Полная эрадикация <i>H. pylori</i> через 2 мес.	20/28 (71,4%)	41/44 (93,2%)
Сроки эпителизации язвы	на 35-36 сутки	на 11-20 сутки

В проведённом исследовании выявлена статистически достоверная гиперэкспрессия CD25 как в гастродуоденальной мукозе, так и в периферической крови у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями, по сравнению с больными без кровотечений. Полученные данные позволили авторам прийти к выводу, что нарушения синтеза ряда интерлейкинов и рецепции к ним могут повлиять на осложнения язвенной болезни желудка и ДПК, в частности, на частоту и степень гастродуоденальных язвенных кровотечений [113, 128]. Включение в лечебный комплекс Ронколейкина®, особенно при

кровотечениях язвенного генеза, оптимизирует рецепцию к ИЛ-2 большинства лимфоцитов – основных продуцентов и мишеней ИЛ-2.

Системное и местное (параульцеральное) введение Ронколейкина® было использовано в КубГМУ (г. Краснодар) Т.А. Смирновой для лечения язвенной болезни желудка [175]. Под наблюдением находилось 108 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет, составивших две группы. Пациенты I (основной) группы (n=43) на фоне лечения ингибиторами протонной помпы получали Ронколейкин®. Ронколейкин® в 0,9% растворе хлорида натрия вводили параульцерально в подслизистую в 4-6 точек по 0,3-0,5 мл раствора препарата в каждую точку. Суммарная доза Ронколейкина® на одну процедуру составляла 0,1 мг. Одновременно внутривенно (в течение 4-5 часов) вводили 0,4 мг Ронколейкина® в 400 мл 0,9% NaCl. Введение Ронколейкина® осуществляли трижды с интервалом 72 часа. При диаметре язвенных дефектов более 2 см и неполного заживления количество процедур было увеличено до 5. Лечение пациентов II (контрольной) группы (n=65) проводили по традиционной антисекреторно-антибактериальной схеме. Референтную III группу составили 30 здоровых добровольцев. Больные обеих групп и волонтеры подвергались идентичному комплексному клинико-лабораторному и инструментальному обследованию [175].

Включение системного и местного (параульцерального) применения Ронколейкина® в комплексное лечение язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, позволило добиться заживления язвенного дефекта у 93,1% больных, ускорило сроки лечения в 3,3 раза, снизило частоту рецидивов за 3 года в 2,6 раза и привело к эрадикации *H. pylori* без применения антибактериальных препаратов у подавляющего числа пациентов (таблицы 53, 54) [175].

Исследование желудочной секреции показало, что после эрадикации *H. pylori* и уменьшения гастритических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) происходит нормализация желудочной секреции с восстановлением значений pH желудочного сока в обеих группах. При этом в условиях сочетанного (системного и местного) лечения с использованием Ронколейкина® нормализация pH желудочного содержимого происходила достоверно быстрее, чем при традиционном варианте терапии. По данным гистологического исследования Ронколейкин® способствует нормализации морфологической

структуры СОЖ, что, по-видимому, связано с его стимулирующим действием на регенерацию тканей.

Таблица 53.

**Клиническая эффективность Ронколейкина® в комплексной терапии язвенной болезни желудка [Т.А. Смирнова, 2017]**

Показатели	Клиническая эффективность лечения на фоне антисекреторной терапии		
	I группа (n=43) (Ронколейкин)	II группа (n=65) (антибиотики)	P
Купирование болевого и диспепсического синдромов	на 5,25±0,42 день	на 10,45±0,83 день	p<0,001
Сроки заживления язвы по данным ФГДС, сутки	10,79±0,46	35,23±1,58	p<0,001
Сроки подавления гиперсекреции желудочного сока	на 5,66 ± 0,45 день	на 9,33 ± 0,75 день	p<0,05

Таблица 54.

**Мониторинг клинической эффективности Ронколейкина® в комплексной терапии язвенной болезни желудка [Т.А. Смирнова, 2017]**

Показатели	Мониторинг клинической эффективности лечения, % больных (n)	
	I группа (n=43) (Ронколейкин)	II группа (n=65) (антибиотики)
Наличие болевого и диспепсического синдромов: через 1 мес.	0	23 (15/65)
Заживление язвы при обследовании: через 1 мес.	93,1 (40/43)	72,3 (47/65)
Воспалительные изменения СОЖ: через 1 мес. – 3 мес.	48,8 – 4,6	73,8 – 26,15
Кишечная метаплазия эпителия: через 1 мес. – 3 мес.	39,5 – 18,6	72,3 – 36,9
Рубцовые изменения на месте язвы: через 3 мес.	44,2	84,6
Эрадикация <i>H. pylori</i> : через 1 мес. – 3 мес. – 3 года	95,4 – 86,1 – 83,7	81,5 – 75,4 – 56,9
Рецидивы ЯБЖ: через 1 мес. – 3 мес. – 3 года	0 – 0 – 13,9	0 – 10,7 – 36,9

*СОЖ – слизистая оболочка желудка; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка*

В исследовании А. П. Парахонского и С. С. Цыганок (КубГМУ, г. Краснодар) Ронколейкин® применяли с использованием метода внутриорганного электрофореза в комплексном лечении 49 больных с язвенной болезнью и эрозивными поражениями желудка и ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, контрольная группа (традиционная терапия) включала 47 пациентов [142]. С использованием данного метода наблюдали достоверно более раннее исчезновение болевого синдрома — на  $4,7 \pm 0,5$  дней ( $p < 0,05$ ), диспепсического синдрома — на  $6,3 \pm 0,6$  дней ( $p < 0,05$ ), астеновегетативного синдрома — на  $10,9,3 \pm 0,4$  дней ( $p < 0,05$ ). Сроки эпителизации эрозий и рубцевания язвенного дефекта под воздействием Ронколейкина® сократились почти в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) [142].

Введение Ронколейкина® посредством внутриорганного электрофореза также было использовано Л. Н. Журавлёвой и В. И. Новиковой (ВГМУ, г. Витебск, Республика Беларусь) в комплексе традиционного лечения эрозивно-язвенных заболеваний желудка и ДПК, ассоциированных с *H. pylori*, у детей [61]. Пациентам основной группы ( $n=40$ ) на фоне традиционной терапии назначали по 0,5 мг Ронколейкина® в 20 мл кипячёной воды внутрь, после чего через 10 мин. проводили внутриорганный электрофорез в течение 20 мин. Процедуры выполнялись ежедневно натошак, курс лечения составил 3 сеанса. Лечение пациентов контрольной группы ( $n=35$ ) включало только традиционную терапию.

Применение Ронколейкина® способствовало достоверно ( $p < 0,05$ ) более быстрой регрессии клинических признаков заболевания: наблюдали сокращение длительности болевого синдрома — на  $4,5 \pm 0,4$  дней, диспепсического синдрома — на 6,35 дней, астеновегетативного синдрома — на  $11,6 \pm 0,21$  дней (таблица 54). По данным эндоскопического исследования, достоверно сократились сроки эпителизации эрозий и рубцевания язвенного дефекта у детей, получавших Ронколейкин®, по сравнению с традиционным лечением ( $p < 0,01$ ). Кроме того, заживление язв у детей основной группы в 78,5% случаев происходило путём эпителизации слизистой без образования рубца. Сроки ремиссии после иммунокоррекции Ронколейкином® увеличились более чем в три раза (таблица 55) [61].

Таблица 55.

**Клинико-эндоскопическая эффективность терапии  
Ронколейкина® детей с гастродуоденальной патологией,  
ассоциированной с *H. pylori* [Л.Н. Журавлёва, В.И. Новикова, 2004]**

Показатели	Величина показателей по группам	
	ТЛ + Ронколейкин, n=35	Традиционное лечение, n=40
Болевой синдром, дни	2,3±1,8*	6,8±2,1
Диспепсический синдром, дни	4,45±1,22*	10,7±1,15
Астеновегетативный синдром, дни	5,1±1,35*	16,7±1,14
Эпителизация и рубцевание язв, дни	6,75±1,32*	15,9±1,2
Длительность лечения, дни	8,23±1,9**	18,1±2,17
Сроки выхода в ремиссию, дни	7,3±1,5**	16,54±3,28
Длительность ремиссии, месяцы	23,47±2,67**	8,96±1,1

*Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; ТЛ – традиционное лечение*

Данные проведённых исследований показывают, что применение Ронколейкина® в предоперационной подготовке и в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет улучшить клиническое течение заболевания и результаты оперативного лечения, ускорить процесс выздоровления и снизить частоту рецидивов заболевания. В ряде случаев применение цитокинотерапии позволяет избежать оперативного вмешательства.

## **ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Нарушение состояния адаптивного иммунитета, сопутствующее большинству заболеваний хирургического профиля, усугубляется в условиях проведения обширных хирургических вмешательств, особенно у людей пожилого и старческого возраста, а также у лиц, имеющих тяжелую сопутствующую соматическую патологию. Оперативное вмешательство, общая анестезия, острая кровопотеря, интенсивная терапия, выступая в качестве составляющих хирургического стресса, неблагоприятно влияют на иммунную систему. Под влиянием факторов оперативного стресса происходит активация симпатического отде-



ла вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению уровня медиаторов, участвующих в формировании послеоперационной иммуносупрессии. Послеоперационные иммунологические сдвиги по степени выраженности чётко коррелируют с тяжестью операционной агрессии, сохраняются длительное время и могут способствовать возникновению вторичных иммунодефицитов, которые проявляются развитием острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов. В связи с этим является обоснованным профилактическое применение иммунотерапии с целью снижения вероятности возникновения послеоперационных осложнений.

Данные о корригирующем влиянии Ронколейкина® на состояние иммунореактивности в раннем послеоперационном периоде были получены практически на первых этапах применения препарата. В клиническом исследовании 1998 г., проведённом С. В. Петровым с соавт. в **СПбГУ** и **ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова** (Санкт-Петербург), 43 пациентам с различными заболеваниями органов брюшной полости вводили Ронколейкин® в раннем послеоперационном периоде: дважды по 0,5-1 мг внутривенно или эндолимфатически на 2-е и 5-е сутки после операции. К 8-м суткам послеоперационного периода отмечена нормализация абсолютного и относительного количества лимфоцитов, рост CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, повышение активности фагоцитоза, скорости миграции клеток, а также повышение IgG, что регистрировалось на фоне выраженной положительной динамики общего состояния и снижения интоксикации (снижение SAPS с  $7,95 \pm 1,14$  до  $0,75 \pm 0,21$  балла и уменьшение ЛИИ с  $7,15 \pm 1,92$  до  $0,80 \pm 0,21$  ед.) [146].

В клиническом рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом К. В. Пучковым, Д. В. Селивестровым и В. В. Ивановым в **РязГМУ** (г. Рязань), показано, что предоперационная терапия Ронколейкином® уменьшает интраоперационную степень активации стрессовых механизмов. Выявлены достоверные изменения в экскреции продуктов метаболизма катехоламинов, что отражает меньшую выраженность хирургического стресса при предоперационном назначении Ронколейкина®. По результатам проведённого исследования терапия Ронколейкином® позволяет корригировать иммунодепрессию, возникающую за счёт хирургического стресса, у 84% больных [133].

Преобладание стрессогенных процессов, по данным П.П. Моргун (**Ростовский научно-исследовательский онкологический институт**, г. Ростов-на-Дону), является характерной особенностью онкобольных, у которых послеоперационный период сопровождается развитием ГСО. 87 пациентов с ГСО получали стандартное базисное лечение, включающее антибактериальную, дезинтоксикационную, посиндромную терапию, из них больные основной группы (n=55) дополнительно получали ЭИТ с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®). 32 пациента составили контрольную группу с базовым лечением [120]. Обследование проводили в 1, 7, 14, 21 сутки после диагностирования гнойно-септических осложнений.

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексе лечения генерализованного воспаления оказывало положительное влияние на течение адаптационных реакций организма. Так, у больных основной группы на 7 сутки от начала лечения основным позитивным моментом явилось формирование реакций антистрессорного характера. Выявляемая до лечения в 60% случаев доля острой формы стресса сократилась к 14 суткам от начала лечения в 1,5 раза, а частота хронической формы — в 2 раза ( $p<0,05$ ). Использование в комплексе интенсивного лечения ЭИТ способствовало выраженному биоадаптивному эффекту, что проявлялось в устойчивой динамике формирования интегральных антистрессорных реакций.

*Таблица 56.*

**Влияние экстракорпоральной иммунотерапии  
рекомбинантным ИЛ-2 на течение послеоперационного  
периода у онкоурологических больных [П.П. Моргун, 2011]**

Показатели	Значения показателей по группам		Р
	Основная группа	Контрольная группа	
Частота перехода заболевания в более тяжелые стадии, %	18,1±2,8	37,5±2,2	$p<0,05$
Сроки интенсивного лечения, сутки	5,1±0,5	7,7±0,8	$p<0,05$
Летальность, %	9,1	13,7	$p<0,05$

Применение методов ЭИТ с рекомбинантным интерлейкином-2 в ранний послеоперационный период позволило улучшить результаты лечения этих больных. Уменьшилась частота перехода заболевания в более тяжелые стадии до  $18,1 \pm 2,8\%$  (в контрольной группе —  $37,5 \pm 2,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), сократились сроки проведения интенсивного лечения до  $5,1 \pm 0,5$  суток (в контрольной группе —  $7,7 \pm 0,8$  суток;  $p < 0,05$ ), снизилась общая госпитальная летальность с  $13,7$  до  $9,1\%$  ( $p < 0,05$ ) (таблица 56).

Эффективность иммунопрофилактики постхирургических инфекций на примере больных с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с двойным «слепым» контролем, проведенном в 2003-2004 гг. А. А. Останиным с соавт. в **НИИФКИ СО РАМН** (г. Новосибирск). В исследовании принимали участие 109 онкологических больных, оперированных по поводу рака желудка ( $n=59$ ) и колоректального рака ( $n=50$ ). Больные, включенные в исследование, попадали в основную («Ронколейкин»,  $n=55$ ) или контрольную группу («Плацебо»,  $n=54$ ) на основании случайного распределения. Пациентам основной группы вводили Ронколейкин® внутривенно по  $0,5$  мг на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства [25, 132]. Использование Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде характеризовалось выраженным детоксикационным и иммунокорригирующим действием. Достоверное ослабление тяжести послеоперационного эндотоксикоза наблюдали у  $58\%$  больных, получавших Ронколейкин®, против  $28\%$  в группе «Плацебо» ( $p=0,001$ ). Коррекция измененных показателей клеточного звена иммунитета в основной группе происходила уже через 3 дня после завершения курса иммунопрофилактики Ронколейкином®.

В группе «Плацебо» на фоне традиционного лечения, выявленные иммунные дисфункции сохранялись, при этом нарастание тяжести иммунодепрессии было выявлено у  $36\%$  больных против  $7\%$  в основной группе («Ронколейкин»). Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина® позволила в 3 раза снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у радикально оперированных онкологических больных: с  $20,4\%$  ( $11/54$ ) в группе «Плацебо» до  $7,3\%$  ( $4/55$ ) в группе («Ронколейкин») — таблица 57.

Таблица 57.

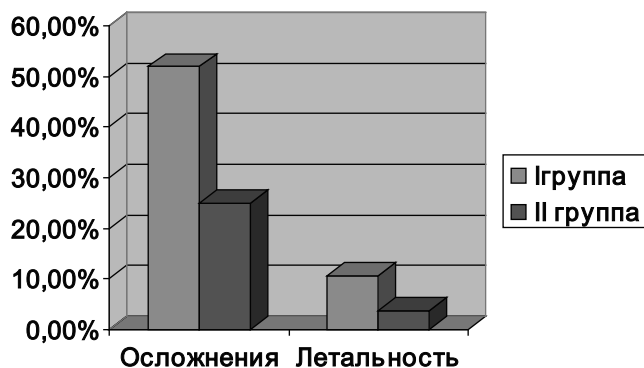
**Клиническая эффективность Ронколейкина® в  
иммунопрофилактике инфекционных послеоперационных  
осложнений у онкологических больных [А.А. Останин, 2005]**

Показатель	Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений, % (n)		$P_{\chi^2}$
	Плацебо, n=54	Ронколейкин, n=55	
Данные в целом по группе	20,4 (11/54)	7,3 (4/55)	0,04
Больные раком желудка	18,2 (6/33)	15,4 (4/26)	0,77
Больные колоректальным раком	23,8 (5/21)	0 (0/29)	0,005
Летальность	1,8 (1/54)	0 (0/55)	0,31

Наиболее ярко иммунокорректирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных колоректальным раком: у больных основной группы послеоперационный период протекал без осложнений, в группе «Плацебо» инфекционные осложнения (ИО) возникали с частотой 23,8% ( $p=0,005$ ) [25, 132].

Позитивный эффект иммунопрофилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком также продемонстрирован в исследовании Н.Н. Поповой в **Медицинском институте Майкопского государственного технологического университета** (г. Майкоп) [155]. В рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании участвовало 214 больных. 106 пациентов контрольной группы (I группа) получали стандартное лечение, в лечении 108 пациентов основной группы (II группа) применяли накануне операции однократно рекомбинантный ИЛ-2 человека, инкубированный на аутоплазме в дозе 0,5 мг в сочетании с антиоксидантом цитофлавином с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

Применение предложенного варианта профилактики позволило снизить частоту послеоперационных ГСО в 2 раза (25,0% против 51,9% в контроле) при  $\chi^2=15,306$ ,  $p<0,05$ , а атрибутивную летальность — с 10,6% до 3,7% (рис. 17).



**Рис. 17. Влияние иммунопрофилактики Ронколейкином® на частоту послеоперационных осложнений и летальность** [Н.Н. Попова, 2010].

*I группа – стандартная терапия;*

*II группа – стандартная терапия + иммунопрофилактика*

Среди осложнений чаще всего встречались: глубокие и поверхностные раневые инфекции — 8 (I гр.) и 4 (II гр.), пневмонии — 8 (I гр.) и 1 (II гр.), перитониты — 24 (I гр.) и 9 (II гр.), инфекции мочевых путей — 8 и 7 в I и II группах, соответственно; аноректальные воспалительные процессы — 3 и 2 в I и II группах, соответственно (таблица 58).

*Таблица 58.*

**Влияние иммунопрофилактики Ронколейкином® на спектр гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком** [Н.Н. Попова, 2010]

Гнойно-воспалительные осложнения	Возникло осложнений по группам		Р
	I группа (n=106) (контрольная)	II группа (n=108) (основная)	
Раневые инфекции	8/106	4/108	p<0,05
Пневмонии	8/106	1/108	p<0,05
Перитониты	24/106	9/108	p<0,05
Инфекции мочевых путей	8/106	7/108	—
Аноректальные воспалительные процессы	3/106	2/108	—

В зависимости от тяжести общего состояния по шкале АРАСНЕ II выявлено увеличение количества осложнений как в I, так и во II группе. Но позитивное влияние иммунопрофилактики проявлялось

при любой степени тяжести состояния пациентов. При значениях 3-6 баллов ГСО возникали с частотой 37% в I-ой группе и 6,9% во II группе; при значениях 7-10 баллов частота ГСО равнялась 47,9% в I группе и 20,4% во II группе; при величине АРАСНЕ II 11-15 баллов частота ГСО составила 108,3% в I группе и 89% во II группе (таблица 59) [155]. Летальность больных в зависимости от тяжести состояния также уменьшилась при проведении иммунопрофилактики.

Таблица 59.

**Частота гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком в зависимости от тяжести общего состояния по шкале АРАСНЕ II [Н. Н. Попова, 2010]**

Тяжесть общего состояния по шкале АРАСНЕ II	Частота гнойно-воспалительных осложнений по группам (%)		Р
	I группа (n=106) (контрольная)	II группа (n=108) (основная)	
3-6 баллов	37,0	6,9	p<0,05
7-10 баллов	47,9	20,4	p<0,05
11-15 баллов	108,3	89,0	p<0,05

Эффективность местной цитокинотерапии в профилактике инфекций в области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией была продемонстрирована в исследовании Я.М. Лещишина в НГИУВ (г. Новокузнецк) [110]. В исследовании принимало участие 75 пациентов, оперированных по поводу абдоминальной хирургической патологии, из них 30 вошли в группу сравнения (ГС), а 45 больных — в группу местной цитокинотерапии (ГМЦ). Лечение всех больных включало антибиотикотерапию. Местную цитокинотерапию проводили в первые и третьи сутки послеоперационного периода в двух вариантах. ГМЦ-1 — рекомбинантный интерлейкин-2 в дозе 0,5 мг при разведении в 10 мл 0,9% раствора NaCl вводили подкожно на расстоянии 1,5 см от края послеоперационной раны, равномерно по длине раны. ГМЦ-2 — использовали комплекс аутологических цитокинов на основе рекомбинантного интерлейкина-2, который также вводили подкожно выше указанным способом или в подкожно-жировую клетчатку на расстоянии 1,5 см от края раны с помощью полихлорвинилового катетера, установленного интраоперационно.

Оценка раневых осложнений по группам показала, что инфекционные осложнения хирургического вмешательства (ИОХВ) в группе сравнения зарегистрированы в 10 случаях (33,3%). В подгруппе с применением рекомбинантного интерлейкина-2 зафиксирован 1 случай поверхностных ИОХВ, что составило 7,1%. В подгруппе с использованием комплекса аутологичных цитокинов зафиксировано 3 случая поверхностных ИОХВ, что составило 9,7% (таблица 60). Достоверные отличия по частоте ИОХВ между подгруппами местной цитокинотерапии ГМЦ-1 и ГМЦ-2 отсутствовали ( $p=0,63$ ). Применение местной цитокинотерапии оказывало влияние на выраженность признаков воспаления в послеоперационной ране (отёчность, гиперемия, боль). Статистически значимые различия по степени выраженности воспаления по отношению к группе сравнения возникали с 3-4 суток послеоперационного периода ( $U=195,5$ ;  $p=0,04$ ).

Профилактическое применение местной цитокинотерапии позволило сократить длительность курса антибиотикотерапии: 6,5 суток — в группе сравнения и 5 суток — в группе цитокинотерапии ( $U=461,50$ ;  $p=0,02$ ) [110].

Таблица 60.

**Распределение инфекционных осложнений у пациентов, оперированных по поводу абдоминальной хирургической патологии** [Я.М. Лещишин, 2013]

Вид осложнений	Количество осложнений, абс. (%)		
	ГМЦ-1 n=14	ГМЦ-2 n=31	ГС n=30
Поверхностные ИОХВ	1 (7,1)	3 (9,7)	8 (26,6)
Глубокие ИОХВ	—	—	1 (3,3)
ИОХВ органа и полости	—	—	1 (3,3)
Итого	1 (7,1)	3 (9,7)	10 (33,3)

*ИОХВ — инфекционные осложнения хирургического вмешательства,  
ГС — группа сравнения, ГМЦ — группа местной цитокинотерапии*

Накопленные к настоящему моменту данные подтверждают эффективность профилактического применения цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2, позволяющего снизить частоту послеоперационных осложнений и их выраженность. Использование

Ронколейкина® особенно актуально в случаях высокого риска развития инфекционных осложнений, наблюдаемого у иммунокомпрометированных больных, при выполнении объёмных и продолжительных оперативных вмешательств, особенно при наличии исходной инфекции.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Тяжёлые иммунные расстройства, в патогенезе которых весьма значительную роль играет недостаток продукции моноклеарными клетками интерлейкина-2, являются одним из ключевых компонентов патогенеза заболеваний, требующих хирургического вмешательства. При развитии гнойно-воспалительных процессов иммунодепрессия отмечается у 70% больных хирургического профиля. У пациентов с тяжёлым сепсисом она наблюдается в 100% случаев, что указывает на необходимость включения иммуноориентированной терапии в комплексное лечение хирургических больных. Клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® при хирургической патологии является следствием патогенетической направленности препарата на восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, уменьшение антигенемии и эндотоксикоза, снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, регуляцию процессов апоптоза клеток [81]. Способность препарата купировать проявления хирургического стресса и активировать процессы репарации и регенерации тканей приводит к достоверному возрастанию эффективности проводимого лечения. Тактика иммунотерапии Ронколейкином® при хирургической патологии характеризуется отсутствием противопоказаний, побочных токсических реакций, а также фармакоэкономической доступностью. Применение Ронколейкина® позволяет значительно улучшить результаты лечения широкого контингента хирургических больных.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакимян С.В. Ронколейкин в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом./С.В. Авакимян, Д.А. Жане, М.Т. Дидигов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2010. — №9 (123). — С. 11-13.
2. Авакимян С.В. Наш опыт лечения острого деструктивного панкреатита Ронколейкином./С.В. Авакимян, Г.К. Карипиди, В.А. Авакимян, М.Т. Дидигов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — №3 (138). — С. 21.
3. Авакимян И.В. Прогноз и хирургическая тактика при остром деструктивном панкреатите./С.В. Авакимян // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — №3 (138). — С. 11-16.
4. Авакимян С.В. Прогноз и тактика лечения острого панкреатита в зависимости от тяжести патологического процесса./С.В. Авакимян // Диссертация ... докт. мед. наук. — Краснодар, 2015. — 285 с.
5. Авакимян В.А. Патогенез и лечение язвенной болезни./В.А. Авакимян, А.С. Багдасарьян – Краснодар : Краснодарские известия, 2004. — 248 с.
6. Агеев Н.Л. Обоснование использования и оценка эффективности рекомбинантного интерлейкина-2 в лечении больных с гнойно-хирургической патологией./Н.Л. Агеев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 21 с.
7. Акимов А.А. Оптимизация диагностики и комплексного лечения больных с панкреонекрозом с применением рациональных модификаций цитокинотерапии и детоксикации (клинико-экспериментальное исследование)/А.А. Акимов // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2020. — 23 с.
8. Алексеев А.А. Опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении обожжённых./А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, Л.В. Елагина, А.Э. Бобровникова // Симпозиум «Иммуноterapia в хирургической практике». Санкт-Петербург: ВМА им. С.М. Кирова, 1999. Материалы. — С. 7-11.
9. Анисимов А.Ю. Иммуноterapia Ронколейкином® в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом: пособие для врачей./А.Ю. Анисимов — Казань, 2004. — 28 с.
10. 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.
11. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопении при неонатальных инфекциях./Н.В. Ашиткова // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Москва, 2009. — 24 с.
12. 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.
13. 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.
14. Бабенко Е.С. Интраоперационное применение ронколейкина при хирургическом лечении перфоративных дуоденальных язв./Е.С. Бабенко // Автореферат дисс....канд. мед. наук. — Краснодар, 2012. — 20 с.
  15. Багненко С.Ф. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения), МКБ-10-K85./С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Ф. Сухарев и др. — СПб: изд-во «Знаменитые универсаны», 2004-12 с.
  16. Байрамкулов Э.Д. Оптимизация диагностики, комплексного лечения и реабилитации больных с синдромом диабетической стопы./Э.Д. Байрамкулов // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2019. — 24 с.
  17. Белоногов Н.И. Клинико-морфологические аспекты язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой пенетрацией и стенозом./Н.И. Белоногов, С.С. Платонов // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 6.
  18. Блинова Н.П. Морфологические изменения при контаминированных ранах./Н.П. Блинова, К.В. Валиахмедова, А.М. Алексеев, О.И. Бондарев // Политравма. — 2018. — № 1. — С. 76-80.
  19. Бойко В.В. Распространённый гнойный перитонит./В.В. Бойко, И.Л. Криворучко, С.И. Тесленко, А.В. Сивожелезов. — Харьков: изд-во «Прапор», 2008. — 215 с.
  20. Боклин А.А. Хирургическое лечение больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы (клинико-иммунологическое обоснование)./А.А. Боклин // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Самара, 2005. — 24 с.
  21. Болотников А.И. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой живота и их коррекция./А.И. Болотников // Автореферат дисс..... докт. мед. наук — Москва, 2008. — 46 с.
  22. Болотова Д.Г. Регионарная лимфотропная терапия в лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы./Д.Г. Болотова, С.Л. Лобанов, И.Н. Номоконова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 5 (57). — С. 82.
  23. Бубнова Н.А. Роль Ронколейкина (интерлейкина-2) в лечении перитонита./Н.А. Бубнова, С.В. Петров, Г.П. Иванова, О.Л. Панасенко, О.В. Галкина // Сб. «Современная многопрофильная клиническая больница: проблемы и перспективы». — СПб: изд-во Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, 1995. — С. 35-36.
  24. Булавкин В.П. Опыт применения экстракорпоральной иммунотерапии ронколейкином у пациентов с панкреатогенным сепсисом/В.П. Булавкин, А.В. Концевой, Е.И. Скребло, Е.С. Головкин // XVI съезд хирургов Республики Беларусь. Материалы/под ред. Г.Г. Кондратенко. Гродно, 2018. — Часть 1. — С. 419-422.
  25. Вадосанидзе В.К. Иммунопрофилактика Ронколейкином (рекомбинантный IL-2) послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных./В.К. Вадосанидзе, К.В. Вадосанидзе, Д.Н. Егоров, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Р. Черных, А.А. Останин // Цитокины и воспаление. — 2005. — Том 4, № 2. — С. 115-116.
  26. Вастьянов Р.С. Патологическая дезинтеграция нервной и иммунной систем — один из общих патофизиологических механизмов травматиче-

- ских и гипоксических повреждений внутренних органов./Р.С. Вастьянов, А.Н. Стоянов, В.М. Демидов // Open Scientific Bulletin. — 2014. — Вып. 2. — С. 3-13
27. Винник Ю.С. Особенности регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток крови при остром деструктивном панкреатите./Ю.С. Винник, Д.В. Черданцев, А.Б. Салмина, Н.М. Маркелова, С.В. Миллер // Новости хирургии. — 2011. — Том 19, № 2. — С. 37.
28. Волков А.Н. Комплексная многокомпонентная терапия и профилактика инфицированного панкреонекроза и показания к операции при нём./А.Н. Волков // Здравоохранение Чувашии. — 2006. — № 1. — С. 81-87.
29. Волков А.Н. Эффективная профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита./А.Н. Волков // Здравоохранение Чувашии. — 2009. — № 4.
30. Володин Н.Н. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии Ронколейкином в комплексном лечении неонатального сепсиса./Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова и др. // VII Всеросс. научный форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». СПб, 2003. Симпозиум «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». Материалы. — С. 48.
31. 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.
32. Ворончихин В.В. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита./В.В. Ворончихин // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. — Чебоксары, 2003. — 22 с.
33. Ворончихин В.В. Роль иммуностропной терапии в комплексном лечении острого панкреатита./В.В. Ворончихин, А.Н. Волков, В.П. Арсюттов, В.В. Оленин, И.Н. Абызов, С.А. Анжуров, А.Н. Катайкин, Н.Е. Григорьев // Пленум правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Самара, 2015. Материалы. — С. 35.
34. Гаврилин С.В. Особенности интенсивной терапии сепсиса у раненых и пострадавших./С.В. Гаврилин, В.Ф. Лебедев, В.В. Бояринцев, Г.А. Сегеда, В.В. Суворов // II съезд межрег. ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-запада. Архангельск, 2003. Сб. докладов и тезисов. — С. 146.
35. Галимова А.Р. Эффективность Ронколейкина в комплексном лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний./А.Р. Галимова, В.А. Банникова, А.О. Приходько, Н.Н. Приходько, С.Н. Стяжкина // Интерактивная наука. — 2016. — №3. — С. 42.
36. Горшеев А.Н. Изучение эффективности ронколейкина для профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных с термическими ожогами./А.Н. Горшеев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, О.П. Беньковская, С.В. Якушин // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы докладов. — С. 513.
37. Гребенюк В.В. Способ повышения нейроэндокринноиммунной защиты организма у больных с хирургическим сепсисом./В.В. Гребенюк, Н.В. Юсан, А.А. Сысолятин, А.А. Назаров // Патент № 2400247. Приоритет от 19.02.2009. Опубликовано 27.09.2010.
38. Гребенюк В.В. Возможности иммуномодуляции у больных с хирургиче-

- ским сепсисом./В.В. Гребенюк, А.А. Назаров, И.В. Чумаченко, А.В. Роговченко // XI съезд хирургов России. Волгоград, 2011. Материалы.
39. Григорьев Е.В. Гнойно-септические осложнения тяжёлой сочетанной травмы./Е.В. Григорьев, Е.А. Каменева, С.С. Коваль //Ежегодник медицинских инноваций. — С. 31-38. — Hannover: Европейское научное общество, 2009.
  40. Гринёв М.В. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса./М.В. Гринёв, М.И. Громов, Ю.Н. Цибин, М.Н. Тарелкина, Д.М. Широков, Л.П. Пивоварова, Н.К. Разумова, Т.И. Масиянская, О.Б. Арискина, О.Г. Гуйда // Анестезиология и реаниматология. — 1994. — №6. — С. 25-28.
  41. Гринев М.В. Целенаправленная иммунотерапия хирургического сепсиса./М.В. Гринев, М.И. Громов, М.Н. Тарелкина, Л.П. Пивоварова, Г.М. Фролов, Д.М. Широков, Н.К. Разумова, О.Б. Арискина // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». Санкт-Петербург: СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 1997. Материалы. — С. 43.
  42. Громов М.И. Ронколейкин — новое средство для лечения иммуносупрессии при сепсисе./Л.П. Пивоварова, М.Н. Тарелкина, Н.К. Разумова, Т.И. Масиянская, Д.М. Широков, Ю.Н. Цибин, М.В. Гринёв, Н.А. Бубнова, Р.В. Тоне, С.А. Шляпников, М.Н. Смирнов, Н.Н. Хромов-Борисов // 4-я научная конф. «Нейроиммунология, нейроинфекции, нейроимидж». Санкт-Петербург, 1995. Материалы. — С. 16-18.
  43. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия)/М.И. Громов // Автореферат дисс.... докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 1998. — 46 с.
  44. Громыко А.С. Эффективность применения препарата «РОНКОЛЕЙКИН» в комплексном лечении пациентов с тяжёлой термической травмой/А.С. Громыко, В.К. Козлов, В.С. Борисов, М.Ю. Каплунова, Л.П. Логинов, А.С. Орлов, О.В. Трошина // Комбустиология, электронный журнал. — 2017. — № 59-60.
  45. Гуманенко Е.К. Иммунопатогенез и возможности иммунокоррекции при тяжёлой травме./Е.К. Гуманенко, В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин // III научно-практ. конф. хирургов Северо-Запада России и XXIV конф. хирургов Республики Карелия. Санкт-Петербург, 2001. Материалы. — Том 1. — С. 35-36.
  46. Гусейнов А.З. Ронколейкин в лечении больных острым панкреатитом./А.З. Гусейнов, Д.А. Истомин, Мир Абу Захид // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Том XIV, № 1. — С. 146.
  47. Дегтярёва М.В. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии: пособие для врачей/М.В. Дегтярёва, Е.Н. Байбарина, И.Г. Солдатова, Н.В. Ашиткова — СПб: СИНЭЛ, 2019. — 42 с.
  48. Джамалов Ф.Х. Ронколейкин в комплексном лечении гастродуоденальных язв./Ф.Х. Джамалов, А.М. Мамедов, Ш.Х. Алиев, К.А. Эйвазова, Дж.Н. Рамазанов, А.П. Султанов // East European Scientific Journal. — 2019. — № 5 (45). — С. 59-62.
  49. Дикая Э.А. Иммунологический аспект профилактики гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита./Э.А. Дикая, Е.М. Никонова // Український медичний альманах. — 2011. — Том 14, № 6. — С. 52.
  50. Долгушин А.И. Влияние местного лечения Ронколейкином на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность раневых фагоцитов

- у пациентов с одонтогенными флегмонами./А.И. Долгушин, Л.С. Латышова // Медицинская иммунология. — 2009. — Том 11, № 1. — С. 95-100.
51. Дымников Д.А. Диагностика и лечение гнойно-некротического парапанкреатита./Д.А. Дымников // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2011. — 25 с.
  52. Егоренков М.В. Иммунокоррекция при хирургическом лечении осложнённых форм синдрома диабетической стопы./М.В. Егоренков // Автореферат дисс....канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2002. — 20 с.
  53. Емельянова А.М. Лечение пострадавших с обширными ожогами: тяжёлый клинический случай./А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.М. Шепелева, О.Г. Тутбаева // Медицина в Кузбассе. — 2020. — Том 19, № 2. — С 52-56.
  54. Ерюхин И.А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы./И.А. Ерюхин, А.С. Шляпников. — СПб: Эскулап, 1997. — 296 с.
  55. Еселевич Р.В. Применение иммуномодуляторов при лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы./Р.В. Еселевич // «Раны и раневые инфекции». 2-й междунар. конгр., посвящ. 70-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского. Москва, 2014. Материалы. — С. 133.
  56. Жанкин Б.А. Клинико-иммунологическая характеристика хронического остеомиелита и его иммунокоррекция./Б.А. Жанкин // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Алматы, 2004. — 26 с.
  57. Жанкин Б.А. Хронический остеомиелит./Б.А. Жанкин, С.С. Альходжаев, М.Н. Джаксыбаев, Б.Б. Толаматов // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2016. — № 3 (1). — С. 253-254.
  58. Жанкин Б.А. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита./Б.А. Жанкин, С.С. Альходжаев, А.К. Килыбаев, М.Н. Джаксыбаев, Д.К. Нурлыбеков // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2017. — № 3-2. — С. 225-227.
  59. Және Д.А. Тактика лечения острого деструктивного панкреатита./Д.А. Және // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 2012. — 22 с.
  60. Женило В.М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия ронколейкином при лечении больных перитонитом./В.М. Женило, В.К. Кострюков, И.В. Дударев // Вестник интенсивной терапии. — 2010. — № 5, приложение. — С. 19-20.
  61. Журавлёва Л.Н. Клинико-иммунологическое обоснование применения ронколейкина при геликобактер-ассоциированной патологии у детей./Л.Н. Журавлёва, В.И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 4. — С. 48-52.
  62. Земсков В.М. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе, при массовых катастрофах./В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, М.Г. Лагвилава, М.Н. Козлова, А.А. Барсуков, М.С. Соловьева, М.А. Ахмадов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2013. — Том VI, № 1. — С. 9.
  63. Зиновьев Е.В. Пути улучшения результатов оказания медицинской помощи при обширных глубоких ожогах населению, проживающему вне региональных административных центров./Е.В. Зиновьев // Автореферат дисс.... докт. мед. наук. — Великий Новгород, 2008. — 37 с.
  64. Зиновьев Е.В. Патогенетическое обоснование применения иммуно-

- дулирующей терапии при обширных глубоких ожогах./Е.В. Зиновьев, А.В. Попов, Ю.В. Нестеров // Исследования на евразийском научном пространстве: современные представления о межсистемных взаимодействиях в норме и патологии (международный научный симпозиум)/Под ред. проф. О.В. Леонтьева, С.А. Парцерняка, В.С. Черного. — СПб: МИЭП при МПА ЕврАзЭС, 2013. — 92 с. (С. 10-17).
65. Зубрицкий В.Ф. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа./В.Ф. Зубрицкий, П.Г. Брюсов, Е.М. Фоминых, А.В. Низовой, Р.А. Кулезнёв, Р.Н. Исламов, О.А. Самойлов // БИОпрепараты. — 2011. — №3 (43). — С. 27.
  66. Зубрицкий В.Ф. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений./В.Ф. Зубрицкий, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых, Р.А. Кулезнёв, О.А. Самойлов, Р.Н. Исламов // Кубанский научный вестник. — 2011. — №2 (125). — С. 70.
  67. Зубрицкий В.Ф. Оптимизация антибиотикопрофилактики нагноений ран с помощью поливалентных бактериофагов в условиях иммуноориентированной терапии./В.Ф. Зубрицкий, А.Н. Ивашкин, А.И. Ковалев, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. — 2015. — №2. — С. 87.
  68. Иванов Г.К. Иммунокоррекция при черепно-мозговых травмах./Г.К. Иванов, А.В. Леонов, Е.П. Бабюк // V междунар. научно-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке». Москва, 2004. Материалы. — С. 216.
  69. Каменева Е.А. Профилактика и интенсивная терапия лёгочных гнойно-септических осложнений при тяжёлой сочетанной травме./Е.А. Каменева, С.С. Коваль, Е.В. Григорьев, А.С. Разумов, О.Н. Егорова // Общая реаниматология. — 2008. — Том IV, №3. — С. 44.
  70. Каменева Е.А. Гемостазиологический компонент септических осложнений тяжелой сочетанной травмы./Е.А. Каменева, С.С. Коваль, Е.В. Григорьев, А.С. Разумов, О.Н. Егорова // Медицина неотложных состояний. — 2008. — №5 (18).
  71. Карашуров Е.С. Иммунокоррекция ронколейкином в экстренной абдоминальной хирургии./Е.С. Карашуров, Н.А. Ларина, А.Г. Островский, А.В. Ванюков, К.А. Островский — СПб: Альтер Эго, 2009. — 256 с.
  72. Кисилевский М.В. Иммуносупрессия при сепсисе и возможности её коррекции./М.В. Киселевский, С.М. Ситдикова, А.Г. Абдуллаев, С.А. Шляпников, И.О. Чикилева // Вестник хирургии. — 2018. — Том 177, №5. — С. 105-107.
  73. Климентов А.А. Программная санация брюшной полости при распространённом перитоните./А.А. Климентов // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2010. — 28 с.
  74. Коваль С.С. Способ профилактики гнойно-септических осложнений тяжёлой сочетанной травмы./С.С. Коваль, Ю.А. Чурляев, Е.В. Григорьев, Г.А. Ли, Г.В. Вавин, А.С. Разумов // Патент № 2326687. Дата приоритета 23.10.2006. Опубликовано 20.06.2008.
  75. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса./В.К. Козлов // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2002. — Том 2, №8. — С. 12-22.

76. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики./В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2006. — Том 5, №2. — С. 15-29.
77. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии./В.К. Козлов — СПб: Диалект, 2006. — 304 с.
78. Козлов В.К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: патогенетическое обоснование применения./В.К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — №4.
79. Козлов В.К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: клиническая эффективность./В.К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — №5.
80. Козлов В.К. Иммунопатогенез сепсиса. Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции./В.К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — №6.
81. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: руководство для врачей./В.К. Козлов — СПб: Альтер Эго, 2010. — 148 с.
82. Козлов В.К. Опыт комплексного лечения пациентов с инфекционно-осложнёнными огнестрельными переломами костей конечностей./В.К. Козлов, А.М. Чилилов, Б.Г. Ахмедов // Хирургия. — 2015. — № 11. — С. 53-58.
83. Комушенко А.В. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных остеомиелитом./А.В. Комушенко, А.Н. Косинец // Новости хирургии. — 2005. — Том 13, №1-4. — С. 33-36
84. Корженевский А.А. Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний./А.А. Корженевский/Автореферат дисс..... докт. мед. наук — Москва, 2009. — 42 с.
85. Коровин А.Я. Иммуноотерапия в комплексном лечении некрозирующего панкреатита, осложнённого перитонитом./А.Я. Коровин, С.А. Залесный, В.А. Кулиш, А.Н. Лищенко, Е.Н. Балаклеев, С.В. Авакимян, В.В. Нарсия // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — №4. — С. 124.
86. Косинец В.А. Влияние интерлейкина-2 на структурное состояние тонкой кишки при экспериментальном распространённом гнойном перитоните./В.А. Косинец // Новости хирургии. — 2014. — Том 22, №6. — С. 643.
87. Кострюков В.К. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при комплексной интенсивной терапии с применением ронколейкина у больных перитонитом./В.К. Кострюков, В.М. Женило // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — №5, приложение. — С. 35.
88. Кострюков В.К. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при комплексной интенсивной терапии с включением иммунофармакотерапии ронколейкином у больных с панкреонекрозом./В.К. Кострюков, М.Ю. Каминский, Н.Н. Денщикова, В.А. Зыков, И.А. Миронова, Н.А. Петренко // Вестник интенсивной терапии. — 2010. — №5. — С. 23-24.
89. Крепкогорский Н.В. Иммуотропная терапия в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы./Н.В. Крепкогорский // Аллергология и иммунология. — 2006. — Том 7, №1. — С. 117.
90. Крепкогорский Н.В. Динамика показателей иммунного статуса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне лечения рекомбинантным IL-2./Н.В. Крепкогорский, О.В. Ско-

- роходкина, Л.Е. Славин // Медицинская иммунология. — 2006. — Том 8, №2-3. — С. 112.
91. Крепкогорский Н.В. Применение цитокинотерапии рекомбинантным ИЛ-2 в хирургическом лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы./Н.В. Крепкогорский // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Казань, 2007. — 24 с.
  92. Кулезнёв Р.А. Рекомбинантный интерлейкин-2 в профилактике послеоперационной хирургической инфекции у больных сахарным диабетом при ампутации нижних конечностей на уровне бедра./Р.А. Кулезнёв // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. — Москва, 2010. — 40 с.
  93. Курманова Г.М. Ронколейкин® в комплексном лечении хронического остеомиелита: методические рекомендации./Г.М. Курманова, Т.Ж. Султанбаев, Б.А. Жанкин — Алматы: ЦАО «Достижения молодых», 2004. — 16 с.
  94. Куцоя М.А. Влияние иммуномодулятора «Ронколейкин» на посттравматическую регенерацию ран кожи./М.А. Куцоя // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Старая Купавна, 2008. — 19 с.
  95. Лагвилава Т.О. Патогенетическое обоснование выбора ранозаживляющих и иммуномодулирующих средств у ветеранов вооруженных сил пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы./Т.О. Лагвилава // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2013. — 23 с.
  96. Лазанович В.А. Динамика цитокинов как один из факторов патогенеза хирургического сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности./В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2005. — №. 4. — С. 50-52.
  97. Лазанович В.А. Изучение уровня сывороточных цитокинов IFN $\gamma$ /IL-8 у больных с сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности./В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — №5 (51). — С. 115.
  98. Латышина Л.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области./Л.С. Латышина // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. — Челябинск, 2009. — 40 с.
  99. Лебедев В.Ф. Опыт применения Ронколейкина® в раннем периоде травматической болезни./В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, В.К. Козлов, В.Н. Егорова // Terra Medica. — 2001. — №3. — С. 35-37.
  100. Лебедев В.Ф. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжёлых ранений и травм./В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин, А.В. Степанов, В.М. Добрынин — СПб: изд-во Санкт-Петербургского государственного университета, 2001. — 72 с.
  101. Лебедев В.Ф. Иммунопатогенез тяжёлых ранений и травм: возможности иммунокоррекции./В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин // Вестник хирургии. — 2002. — Том 161, №4. — С. 85-90.
  102. Лебедев В.Ф. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2./М.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 46.
  103. Лебедев В.Ф. Иммуноориентированная терапия инфекционных осложнений ранений и травм./В.Ф. Лебедев // II съезд межрегион. ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-запада.



- Архангельск, 2003. Сб. докладов и тезисов. — С. 246-247.
104. Лебедев В. Ф. Посттравматический сепсис: хирургические и реаниматологические аспекты проблемы. / В. Ф. Лебедев, С. В. Гаврилин, В. В. Бояринцев // IV всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием «Раны и раневая инфекция». Ярославль, 2007. Материалы. — С. 149-150.
105. Лебедев В. Ф. Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса. / В. Ф. Лебедев, С. В. Гаврилин, М. Ю. Киров, М. И. Неймарк, А. Л. Левит, О. Г. Малкова, А. А. Останин, Е. Р. Черных, Е. И. Стрельцова, Е. М. Конь, А. В. Николенко, М. Ф. Лебедев, М. В. Чернышкова, В. В. Ващенко, А. А. Рудь // Интенсивная терапия. — 2007. — № 3.
106. Леднева А. В. Оптимизация комплексного хирургического лечения панкреонекроза в Удмуртской Республике. / А. В. Леднева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2012. — 22 с.
107. Лейчинский С. В. Опыт применения интерлейкина-2 при терапевтических осложнениях боевой травмы. / С. В. Лейчинский, М. Н. Смирнов, П. Е. Сурмиевич, Н. В. Ефимов // Научно-практ. конф., посвящ. 15-летию госпиталя ГУВД СПб и ЛО «Актуальные проблемы практической медицины». СПб, 2000. Материалы. — С. 219-221.
108. Леонов А. В. Апоптоз при тяжёлой черепно-мозговой травме и его изменения при иммуномодуляции ронколейкином. / А. В. Леонов, Г. К. Иванов // Иммунология. — 2006. — Том 27, № 4. — С. 246-248.
109. Леонов А. В. Мозговой кровоток при тяжёлых черепно-мозговых травмах. / А. В. Леонов // Общая реаниматология. — 2008. — Том IV, № 2. — С. 9-13.
110. Лешишин Я. М. Местная цитокинотерапия в профилактике инфекций области хирургического вмешательства. / Я. М. Лешишин // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2013. — 23 с.
111. Макушкин Р. З. К вопросу о применении детоксикационной терапии у пациентов с инфицированными формами панкреонекроза. / Р. З. Макушкин, Э. Х. Байчоров, Б. Б. Хациев, Г. А. Денисенко, А. Н. Кузьминов // Медицинский вестник северного Кавказа. — 2010. — № 2. — С. 14.
112. Маланчук В. А. Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости. / В. А. Маланчук, И. С. Бродецкий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2014. — Том 13, № 2. — С. 116-123.
113. Мамедов А. М. Роль рекомбинантного интерлейкина-2 Ронколейкин в комплексном лечении гастродуоденальных язв. / А. М. Мамедов, К. А. Эйвазова, З. А. Таирова, Р. А. Мамедов // Вестник хирургии Казахстана. — 2011. — № 1. — С. 26-28.
114. Маракаев Д. Х. Оптимизация лечения больных острым деструктивным панкреатитом. / Д. Х. Маракаев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Ульяновск, 2013. — 24 с.
115. Маркелова Н. М. Профилактика и лечение инфицированного панкреонекроза. / Н. М. Маркелова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2005. — 26 с.
116. Мартынов Б. В. Патогенетическое обоснование иммунотерапии внутричрепных гнойно-воспалительных осложнений. / Б. В. Мартынов // Авторефе-

- рат дисс. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 1997. — 22 с.
117. Мартынов Б.В. Клиническая эффективность препарата Ронколейкин при внутричерепных гнойно-воспалительных осложнениях черепно-мозговой травмы./Б.В. Мартынов, В.С. Яковлева, М.Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. — С. 440.
  118. Международное соглашение по диабетической стопе. — М.: Издательство «Берег», 2000. — 12 с.
  119. Мидленко В.И. Возможности использования иммунокорригирующей терапии в сочетании с селективным порталным мембранным плазмаферезом при остром деструктивном панкреатите./В.И. Мидленко, Д.Х. Маракаев, С.К. Лонская, А.П. Зубарев, А.В. Зайцев // Медицинский альманах. — 2012. — № 1 (20). — С. 60.
  120. Моргун П.П. Экстракорпоральная иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 в коррекции генерализованного воспалительного процесса у онкоурологических больных./П.П. Моргун // Автореферат дисс....канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2011. — 26 с.
  121. Назаров В.Е. Иммунотерапия осложнений дуоденальной язвы с применением Ронколейкина®./В.Е. Назаров, А.В. Москалёв, И.А. Ермолаев // Научная конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». Симпозиум «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». Санкт-Петербург, 2000. Материалы. — С. 40-46.
  122. Назаров В.Е. Влияние Ронколейкина на эффективность эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки./В.Е. Назаров, И.А. Ермолаев // Научная конф. «Клинические перспективы в инфектологии». Санкт-Петербург, 2001. Материалы. — С. 137-138.
  123. Назаров В.Е. Фармакотерапия в комплексном лечении осложнённой дуоденальной язвы./В.Е. Назаров — СПб: изд-во «Человек», 2002. — 96 с.
  124. Наумова А.А. Комплексная иммунотерапия синдрома диабетической стопы./А.А. Наумова, С.Н. Стяжкина // Форум молодых учёных. — 2019. — № 1 (29).
  125. Норкин М.Н. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний./М.Н. Норкин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, И.Н. Тюрин, А.А. Останин, Е.Р. Черных // Медицинская иммунология. — 2000. — Том 2, № 1. — С. 35.
  126. Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты и цитокинотерапия хирургических инфекций./А.А. Останин // Автореферат дисс. .... докт. мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 44 с.
  127. Останин А.А. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкина® в комплексном лечении хирургических инфекций: пособие для врачей./А.А. Останин, Е.Р. Черных — СПб: изд-во. Санкт-Петербургского государственного университета, 2001. — 28 с.
  128. Останин А.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией./А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Я. Шевела, Е.В. Курганова, Е.И. Стрельцова, Е.Р. Черных // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 1. — С. 38-45.
  129. Останин А.А. Хирургический сепсис. Часть I. Иммунологические маркёры системной воспалительной реакции./А.А. Останин, О.Ю. Лепли-

- на, М.А. Тихонова, Ю.Г. Зайнутдинов, Е.И. Стрельцова, А.В. Овечкин, Е.Р. Черных // Вестник хирургии. — 2002. — Том 161, №3. — С. 101-107.
130. Останин А.А. Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2. /А.А. Останин, Ю.Г. Зайнутдинов, Е.И. Стрельцова, А.В. Овечкин, Н.Л. Агеев, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Р. Черных // Вестник хирургии. — 2002. — Том 161, №4. — С. 79.
131. Останин А.А. Изменение цитокинового баланса при развитии и утяжелении системной воспалительной реакции у больных с хирургической инфекцией. /А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Я. Шевела, Е.В. Курганова, Черных Е.Р. // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, №3-4. — С. 438-439.
132. Останин А.А. Ронколейкин® в иммунопрофилактике постхирургических инфекций: пособие для врачей. /А.А. Останин, Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, В.К. Вардосанидзе, Д.Н. Егоров, К.В. Вардосанидзе — Новосибирск: ЗАО «Издательство «Скиф», 2005. — 31 с.
133. Отчёт о результатах клинических испытаний: Иммунотерапия с использованием Ронколейкина в режиме внутривенных инъекций в лечении больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. // г. Рязань, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2000. — 10 с.
134. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // Санкт-Петербург, СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 1994. — 15 с.
135. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // Санкт-Петербург, ВМА им. С.М. Кирова, 1994. — 16 с.
136. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // Санкт-Петербург, ГКБ №4 Великомученика Св. Георгия, 1994. — 14 с.
137. Отчёт о результатах клинических испытаний по оценке эффективности цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином — 2 человека Ронколейкином® в комплексном лечении хирургических инфекций. // г. Новосибирск, НИИ фундаментальной и клинической иммунологии СО РАМН, 2001. — 22 с.
138. Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса. — Отчёт о результатах многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования. /Составитель: В.Ф. Лебедев. // ООО «Биотех». — СПб: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 52 с.
139. Оценка эффективности и безопасности иммунотерапии Ронколейкином® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями. — Отчёт о результатах многоцентрового исследования клинических испытаний 3 фазы. /Составитель: И.В. Бабаченко. // ООО «Биотех». — СПб: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 41 с.
140. Павленко В.Л. Оптимизация иммунотерапии при минно-взрывной и сочетанной травмах у детей. /В.Л. Павленко // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2007. — 25 с.
141. Парамонов Б.А. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии ожогового сепсиса. /Б.А. Парамонов, Е.В. Зиновьев,

- В. О. Сидельников и др. // Всерос. научная конф. «Актуальные проблемы современной тяжелой травмы». Санкт-Петербург, 2001. Тезисы. — С. 90-91.
142. Парахонский А. П. Клинико-иммунологическое обоснование применения ронколейкина при геликобактер-ассоциированной патологии. / А. П. Парахонский, С. С. Цыганок // Современные наукоёмкие технологии. — 2005. — № 9 — С. 91-92.
143. Петров С. В. Эндолимфатическая терапия с коррекцией лимфотока и иммуностимуляция в лечении перитонита. / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, Р. В. Тоне, О. В. Галкина // Сб.: Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 119-120.
144. Петров С. В. Клиническая эффективность применения препарата Ронколейкин у септических больных. / С. В. Петров, О. В. Фионик, А. А. Крылов, А. Ю. Семенов, Д. А. Морозов // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». Санкт-Петербург: СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 1997. Материалы. — С. 45-46.
145. Петров С. В. Иммунокоррекция Ронколейкином у больных с сепсисом и тяжелой хирургической инфекцией по результатам двойного слепого метода исследования. / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, А. А. Тотолян, М. Н. Смирнов // V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. — С. 516.
146. Петров С. В. Коррекция Ронколейкином иммунного статуса в раннем послеоперационном периоде. / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, М. В. Прокофьева, О. В. Галкина, М. Н. Смирнов // V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. — С. 516.
147. Петров С. В. Иммунокоррекция Ронколейкином® у больных сепсисом и тяжёлыми формами перитонита. / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, О. В. Фионик, М. В. Прокофьева, О. В. Галкина // Симпозиум «Иммунотерапия в хирургической практике». Санкт-Петербург: ВМА им. С. М. Кирова, 1999. Материалы. — С. 12-17.
148. Пивоварова Л. П. Оценка эффективности иммунотерапии у пострадавших с тяжелой механической травмой. / Л. П. Пивоварова, О. Б. Арискина, Н. А. Кладухина, И. В. Осипова, Е. В. Сорокина // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 41-42.
149. Пивоварова Л. П. Нарушения функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции. / Л. П. Пивоварова // Автореферат дисс..... докт. мед. наук. — СПб., 1999. — 34 с.
150. Пивоварова Л. П. Иммунотерапия сепсиса у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой. / Л. П. Пивоварова, О. Б. Арискина, М. В. Ассур и др. // Медицинская иммунология. — 1999. — Том 1, № 3-4. — С. 126-127.
151. Пивоварова Л. П. Иммунотерапия гнойных и септических осложнений механических травм: пособие для врачей. / Л. П. Пивоварова, М. В. Ассур, М. П. Логинова, О. Б. Арискина и др. — СПб, 2000. — 22 с.
152. Платонов С. С. Алгоритм предоперационной подготовки больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой стенозом и пенетрацией. / С. С. Платонов, Н. И. Белоногов // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 4, часть 1. — С. 101.
153. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. — 608 с.

154. Попов Е.А. Влияние применения Ронколейкина® на показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных с различными вариантами течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки./Е.А. Попов, В.Е. Назаров // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 37.
155. Попова Н.Н. Эффективность применения иммуномодулятора и антиоксиданта в предоперационной интенсивной терапии у больных колоректальным раком./Н.Н. Попова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2010. — 24 с.
156. Прокофьева М.В. Результаты применения Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде у больных перитонитом./М.В. Прокофьева, Н.А. Бубнова, А.Ю. Дубикайтис, О.В. Галкина // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». Санкт-Петербург, 1997. Материалы. — С. 10-11.
157. Протоколы неотложной помощи и интенсивной терапии, рекомендованные 9-ым съездом федерации анестезиологов и реаниматологов (перитонит). Иркутск, 2004. — СПб: Альтернативная полиграфия, 2005. — 47 с.
158. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости./Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга. — СПб: СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2007. — 58 с.
159. Рак А.В. Остеомиелит таза, остеоартрит тазобедренного сустава и их ортопедические последствия. Хирургическое лечение./А.В. Рак, Г.Д. Никитин, С.А. Линник и др. — СПб: Изд-во Липатова, 2007. — 504 с.
160. Ребенок Ж.А. Септические заболевания — сепсис: природа болезни./Ж.А. Ребенок // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы. — С. 319-320.
161. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии./В.А. Руднов // Интенсивная терапия. — 2006. — №1.
162. Савельев В.С. Перитонит Практическое руководство./В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов — М.: издательство «Литера», 2006. — 195 с.
163. Салиенко С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным IL-2./С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. — 2006. — Том 5, №4. — С. 46-50.
164. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство./Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и переработанное. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 352 с.
165. Серебряная Н.Б. Протективные возможности ИЛ-2 в условиях восстановления после черепно-мозговой травмы у животных разного возраста./Н.Б. Серебряная, Е.Е. Фомичева, Т.А. Филатенкова, С.Н. Шанин // Иммунология. — 2020. — Том 41, №6. — С. 66-73.
166. Сидоров И.А. Эффективность использования рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении больных с тяжёлыми гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи./И.А. Сидоров, Л.М. Карзакова, А.Н. Волков // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. — 2012. — Сер. 11, Вып. 1. — С. 59-65.

167. Сидоров И. А. Совершенствование комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи в зависимости от типа цитокинового дисбаланса. /И. А. Сидоров // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. — Саранск, 2012. — 40 с.
168. Сидорова О. А. Оптимизация комплексного лечения тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи на основе оценки иммуноцитокинового статуса /О. А. Сидорова, И. А. Сидоров, А. В. Добров, В. М. Белопухов // Современные проблемы науки и образования, электронный журнал. — 2012. — № 3
169. Скороходкина О. В. Отечественный препарат Ронколейкин® в комплексной терапии ожоговой болезни. /О. В. Скороходкина, Н. В. Горбунова, а. в. Дычек // Медицинская иммунология. — 2000. — Том 2, № 2. — С. 233.
170. Скороходкина О. В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 («Ронколейкин») у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы: пособие для врачей. /О. В. Скороходкина, Л. Е. Славин, Н. В. Крепкогорский — СПб: Новая Альтернативная Полиграфия, 2007. — 40 с.
171. Скороходкина О. В. Исследование эндогенного ИЛ-2 и показателей иммунного статуса у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. /О. В. Скороходкина, Н. В. Крепкогорский, Л. Е. Славин // Российский аллергологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 163.
172. Скороходкина О. В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 («Ронколейкин») гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом: методическое пособие. /О. В. Скороходкина, Л. Е. Славин, Н. В. Крепкогорский — Казань, 2007. — 24 с.
173. Смирнов М. Н. Цитокиновая терапия хирургического сепсиса Ронколейкином. /М. Н. Смирнов, М. В. Гринев, М. И. Громов, М. Н. Тарелкина, Л. П. Пивоварова, Д. М. Широков, Н. К. Разумова // V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. — С. 197.
174. Смирнов М. Н. Иммунологические эффекты Ронколейкина при лечении обожжённых. /М. Н. Смирнов, А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, Л. В. Елагина, А. Э. Бобровников // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. — С. 233.
175. Смирнова Т. А. Иммунотерапия язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* препаратом рекомбинантного ИЛ-2. /Т. А. Смирнова, О. В. Боровиков, Е. И. Клещенко, М. Г. Кулагина, Д. А. Каюмова, А. Ф. Комаров, Е. В. Боровикова, Е. П. Апалькова, Л. М. Кравченко // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — № 24 (4). — С. 122-127.
176. Смолянинов А. Б. Противорецидивное применение ронколейкина у больных язвенной болезнью, сочетанной с сахарным диабетом. /А. Б. Смолянинов, В. А. Новицкий, К. Н. Мовчан, В. В. Козлов, Г. В. Парфёнов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — Том VIII, № 5, приложение № 5. — С. 29.
177. Смолянинов А. Б. Применение ронколейкина у больных часто рецидивирующей формой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. /А. Б. Смолянинов, В. А. Новицкий, Н. А. Майстренко, К. Н. Мовчан, Д. А. Кириллов // Научно-практ. конф. «Неотложная медицинская помощь. Состояние, про-

- блемы, перспективы развития». Москва, 1998. Материалы. — С. 74-75.
178. 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.
179. 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.
180. Соловьёв И.А. Регулирование иммунологического дисбаланса как неотъемлемый элемент комплексного подхода к лечению гнойно-деструктивных форм синдрома диабетической стопы. /И.А. Соловьёв, А.Н. Липин, Н.В. Рухляда, Р.В. Еселевич, О.В. Балюра // Клиническая патофизиология. — 2016. — № 2. — С. 62-68.
181. Сотниченко Б.А. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 при остром деструктивном панкреатите. /Б.А. Сотниченко, Е.В. Маркелова, С.В. Салиенко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2005. — № 5. — С. 20-22.
182. Сотниченко Б.А. Деструктивный панкреатит: профилактика и лечение гнойных осложнений. /Б.А. Сотниченко, С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова // Анналы хирургической гепатологии. — 2006. — N 1. — С. 67-71.
183. Старченко А.А. Иммунотерапия в клинике нервных болезней и нейрохирургии. /А.А. Старченко, С.А. Комарец // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. — СПб: изд-во «Диалог», 2002. — С. 372-391.
184. Стяжкина С.Н. Применение и эффективность «Спленопида» и «Ронколейкина» в лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний. /С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, А.В. Леднева, М.Н. Климентов, А.А. Акимов // Пермский медицинский журнал. — 2016. — Том XXXIII, № 1. — С. 66.
185. Стяжкина С.Н. Клинические особенности гнойно-воспалительных заболеваний почек и забрюшинного пространства. /С.Н. Стяжкина, А.А. Абрамович, Л.Ф. Хузина, А.М. Баженова // Международный научно-исследовательский журнал. — 2020. — № 4 (94). — Часть 1. — С. 126-130.
186. Стяжкина С.Н. Клиническая эффективность лечения больных перитонитом с применением препарата Ронколейкин. /С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, А.В. Леднева, Г.В. Хабибуллина // Современные тенденции развития науки и технологий. Периодический научный сборник. — 2016. — № 4-2. — С. 92.
187. Стяжкина С.Н. Ронколейкин в комплексном лечении хронического панкреатита. /С.Н. Стяжкина, С.Д. Лунина, А.Р. Камышева // Современные тенденции развития науки и технологий. Периодический научный сборник. — 2016. — № 12-2. — С. 90-92.
188. Стяжкина С.Н. Цитокинотерапия препарата ронколейкина в лечении панкреонекроза. /С.Н. Стяжкина, А.А. Акимов, А.А. Асокова, Е.М. Плотникова // Современные тенденции развития науки и технологий. Периодический научный сборник. — 2016. — № 12-2. — С. 95-98.
189. Стяжкина С.Н. Эффективность ронколейкина в лечении панкреонекроза на примере клинического случая. /С.Н. Стяжкина, А.А. Акимов, А.А. Асокова, Е.М. Плотникова // Клиническая медицина. — 2016. — № 12 (13).

190. Стяжкина С. Н. Клинический случай острого деструктивного панкреатита у молодой пациентки. / С. Н. Стяжкина, А. В. Леднева, А. А. Акимов, Е. И. Дмитриева // Современные тенденции развития науки и технологий. Периодический научный сборник. — 2016. — № 12-2. — С. 82-84.
191. Стяжкина С. Н. Применение Ронколейкина у женщин при панкреонекрозе в послеродовом периоде. / С. Н. Стяжкина, А. А. Акимов, А. В. Леднева, А. Е. Матусевич, А. А. Башкиров, А. Я. Гимранова, Р. Х. Мустафина // Современные тенденции развития науки и технологий. Периодический научный сборник. — 2016. — № 12-2. — С. 87-90.
192. Стяжкина С. Н. Применение Ронколейкина в комплексном лечении больных острым деструктивным панкреатитом. / С. Н. Стяжкина, О. В. Красноперова, С. В. Кузнецов, Л. Д. Хазиева, М. С. Горшков, А. А. Акимов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2017. — № 6 (часть 1). — С. 119.
193. Стяжкина С. Н. Применение Ронколейкина в комплексном лечении панкреонекроза на примере клинического случая. / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, О. А. Неганова, Ю. С. Русских, Р. Ф. Газимзянова // Терапевт. — 2020. — № 5. — С. 49-53.
194. Стяжкина С. Н. Актуальные проблемы лечения ожоговых ран у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани. / С. Н. Стяжкина, В. Г. Федоров, А. М. Емельянова, А. Е. Матусевич, Е. А. Иноземцева, Ф. Ф. Субасев // Здоровье и образование в XXI веке. — 2019. — Vol. 21, No 1. — Р. 99-102.
195. Стяжкина С. Н. Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы. / С. Н. Стяжкина, Э. Д. Байрамкулов, Н. А. Кирьянов, Т. Е. Чернышова, А. А. Наумова, А. Е. Матусевич // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Том 15, № 12. — С. 8-11.
196. Стяжкина С. Н. Роль цитокинов в лечении синдрома диабетической стопы. / С. Н. Стяжкина, Э. Д. Байрамкулов, Н. А. Кирьянов, А. Е. Матусевич, А. А. Наумова // Конф. «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Boston, USA, 22-23 апреля 2019 г. Материалы. — С. 80-82.
197. Султанова М. В. Комплексное лечение женщин в период беременности и послеродовом периоде при остром холецистите и панкреатите. / М. В. Султанова // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Пермь, 2015. — 23 с.
198. Сушко А. Н. Комплексное лечение острого деструктивного панкреатита с применением ронколейкина. / А. Н. Сушко // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2004. — 14 с.
199. Толстой А. Д. Применение Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) для профилактики гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. / А. Д. Толстой, М. И. Андреев, В. Р. Гольцов, В. Н. Егорова, М. Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. — С. 245.
200. Толстой А. Д. Результаты применения Ронколейкина при остром деструктивном панкреатите. / А. Д. Толстой, М. Н. Смирнов, Л. П. Пивоварова, М. А. Андреев, Р. Я. Сопия, А. В. Пирогов // Симп. «Иммунотерапия в хирургической практике». Санкт-Петербург: ВМА им. С. М. Кирова, 1999. Материалы. — С. 3-5.
201. Толстой А. Д. Ронколейкин в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. / А. Д. Толстой, М. Н. Смирнов, Р. Я. Сопия, М. А. Андреев,



- А.В. Пирогов // Конф. «Ронколейкин — новые аспекты клинического применения». Санкт-Петербург: МАПО, 1999. Материалы. — С. 5-8.
202. Толстой А.Д. Место Ронколейкина® в лечении тяжелого острого панкреатита. /А.Д. Толстой, М.Н. Смирнов, Л.П. Пивоварова, М.А. Андреев, М.Ф. Лебедев, В.Н. Егорова, О.В. Летягина // Научно-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск: БелГИУВ, 2000. Материалы. — С. 20-25.
  203. Толстой А.Д. Эффективность Ронколейкина® при остром деструктивном панкреатите. /А.Д. Толстой, Р.Я. Сопия, М.А. Андреев, В.П. Панов, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина // Научная конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». Симпозиум «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». СПб, 2000. Материалы. — С. 4-7.
  204. Толстой А.Д. Острый панкреатит как иммунологическая проблема. /А.Д. Толстой, Д.С. Шеянов, Е.В. Захарова, Л.П. Пивоварова, М.П. Логина // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 51.
  205. Толстой А.Д. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита: учебное пособие для врачей. /А.Д. Толстой, В.Б. Красноголов, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойнов, М.И. Андреев, Д.С. Шеянов, В.П. Панов — СПб: СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2002. — 23 с.
  206. Толстой А.Д. «Обрыв» деструктивного процесса при остром панкреатите: пособие для врачей. /А.Д. Толстой, В.Б. Красноголов, Р.В. Вашетко, В.П. Панов, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойнов, Д.С. Шеянов — СПб: СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2002. — 23 с.
  207. Толстой А.Д. Лечение перипанкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите: пособие для врачей. /А.Д. Толстой, М.А. Андреев, С.Г. Супаташвили, В.К. Козлов, Ю.В. Медведев — СПб: изд-во Санкт-Петербургского государственного университета, 2002. — 32 с.
  208. Толстой А.Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите. /А.Д. Толстой, А.М. Попович // Tera Medica. — 2003. — № 4. — С. 28-31.
  209. Толстой А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. /А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Б. Красноголов, Р.В. Вашетко, А.В. Скородумов — СПб: изд-во «Ясный свет», 2003. — 256 с.
  210. Толстой А.Д. Шок при остром панкреатите. /А.Д. Толстой, В.П. Панов, Е.В. Захарова, С.А. Бекбауов — СПб: изд-во «Скиф», 2004. — 64 с.
  211. Толстой А.Д. Клиническая эффективность цитокиновой иммунотерапии панкреатогенного сепсиса. /А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Г. Двойнов, Л.Н. Попенко, Е.В. Захарова // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 272.
  212. Трандофилов А.М. Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. /А.М. Трандофилов, И.И. Кательницкий // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — № 4 (139). — С. 112-113.
  213. Фомичёва Е.Е. IL-2 как регулятор уровней стресс-гормонов и нейротропного фактора BDNF при экспериментальной черепно-мозговой травме. /Е.Е. Фомичева, С.Н. Шанин, Т.А. Филатенкова, Н.Б. Серебряная // Медицинская иммунология. — 2020. — Том 22, № 4. — С. 647-656.

214. Хаймин В. В. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных с хроническими гнойными заболеваниями костей и суставов. / В. В. Хаймин, М. Л. Рухман, А. В. Рак, В. Н. Егорова, М. Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. — С. 484.
215. Цибин Ю. Н. Способ лечения иммуносупрессии при сепсисе у человека. / Ю. Н. Цибин, М. И. Громов, Л. П. Пивоварова, Н. К. Разумова, М. Н. Тарелкина, Т. И. Масиянская, Д. М. Широков, Н. А. Бубнова, Р. В. Тоне, С. А. Шляпников, М. Н. Смирнов, Н. Н. Хромов-Борисов // Патент № 2115428. Приоритет от 28.03.1995.
216. Цитокиноterapia ронколейкином в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций: пособия для врачей. [А. А. Останин, Е. Р. Черных] — СПб: Альтер Эго, 2009. — 56 с
217. Цыган В. Н. Оценка эффективности использования Ронколейкина в лечении больных длительно рубцующимися язвами двенадцатиперстной кишки. / В. Н. Цыган, В. В. Пчелин, А. Б. Смолянинов, И. В. Галенко // Научная конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». СПб, ВМА им. С. М. Кирова, 1999. Тезисы докладов. — С. 257.
218. Черешнев В. А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. Цитокины и воспаление. / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 17.
219. Чернов В. Н. Иммунологические аспекты абдоминального сепсиса. / В. Н. Чернов, Д. В. Мареев // Инфекции в хирургии. — 2011. — № 3. — С. 12.
220. Черных Е. Р. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в развитии иммунной недостаточности при инфекционно-воспалительных и онкологических заболеваниях. / Е. Р. Черных, О. Ю. Леплина, Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, Е. Я. Шевела, И. Ф. Фридлянд, В. В. Ступак, М. И. Центнер, С. Д. Никонов, И. Г. Соловьёва, Е. И. Стрельцова А. А., Останин // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, № 3-4. — С. 365-366.
221. Черных Е. Р. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе. / Е. Р. Черных, Е. В. Курганова, В. В. Сениюков и др. // Цитокины и воспаление. — 2005. — Том 4, № 2. — С. 45-53.
222. Чилилов А. М. Сравнительная эффективность различных методик комплексного лечения раненых с огнестрельными повреждениями конечностей. / А. М. Чилилов, Б. А. Ахмедов, В. К. Козлов // Политравма. — 2016. — № 4. — С. 52-62.
223. Шанин С. Н. Коррекция нарушений нейроиммунных взаимодействий при экспериментальной черепно-мозговой травме препаратом рекомбинантного интерлейкина-2. / С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева, Т. А. Филатенкова, Н. Б. Серебряная // Медицинская иммунология. — 2018. — № 1. — С. 171-178.
224. Шевченко С. М. Ронколейкин® (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) против сепсиса. Клиническая и экономическая эффективность применения малых доз. / С. М. Шевченко, С. Н. Нестеренко, Ю. Е. Бурда, А. Б. Чирвин, С. Н. Долженко // Мир медицины. — 2000. — № 5-6. — С. 21.
225. Шелепень К. Г. Опыт использования препарата «Ронколейкин» для профилактики гнойно-септических осложнений в онкологии. / К. Г. Шелепень, В. А. Хомич, С. В. Попов, В. В. Шейко // Terra Medica. — 2004. — № 1. — С. 33-34.
226. Шепелева В. М. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран: клинический случай. / В. М. Шепелева, О. Г. Тугбаева,

- С. Н. Стяжкина, А. М. Емельянова // *Modern science*. — 2020. — № 4-1. — С. 294-297.
227. Шепелева В. М. Комплексное лечение пациентов с ожогами 3 степени: клинический случай. / В. М. Шепелева, О. Г. Тугбаева, С. Н. Стяжкина, А. М. Емельянова // *Modern science*. — 2020. — № 4-3. — С. 299-302.
228. Шепелева В. М. Комплексное лечение глубокого ожога туловища и верхней конечности: клинический случай. / В. М. Шепелева, О. Г. Тугбаева, С. Н. Стяжкина, А. М. Емельянова // *Modern science*. — 2020. — № 5-1. — С. 270-273
229. Шеянов Д. С. Клинические проявления и тактика лечения острого деструктивного панкреатита в стадии перипанкреатического инфильтрата и гнойно-септических осложнений у пациентов различных возрастных групп. / Д. С. Шеянов, С. Д. Шеянов // *Вестник Санкт-Петербургского государственного университета*. — 2008. — Серия 11, вып. 1. — С. 77-92.
230. Шилиев А. В. Прогнозирование гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите с учётом иммунных нарушений и их коррекция. / А. В. Шилиев // *Автореферат дисс. ... канд. мед. наук*. — Санкт-Петербург, 2007. — 16 с.
231. Шляпников С. А. Синдром системной воспалительной реакции и сепсис при тяжёлой механической травме. / С. А. Шляпников // *Автореферат дисс. .... докт. мед. наук*. — Санкт-Петербург, 1994. — 37 с.
232. Шляпников С. А. Принцип цитокиновой терапии сепсис-синдрома (предварительное сообщение). / С. А. Шляпников, Н. А. Бубнова, И. А. Ерюхин // *Вестник хирургии*. — 1997. — Том 156, № 2. — С. 51-54.
233. Эйвазова К. А. Иммуногистохимическая оценка рецепции к интерлейкину-2 при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. / К. А. Эйвазова, И. А. Гасанов // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2011. — № 4. — С. 75.
234. Cawcutt K.A., A.C. Kalil Saved From Sepsis: Can Immunotherapy Improve Acute and Postacute Outcomes? // *Critical Care Medicine*. 2019. Vol 47, No 5. P. 733-735.
235. Cohen J., Opal S., Calandra T. Sepsis studies need new direction // *Lancet Infect Dis*. 2012. Vol. 12. № 7. P. 503-505.
236. Fan X., Liu Z., Jin H. et al. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. ID 903720.
237. Hotchkiss R.S., E. Colston, S. Yende et al. Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Antiprogrammed Cell Death-Ligand 1 (BMS-936559) // *Critical Care Medicine*. 2019. Vol 47, No 5. P. 632-645.
238. Krylov K.M. Roncoleukin® in the treatment of severe burned patients. / K.M. Krylov, L.P. Pivovarova, M.N. Smirnov, U.M. Tunik, O.B. Ariskina, V.N. Egorova // 5-th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997. Abstracts. — P. 56 (R004).
239. Otto G.P., Sossdorf M., Claus R.A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate // *Critical care*. 2011. Vol. 15, № 4. P. R183.
240. Patera A.C., Drewry A.M., Chang K. et al. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 // *J. Leukoc. Biol*.

2016. Vol. 100. P. 1239-1254.
241. Shiyapnikov S.A. Cytokine therapy for traumatic sepsis syndrome. / S.A. Shiyapnikov, V.F. Lebedev, A.K. Rybkin // 5-th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997. Abstracts book. — P. 59 (R009).
242. Totolian A. Clinical and immunological effects of IL-2 (Roncoleukin) therapy in patients with surgical sepsis (the double-blind study results). / A. Totolian, O. Galkina, Ye. Zueva, S. Petrov, M. Smirnov, E. Alekseeva, L. Aleshina, N. Buravtsova, I. Molchanova, N. Marficheva // 6-th Intern. Expert Forum on Immunotherapy and Gene Therapy. Florence, 1998. Proceedings. — P. 60.
243. Williams M.A., S. Withington, A.C. Newland, S.M. Kelsey Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo. // The Journal of infectious diseases. 1998. Vol. 178, № 5. P. 1421-1433.



**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова**

**ОБОБЩЁННЫЙ ОПЫТ  
ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА®  
(рекомбинантного интерлейкина-2)  
В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Пособие для врачей*

Подписано в печать 16.04.2021 г.  
Печать офсетная. Бумага офсетная.  
Формат 60\*90/16  
Усл. печ.л. 8,875  
Гарнитура Times New Roman  
Тираж 1000 экз. Заказ № 120321/01

Издательство «СИНЭЛ»  
Отпечатано в типографии «СИНЭЛ»  
194223, г. Санкт-Петербург, ул. Курчатова, д. 10