

Юбилейное издание к 20-летию ООО «Биотех»

В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко,
Н. Б. Серебряная, М. Н. Смирнов

Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения

Санкт-Петербург
Ультра Принт
2012

ББК 52.54 + 53.52
УДК 616 + 615.1/4
И73

Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения : юбилейное издание к 20-летию ООО «Биотех» / В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко [и др.]. – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – 98 с.

И. Егорова, В. Н.

ISBN 978-5-905218-11-8
Фото на обложке: www.microscopyu.com

Настоящее издание посвящено аспектам применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека. В начале книги представлен краткий обзор иммунобиологической роли эндогенного интерлейкина-2 – центрального регуляторного цитокина иммунного ответа.

В основной части издания обобщены результаты клинического применения препарата Ронколейкин® в России и странах ближнего зарубежья. Представлены схемы и показатели эффективности применения препарата при различных нозологических формах, а также приведены рекомендации для врачей-клиницистов.

Материалы настоящего издания предназначены для клинических иммунологов, практикующих врачей различных специальностей и студентов старших курсов медицинских вузов.

В.Н. Егорова – научный консультант биотехнологического предприятия ООО «БИОТЕХ», старший научный сотрудник СПбГУ, к.б.н.

А.М. Попович – ведущий специалист и генеральный директор частной клиники аллергологии и клинической иммунологии в Санкт-Петербурге, ассистент кафедры терапии №1 им. Э.Э. Эйхвальда СПбМАПО, к.м.н.

И.В. Бабаченко – руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», ведущий научный сотрудник, д.м.н.

Н.Б. Серебряная – профессор, д.м.н., профессор кафедры клинической и лабораторной диагностики СПбМАПО.

М.Н. Смирнов – директор ООО «Биотех», к.б.н.

ISBN 978-5-905218-11-8

ОГЛАВЛЕНИЕ

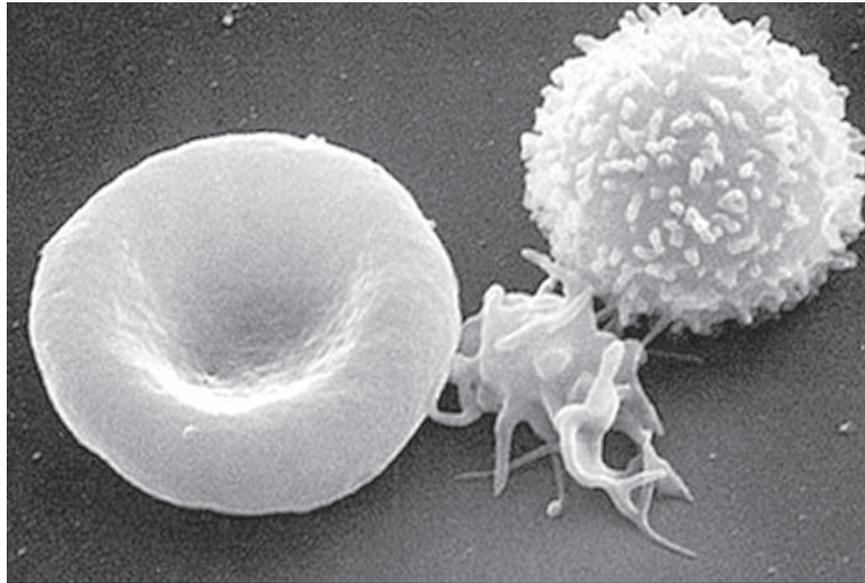
ВВЕДЕНИЕ	5
МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ЕГО РЕЦЕПТОРА	6
Структура эндогенного интерлейкина-2	6
Рецепторный комплекс интерлейкина-2	6
ИММУНОРЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2	8
Основные продуценты эндогенного интерлейкина-2	8
Клетки-мишени	8
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2	11
РОНКОЛЕЙКИН®: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	12
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА®	14
ХИРУРГИЯ, РЕАНИМАТОЛОГИЯ.....	14
Политравма	15
Ожоговая болезнь	17
Сепсис	18
Разлитой перитонит.....	23
Острый деструктивный панкреатит.....	24
Хронический остеомиелит.....	27
Диабетическая стопа.....	28
Рецидивирующий фурункулёз.....	29
Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений	29
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	31
Герпесвирусные инфекции	32
Хронический гепатит С	35
ВИЧ-инфекция	45
Вирусные энцефалиты.....	46
Клещевой энцефалит	47
Серозные менингиты	47
Бактериальные гнойные менингиты	48
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.....	49
Боррелиоз	50
Острые кишечные инфекции	51
Псевдотуберкулёз	52
Рожистое воспаление	53
Хронический бруцеллёз.....	53
Профилактика и лечение заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей.....	53
ФТИЗИАТРИЯ.....	56
Инфильтративный туберкулёз лёгких.....	57
Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких	60

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ.....	63
Пневмония	63
Бронхиальная астма	66
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ.....	72
Гнойный синусит	72
Хронический гнойный отит	73
ГИНЕКОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ	74
Гнойно-воспалительные гинекологические заболевания	74
Наружный генитальный эндометриоз	75
Аденомиоз	78
Заболевания, передающиеся половым путём	80
УРОЛОГИЯ	83
Пиелонефрит	83
Хронический простатит	83
НЕВРОЛОГИЯ.....	84
Ремиттирующий рассеянный склероз	84
ОНКОЛОГИЯ	85
Почечно-клеточный рак	86
Опухоли мочевого пузыря	88
Злокачественные опухоли головного мозга	89
Диссеминированная меланома кожи.....	90
Увеальная меланома	92
Колоректальный рак.....	92
Рак шейки матки	94
Опухолевые серозиты	94
Профилактика постхирургических инфекций	95

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие иммунологии привело к значительному углублению знаний о механизмах регуляции как врождённого, так и приобретённого иммунитета. Это определило широкое внедрение в медицинскую практику высоких медицинских технологий, разработанных в рамках клинической иммунологии и основанных на применении новых лекарственных препаратов, обладающих иммуностроительным

действием. Спектр их в настоящее время достаточно велик и включает препараты как активной, так и заместительной иммунотерапии. Широкое применение в современной клинической практике находят цитокиновые препараты, которые характеризуются отсутствием антигенной специфичности и известным механизмом проведения сигнала путём взаимодействия со специфическими рецепторами.



Эритроцит, тромбоцит, Т-лимфоцит (фото с сайта health-ua.org).

Цитокины — эндогенные медиаторы межклеточных взаимодействий пептидной или гликопептидной природы — являются специфическим классом регуляторных молекул. К ним относятся интерфероны, интерлейкины, хемокины, колониестимулирующие факторы, трансформирующие ростовые факторы, фактор некроза опухолей и др. К настоящему моменту охарактеризовано более 200 молекул цитокинов. Система цитокинов является самостоятельной системой регуляции, существующей наряду с нервной и эндокринной. Основная задача этих трёх организующих систем состоит в поддержании гомеостаза организма и регуляции его защитных реакций. Указанные системы регуляции тесно взаимосвязаны и взаимозависимы [2]. Цитокины проявляют огромный спектр биологической активности, и цитокиновая регуляция имеет огромное значение как в норме, так и при патологии. Учет регуляторных функций цитокинов позволяет врачам различных специальностей по-новому подойти к решению многих проблем клинической медицины.

Особое место в свете современных представлений о молекулярных механизмах иммунных реакций принадлежит интерлейкину-2 — центральному регуляторному цитокину иммунного ответа, который, кон-

тролируя пролиферацию, дифференцировку и выживаемость различных клеток-мишеней, определяет тип и длительность иммунных реакций как приобретённого, так и врождённого иммунитета. Его рекомбинантные аналоги в настоящее время нашли широкое применение в клинической практике. Вводимый в организм rIL-2 обеспечивает адекватную и целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций, восполняя дефицит эндогенных регуляторных молекул и полностью воспроизводя их эффекты. Высокая иммунокорректирующая эффективность, прогнозируемость и селективность его действия обусловлены наличием на клетках специфических рецепторов, и существованием природных механизмов его элиминации. Лекарственные препараты на основе интерлейкина-2 являются мощными средствами патогенетической иммуноориентированной терапии и обладают как прямым замещающим действием, так и оказывают различные индуктивные эффекты. В настоящее время они находят широкое применение для лечения онкологических, инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний. Результатам клинического применения рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека — препарата Ронколейкин® — посвящено данное издание.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ЕГО РЕЦЕПТОРА

Структура эндогенного интерлейкина-2

Эндогенный интерлейкин-2 является глобулярным гликопротеином. Полипептидный компонент содержит 133 аминокислотных остатка и имеет молекулярную массу 15420 Да (в гликозилированной форме — 17-22 кДа) [9], синтезируется в виде предшественника из 153 аминокислотных остатков, из которых первые 20 аминокислот являются секреторной сигнальной последовательностью, впоследствии отщепляющейся. Первичная структура IL-2 характеризуется эволюционной консервативностью: анализ аминокислотной последовательности IL-2 у разных видов животных выявил высокую степень гомологии [12].

Углеводный компонент присоединяется к аминокислотному остатку треонина в положении 3, начиная от N-конца полипептида IL-2, в процессе

посттрансляционной модификации. Гликозилирование IL-2 не влияет на его функцию, но сказывается на длительности пребывания молекулы в циркуляции.

Функционально активной молекула IL-2 становится после обретения третичной структуры, которая состоит из 4-х α -спиралей. При этом для формирования биологически активной конформации молекулы абсолютно необходимой является дисульфидная связь (-S-S-), образуемая между цистеинами в положении 58 и 105 [9], третья сульфгидрильная группа в положении 125 остаётся свободной. Такие характеристики принадлежат биологически активной окисленной форме IL-2, восстановленная форма молекулы IL-2 содержит полный набор сульфгидрильных групп.

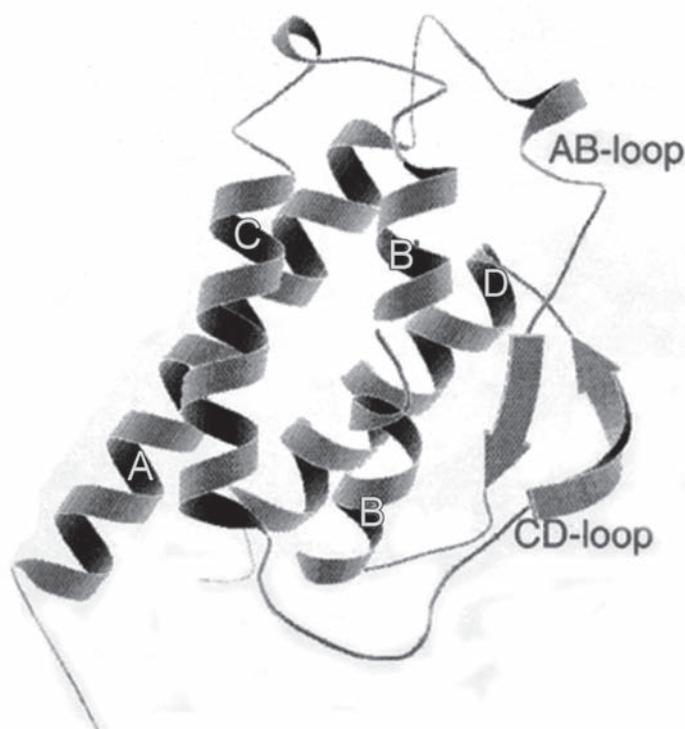


Рис.1. Третичная структура молекулы интерлейкина-2.

Рецепторный комплекс интерлейкина-2

Рецепторный комплекс IL-2, необходимый для взаимодействия IL-2 с клетками-мишенями, включает 3 полипептидные субъединицы, обозначаемые как IL2R- α (CD25, р55), IL2R- β (CD122, р75) и IL2R- γ (CD132, р64), которые локализованы на клеточной мембране, имеют различный размер и молекулярную массу. Связывание IL-2 с разными цепями рецепторного комплекса происходит последовательно. Активированные клетки на сво-

ей мембране содержат рецепторы к IL-2 в количестве $3-20 \times 10^3$ на клетку. Покоящиеся клетки экспрессируют этот рецептор в небольшом количестве (в среднем, 85 на клетку).

α -цепь рецептора (CD25) представляет собой полипептид из 272 аминокислотных остатков. Внутриклеточная часть включает 13 аминокислотных остатков, трансмембранный участок — 19. Молекула CD25 явля-

ется индуцибельным поверхностным белком, увеличение её количества указывает на активацию клеток. Она специфически взаимодействует с IL-2 и не взаимодействует с другими цитокинами. Однако одна α -цепь не может исполнять роль функционально активного рецептора, прежде всего, вследствие невозможности передачи сигнала из-за очень короткого внутриклеточного участка. После активации в результате протеолитического отщепления части субъединицы оставшийся полипептид высвобождается из мембраны, превращаясь в растворимый рецептор IL-2 (sIL-2R). sIL-2R служит маркером активации лимфоцитов: уровень экспрессии мембранной формы коррелирует с концентрацией растворимой формы рецептора IL-2. Определение его содержания в сыворотке крови является диагностическим и прогностическим критерием при различных заболеваниях.

β -цепь (CD122) рецепторного комплекса — полипептид, состоящий из 525 аминокислотных остатков, 284 из них составляют цитоплазматический участок. CD122 конститутивно экспрессируется на некоторых типах лимфоидных клеток.

γ -цепь (CD132) — полипептид из 347 аминокислотных остатков, 86 из них находится в цитоплазме. CD132 входит в состав других цитокиновых рецепторов IL-4, 7, 9, 13, 15 и так же спонтанно экспрессируется на поверхности лимфоцитов.

T-, B-лимфоциты и моноциты по-разному экспрессируют отдельные субъединицы рецептора IL-2. Показано, что α -цепь IL2R не экспрессируется на всех типах покоящихся клеток. При этом на мембране покоящихся T-хелперов (CD4⁺) и B-лимфоцитов (CD20⁺) также не выявляются и две другие цепи IL2R (β и γ), практически такая же картина свойственна и T-киллерам. Для ин-

дукции экспрессии IL2R этим клеткам требуется антигенная или митогенная стимуляция. В то же время β и γ цепи IL2R экспрессируются на мембране покоящихся NK-клеток и моноцитов, что позволяет им непосредственно реагировать на IL-2 независимо от антигенной стимуляции, связывая IL-2 с промежуточной аффинностью. Для высокоаффинного взаимодействия IL-2 со своим рецептором требуется участие всех трёх субъединиц, выполняющих в составе рецепторного комплекса разные функции. α -цепь служит для усиления связывания лиганда, формируя оптимальное взаимодействие IL-2 с другими субъединицами. Увеличению аффинности связывания способствует образование на поверхности лимфоцитов гетеродимеров α - и β -цепей. Проведение сигнала после связывания IL-2 с высокоаффинным рецепторным комплексом происходит при функциональном взаимодействии цитоплазматических доменов (β - и γ -цепей) [2].

Передача сигнала от момента связывания IL-2 со своим рецептором до мобилизации различных факторов транскрипции в ядре клетки осуществляется в процессе цепи последовательных событий белок-белкового распознавания и включает участие различных протеин-киназ, в том числе Янус-киназ (Jaks), переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (Stats), Ras-белков и т.д. (рис. 2). После воздействия IL-2 на активированную клетку-мишень уже через 4 часа в ядре обнаруживается изменение экспрессии более 72 известных уникальных генов, которые кодируют клеточные мембранные белки и рецепторы, продукцию медиаторов и цитокинов, регуляторов клеточного цикла и транскрипции, что, в целом, влияет на процессы метаболизма и биосинтеза [7].

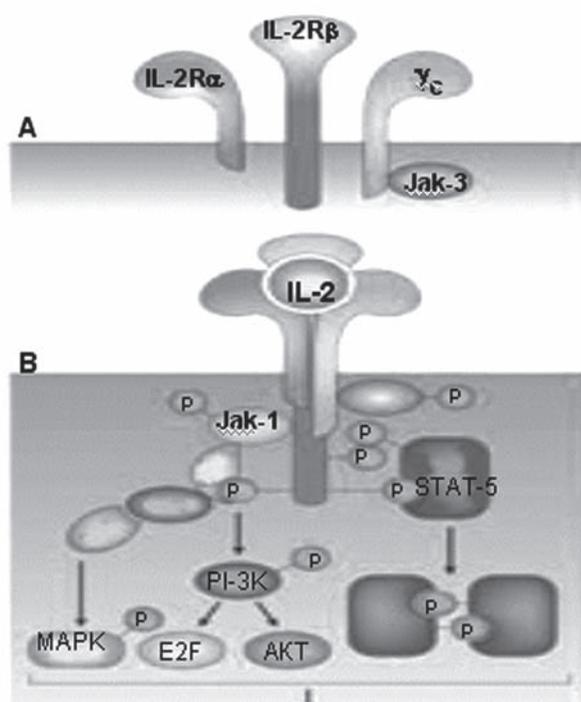


Рис. 2. Строение рецептора IL-2 и механизмы передачи сигнала внутрь клетки.

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

IL-2 играет роль центрального регуляторного цитокина, который определяет тип и длительность иммунного ответа и участвует в реакциях как приобретённого, так и врождённого иммунитета. Иммунобиологическая роль воздействия эндогенного IL-2 заключается в определении типа

и длительности иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток-мишеней (рис. 3). Цитокиновая регуляция функций клеток-мишеней IL-2 осуществляется по аутокринному, паракринному или эндокринному механизмам.

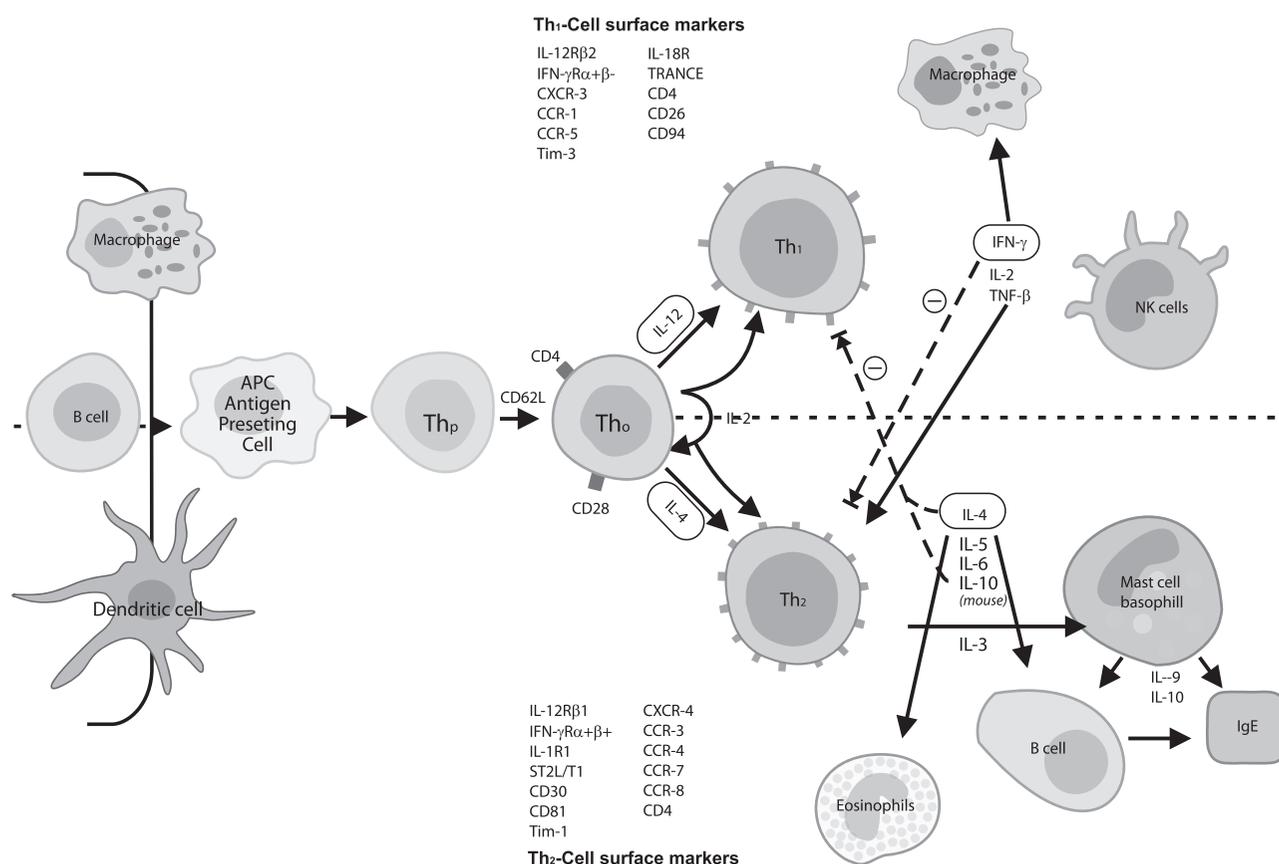


Рис. 3. Роль IL-2 в регуляции иммунного ответа.

Основные продуценты эндогенного интерлейкина-2

Основными эндогенными продуцентами IL-2 являются активированные Т-хелперные лимфоциты 1 типа (90% продукции) и частично — цитотоксические Т-лимфоциты (10% продукции) [6]; синтезировать IL-2 способны также дендритные клетки [8]. Продукция IL-2 является индуцибельной и происходит после взаимодействия антигена с Т-клеточным рецептором. Экспрессия гена IL-2 происходит параллельно с активацией клетки, покоящиеся Т-лимфоциты не экспрессируют ген IL-2 [11]. Продукция IL-2 зависит от стадии дифференцировки клеток. Лимфоциты приобретают способность синтезировать IL-2 на этапе прохожде-

ния тимического созревания. При этом активация лимфоцитов сначала происходит в лимфоидной ткани, а затем продуцирующие IL-2 клетки мигрируют в зону первичного попадания антигена.

Эндогенный синтез IL-2 усиливают ингибиторы фосфолипазы и циклооксигеназы, лейкотриены, циклогексимид, IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ, а также радиационное облучение в дозах не более 10-15 Гр.

Продукцию IL-2 подавляют глюкокортикоидные гормоны, оксимочевина, азатиоприн, ганглиозиды, дезоксиаденозин, простагландины и факторы, повышающие уровень цАМФ.

Клетки-мишени

Клетками-мишенями для действия IL-2, являются Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты/макрофа-

ги, дендритные клетки, на которых экспрессируются специфические мембранные рецепторы.

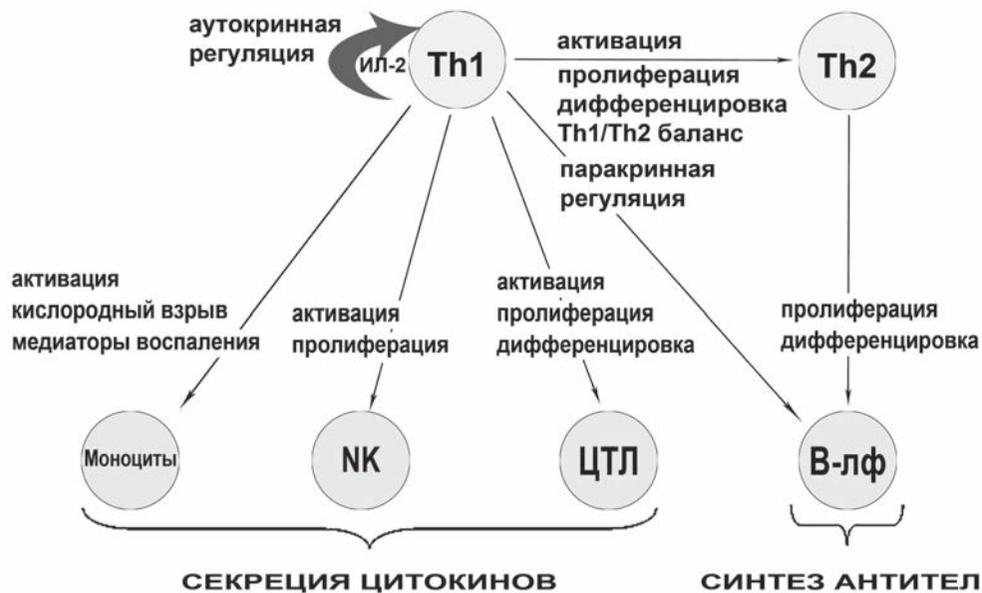


Рис. 4. Клетки-мишени иммунной системы для ИЛ-2
(по J. Théze, 1999 с изменениями А. М. Попович, 2004).

Т-лимфоциты. ИЛ-2 является фактором роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов. При этом у неактивных (наивных) Т-лимфоцитов он стимулирует независимую от антигена пролиферацию. Главная роль ИЛ-2 для активированных антигеном $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов — это стимуляция их клональной экспансии. Воздействуя на Т-лимфоциты, ИЛ-2 влияет на секрецию многих цитокинов и экспрессию соответствующих рецепторов (рис. 4).

ИЛ-2 способствует реализации функции $CD4^+$ лимфоцитов, усиливая выработку ИФН- γ и др. ИЛ-2 предохраняет активированные Т-клетки от апоптоза, препятствует развитию иммунологической толерантности и способен ее отменять. Оказывая аутокринное воздействие на Th1 клетки и паракринное на субпопуляцию Th2, ИЛ-2 контролирует Th1/Th2 баланс. ИЛ-2 служит ростовым и дифференцировочным фактором для $CD8^+$ лимфоцитов, стимулирует их цитотоксическую активность. После первичного иммунного ответа ИЛ-2 способствует формированию популяции Т-клеток памяти.

Следует отметить, что клоны Т-клеточной лейкемии способны вырабатывать собственный ИЛ-2, и он функционирует как аутокринный фактор стимуляции роста, усугубляя течение заболевания.

Регуляторные Т-лимфоциты. Важная роль ИЛ-2 связана с формированием пула Тreg-клеток, регулирующих функцию Т-хелперов. ИЛ-2 необходим для активации Тreg-клеток и поддержания их количества. Сигналы ИЛ-2/ИЛ-2R способствуют развитию и экспансии Тreg-клеток. ИЛ-2 обеспечивает контроль с обратной связью между Т-эффекторами и Тreg-клетками [4].

В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты экспрессируют высокоаффинный ИЛ-2R и отвечают на ИЛ-2. В противоположность Т-лимфоцитам, ИЛ-2 не является для В-лимфоцитов необходимым фактором роста, но влияет на некоторые этапы транскрипции. ИЛ-2 может повышать синтез IgM, IgG, IgA плазматическими клетками, он необходим для переключения синтеза антител, в некоторых случаях позволяет обойти Ig-генный контроль антителообразования. Ответ В-лимфоцитов на ИЛ-2 зависит от характера стимуляции.

НК-клетки. НК-клетки выполняют главную роль в защите организма от внутриклеточных патогенов: вирусов, грибов, бактерий, а также в уничтожении опухолевых клеток и их метастазов. Кроме этого, доказано важное участие НК-клеток в механизмах иммунорегуляции фертильности, беременности, регенерации печени, регуляции гемопоэза и взаимодействия с нейроэндокринной системой.

Как правило, НК-клетки первыми среди клеток-мишеней отвечают на выработку ИЛ-2, так как они постоянно экспрессируют β -цепь ИЛ-2R. В большинстве случаев ИЛ-2 при воздействии на зрелые НК-клетки увеличивает их цитотоксическую активность, расширяет спектр цитотоксического действия, но практически не влияет на их пролиферацию. Отдельные НК-клетки, экспрессирующие высокоаффинный ИЛ-2R (LAK-клетки), в культуре монулеаров отвечают на стимуляцию ИЛ-2 как повышением цитотоксичности, так и усилением пролиферации. Этот механизм положен в основу так называемой LAK-терапии и TIL-терапии опухолей с помощью рекомбинантного ИЛ-2.

Моноциты. IL-2 при воздействии на моноциты стимулирует их способность уничтожать опухолевые клетки и бактерии. IFN- γ и липополисахарид стимулируют экспрессию высокоафинного IL-2R на мембране моноцитов, повышая их восприимчивость к IL-2. В результате стимуляции IL-2 моноциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ и медиаторов воспаления: свободные формы кислорода, H₂O₂, простагландин E₂, тромбосан B₂, TNF- α .

Дендритные клетки. IL-2 необходим для поддержания самых ранних стадий иммунного ответа, сопряжённых с участием дендритных клеток.

Нейтрофильные гранулоциты. IL-2 значительно повышает антимикотическую (противогрибковую) активность нейтрофилов за счет стимуляции у них продукции лактоферрина и TNF- α .

Воздействие IL-2 на другие виды клеток. IL-2 повышает образование эозинофилов и тромбоцитов, но подавляет миелоидный и эритроидный ростки кроветворения, способствует развитию экстрамедуллярных очагов гемопоэза.

IL-2 и его рекомбинантные препараты обладают способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей.

Выявлено участие IL-2 в различных **нейроиммунных взаимодействиях**. С одной стороны, IL-2 усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера и влияет на структурную целостность эндотелия мозговых сосудов. С другой стороны, IL-2 способствует регенерации нейронов после их повреждения, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов. IL-2 оказывает влияние на электрофизиологическую функцию нейронов, возбуждая реактивность нейронов гипоталламуса и коры головного мозга, регулирует экспрессию генов в клетках гипофиза, активирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Чрезвычайно важна биологическая активность IL-2, связанная с его участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряжённую работу интегративных биологических систем — иммунной, эндокринной, нервной.

Многогранность биологической активности IL-2 позволяет при его применении в качестве иммуномодулятора рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватному её взаимодействию с другими системами организма.

1. Даусон М. М. *Интерлейкин 2*. / М. М. Даусон, М. Мур. — *Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ./Под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена.* — М.: Медицина, 1998. — С. 307.

2. Кетлинский С. А. *Цитокины*. / С. А. Кетлинский, А. С. Сумбирцев — СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. — 552 с.

3. Николаева З. К. *Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей.* / З. К. Николаева, В. Н. Егорова, В. К. Козлов — СПб.: изд. С.-Петербург. ун-та, 2002. — 40 с.

4. Фрейдлин И. С. *Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции.* / И. С. Фрейдлин // *Медицинская иммунология.* — 2005. — Том 7, № 4. — С.347-354.

5. Ярилин А. А. *Основы иммунологии.* / А. А. Ярилин — М.: Медицина, 1999. — 608 с.

6. Balkwill F. *Cytokine Cell Biology.* / F. Balkwill — Oxford University Press, Oxford, England, 2001. — 272 p.

7. Carol B. *DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes.* / Carol B. and Kendall A.S. // *Medical Immunology.* — 2002. — Vol. 1. — P. 2.

8. Granucci F. *Inducible IL-2 production by dendritic cells revealed by global gene expression analysis.* / Granucci F., Vizzardelli C, Pavelka N. et al. // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 882-888.

9. Robb R. J. *Interleukin-2: the molecule and its function.* / R. J. Robb // *Immunol. Today.* — 1984. — Vol. 5. — P. 203.

10. Sedlacek H.-H. *Immune reactions. Headlines, overviews, tables and graphics.* / Sedlacek H.-H., Möryö — Springer, 1995. — 581 p.

11. Smith K. A. *Interleukin-2: inception, impact and implication.* / K. A. Smith // *Science.* — 1988. — Vol. 240. — P. 1169.

12. Taniguchi T. *Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2.* / T. Taniguchi, H. Matsui, T. Fujita et al. // *Nature* — 1983. — Vol. 302. — N 5906. — P. 305.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

Одними из первых в клинической практике получили признание иммунотерапевтические препараты на основе рекомбинантного интерлейкина-2. Сейчас они принадлежат к числу наиболее широко используемых цитокиновых иммуномодуляторов как у нас в стране, так и за рубежом. Эти препараты эффективно применяются для лечения различных заболеваний с нарушениями иммунитета, когда традиционная терапия бессильна.

Большинство рекомбинантных препаратов IL-2 созданы на основе бактериального продуцента *E. coli*, к ним относятся **Proleukin**, **Aldesleukin** (Chiron/Cetus, США; EuroCetus, Нидерланды), **Tecleukin** (F. Hoffman-LaRoche Ltd., Франция). В отличие от них продуцентом rIL-2 отечественного препарата **Ронколейкин**[®] является штамм непатогенных дрожжей-сахаромицетов *Saccharomyces cerevisiae*.¹ Зарубежные аналоги также отличаются от эндогенного IL-2 по аминокислотной последовательности (т.е. являются белками-мутантами) и характеризуются наличием большого количества побочных эффектов, что значительно ограничивает их применение. Рекомбинантный дрожжевой IL-2 человека идентичен по аминокислотной последовательности пептидному фрагменту эндогенного человеческого IL-2 и практически не обладает побочными эффектами. Также технология производства на основе дрожжевого продуцента является намного более экономичной в сравнении с бактериальными продуцентами, это определяет конечную стоимость препаратов. Для потребителя стоимость зарубежных аналогов rIL-2 в 8 раз превышает стоимость отечественного Ронколейкина[®].

Следует отметить также, что рекомбинантные препараты интерлейкина-2, используемые в клинической практике, содержат как окисленную (Пролейкин), так и восстановленную форму IL-2 (Ронколейкин[®]), что влияет на особенности проявления биологической активности rIL-2. В частности, восстановленная форма rIL-2 препарата Ронколейкин[®] в инфузионном раство-

ре (при в/в введении) или в межклеточной жидкости (при п/к введении) переходит в окисленную форму, что сопровождается повышением в 10-12 раз его удельной активности [Николаева З. К., Егорова В. Н., 2002].

При иммунозаместительной терапии дрожжевым рекомбинантным аналогом — препаратом Ронколейкин[®] — восстанавливается синтез эндогенного IL-2 активированными CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитами. При этом компенсируется дефицит продукции IL-2 мононуклеарными клетками, и Ронколейкин[®], воздействуя на клетки-мишени эндогенного IL-2, воспроизводит его эффекты, восстанавливает и увеличивает функциональную активность иммунных клеток: усиливается интенсивность процессов пролиферации и дифференцировки клеток, восстанавливается их способность к продукции цитокинов и увеличивается эффекторный потенциал клеток, включая фагоцитоз, цитотоксичность и продукцию иммуноглобулинов.

Иммунозаместительная терапия rIL-2 также способствует сдвигу Th1/Th2 баланса в сторону преобладания Th1-клеток, отменяет иммунологическую толерантность и обладает ярко выраженным антиапоптотическим эффектом.

Использование rIL-2 (Ронколейкина[®]) в комплексной терапии различных заболеваний эффективно как при функциональном дисбалансе компонентов иммунореактивности, так и при общей депрессии иммунной системы. При проведении цитокинотерапии rIL-2 улучшается регуляция и восстанавливается взаимодействие факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Стимулируется зависимый и независимый от предшествующей антигенной стимуляции иммунный ответ, в большей степени, его клеточное звено. Этим определяется клиническая эффективность применения Ронколейкина[®].

Николаева З.К. Ронколейкин[®] — рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей./З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов — СПб.: изд. С.-Петерб. ун-та, 2002. — 40 с.

¹ *S. cerevisiae* также являются продуцентом rIL-2, «сшитого» с молекулой альбумина, — препарат Альбулейкин, Human Genome Sciences, Inc.

РОНКОЛЕЙКИН®: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Разрешён к применению с 31.08.1995, в педиатрии — с 06.02.2008.

Международное непатентованное название

Интерлейкин-2 человека рекомбинантный

Лекарственная форма

Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 (IL-2), выделен из клеток непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген ИЛ-2 человека.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения расфасован в ампулы по 1 мл в дозах по 1,0 мг (1000000 ME), 0,5 мг (500000 ME) или 0,25 мг (250000 ME) rIL-2.

Состав

Рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2); додецилсульфат натрия (ДСН) — солиubilизатор; D-маннит — стабилизатор; дитиотреитол (ДТТ) — восстановитель.

Фармакологические свойства

Фармгруппа — 6.5. Иммуномодуляторы

Биологические свойства

Интерлейкин-2 — основной цитокин, запускающий иммунный ответ и осуществляющий регуляцию и взаимодействие механизмов врождённого и приобретённого иммунитета.

Интерлейкин-2 продуцируется субпопуляциями Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию и обеспечивает аутокринную регуляцию собственного синтеза.

Интерлейкин-2 является фактором активации, пролиферации и дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, натуральных киллеров, моноцитов/макрофагов, дендритных и олигодендроглиальных клеток.

ИЛ-2 способствует нормализации субпопуляционного баланса Т-хелперов — Th1/Th2; предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели (апоптоза) и отменяет иммунологическую толерантность.

ИЛ-2 определяет расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток: развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, образование лимфокин-активированных киллеров и активацию опухоль-инфильтрирующих клеток.

ИЛ-2 обеспечивает контроль за гиперактивацией иммунной системы за счёт стимуляции дифференцировки Тreg-лимфоцитов.

ИЛ-2 обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, а также возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой природы, активирует процессы репарации и регенерации тканей, способствует адекватному взаимодействию иммунной, эндокринной и нервной систем.

Фармакокинетика

При внутривенном введении наблюдается быстрое возрастание концентрации ИЛ-2 в плазме, период его полураспада в сыворотке равен 5-7 мин. При подкожном введении препарата время полураспада увеличивается в три раза. Выведение продуктов метаболизма ИЛ-2 осуществляется через почки.

Способы применения и дозы

□ **Внутривенно** Ронколейкин® вводят 1 раз в сутки капельно со скоростью 1-2 мл/мин. в дозах:

— у новорожденных и детей 1-го года жизни — по 0,05-0,1 мг/кг массы тела (но не более 0,25 мг в сутки) с интервалом 48-72 часа; препарат разводят в физиологическом растворе из расчёта 5-10 мл/кг массы тела;

— у детей от 1 года до 7 лет — по 0,25 мг в 200 мл физиологического раствора;

— старше 7 лет — от 0,25 до 0,5 мг в 200-400 мл физиологического раствора;

— у взрослых — от 0,5 до 2 мг (по показаниям) в 400 мл физиологического раствора (при ограничении объема жидкости — 200 мл).

□ **Подкожно** Ронколейкин® вводят 1 раз в сутки в дозе 0,25-0,5 мг. Подкожные инъекции желательнее проводить в несколько точек, в одну инъекционную точку вводят не более 0,25 мг препарата.

□ **Ингаляционно** Ронколейкин® вводят с помощью компрессионного ингалятора 1 раз в сутки по 0,125-0,5 мг препарата, разведённого в 7-8 мл физиологического раствора или воды для инъекций.

□ **В полость** верхнечелюстных или лобных пазух Ронколейкин® вводят во время пункции по 0,25-0,5 мг препарата, разведённого в 5 мл физиологического раствора (длительность экспозиции — 2-3 часа).

□ **В полость** мочевого пузыря вводят 1,0 мг Ронколейкина®, разведённого в 50 мл физиологического раствора (время экспозиции — 3 часа).

□ **В плевральную полость** вводят 0,5-1 мг Ронколейкина® после дренирования и максимального осушения полости.

□ **Перорально** препарат применяют в дозе 1-2 мг, разведённого в 15-20 мл дистиллированной воды.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к интерлейкину-2 или любому компоненту препарата в анамнезе; аллергия к дрожжам; беременность; аутоиммунные заболевания, сердечная недостаточность III ст., легочно-сердечная недостаточность III ст., метастатическое поражение головного мозга, терминальная стадия почечно-клеточного рака.

С осторожностью при хронической почечной недостаточности, декомпенсированной печёночной недостаточности.

Побочное действие

В отдельных случаях в процессе введения Ронколейкина® возможно появление кратковременного озноба и повышение температуры тела, что купируется обычными терапевтическими средствами и не является основанием для прерывания введения препарата, а также курса лечения. При подкожном введении препарата отмечались местные реакции - болезненность, уплотнение, покраснение в месте инъекции.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Лечение препаратом Ронколейкин® можно сочетать с лечением всеми другими лекарственными средствами. При применении Ронколейкина® на фоне длительной терапии препаратами глюкокортикостероидов активность действия препарата может снижаться. Ронколейкин® нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце или флаконе. При использовании методов эфферентной терапии Ронколейкин® рекомендуется вводить после указанных процедур.

Срок годности — 2 года.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА®

Ронколейкин® включён в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) МЗСР РФ

ХИРУРГИЯ, РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Необходимость профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями, как и прежде, не теряет своей актуальности. Частота гнойных осложнений, а также вероятность развития сепсиса с сопутствующим уровнем летальности остаются стабильно высокими и не имеют тенденции к снижению, несмотря на совершенствование хирургического лечения и применения высокоэффективных антибактериальных и антисептических препаратов.

Как известно, способность организма противостоять инфекциям определяется патогенностью микроорганизма, факторами окружающей среды (включающих, в том числе, и ятрогенные воздействия) и состоянием иммунной системы. Тяжёлые инфекционные осложнения у хирургических больных развиваются в условиях несостоятельности противоинфекционного иммунитета. Поэтому в настоящее время среди ведущих этиологических причин развития гнойных осложнений большинство исследователей выделяют синдром вторичной иммунной недостаточности [В.К. Козлов, 2008; В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов и др., 2010; И.В. Нехаев, С.П. Свиридова, 2010; Jordi Rello, Marcos I. Restrepo, 2008].

Неудовлетворительные результаты лечения обуславливают поиск и разработку новых эффективных методов лечения, способных обеспечить коррекцию иммунодефицитного состояния при гнойно-воспалительной патологии. Наблюдаемая при хирургической патологии иммунная дисфункция затрагивает различные звенья иммунореактивности, что требует применения иммунокорректоров с соответствующим спектром фармакодинамической активности.

Потенциальные возможности Ронколейкина® в качестве иммунокорректора в наибольшей степе-

ни реализуются при тяжёлых иммунных дисфункциях, которые формируются в условиях эндотоксикоза и выраженной антигенемии и являются отличительной чертой генерализованных форм инфекционной патологии у хирургических больных [В.К. Козлов, 2008]. Применяемый для восполнения иммунодефицита Ронколейкин® является не только эффективным средством иммунозаместительной терапии, но и оказывает различные индуктивные эффекты. Введение Ронколейкина®, способствуя повышению продукции эндогенного IL-2, приводит к восстановлению адекватного иммунного ответа. В итоге резко возрастают возможности элиминации разнообразных патогенных микроорганизмов и, соответственно, вероятность положительного исхода заболевания.

В настоящее время накоплен обширный опыт клинического применения Ронколейкина® в хирургии для лечения септических состояний у взрослых и детей, тяжёлых ранений и травм, в том числе, черепно-мозговых травм, ожоговой болезни, разлитого перитонита, острого деструктивного панкреатита, хронического остеомиелита, диабетической стопы, рецидивирующего фурункулёза, а также для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Иммунотерапию Ронколейкином® целесообразно сочетать с антибактериальной терапией. Препарат назначают в сочетании со средствами антибактериальной, детоксикационной и симптоматической терапии, гиперэнергетическим питанием, иммуноглобулинами, анаболиками и антиоксидантами. Введению Ронколейкина® должна предшествовать санация хирургически значимых очагов инфекции.

Патогенетические эффекты адекватной цитокинотерапии rIL-2 при лечении тяжёлой гнойно-септической патологии представлены на рис. 5.



Рис. 5. Патогенетические составляющие клинического эффекта адекватной иммунотерапии Ронколейкином® при комплексном лечении тяжёлой гнойно-септической патологии [Козлов В.К., 2002].

Накопленный клинический опыт применения препарата указывает, что иммунотерапия Ронколейкином® является действенным средством профилактики и лечения тяжелой гнойно-воспалительной патологии. Ронколейкин® обладает ярко выраженным детоксикационным и иммунокорректирующим действием и резко увеличивает возможности противомикробной защиты организма.

С 2008 года препарат зарегистрирован для применения у детей с первого года жизни. К настоящему моменту накоплен опыт успешного клинического применения Ронколейкина® при тяжелых неонатальных инфекциях, развивающихся на фоне лимфопении [Н. Н. Володин, 2008].

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.

Козлов В.К. Патогенетическая иммуноориентированная терапия при тяжелой хирургической патологии. // В. К. Козлов, В. Ф. Лебедев, А. Д. Толстой // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 45.

Козлов В.К. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжелой хирургической и инфекционной патологии. // В. К. Козлов // Сб. «Успехи клинической иммунологии и аллергологии». // Под ред. А. В. Караулова. — Том III. — С. 242-262. — М.: изд. регионального отделения РАЕН, 2002.

Козлов В.К. Иммунопатогенез сепсиса. Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции. // В. К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — № 6.

Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. // В. К. Козлов — Изд. 2-е. — СПб.: Диалект, 2008. — 296 с.

Савельев В.С. Сепсис: определение, этиопатогенез и клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство // Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 352 с.

Старченко А.А. Иммуноterapia в анестезиологии и хирургии. // А. А. Старченко, С. А. Комарец, С. В. Димитрюк // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. — С. 353-371. — СПб: изд. «Диалог», 2002. — 478 с.

Политравма

Посттравматический иммунодефицит возникает в момент травмы на фоне беспрецедентно высокой антигенемии и в дальнейшем усугубляется вследствие развивающейся эндотоксемии. В различные периоды травматической болезни патогенетические составляющие иммунных нарушений претерпевают значительную трансформацию [17]. Показано, что наиболее существенным и постоянным компонентом посттравматической иммунной патологии является количественный дефицит Т-лимфоцитов и моноцитов и их функциональная недостаточность. Формирующийся в условиях общей иммунодепрессии вторичный комбинированный Т-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит является важнейшим фактором, определяющим вероятность развития тя-

желой гнойно-септической патологии и, в конечном счёте, исход заболевания [14-17].

При политравме Ронколейкин® применяют для неспецифической иммунопрофилактики, при лечении инфекционных осложнений, при хирургических вмешательствах и в комплексном лечении раневого сепсиса. Показанием для назначения препарата в этих случаях является абсолютная или относительная лимфопения в периферической крови пациентов.

Эффективность цитокиноterapia в комплексной опережающей интенсивной терапии при тяжелой травме оценена в Клинике военно-полевой хирургии ВМА им. С. М. Кирова в проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная оценка эффективности цитокиноterapia Ронколейкином® тяжёлых ранений и травм

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/чис- ло введений	Клиническая эффективность						Ис- точ- ник
				Снижение уровня летальности (%)		Снижение частоты		Сокращение сроков госпитализации		
				общей	*от сеп- сиса	ССВО (%)	генерализо- ванные ИО	в стационаре	в ОРИТ	
1	Р, С ДС	40 О: 20 К: 20	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./2 на 2-3 сутки после трав- мы	О: 10,2 К: 17,4	-	-	в 2 раза	-	↓	1
2	Р, С ДС	56 О: 26 К: 30	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./2 на 2-3 и 4-5 сутки после травмы	О: 15,4 К: 46,7	О: 0 К: 85,7	О: 38,5 К: 86,5	<u>Пневмония</u> О: 35% К: 51% <u>Сепсис</u> О: 4% К: 19%	О: 31,5 К: 49,9	О: 5,5 К: 6,1	6, 7

Применение Ронколейкина на фоне раневого сепсиса и пневмонии								
№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность				Ис- точ- ник
				Снижение уровня летальности (%)		Сокращение сро- ков АБТ	Сокращение сроков выздоровления от начала АБТ	
				общей	*от сепсиса			
4	Р, С	77 О: 47 К: 30	в/в инфузии 0,125-025 мг/24 ч./2-4	О: 8,5 К: 36,7	О: 25 К: 100	О: на 7 дней по сравнению с контролем	О: 15,0 койко-дней К: 29,2 койко-дней	9

* оценивали уровень летальности от сепсиса среди умерших пациентов

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ДС — двойное слепое исследование

О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; АБТ — антибактериальная терапия;

ИО — инфекционные осложнения; ССВО — синдром системного воспалительного ответа

Введение Ронколейкина® в раннем постшоковом периоде на 30% снижает летальность, в сравнении с группой «плацебо»; почти на 50% уменьшает сроки и частоту развития ССВО; более чем на 40% сокращает частоту развития тяжёлого сепсиса; снижает удельный вес генерализованных инфекционно-воспалительных осложнений (прежде всего, пневмонии и сепсиса); сокращает сроки госпитализации больных с благоприятным исходом.

Использование Ронколейкина® в низких дозировках в комплексе лечения больных острой пневмонией на фоне раневого сепсиса позволяет достичь быстрой положительной динамики, снизить сроки антибактериальной терапии, в среднем, на 7 дней, а летальность — на 28%, в том числе, от сепсиса — в 4 раза [9].

Клинический опыт применения Ронколейкина® при тяжёлых черепно-мозговых травмах (Санкт-Петербург, Чебоксары) показал, что 2-3 внутривенных введения препарата через 48-72 часа благоприятно сказываются на течении заболевания и его прогнозе: наблюдается улучшение показателей иммунитета, особенно Т-клеточного, уменьшение количества апоптотических клеток, снижение воспалительных процессов в ликворе. Также Ронколейкин® способствует нормализации тонуса артериальных сосудов головного мозга и мозгового кровотока на 10-14 сутки после травмы (по сравнению с оценкой на 2-3 сутки после травмы). Включение Ронколейкина® в комплексную терапию тяжёлых черепно-мозговых травм приводит к сокращению сроков госпитализации на 2-3 суток и пребывания в палате интенсивной терапии на 3-4 суток [2, 10-13].

Применение Ронколейкина® положительно влияет на процессы регенерации тканей, что способствует ускорению заживления ран [3-5].

В клинике военно-полевой хирургии ВМА им. С.М. Кирова Ронколейкин® является обязательным препаратом интенсивной терапии пострадавших с политравмой на протяжении последних 10 лет.

Схема применения:

□ **ранний постшоковый период** — 2 в/в введения по 0,5 мг на 2-3 и 4-5 сутки от момента травмы или ранения;

□ **гнойные осложнения, посттравматический сепсис** — схема, используемая при лечении сепсиса.

1. Гуманенко Е.К. Иммунопатогенез и возможности иммунокоррекции при тяжёлой травме. /Е.К. Гуманенко, В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин // III науч.-практ. конф. хирургов Северо-Запада России и XXIV конф. хирургов Республики Карелия. СПб, 2001. Материалы. — Том 1. — С. 35-36.

2. Иванов Г.К. Иммунокоррекция при черепно-мозговых травмах. /Г.К. Иванов, А.В. Леонов, Е.П. Бабюк // V междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке». Москва, 2004. Материалы. — С. 216.

3. Куцоля М.А. Влияние ронколейкина на заживление экспериментальных полнослойных ран кожи. /М.А. Куцоля // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы докладов. — С. 635.

4. Куцоля М.А. Особенности формирования грануляционной ткани под влиянием препарата «Ронколейкин». /М.А. Куцоля // XV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2008. Тезисы докладов. — С. 654.

5. Куцоля М.А. Влияние иммуномодулятора «Ронколейкин» на посттравматическую регенерацию ран кожи. /М.А. Куцоля // Автореферат дисс. канд. мед. наук — Старая Купавна, 2009. — 23 с.

6. Лебедев М.Ф. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжёлых ранений и травм. /М.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин, А.В. Степанов, В.М. Добрынин — СПб.: изд-во С.-Петерб. ун-та, 2001. — 72 с.

7. Лебедев В.Ф. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2. /В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 46.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Леонов А.В. Мозговой кровоток при тяжёлых черепно-мозговых травмах. /А.В. Леонов // Общ. реаниматология. — 2008. — Том IV, № 2. — С. 9-13.

12. Мартынов Б.В. Патогенетическое обоснование иммунотерапии внутричерепных гнояно-воспалительных осложнений. // Автореферат дисс. ... уч. ст. канд. мед. наук. — СПб, 1997. — 22 с.

13. 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. — С. 440.

14. 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.

15. Пивоварова Л. П. Нарушения функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции. // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — СПб., 1999. — 34 с.

16. Пивоварова Л. П. Иммунотерапия гнойных и септических осложнений механических травм. Пособие для врачей. // Л. П. Пивоварова, М. В. Асур, М. П. Логинова, О. Б. Арискина и др. — СПб, 2000. — 24 с.

17. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. // Под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. — 608 с.

Ожоговая болезнь

Гнойно-септические осложнения, по-прежнему, остаются одной из основных причин неблагоприятных исходов лечения термической травмы, которой сопутствует глубокий вторичный иммунодефицит комбинированного типа, затрагивающий звенья как врождённого, так и приобретённого антиген-зависимого иммунитета. Выявлено достоверное снижение активности фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение числа Т- и В-клеток и их субпопуляций, снижение уровня IL-2 и IL-12, повышение уровня провоспалительных цитокинов, G-гипоглобулинемия. Система профилактики гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных пациентов требует проведения комплексного лечения и включает активную хирургическую тактику, раннюю антибиотикотерапию и иммунокоррекцию.

Применение Ронколейкина® в комплексном лечении тяжелообожженных позволяет компенсировать резкое снижение уровня IL-2 и восстановить его регулирующее воздействие на все звенья иммунитета, достоверно улучшить состояние неспецифического и клеточного звеньев иммунореактивности. Иммунотерапия Ронколейкином® в составе комплексного

лечения ожоговой болезни показана уже на ранних этапах её развития при выраженной антигенемии и эндотоксикозе, возникающими из-за некроза покровных тканей и инфицирования раневых поверхностей. Цитокинотерапия с использованием Ронколейкина® позволяет предотвратить развитие тяжёлой иммунной недостаточности или купировать её проявления.

Ронколейкин® применяли пострадавшим в период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии. Быстрая положительная клиническая динамика проявлялась уменьшением общей интоксикации, нормализацией температуры, улучшением состояния ран, ускорением эпителизации и заживления. Введение Ронколейкина® позволило сократить сроки антибактериальной терапии и уменьшить частоту развития гнойно-воспалительных осложнений термической травмы (вторичный некроз раны, сепсис, пневмония, гепатит, пиелонефрит) в 3 и более раз (таблица 2). На фоне иммунотерапии Ронколейкином® происходило улучшение показателей иммунного статуса у больных независимо от характера и степени этих нарушений [1, 2, 4-6, 9].

Таблица 2.

Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении тяжелой ожоговой травмы

№	Дизайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Площадь повреждения поверхности тела	Клинико-иммунологическая эффективность		Источник
					Снижение частоты осложнений при БИ	Иммунологическая эффективность (% б-ных)	
1	Р, С	36 О: 31 К: 5	в/в инфузии 1 мг/72 час./1-3 в период токсемии и септикотоксемии	15-60%	О: 0% К: 100%	О: ↑ — 66,6-83,3% К: ↓ — 100% По показателям: абс. число ЛФ; абс. число CD4+, CD8+, ИРИ	1, 8
2	Р, С	25 О: 15 К: 10	в/в инфузии 1 мг/48 час./2 в период токсемии и септикотоксемии	30-45%	О: 33,4% К: 100%	О: ↑ — 53,3% К: ↓ — 53,3% По показателям: абс. число Т-ЛФ и В-ЛФ; уровень IgA, IgM, IgG	7
3	Р, С	86 О: 43 К: 43	в/в инфузии 0,5 мг/72 час./2 на 2 и 5 сутки после травмы	Индекс Франка — 31-60	О: 12,8% К: 36,2%	О-группа: ↓ TNF-α — на 42,4% ↓ IL-8 — на 35,1% ↓ СРБ — в 2,7 раза	3

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Площадь по- вреждения поверхности тела	Клинико-иммунологическая эффективность		Ис- точ- ник
					Снижение частоты осложнений при БИ	Иммунологическая эффективность (% б-ных)	
4	P, C	61 O: 31 K: 30	в/в инфузии 0,25 мг/48 час./3	Индекс Франка — 31-60	O: 19,4% K: 42,6%	<p>O-группа: ↑ фагоцитоз НФ ↑ CD4+ — в 2 раза ↑ CD22+ — в 2 раза ↑ ИРИ до нормы ↓ апоптоз — в 2 раза ↓ TNF-α — в 2,5-3 раза</p> <p>Цитокины: ↓ IL-8 — в 4 раза ↑ IL-2 — в 2 раза ↑ IFN-γ — до нормы</p>	4

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование; O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа; БИ — благоприятный исход; НФ — нейтрофилы; ЛФ — лимфоциты

Схема применения: 2-3 в/в введения по 0,5 мг с интервалом 2-4 дня в периоды токсемии и септикотоксемии.

1. Алексеев А.А. Опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении обожжённых./А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, Л.В. Елагина, А.Э. Бобровникова // Симп. «Иммуноterapia в хирургической практике». СПб, ВМА, 1999. Материалы. — С. 7-11.

2. Бекмуратов А.Я. Цитокиноterapia у пострадавших с ожоговой травмой./А.Я. Бекмуратов // International Journal on Immunorehabilitation. — 2003. — Том 5, №2. — С. 279.

3. 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.

4. Горшеев А.Н. Ранняя профилактика гнойно-септических осложнений у тяжелообожжённых./А.Н. Горшеев // Автореферат дисс. канд. мед. наук — Владивосток, 2006. — 24 с.

5. Парамонов Б.А. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии ожогового сепсиса./Б.А. Парамонов, Е.В. Зиновьев, В.О. Сидельников и др. // Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы современной тяжёлой травмы». СПб, 2001. Тезисы. — С. 90-91.

6. Пивоварова Л.П. Иммуноterapia сепсиса у пострадавших с тяжёлой ожоговой травмой./Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, М.В. Ассур и др. // Медицинская иммунология. — 1999. — Том 1, №3-4. — С. 126-127.

7. 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.

8. 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 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докл. — С. 233.

9. Шакуров С.И. Иммунный статус тяжелообожжённых на фоне традиционного лечения и применения иммунокорректирующей терапии./С.И. Шакуров // Проблемы клинической медицины. — 2007. — №4. — С. 84-87.

Сепсис

Накопленный клинический опыт в хирургии и реаниматологии указывает на наличие непосредственной связи частоты развития сепсиса и сопутствующего ему уровня летальности со способностью иммунной системы больного противостоять патогенным и нозокомиальным микроорганизмам. Несмотря на многофакторную природу сепсиса, большинство его значимых звеньев самым тесным образом связаны с факторами и механизмами иммунореактивности. «Неадекватное функционирование противоинфекционной защиты, обеспечиваемой факторами врождённого (конституционного) иммунитета и механизмами приобретённого (адаптивного) иммунитета, — неотъемлемая составляющая сепсиса» [В.К. Козлов, 2008]. Иммунные дисфункции в условиях генерализации инфекции и эндотоксикоза приводят к выраженной иммунодепрессии, для которой характерно:

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

Углубление этих иммунных расстройств приводит к формированию морфологических характеристик иммунных дисфункций: нарастает абсолютная лимфопения, уменьшается относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+), абсолютное количество Т-хелперов (CD4+) и иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Весьма значителен вклад иммунных расстройств и в развитие синдрома полиорганной недостаточности. Вторичная иммун-

ная недостаточность, обусловленная, среди прочих причин, и уменьшением продукции IL-2 мононуклеарными клетками, характерна для большинства хирургических пациентов с тяжёлыми формами госпитальных инфекций и является тем прогностическим фактором, который определяет выживаемость пациентов [9, 13, 32, 33].

Особую значимость имеет лимфопения для детей раннего возраста. Ретроспективный анализ историй болезней детей с осложнённым течением неонатального периода показал, что абсолютная лимфопения (снижение абсолютного количества лимфоцитов менее 2×10^9 /л крови) чаще регистрируется при неонатальном сепсисе и является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, который свидетельствует о развитии иммуносупрессии и высоком риске летального исхода у больных новорожденных детей [1-3].

Физиологические особенности гомеостаза новорожденных не позволяют использовать критерии сепсиса, предложенные для взрослой практики. Склонность к генерализации и затяжному течению инфекционных заболеваний и развитию сепсиса у новорожденных обусловлена недостаточной способностью локализовать инфекционный очаг на фоне ослабленных механизмов клеточного иммунитета, что, в первую очередь, связано с низким синтезом собственного интерлейкина-2 лимфоцитами больных новорожденных детей. Недостаточность IL-2 у детей раннего возраста обуславливает девиацию иммунного ответа в сторону Th2 типа, низкую функциональную активность всех популяций лимфоцитов, сниженную цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, низкую бактерицидную и фагоцитарную активность.

Таким образом, 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 иммунопатогенеза [6, 8, 9, 11-12, 18, 31, 34]. Существенное значение дефицита продукции эндогенного IL-2 в происхождении и развитии дисфункций системы иммунореактивности указывает на патогенетическую оправданность и клиническую целесообразность применения Ронколейкина® в качестве адекватного средства заместительной иммунотерапии. Иммунотерапия, проведённая в ранние сроки развития септического процесса, существенно снижает летальность пациентов от полиорганной недостаточности и от последствий глубокой иммуносупрессии в отдалённые сроки.

В России **исследования по клиническому применению Ронколейкина® у взрослых** при сепсисе проводятся с 1993 года. В 1995 году получен патент на способ лечения иммуносупрессии при сеп-

сисе с помощью Ронколейкина® (дата приоритета 28.03.1995) [31]. Эффективность и безопасность применения Ронколейкина® при лечении тяжёлых и генерализованных форм хирургической инфекции было оценено в исследованиях различного формата (таблица 3).

Суммарно проведено более 20 клинических исследований в различных научно-исследовательских и клинических центрах РФ, в которых приняло участие около 2000 человек. В 2003-2005 гг. проведено проспективное, «двойное слепое», рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование в формате GCP на базе шести крупных клинических центров: Северный Государственный медицинский Университет, кафедра анестезиологии-реаниматологии (Архангельск); Алтайский государственный медицинский Университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии (Барнаул); Уральский государственный медицинский Университет, кафедра хирургии факультета повышения квалификации (Екатеринбург); Институт клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск); Пермская государственная медицинская Академия, факультет усовершенствования врачей (Пермь); Российская Военно-Медицинская Академия, кафедра и клиника военной хирургии (Санкт-Петербург) [24].

Продемонстрирована высокая эффективность препарата в лечении сепсиса различной этиологии — хирургического, посттравматического, ожогового, панкреатогенного, акушерско-гинекологического и неонатального. Показано, что цитокинотерапия Ронколейкином® характеризуется достоверным клиническим, детоксикационным и иммунокорректирующим эффектом. Снижается средний балл тяжести состояния по шкалам APACHE и SAPS, уменьшается тяжесть проявлений эндотоксикоза (ЛИИ), сокращается потребность в антибактериальных препаратах. Выраженный иммунокорректирующий эффект проявляется нормализацией показателей фагоцитоза, абсолютного и относительного количества лимфоцитов, стимуляцией пролиферативной активности Т-лимфоцитов, снижением степени апоптоза иммунных клеток (таблица 3). По данным Лазанович В.А. [15, 16] применение Ронколейкина® при сепсисе способствует повышению соотношения уровня сывороточных цитокинов IFN- γ /IL-10, которое отражает баланс Th1/Th2 и имеет большое прогностическое значение. Повышение этого показателя указывает на преодоление иммунологической толерантности, что, в конечном итоге, отражается на течении системной воспалительной реакции и степени выраженности органной дисфункции. Суммарным итогом применения цитокинотерапии Ронколейкином® является снижение уровня 28-дневной летальности у взрослых пациентов на 10-31% (таблица 3, рис. 6).

Таблица 3.

**Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином®
в различных клинических исследованиях хирургического сепсиса**

№	Ди- зайн	КБ, n	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/число введений	Клинико-иммунологическая эффективность			Ис- точ- ник
					Снижение летальности (%)	Динамика показателей		
						иммунологических	лабораторных	
Применение Ронколейкина у взрослых								
1	Р, С	3	83 О: 33 К: 50	в/в инфузии 1 мг/48-72 час./1-4	О: 21,2 К: 52	↑ абс. кол-во ЛФ ↑ отн. кол-во ЛФ ↑ фагоцитоз ↓ число ЦИК	↓ ЛИИ ↓ SAPS	20, 21, 22
2	Р, С	1	54 О: 24 К: 30	в/в инфузии 0,5-1 мг/72 час./1-3	О: 33 К: 63	↑ Т-звено ↑ фагоцитоз	↓ SAPS	6
3	Р, С	1	61 О: 31 К: 30	в/в инфузии 0,5-1 мг/48-72 ч./1-3	О: 32,3 К: 63,3	↑ фагоцитоз	↓ SAPS	28
4	Р, С	1	62 О: 32 К: 30	в/в инфузии 0,5-1 мг/48-72 ч./1-3	О: 34,4 К: 63,3	↑ фагоцитоз ↑ абс. число ЛФ ↑ Т-звено	↓ ЛИИ	7
5	ДС, Р, С	1	30 О: 15 К: 15	в/в инфузии 1 мг/48 час./2	О: 6,7 К: 20	↑ абс. кол-во ЛФ ↑ отн. кол-во ЛФ ↑ фагоцитоз ↑ Ig M и G	↓ SAPS	26, 27, 35
6	Р, С	1	38 О: 17 К: 21	экстракорпоральная иммунотерапия	О: 13 К: 29	↑ пролиферация Т-кл. ↓ апоптоз ЛФ	↓ SAPS	17
7	ДС, Р, С	4	100 О: 50 К: 50	п/к инъекции 0,5 мг/72 час./2	О: 2 К: 12	↑ абс. кол-во CD3+, ↑ CD4+, CD8+ ↑ отн. кол-во ЛФ ↓ пролиферация Т-кл. ↓ апоптоз ЛФ	↓ SAPS ↓ APACH-II ↓ ЛИИ	18,23
8	ДС, Р, С	6	104 О: 53 К: 51	п/к инъекции 0,5 мг/72 час./2 и экстракорпоральная иммунотерапия	О: 5,7 К: 21,5	↑ абс. число CD3+, ↑ CD4+, CD8+ ↑ отн. кол-во ЛФ ↓ пролиферация Т-кл. ↓ апоптоз ЛФ	↓ SAPS ↓ APACH-II ↓ ЛИИ	19
9	ДС, Р, С	6	90 О: 45 К: 45	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./2 (1-3 курса через 48 ч.)	О: 22,2 К: 44,4	↑ абс. кол-во ЛФ	↓ SAPS ↓ SIRS-III ↓ SOFA	24
Применение Ронколейкина у детей								
12	Р, С	1	40 О: 17 К: 23	в/в инфузии 0,25 мг/72 час./2	О: 8,3 К: 30,4	↑ абс. кол-во ЛФ ↑ отн. кол-во ЛФ		4, 29,30
13	Р	3	59 О: 59 К: ист.	в/в инфузии возрастные дозы/ 48 час./2	О: 13,9 Прогноз: 85	↑ абс. кол-во ЛФ ↑ отн. кол-во ЛФ	↓ ЛИИ	5, 25
14	Р, С	1	145 О: 85 К: 60	в/в инфузии до 0,25 мг/72 час./2	О: 8 К: 20	↑ абс. кол-во ЛФ ↑ отн. кол-во ЛФ ↓ ИЛ-8		1, 2, 3

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ДС — двойное слепое исследование;
О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; КБ, n — клинические базы, количество
ЛФ — лимфоцит; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; ист. — исторический контроль
возр. дозы — возрастные дозы Ронколейкина в соответствии с инструкцией

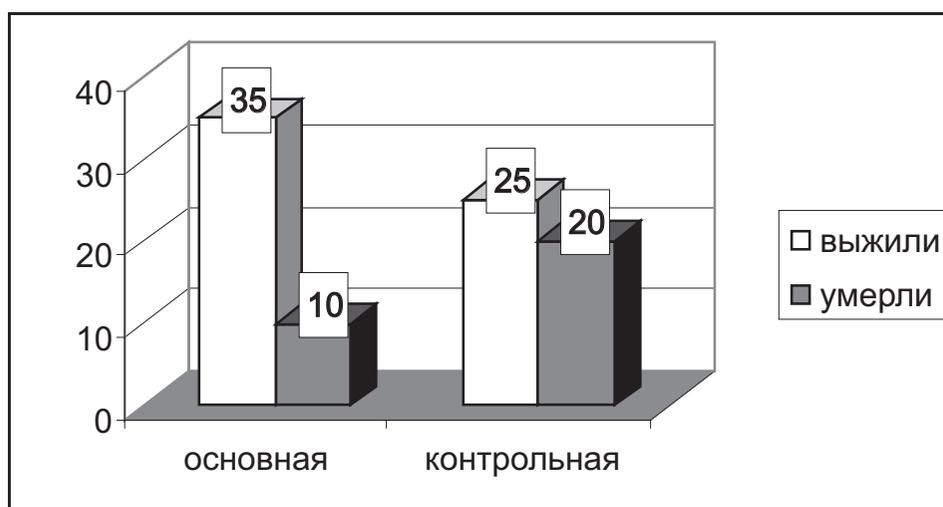


Рис. 6. Летальность в анализируемых группах ($p < 0,05$) /по данным многоцентрового исследования в формате GCP/[24].

В составе комплексной терапии неонатального сепсиса впервые Ронколейкин® был применён в 2002-2003 гг. на кафедре неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета МЗ РФ и в Детской городской клинической больнице № 13 им. Н.Ф. Филатова (Москва) (на основании разрешения локального этического комитета). Результаты, полученные при проведении III фазы клинических испытаний Ронколейкина® на базе клинических центров Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга на основании разрешения локального и Национального этических комитетов (2007 г.), подтвердили эффективность и безопасность применения препарата rIL-2 у детей, больных неонатальным сепсисом, а также гнойно-воспалительными заболеваниями.

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию неонатальных инфекций приводит к более быстрой санации локализованных очагов инфекции и крови, укорочению времени катетеризации центральных вен и антибактериальной терапии. Иммунотерапия Ронколейкином® способствует более быстрому улучшению клинического состояния больных детей, нормализации показателей гемограммы и иммунного статуса, уменьшению интенсивности системного воспалительного ответа, снижению уровня провоспалительных цитокинов [5, 29]. У детей основной группы, по сравнению с контрольной, отмечается достоверное повышение количества клеток, играющих важную роль в развитии врождённых и адаптивных механизмов иммунного ответа и элиминации возбудителей инфекционных заболеваний: CD3+ ($p < 0,05$), CD8+ ($p < 0,001$), CD16+CD56+ ($p < 0,001$).

Суммарным результатом высокой клинической эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении неонатального сепсиса является снижение уровня смертности на 11-22% (таблица 3), повышение уровня 28-дневной выживаемости до 86,1% [25], сокращение

сроков пребывания в стационаре и затрат на лечение [4, 5, 29].

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

У взрослых Ронколейкин® рекомендуется назначать при наличии инфекционного синдрома, 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.

У детей критерием для назначения Ронколейкина® при неонатальном сепсисе и тяжелых локализованных инфекциях является абсолютная лимфопения — содержание лимфоцитов в периферической крови менее $2 \times 10^9/\text{л}$ крови.

Схема применения:

□ сепсис у взрослых — от 2 до 6 в/в введений по 0,5 мг через 48 часов; более 2-х инфузий проводится при сохранении лимфопении;

□ сепсис у детей — 2-3 в/в инфузии в дозе 50000-100000 МЕ/кг массы тела (но не более 0,25 мг в сутки) с интервалом 48-72 часа; препарат разводят в физиологическом растворе из расчёта 5-10 мл/кг массы тела и вводят в течение не менее 2-х часов.

1. Ашиткова Н.В. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией. /Н.В. Ашиткова, И.Г. Солдатова, Дегтярёва М.В., Н.Н. Володин // «Современная перинатология: организация, технологии и качество». III Ежегодный кон-

- гресс и IV Съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Москва, 2008. Материалы. — Вопросы практической педиатрии. — 2008. — Том 3, №5. — С. 9.
2. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопении при неонатальных инфекциях./Н.В. Ашиткова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2009. — 24 с.
 3. Ашиткова Н.В. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжёлых неонатальных инфекций./Н.В. Ашиткова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова и др. // Педиатрия. — 2009. — Том 87, №3. — С. 80-86.
 4. 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. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Санкт-Петербург, 2003. Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — С. 48.
 5. 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.
 6. 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. Ариксина // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». СПб, 1997. Материалы. — С. 43.
 7. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия)/М.И. Громов // Автореф. диссерт. уч. ст. доктора мед. наук. — С.-Петербург, 1998. — 46 с.
 8. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса./В.К. Козлов // Вестник РВМА. — 2002. — №2 (8). — С. 12-22.
 9. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики. // Цитокины и воспаление. — 2006. — Том 5, №2. — С.15-29.
 10. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии./В.К. Козлов — Изд. 2-е. — СПб.: Диалект, 2008. — 296 с.
 11. Козлов В.К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: патогенетическое обоснование применения./В.К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — №4.
 12. Козлов В.К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: клиническая эффективность./В.К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — №5.
 13. Козлов В.К. Иммунопатогенез сепсиса. Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции./В.К. Козлов // ОНСПВ. — 2008. — №6.
 14. Костюченко А.Л. Ронколейкин®: иммунокоррекция в лечении сепсиса./А.Л. Костюченко — СПб: изд. СПбГУ, 2000. — 11 с.
 15. Лазанович В.А. Ронколейкин в лечении септических больных./В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, Е.В. Маркелова, Е.В. Силич, А.И. Семехин, И.В. Коряченко // Медицинская иммунология. — 2000. — Том 2, №2. — С. 224.
 16. Лазанович В.А. Исследование соотношения уровня сывороточных цитокинов IFN γ /IL-10 при лечении интерлейкином-2 у больных сепсисом./В.А. Лазанович, Е.А. Чагина, Е.В. Маркелова // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 169.
 17. 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.
 18. Останин А.А. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкина® в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей./А.А. Останин, Е.Р. Черных — СПб.: изд. С.-Петербур-та, 2001. — 28 с.
 19. 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.
 20. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // СПб, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 1994. — 15 с.
 21. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // СПб, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1994. — 16 с.
 22. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // СПб, Городская клиническая больница №4 Великомученика Святого Георгия, 1994. — 14 с.
 23. Отчёт о результатах клинических испытаний по оценке эффективности цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 человека Ронколейкином® в комплексном лечении хирургических инфекций. // г. Новосибирск, ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, 2001. — 22 с.
 24. Отчёт о результатах многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования: Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса./Составитель: В.Ф. Лебедев. // ООО «Биотех». — СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 52 с.
 25. Отчёт о результатах многоцентрового исследования клинических испытаний 3 фазы: Оценка эффективности и безопасности иммунотерапии Ронколейкином® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями./Составитель: И.В. Бабаченко. // ООО «Биотех». — Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 41 с.
 26. 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». СПб, 1997. Материалы. — С. 45-46.
 27. 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. Толоян, в М.Н. Смирно// V Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. — С. 516.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Солдатова И.Г. Применение ронколейкина при тяжёлых бактериальных инфекциях у новорождённых детей./И.Г. Солдатова, Е.М. Крылова, М.В. Дегтярёва, Н.Н. Володин, А.С. Симбирцев // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 270.
 31. Цибин Ю.Н. Способ лечения иммуносупрессии при сепсисе у человека./Ю.Н. Цибин, М.И. Громов, Л.П. Пивоварова и др. // Патент на изобретение №95104171/14 (008123). Дата приоритета 28.03.95.
 32. Черных Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса./Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова и др. // Медицинская иммунология. — 2001. — Том 3, №3. — С. 415-429.
 33. Черных Е.Р. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в развитии иммунной недостаточности при инфекционно-воспалительных и онкологических заболеваниях./Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Сахно Л.В. и др. // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, №3-4. — С. 365-366.
 34. Шляпников С.А. Принцип цитокиновой терапии сепсис-синдрома./С.А. Шляпников, Н.А. Бубнова, И.А. Ерюхин // Вестник хирургии. — 1997. — Том 156, №2. — С. 51-54.
 35. 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 // 6th Intern. Expert Forum on Immunotherapy and Gene Therapy. Florence, 1998. Proceedings. — P. 60.

Разлитой перитонит

Иммунная недостаточность при перитоните сопровождает все фазы развития патологического процесса, переходя из недостаточности регуляторного типа в тотальную недостаточность, что приводит к неспособности организма противостоять микробной агрессии. В связи с чем течение перитонита, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений определяется не только тяжестью основного патологического процесса, адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимого послеоперационного лечения, но во многом зависят от характера происходящих изменений в системе иммунитета [1]. Возникающие иммунные нарушения, прежде всего, в Т-клеточном звене иммунитета, являются одной из ведущих причин прогрессирования перитонита и развития гнойно-септических осложнений, а степень уменьшения Т-хелперов — неблагоприятным

прогностическим фактором. Дефицит продукции IL-2, регистрируемый с первых часов развития системной воспалительной реакции, увеличивается с углублением фазы SIRS (синдром системного воспалительного ответа) и становится более выраженным в фазе CARS (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа) [4]. Успех лечения больных перитонитом обеспечивается комплексом мероприятий, включающих полноценную санацию очага инфекции, адекватную антимикробную и дезинтоксикационную терапию и, безусловно, патогенетически обоснованную иммунокоррекцию.

Выраженные иммуностимулирующие и клинические эффекты Ронколейкина® в лечении разлитого перитонита (РП) подтверждены многолетним опытом применения препарата и проведением клинических исследований на базе различных лечебных центров России (таблица 4).

Таблица 4.

Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® перитонита

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интер- вал/число введений	Клинико-лабораторная эффективность иммунотерапии							Ис- точ- ник
				СНИЖЕНИЕ						ИКЭФ, % боль- ных	
				леталь- ности	частоты ПО	лабораторных показателей			* сроков госпитализа- ции		
SAPS	APACHE	ЛИИ									
1	Р, С	64 О: 20 К: 44	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./2	на 7,7%	на 33,2%	-	в 2,1 раза	в 2,4 раза	на 9,7 койко- дней	О: 55,0 К: 6,8	1
2	ДС, Р, С	56 О: 28 К: 28	экстракорпоральная иммунотерапия	на 15,0%	-	в 1,9 раза	в 2,0 раза	в 2,4 раза	-	О: 61,5 К: 8,0	7
3	Р, С	52 О: 28 К: 24	п/к инъекции 1 мг/48 час./1-3	на 35,7%	-	-	-	в 4,0 раза	на 3,8 койко- дней	О: 75,0 К: 20,8	5
4	ДС, Р, С	30 О: 15 К: 15	в/в инфузии 1 мг/48 час./2	на 13,3%							8

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ДС — двойное слепое исследование
О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации;
ПО — послеоперационные гнойно-септические осложнения; ИКЭФ — иммунокорректирующий эффект
* — приведены данные только для больных с благоприятным исходом

При первом применении Ронколейкина® для лечения РП (1994-1999 гг., Санкт-Петербург) с использованием эндолимфатического пути введения (по 0,5 мг через 48-72 ч., N2) наблюдали снижение летальности на 4,9-9,2% и частоты послеоперационных осложнений [3, 9, 10]. В других исследованиях применяли внутривенное, подкожное введение и экстракорпоральную иммунотерапию rIL-2. Клиническому улучшению, наблюдаемому при включении Ронколейкина® в комплексное лечение РП, сопутствовало ослабле-

ние степени тяжести эндотоксикоза в виде обрыва лихорадки, нормализации гемодинамики, улучшения показателей общеклинического исследования крови. Наблюдалось снижение интегральных показателей степени тяжести заболевания по шкалам APACHE II и SAPS, а также величины ЛИИ более, чем в 2 раза. Иммунокорректирующий эффект препарата у больных с благоприятным исходом проявлялся увеличением количества основных популяций Т-лимфоцитов, снижением уровня апоптоза и усилением пролифератив-

ной активности Т-клеток. Наиболее существенными критериями, для которых установлена клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® при РП, являются уровень фактической летальности и частота осложнений ближайшего послеоперационного периода (таблица 4).

Включение Ронколейкина® в схему лечения больных разлитым перитонитом сокращает сроки госпитализации у больных с благоприятным исходом (таблица 4). По данным А.Ю. Анисимова (2004 г.), системная иммунотерапия Ронколейкином®, помимо иммунокорректирующего и детоксикационного эффектов, также способствует стимуляции моторики желудочно-кишечного тракта [1].

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 [11].

Схема применения:

□ 2 в/в введения по 0,25-0,5 мг через 48 часов.

1. Анисимов А.Ю. Иммунотерапия Ронколейкином® в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом. Пособие для врачей./А.Ю. Анисимов — Казань, 2004-28 с.

2. Багненко С.Ф. Септический шок в структуре абдоминального сепсиса./С.Ф. Багненко, М.В. Гринёв // IV Всеросс. научно-практ. конф. «Абдоминальная хирургическая инфекция: перитонит». Москва, 2005. Тезисы. — Инфекции в хирургии. — 2005. — Приложение. — С. 17.

3. 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 клини-

ческая больница: проблемы и перспективы». — СПб: изд. СПбГМУ, 1995. — С. 35-36.

4. 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.

5. Карашуров Е.С. Иммунокоррекция ронколейкином в экстренной абдоминальной хирургии./Е.С. Карашуров, Н.А. Ларина, А.Г. Островский, А.В. Ванюков, К.А. Островский — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 256 с.

6. 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.

7. Останин А.А. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей./А.А. Останин, Е.Р. Черных — СПб.: изд-во С.-Петерб. ун-та, 2002. — 28 с.

8. 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». СПб, ВМА. 1999. Материалы. — С. 12-17.

9. Петров С.В. 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. — СПб, 1995. — С.119-120.

10. 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». СПб, 1997. Материалы. — С. 10-11.

11. Протоколы неотложной помощи и интенсивной терапии, рекомендованные 9-ым съездом федерации анестезиологов и реаниматологов (перитонит). Иркутск, 2004. — СПб: «Альтернативная полиграфия», 2005. — 47 с.

Острый деструктивный панкреатит

Рассмотрение острого деструктивного панкреатита (ОДП) не только с точки зрения ферментативной теории, но, прежде всего, в круге понятий иммунологии позволяет характеризовать иммунодефицит (ИД) в качестве центрального звена патогенеза ОДП. Объём панкреонекроза оказывает определяющее влияние как на тяжесть ОДП, так и выраженность ИД. При легкой (отёчной) форме панкреатита ИД практически не наблюдается, но при ОДП наличие ИД регистрируется практически у 100% пациентов. Оба процесса развиваются одновременно и параллельно: формирование панкреонекроза и проявления ИД регистрируются в первые 48 часов от начала ОДП. Ранним проявлением панкреатогенного ИД служит абсолютная лимфопения (ниже 1200 клеток в 1 мм³) за счёт снижения лимфоидных субпопуляций CD3+, CD4+ и CD8+ клеток (т.е. Т-хелперов 1 типа и цитотоксических лимфоцитов). Постоянство этого признака позволило считать его ранним маркером тяжести ОДП [А.Д. Толстой, 2002-2004]. По мере прогрессирования заболевания происходит снижение выработки иммуноглобулинов, массовый апоптоз иммунных клеток и катастрофическое снижение уровня регуляторного цитокина IL-2 [6].

Клинически последствия ИД выражаются в частом развитии гнойных осложнений. В целом, летальность от острого деструктивного панкреатита достигает 25%. Однако летальные исходы по мере развития заболевания распределяются неравномерно и графически выражаются в виде трех «пиков» — максимумов летальности. Первый пик (22% летальных исходов) приходится на 1-ю неделю заболевания — так называемые «ранние смерти», связанные с развитием эндотоксического шока. Второй пик — 60% — приходится на 4-ю неделю и обусловлен возникновением гнойных осложнений. Третий пик (18%) отмечается на 7-8 неделе от начала и связан с развитием панкреатогенного сепсиса у пациентов, перенесших множественные оперативные вмешательства по поводу гнойных осложнений [А.Д. Толстой, 2000]. Высокий уровень летальности (преимущественно от гнойных осложнений и сепсиса) обусловлен, прежде всего, рано развивающейся при ОДП вторичной иммунной недостаточностью. Это указывает на необходимость включения в комплексное лечение ОДП иммуноориентированной терапии, цель которой состоит в восполнении дефицита клеточных и гуморальных компонентов иммунного ответа и реставрации собственной иммунореактивности (рис. 7) [А.Д. Толстой, 2002-2003].

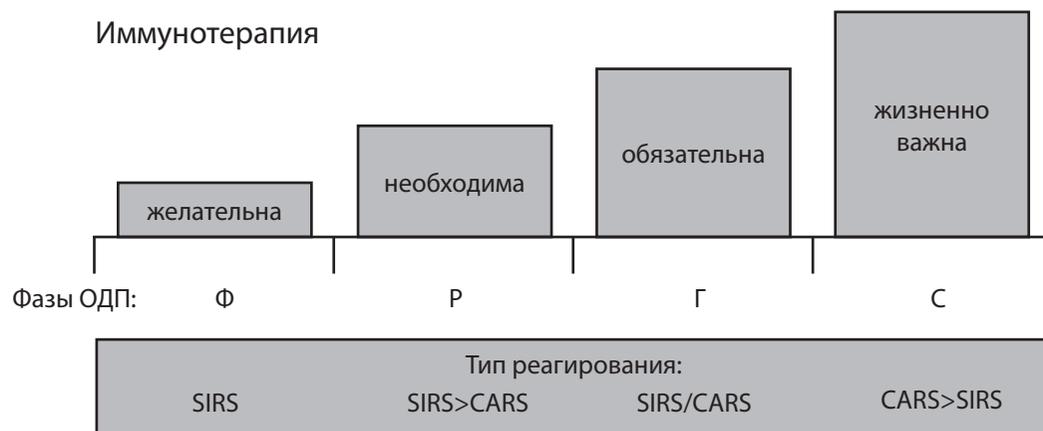


Рис. 7. Актуальность иммунотерапии при ОДП [А. Д. Толстой, 2003]

Ф — ферментативная фаза; Р- реактивная фаза; Г — гнойная фаза; С — панкреатогенный сепсис

Опыт клинического применения Ронколейкина® выявил своеобразные ключевые «точки приложения» иммунотерапии:

□ наиболее демонстративным оказалось применение Ронколейкина® в стадии перипанкреатического инфильтрата, начало развития, которого процеируется на 6-7 сутки, когда пациенты особенно чувствительны к различным лечебным воздействиям, направленным на достижение асептического течения заболевания, т. е. к антибактериальной и иммунотропной терапии;

□ второй точкой приложения Ронколейкина® при ОДП являются уже развившиеся гнойные осложнения [А. Д. Толстой, 2000].

Клиническая апробация препарата, а также разработка методики лечения на основе «обрывающей» интенсивной терапии с последующей коррекцией иммунодефицита Ронколейкином® впервые были осуществлены в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе А. Д. Толстым с соавт. (1999-2004), здесь же впервые была доказана эффективность применения Ронколейкина® с целью профилактики позднего септического шока у больных ОДП. К настоящему моменту эффективность иммунотерапии Ронколейкином® доказана клиническими исследованиями различного формата, проведенными в клинических центрах Санкт-Петербурга (1999-2004 гг.) [7-20], Петрозаводска (2001-2009 гг.) [3], Владивостока (2006) [6], Ростова-на-Дону (2007-2010) [4] и Чебоксар (2003-2006) [2] (таблица 5).

Клинический эффект включения Ронколейкина® в комплексную терапию ОДП проявляется быстрым улучшением самочувствия, нормализацией показателей воспаления, достоверным повышением вероятности рассасывания перипанкреатического инфильтрата. Терапия Ронколейкином® приводит к достоверному снижению частоты гнойных осложнений, частоты сепсиса и связанной с ним летальности (таблица 5). Клиническая эффективность Ронколейкина® подтверж-

дается и иммунологическими исследованиями. После лечения Ронколейкином® наблюдается полная нормализация иммунограммы по исходно сниженным показателям CD3+, CD4+, CD8+ ($P > 0,05$) [А. Д. Толстой, 1999, 2000]. Цитокиноterapia Ронколейкином® при развившихся гнойных осложнениях ОДП и даже септического шока также приводит к достоверному сокращению летальности (таблица 5).

По мнению А. Д. Толстого Ронколейкин® является обязательной составляющей комплексной терапии ОДП: «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» (А. Д. Толстой, 2001).

Очевидный клинический эффект применения Ронколейкина® способствует также сокращению стоимости и длительности лечения больных ОДП с благоприятным исходом.

Схема комплексного лечения острого деструктивного панкреатита с применением Ронколейкина® включена в 2004 и 2007 гг. в Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 5].

Схема применения:

□ ферментативная фаза — однократное в/в введение по 0,25-0,5 мг;

□ перипанкреатический инфильтрат — 2 в/в или п/к введения по 0,25 мг (при массе тела менее 70 кг) или по 0,5 мг (при массе тела более 70 кг) на 6-7 и 8-9 сутки от начала ОП;

□ гнойные осложнения острого панкреатита — 2-5 в/в введений по 0,25-1,0 мг каждые 24-48 часов; иммунотерапию проводят до восстановления показателей клинического анализа крови и лейкоцитарной формулы.

Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® ОДП

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность			Ис- точ- ник
				Снижение ча- стоты ГО	Снижение частоты сепсиса или СШ	Снижение летальности	
Применение на реактивной стадии ОДП							
1	Р, С	75 О: 35 К: 40	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./2	О: 8,6% К: 22,5%	-	О: 2,9% К: 10%	7
2	Р, С	268 О: 47 К: 221	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/24 час./2	О: 14,9% К: 45,2%	сепсис О: 8,5% К: 13,1%	О: 4,3% К: 29,4%	8, 10
3	Р, С, ДС	30 О: 15 К: 15	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./2	О: 0% К: 13,3%	-	О: 0% К: 13,3%	9
4	Р, С	219 О: 74 К: 145	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/24 ч./2-3	О: 16,2% К: 32,4%	сепсис О: 8,1% К: 11%	О: 6,8% К: 18,6%	11
5	Р, С	92 О: 40 К: 52	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/24-48 ч./2	О: 15% К: 51,9%	сепсис О: 12,5% К: 19,2%	О: 5,0% К: 32,7%	12
6	Р, С	214 О: 96 К: 118	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/24-48 ч./2	О: 31,2% К: 74,6%	-	О: 15,6% К: 33,9%	2
7	Р, С	27 О: 13 К: 14	п/к инъекции 1 мг/48 час./1-3	-	-	О: 23,1% К: 50%	3
8	Р, С	59 О: 39 К: 20	в/в инфузии 0,25 мг/48 час./2	Снижение в 2 раза	-	Снижение в 5 раз	6
Применение при развившихся гнойно-септических осложнениях							
9	Р, С	70 О: 24 К: 46	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./2-3	-	-	О: 8,3% К: 67,4%	11
10	Р, С	88 О: 38 К: 50	в/в инфузии 0,25-1 мг/24-48 ч./2-5	-	СШ О: 48% К: 78%	О: 23,7% К: 56%	19, 20

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ДС — двойное слепое исследование;
О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; ГО — гнойные осложнения; СШ — септический шок

1. 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. «Знаменитые универсанты», 2004-12 с.

2. Волков А.Н. Комплексная многокомпонентная терапия и профилактика инфицированного панкреонекроза и показания к операции при нём./А.Н. Волков // Здоровоохранение Чувашии. — 2006. — № 1. — С. 81-87.

3. 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.

4. 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.

5. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости./Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга. Санкт-Петербургский научно-исследова-

тельский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. — СПб., 2007. — 58 с.

6. Салиенко С.В. Иммунологические аспекты патогенеза остро го 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.

7. Толстой А.Д. Применение Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) для профилактики гнойных осложнений остро го 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.

8. 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». СПб, ВМА, 1999. Материалы. — С. 3-5.

9. Толстой А.Д. Ронколейкин в комплексном лечении остро го деструктивного панкреатита./А.Д. Толстой, М.Н. Смирнов, Р.Я. Сопия, М.А. Андреев, А.В. Пирогов // Конф. «Ронколейкин — новые аспекты клинического применения». СПб, МАПО, 1999. Материалы. — С. 5-8.

10. 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.

11. 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 // Науч. конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». СПб, 2000. Материалы симп. «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлекин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». — С. 4-7.

12. Толстой А.Д. Лечение перипанкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите. Пособие для врачей./А.Д. Толстой, М.И. Андреев, С.Г. Сунаташвили, В.К. Козлов, Ю.В. Медведев — СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2002. — 32 с.

13. Толстой А.Д. «Обрыв» деструктивного процесса при остром панкреатите. Пособие для врачей./А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров, Р.В. Вашетко, В.П. Панов, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойнов, Д.С. Шеянов — СПб, 2002. — 23 с.

14. Толстой А.Д. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. Уч. пособие./А.Д. Толстой, В.Б. Красно-

горов, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойнов, М.И. Андреев, Д.С. Шеянов, В.П. Панов — СПб, 2002. — 23 с.

15. Толстой А.Д. Применение олифена в комплексном лечении острого панкреатита. Пособие для врачей./А.Д. Толстой, Ю.В. Медведев, В.Р. Гольцов и др. — СПб, 2002. — 19 с.

16. Толстой А.Д. Острый панкреатит как иммунологическая проблема./А.Д. Толстой, Д.С. Шеянов, Е.В. Захарова и др. // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 51.

17. Толстой А.Д. Паранепанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение./А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Б. Красногоров, Р.В. Вашетко, А.В. Скородумов — СПб: Издательство «Ясный свет», 2003. — 256 с.

18. Толстой А.Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите./А.Д. Толстой, А.М. Попович//Terra Medica. — 2003. — №4. — С. 28-31.

19. 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.

20. 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.

Хронический остеомиелит

У больных хроническим остеомиелитом (ХО) установлено наличие иммунологического дисбаланса, выражающегося в снижении основных популяций Т-лимфоцитов, отсутствии повышения В-лимфоцитов, снижении бактерицидной активности нейтрофильных фагоцитов, нарушении процессов дифференцировки клеток [3]. Это объясняет обоснованность включения иммунотерапии в комплексное лечение ХО. Первый опыт применения Ронколейкина® в клиниках Санкт-Петербурга (1997-1999 гг.) позволил рекомендовать использовать препарат при хронических гнойных заболеваниях костей и суставов как важный элемент комплексной терапии [4].

Ронколейкин® применяют в комплексном лечении хронических остеомиелитов различной этиологии. На фоне улучшения и стабилизации общего состояния и нормализации иммунореактивности отмечено исчезновение очагов остеомиелита у большинства больных (таблица 6). Терапия Ронколейкином® способствует полной консолидации переломов и ликвидации гнойного процесса в костях; ускорению процессов репарации послеоперационной раны; преимущественно первичному заживлению ран; снижению вероятности рецидива заболевания в течение 1,5-2 лет (таблица 6).

Таблица 6.

Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® хронического остеомиелита

Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клиническая эффективность иммунотерапии				Источ-ник
			N дней	Заживление		Рецидивы через 1,5-2 года наблюдения (% больных)	
Р, С	46 О: 20 К: 26	в/в инфузии 0,5 мг/24-48 ч./2-3 (до 10) за 1 день до операции и на 2-е и 3-е сутки после операции		О: 14,5 К: 21,5	первичным натяжением		вторичным натяжением
			О: 75% К: 24%	О: 25% К: 76%			

Схема применения:

□ 2-3 в/в введения по 0,5 мг: за 1 день до операции и на 2-е и 3-и сутки после операции (эта же схема рекомендуется для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при переломах и ортопедических операциях);

□ при остеомиелите бруцеллезной этиологии — от 3 до 10 в/в введений.

1. Жанкин Б.А. Клинико-иммунологическая характеристика хронического остеомиелита и его иммунокоррекция./Б.А. Жанкин //Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Алматы, 2004. — 26 с.

2. 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.

3. 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. — С. 192-193. — СПб.: Изд-во Липатова, 2007. — 504 с.

4. 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. Национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. — С. 484.

Диабетическая стопа

Причины, приводящие к тяжёлым гнойно-некротическим осложнениям синдрома диабетической стопы (СДС) у больных сахарным диабетом, многообразны. Не последнее место среди них занимает повышенная восприимчивость к инфекции, в том числе и вследствие вторичного иммунодефицита [Международное соглашение по диабетической стопе, 2000].

Ронколейкин® применяют в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с 1996 года. Проведённые клинические исследования показали, что терапия Ронколейкином® приводит к достоверному уменьшению тяжести клинических проявлений: более раннее исчезновение признаков полиорганной дисфункции (снижение среднего балла по шкале SAPS и ЛИИ) [1-3, 6], уменьшение количества пациентов с явлениями декомпенсации и субкомпенсации сахарного диабета [4, 6]. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение улучшает процессы репарации раны: сокращает сроки очищения раны на 16 дней, гранулирования — на 15 дней (у 70% пациентов), эпителизации — на 16 дней (у 72% больных) [6]. Иммунотерапия rIL-2 позволяет увеличить

процент больных с сохранением опорной функции нижних конечностей до 62-80% и существенно снизить летальность (таблица 7). Введение Ронколейкина® снижает на 11-17% количество послеоперационных осложнений (в том числе и при ампутациях на уровне бедра) и исключает необходимость повторных курсов антибиотикотерапии при возникновении осложнений.

Сокращение сроков госпитализации, в среднем, на 10 дней, больных, получавших терапию Ронколейкином®, способствовало улучшению фармакоэкономических показателей.

Благоприятное клиническое течение заболевания сопровождалось положительной динамикой иммунологических показателей. После завершения курса Ронколейкина® отмечалось достоверное увеличение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, преимущественно за счёт Т-лимфоцитов, число которых возросло почти в 2 раза [6]. Наиболее значимо изменились количественные параметры Т-хелперов, следствием чего явилась нормализация иммунологического индекса (до величины $2,23 \pm 0,3$), также зарегистрировано изменение параметров фагоцитоза [6].

Таблица 7.

Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность						Ис- точ- ник
				Сохране- ние ОФНК (%)	СНИЖЕНИЕ					
			частоты ПА (%)		частоты ПО (%)	частоты АБ	леталь- ности (%)	сроков госпитали- зации		
1	Р, С	267 О:167 К:100	в/в инфузии 1,0 мг/72 час./2 при поступлении и на 3 сутки после опе- рации	О: 62 К: 35	О: 0 К: 35,1	О: 6,6 К: 18	в 2 раза	О: 0% К: 8%	на 5-11 койко-дней	1
2	Р, С	112 О: 36 К: 76	в/в инфузии 0,5 мг/72 час./2-3	О: 80,5 К: 52,6	-	-	О: 8,3% К: 38,2%	О: 3,3 К: 19,7	-	4, 5
3	Р, С	118 О: 52 К: 66	в/в инфузии 0,5 мг/24x5 час./2	-	О: 28 К: 50	О: 28 К: 39	О: 17% К: 23%	О: 3,3 К: 4,9	на 10 койко- дней	6, 7
Ампутации только на уровне бедра										
№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клинико-лабораторная эффективность						Ис- точ- ник
				Снижение частоты ПО (%)	Повторные курсы АБТ (% б-ных)	Снижение ЛИИ	Увеличение числа ЛФ (на 7-е сут- ки)	Сокращение сроков госпитали- зации		
4	Р, С	60 О: 30 К: 30	п/к инъекции 0,5 мг/48 час./3 по 0,25 мг в бедро и живот в день опе- рации (за 1 час) и на 3 и 5 сутки после операции	О: 3,3 К: 20	О: 5 К: 35	О: в 2,2 раз К: в 1,6 раз	О: на 7,4% К: на 4,7%	на 8,5 койко- дней	2, 3	

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; ОФНК — опорная функция нижних конечностей; ПА — повторные ампутации; ПО — послеоперационные осложнения; АБ — ампутации на уровне бедра; АБТ — антибиотикотерапия

Схема применения:

- 2-3 введения по 0,5 мг внутривенно или подкожно с интервалом 3 дня;
- при предоперационной подготовке — 0,5 мг за сутки или в день операции.

1. 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.

2. Зубрицкий В.Ф. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. /В.Ф. Зубрицкий, Р.А. Кулезнев, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых, О.А. Самойлов // Инфекции в хирургии. — 2010. — Том 8, № 1. — С. 24.

3. Кулезнев Р.А. Рекомбинантный интерлейкин-2 в профилактике послеоперационной хирургической инфекции у больных сахарным диабетом при ампутации нижних конечностей на уровне бедра. /Р.А. Кулезнев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2010. — 40 с.

4. 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.

5. Селиверстов Д.В. Эффективность иммунотерапии с использованием препарата «Ронколейкин» у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. /Д.В. Селиверстов, В.В. Иванов, К.В. Пучков // АДАИР. — 2005. — Vol. 6, suppl. 1. — P. 253.

6. 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.

7. Славин Л.Е. Способ коррекции вторичного иммунодефицита у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы (СДС). /Л.Е. Славин, О.В. Скороходкина, Н.В. Крепкогорский // АДАИР. — 2005. — Vol. 6, suppl. 1. — P. 186.

Рецидивирующий фурункулёз

Применение Ронколейкина® в комплексном лечении рецидивирующего фурункулёза позволяет достичь устойчивого длительного иммунокорректирующего эффекта. У пациентов с рецидивирующим фурункулёзом эффект Ронколейкина® проявляется полным купированием воспалительных реакций в очагах высыпания и предотвращением образования новых элементов.

Введение Ронколейкина® обеспечивает быстрое клиническое выздоровление, улучшение качества жизни пациентов и предупреждение развития рецидивов в течение 6 месяцев в 96% случаев (в контрольной группе — 58%).

Схема применения:

- 3 в/в введения по 0,5 мг с интервалом 3 дня.

1. Мутаев А.А. Цитокиноterapia рецидивирующего фурункулёза. /А.А. Мутаев, О.В. Кузнецова, Ю.В. Богданов и др. // Terra Medica. — 2004. — № 4. — С. 18-20.

2. Мутаев А.А. Цитокиноterapia больных рецидивирующим фурункулёзом. /А.А. Мутаев, Л.П. Сухова, О.В. Кузнецова и др. // VIII Всерос. конф. дерматологов «Новые технологии в организации дерматологической помощи населению Российской Федерации». Москва, 2004. Тезисы научных работ. — С. 23-24.

3. Москалец О.В. Опыт применения ронколейкина при рецидивирующем фурункулёзе. /О.В. Москалец // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. — С. 475.

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений

Профилактическое введение Ронколейкина® предотвращает последствия хирургического и анестезиологического стресса. Предоперационная терапия Ронколейкином® уменьшает интраоперационную степень активации стрессовых меха-

низмов. Выявлены достоверные изменения в экскреции продуктов метаболизма катехоламинов, что отражает меньшую выраженность хирургического стресса при предоперационном назначении Ронколейкина®.

Таблица 8.

Сравнительная оценка эффективности Ронколейкина® в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений

№	Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Заболевания, требующие оперативного вмешательства	Клиническая эффективность		Ис-точ-ник
					Снижения уровня летальности	Снижение ча- стоты ПО	
1	P	O: 43	в/в инфузии или эндолимфати- ческое введение 0,5-1 мг/72 час./2 на 2 и 5 сутки после операции	Острая хирургическая патология органов брюшной полости	O: 7,0% Прогнозируемая летальность: 14,8%	-	5
2	P, C	109 O: 55 K: 54	в/в инфузии 0,5 мг/72 час./2 на 2 и 5 сутки после операции	Онкологические заболе- вания: рак желудка, коло- ректальный рак	-	O: 7,3% K: 20,4%	4
3	P, C	60 O: 30 K: 30	п/к инъекции 0,5 мг/48 час./3 по 0,25 мг в бедро и живот в день операции (за 1 час) и на 3 и 5 сутки после операции	Гнойно-некротические ос- ложнения синдрома диабе- тической стопы у больных сахарным диабетом	-	O: 3,3% K: 20,0%	2

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Заболевания, требующие оперативного вмешательства	Клиническая эффективность		Ис- точ- ник
					Снижения уровня летальности	Снижение ча- стоты ПО	
4	P, C	267 O: 167 K: 100	в/в инфузии 1,0 мг/72 час./2 <i>при поступлении в стационар и на 3 сутки после операции</i>	Гнойно-некротические осложнения СДС у боль- ных сахарным диабетом	O: 0% K: 8,0%	O: 6,6% K: 18,0%	1
5	P, C	107 O: 57 K: 50	введение в подкожную жиро- вую клетчатку в области раны 0,5-2 мг/24-48 час./2 <i>(rIL-2 в составе комплекса ау- тологических цитокинов)</i>	Острая хирургическая патология органов брюш- ной полости	-	O: 8,7% K: 28,0% (осложнения послеоперац- ионной раны)	3

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование; O — основная группа (Ронколейкин);
K — контрольная группа; ПО — послеоперационные осложнения; СДС — синдром диабетической стопы

По результатам исследования, проведённого в Рязанском государственном медицинском университете [К.В. Пучков, Д.В. Селиверстов, В.В. Иванов, 1998-2000], терапия Ронколейкином® позволяет купировать проявления иммунодепрессии, обусловленной хирургическим стрессом, у 84% больных.

Использование Ронколейкина® в составе предоперационной подготовки больных с различными заболеваниями позитивно влияет на течение послеоперационного периода и состояние послеоперационной раны, а также достоверно снижает частоту послеоперационных осложнений и уровень летальности (таблица 8).

Схема применения:

однократно 0,5 мг в/в за 1 день до операции, затем — по 0,5 мг в/в или п/к на 2 и 5 сутки послеоперационного периода;

по 0,5 мг в/в или п/к на 2 и 5 сутки послеоперационного периода.

1. 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.

2. Зубрицкий В.Ф. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. /В.Ф. Зубрицкий, Р.А. Кулезнев, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых, О.А. Самойлов // Инфекции в хирургии. — 2010. — Том 8, № 1. — С. 24.

3. Лецишин Я.М. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства с использованием комплекса аутологических цитокинов. /Я.М. Лецишин, А.В. Костюков, С.А. Клочкова — Абельянс, Суржикова Г.С., А.А. Коновалов, К.В. Серозудинов // XI съезд хирургов Российской Федерации. г. Волгоград, 2011. Материалы.

4. Останин А.А. Цитокиноterapia ронколейкином в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций: пособия для врачей. /А.А. Останин, Е.Р. Черных — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 56 с.

5. 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.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

В настоящее время Ронколейкин® используют при лечении различных инфекционных заболеваний. Это обусловлено тем, что Ронколейкин® влияет на наиболее значимые компоненты противоинфек-

ционной защиты, включающие факторы и механизмы естественной резистентности и адаптивного иммунитета, которые противодействуют инвазии и размножению различных возбудителей (таблица 9).

Таблица 9.

Формирование защитных противоинфекционных механизмов иммуореактивности и иммунокорригирующие эффекты Ронколейкина® [Козлов В. К., 2002 с модификацией]			
Этапы формирования иммунитета	Характер инфекции		
	Внеклеточные агенты	Внутриклеточные микроорганизмы	Вирусная инфекция
Инвазия агента	Фагоцитоз. Активация комплемента (альтернативный путь)	Активация мононуклеарных фагоцитов	Активация НК-клеток
Фаза индукции иммунитета	Формирование очага местного воспаления. Выделение монокинов. Гуморальный иммуногенез	Формирование очага местного воспаления. Т-независимая активация моноцитов/макрофагов. Выделение монокинов. Т-клеточный иммуногенез	Интерфероны α и β Имуногенез ЦТЛ Активация ИФН НК-клеток
Фаза сформировавшегося иммунитета	Активация комплемента (классический путь) Образование антител классов IgM, IgG и IgA	Иммунное воспаление. Продукция IFN-γ Th1-клетками. Активация моноцитов/макрофагов. Фагоцитоз активированными макрофагами	ЦТЛ Армированные макрофаги
Фаза формирования иммунной памяти	Ускоренное образование высокоаффинных IgG-антител при повторном инфицировании	Ускоренное образование IFN-γ. Активация макрофагов при повторном инфицировании	Ускоренное образование ЦТЛ при повторном инфицировании

Прямые эффекты препарата

Опосредованные эффекты препарата

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение инфекционных заболеваний способствует уменьшению выраженности симптомов и синдромов инфекционной патологии, сокращению времени их проявления и снижению вероятности возникновения рецидивов. Применение rIL-2 в качестве иммунокорректора в комплексном лечении инфекционных заболеваний предупреждает развитие и компенсирует проявления вторичной иммунной недостаточности на ранних этапах её формирования. В итоге предотвращаются осложнения инфекционной патологии, включающие стойкие вторичные иммунодефициты, гипер- и ауто-сенсibilизация [В. К. Козлов, 2002].

1. Бабаченко И. В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. // И. В. Бабаченко, В. Н. Егорова // Terra Medica. — 2006. — № 4 (44). — С. 35-39.

2. Дидковский Н. А. Принципы иммунокорригирующей терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях. // Н. А. Дидковский, И. К., Малашенкова // РЛС-доктор: аллергология и иммунология. — 2006. — С. 3-13.

3. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / Под ред. проф. В. Н. Тимченко. 2-е изд., испр. и доп. — СПб: СпецЛит, 2006. — 576 с.

4. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. Пособие для врачей. / В. К. Козлов — СПб: изд. СПбГУ, 2001. — 24 с.

5. Козлов В. К. Коррекция иммуореактивности рекомбинантным интерлейкином-2. Пособие для врачей. / В. К. Козлов, М. Н. Смирнов, В. Н. Егорова, М. Ф. Лебедев — СПб: изд. СПбГУ, 2001. — 24 с.

6. Козлов В. К. Дисфункции иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами. / В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 34.

7. Козлов В. К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. Руководство для врачей. / В. К. Козлов; ГОУВПО С.-Петербург. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова и др. — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 148 с.

8. Лобзин Ю. В. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний. / Ю. В. Лобзин, В. К. Козлов, А. Т. Журкин, А. В. Елькин, В. Н. Тимченко, М. Н. Смирнов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2001. — № 2. — С. 19-35.

9. Лобзин Ю. В. Заместительная иммунотерапия больных тяжелыми инфекционными заболеваниями. / Ю. В. Лобзин, И. В. Бабаченко, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова // 7-я Российско-итальянская научно-

практ. конф. «Актуальные вопросы социально-значимых инфекций». Г. Великий Новгород, 2009. Материалы. — С. 5-7.

10. Лечебно-диагностические стандарты по инфекционным болезням у детей. Учебное пособие./Под ред. проф. Э. Н. Симованьян. — Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ, 2005. — 152 с.

11. Степанов А. В. Дрожжевые рекомбинантные препараты цитокинов. Итоги и перспективы применения в инфектологии при опасных инфекционных заболеваниях./А. В. Степанов, В. М. До-

брынин, Г. В. Цирикашвили, О. В. Хлопунова, А. Г. Соколов — СПб.: ЗАО «Издательство «Скиф», 2005. — 92 с.

12. Таболин В. А. Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорожденных детей: реальность и перспективы./В. А. Таболин, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярёва и др. // Intern. J. Immunorehabilitation. — 1998. — №10. — С. 174-181.

13. Ярилин А. А. Основы иммунологии./А. А. Ярилин — М.: Медицина, 1999. — 608 с.

Герпесвирусные инфекции

Широкое распространение герпесвирусной инфекции (ГВИ), разнообразие её клинических проявлений, вплоть до летальных форм, определяют высокую социальную значимость заболеваний, вызываемых вирусами герпеса. После первичного инфицирования, герпесвирусы пожизненно персистируют в организме человека (период латентности), сохраняя способность к реактивации. При этом длительность периодов латентности

и выраженность клинических симптомов при реактивации инфекции определяется возможностями иммунной системы контролировать активность репликации вируса (таблица 10). Максимальная частота обострений герпетической инфекции отмечена у пациентов с иммунной недостаточностью. Следует заметить, что чувствительность к ГВИ так же зависит от состояния иммунитета (таблица 11) [12].

Таблица 10.

Факторы адаптивного иммунитета, контролирующие течение герпесвирусной инфекции

- CD8+ лимфоциты (клиренс вирусных частиц, контроль латентной инфекции)
- CD4+ лимфоциты (контроль острой стадии воспаления)
- Специфические антитела (контроль острой стадии воспаления)

Таблица 11.

Факторы естественного иммунитета, контролирующие чувствительность к герпесвирусной инфекции

- НКТ-клетки в коже, интраэпителиальные
- γδТ-лимфоциты в слизистой
- Интерфероны 1 типа
- Нейтрофилы
- Комплемент
- Естественные антитела

Использование рекомбинантного интерлейкина-2 показано на различных стадиях ГВИ. На ранних стадиях этот цитокин активирует защитную реакцию врождённого иммунитета — дендритных клеток и НК-клеток, на поздних стадиях он способствует накоплению вирус специфических цитотоксических клеток. IL-2 противодействует апоптозу Т-лимфоцитов, связанному с антиген-зависимой активацией. В результате происходит устранение вирус ассоциированной лимфопении и восстановление функционально полноценного адаптивного противовирусного ответа, что является необходимым условием для эффективного клиренса вирусных частиц и длительного поддержания бессимптомной латентной инфекции [12]. Способность IL-2 воздействовать на различные стадии ГВИ делает проводимую терапию более комплексной и повышают её эффективность. Клинически это приводит не только к купированию эпизодов обострения, но и удлинению безрецидивного (латентного) периода.

Стандартная противовирусная терапия рекомендована при обострении ГВИ, т.е. при активной репликации вируса. В фазу латентной инфекции она не эффективна. Для повышения эффективности лечения герпесвирусной инфекции и снижения используемых доз противовирусных химиопрепаратов в настоящее время их сочетают с иммуномодулирующими средствами.

К настоящему моменту накоплен опыт применения Ронколейкина® при лечении различных клинических форм герпесвирусной инфекции: часто рецидивирующей простом герпесе, генитальном герпесе (ВПГ1, ВПГ2), генерализованном герпесе, герпесе 6 типа, генерализованных и буллёзных формах ветряной оспы, цитомегаловирусной инфекции, Эпштейн-Барра вирусной инфекции. Препарат вводили внутривенно или подкожно по 0,25-0,5 мг, при офтальмогерпесе применяли местное введение в виде инстилляций в конъюнктивный мешок. Как правило, цитокинотерапию применяли в составе комплексного лечения, в одном случае была апробирована монотерапия rIL-2 [7].

Таблица 12

**Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином®
герпесвирусной инфекции**

№	Форма ГИ	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность		Иммунологи- ческая и лабораторная динамика	Ис- точ- ник
1	Генитальный герпес	П	17	в/в инфузии 0,5-1 мг/ 24-48 ч./2-5 монотерапия rIL-2	Ремиссия от 1 года (% больных)	О: 71 К: 0	-	7
					Ремиссия от 3 до 6 месяцев (% больных)	О: 18 К: 61		
					Суммарный клинический эффект	89%		
2	Генитальный герпес	П	8 О: 4 К: 4	в/в инфузии 0,5мг/ 48 ч./3	Длительность ремиссии (месяцы)	О: 9 м. К: 4 м.	↑ абс. количе- ство ЛК ↑ функц. акт. ЛФ ↑ ИРИ	11
					Суммарный клинический эффект	75%		
3	Герпетический кератит ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-1+ВПГ-2	Р, С	97 О: 50 К: 47	*местное введение 0,1 мг/72 ч./3	Сокращение сроков регресса клинической симптоматики**	на 1-3 дня	↑ CD3+, CD4+, CD16+CD56+, CD25+ ↑ ИРИ	1, 2
					Сокращение сро- ка нетрудоспособ- ности	на 2,2 дня		
					Суммарный клинический эффект	84%		
4	Герпетический кератит (рецидивирую- щий офтальмогерпес) ВПГ-1, ВПГ-2 ВПГ-1+ВПГ-2	Р, С	42 О: 22 К: 20	*местное введение 0,1 мг/72 ч./3 + в/в инфузии 0,4 мг/72 ч./3	Сокращение сроков регресса клинической симптоматики**	на 2,4- 4,8 дня	Содержание цитокинов в слёзной жид- кости ↓ IL-6, IL-8, TNF-α ↑ IFN-α, IFN-γ	1, 2
5	Инфекционный мононуклеоз вирус Эпштейна- Барра	Р, С	20 О: 10 К: 10	п/к инъекции 0,5 мг/48 ч./3	-	-	Нормализация CD8+, ИРИ ↑ CD16+, CD54+, CD38+ ↓ HLA-DR, CD7+, CD-71+	6
6	Цитомегало- вирусная инфекция /у детей в возрасте от 1,2 до 12 месяцев/	П	15	п/к инъекции 0,25 мг/48 ч./4	Позитивная динамика неврологического статуса	67-87- 100%	Негативация ПЦР в крови — 100% детей	8, 9
					Суммарный клинический эффект	73%		

№	Форма GI	Ди- зайн	N	Способ введения Доза гИЛ-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность	Иммунологи- ческая и лабораторная динамика	Ис- точ- ник	
7	Хронический герпесвирусный гепатит HSV 1-2, EBV, CMV, VZV, HHV-6	П	18	подкожное введение 0,25-0,5 мг/2 раза в нед./6	Положительная клиническая динамика	100%	↓ АЛТ в 6,7 раза ↓ АСТ в 5,5 раза ↓ ГГТП в 8 раз ↓ ЩФ в 3 раза ↓ Билирубин в 11,5 раза Негативация ПЦР: ДНК-EBV— 70%; ДНК-HHV6—90% Исчезновение IgM: CMV — 100%; HSV1-2 — 100% Снижение IgG: EBV — 50%; CMV — 67%	3

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; ЛФ — лимфоцит; ЛК — лейкоцит; АЛТ — аланиаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гаммаглутамил-транспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ПЦР — полимеразная циклическая реакция; HSV 1-2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа; EBV — вирус Эпштейна-Барр; CMV — цитомегаловирус; VZV — Varicella-zoster virus; HHV-6 — вирус герпеса человека 6-го типа.

*Процедура местного введения при офтальмогерпесе включала инстилляцию Ронколейкина® в конъюнктивный мешок с интервалом 10 мин. в течение 8-12 часов

**Клиническая симптоматика офтальмогерпеса оценивалась по срокам эпителизации роговицы, исчезновения роговичного синдрома, исчезновения симптомов иридоциклита, исчезновения симптомов конъюнктивита, повышения строты зрения.

Применение Ронколейкина® позволяет преодолеть характерную для герпетической инфекции тенденцию к лейкопении или лимфопении [12]. Клинически эффективность Ронколейкина® проявляется положительной клинической динамикой, достоверным сокращением сроков заболевания, удлинением безрецидивного периода и облегчением течения рецидивов. Суммарно отличный и хороший клинический эффект достигается в 73-89% случаев (таблица 12). Терапия Ронколейкином® приводит к негативации ДНК-CMV в крови у детей в возрасте от 1,2-12 мес. с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, ДНК-EBV и ДНК-HHV6 у детей с хроническими герпесвирусными гепатитами.

Ронколейкин® хорошо сочетается с различными противовирусными средствами: синтетическими аналогами нуклеотидов (ацикловир и др.), с противовирусными иммунотропными препаратами (интерфероны, аллокин-альфа, панавир, глициризиновая кислота), с естественными нуклеотидными препаратами (Деринат, Ферровир) и с различными средствами патогенетической терапии.

Схема применения:

□ **взрослым** — от 2-х до 5-ти в/в или п/к введений по 0,5-1,0 мг ежедневно или через день на фоне лечения противовирусными препаратами;

□ **детям** — интраназально и сублингвально капельно: с 3-х до 5-ти лет — по 0,125 мг через день, а с 5 до 7 лет (и старше) — по 0,25 мг.

1. Гамзаева И. В. Иммунопатогенетические особенности различных форм герпетического кератита в условиях системной и местной терапии с использованием ронколейкина. // И. В. Гамзаева // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Краснодар, 2002. — 22 с.

2. Гамзаева И. В. Системная и местная терапия глубоких и рецидивирующих форм герпетических кератитов с использованием ронколейкина. // И. В. Гамзаева, А. И. Еременко, Р. А. Ханферян, О. В. Боровиков // International Journal on Immunorehabilitation. — 2003. — Том 5, №2. — С. 241.

3. Вольнец Г. А. Хронический герпесвирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, подходы к терапии. // Г. А. Вольнец, А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская // Российский педиатрический журнал. — 2011. — №4. — С.

4. Еременко А. И. Способ лечения хронических рецидивирующих форм герпетических поражений глаз. // А. И. Еременко, И. В. Гамзаева, Ф. Ш. Гамзаева, О. А. Катханова // Патент РФ RU2198631. Дата приоритета 30. 10.2000.

5. Каражас Н. В. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Методические рекомендации № 41. // Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, Т. Н. Рыбалкина и др. — Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. Москва, 2007. — 120 с.

6. Кашуба Э. А. Ронколейкин в лечении инфекционного мононуклеоза. // Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. И. Бертрам и др. // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. — С. 406.

7. Князькин И. В. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса. // И. В. Князькин, П. Н. Зезюлин, С. В. Филиппов и др. // VII Всерос. науч. форум «Дни иммунологии

в Санкт-Петербурге». СПб, 2003. Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — С. 50-51.

8. Козлова С. Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Учебное пособие. / С. Н. Козлова, Е. В. Савельева, Т. В. Шалина, Е. Г. Куцая — Екатеринбург, 2004. — 47 с.

9. Козлова С. Н. Современные технологии оценки цитокинового профиля у беременных и лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность терапии ронколейкином у детей. / С. Н. Козлова, Е. В. Савельева, Ж. Б. Бутабаева, Е. Г. Куцая // Иммунология Урала. — 2005. — № 1 (4). — С. 62-63.

10. Козлова С. Н. Способ лечения ЦМВ-инфекции у детей

раннего возраста. / С. Н. Козлова, М. Н. Смирнов, Е. В. Савельева и др. // Патент № 2272645 от 27.03.2006. Дата приоритета 19.01.2004

11. Мутаев А. А. Цитокиноterapia герпеса. / А. А. Мутаев, Ю. В. Богданов, И. В. Беляева и др. // Межрегионарная науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения». г. Липецк, 2003, Материалы. — Часть II. — С. 67-69.

12. Серебряная Н. Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции. Пособие для врачей. / Н. Б. Серебряная, В. Н. Егорова — Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 28 с.

Хронический гепатит С

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что иммунная система является важнейшим звеном, определяющим течение и прогноз хронического гепатита С (ХГС). Исход большинства случаев HCV-инфекции зависит от динамики репликации вируса, с одной стороны, и особенностей иммунного ответа хозяина, с другой. Сильный полиспецифический Т-клеточный ответ в сыворотке и печени, как правило, сопровождается элиминацией вируса. В то же время по мере прогрессирования заболевания происходит переключение иммунного ответа с преимущественным участием Т-хелперов 2-го типа. Формирующаяся под влиянием HCV-инфекции Т-клеточная анергия приводит к блокаде функциональной активности Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов [4]. По мнению многих авторов, нарушения клеточного звена иммунитета, выраженный дисбаланс регуляторных цитокинов и несостоятельность механизма иммунной защиты посредством нейтрализующих антител являются основными причинами хронизации HCV-инфекции [3, 11, 12, 27, 32]. Дополнительно персистенции HCV содействуют также внепечёночные резервуары инфекции, в которых происходит репликация вируса и реализация его патогенных свойств [27, 17].

О важной роли Т-клеточного звена иммунитета в механизмах противовирусной защиты при хронической HCV-инфекции свидетельствует также динамика субпопуляционного состава Т-лимфоцитов на фоне стандартной противовирусной терапии. Положительный терапевтический эффект интерферонотерапии (в том числе, и в сочетании с рибавирином) у больных ХГС достигается в случаях «переключения» иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, повышения уровня IL-2 и IFN- γ , снижения TNF- α , IL-1, IL-12 как на местном (в печени), так и на системном уровнях [16, 20, 21, 32, 40]. Неэффективность интерферонотерапии зачастую связана с иммунными нарушениями у больных ХГС. Стимуляция Th1-звена иммунитета способствует повышению эффективности интерферонотерапии также у «анергичных» больных.

В связи с выше сказанным, для устранения нарушений клеточного звена иммунитета, устра-

нения дисбаланса Th1- и Th2-цитокинов и повышения эффективности лечения (в том числе, и интерферонотерапии) применение рекомбинантного интерлейкина-2 патогенетически обосновано. Наличие у пациентов с ХГС иммунных нарушений, расцениваемых как IL-2-зависимая дисфункция иммунной системы, является прямым показанием к назначению Ронколейкина® как иммунокорректирующего препарата. Одновременно, являясь мощным индуктором интерфероногенеза, Ронколейкин® способствует не только коррекции иммунных расстройств, но и определяет клиническую эффективность по общепринятым критериям противовирусной терапии — первичной и стойкой ремиссии [11, 12]. Также патогенетическими предпосылками назначения rIL-2 больным ХГС являются противопоказания и ограничения к применению препаратов интерферонов, недостаточная эффективность стандартной комбинированной терапии в связи с резистентностью штаммов, а также экономическая недоступность курсов интерферонотерапии для многих пациентов [1].

Впервые применять Ронколейкин® в лечении больных ХГС начали сотрудники кафедры инфекционных болезней у взрослых СПб Государственной педиатрической медицинской академии в 1998 г. В настоящее время накоплен опыт применения Ронколейкина® как в режиме монотерапии, так и в сочетании с интерферонотерапией. Опыт пилотных исследований терапии ХГС в России (Санкт-Петербург, Владивосток, Петрозаводск, Волгоград, Омск), Белоруссии (Минск, Гомель) и Казахстане (Алматы) показал высокую клинико-иммунологическую эффективность терапии rIL-2. Монотерапия Ронколейкином® у больных с нормальной и низкой биохимической активностью процесса способствует компенсации иммунодефицита, купированию воспаления в печени и улучшению качества жизни больных, что подтверждено динамикой лабораторных и иммунологических показателей. Иммуномодулирующий эффект препарата проявляется снижением уровня провоспалительных цитокинов и увеличением в 4 раза содержания IFN- γ как в плазме крови, так и в биоптатах печени больных ХГС (таблица 13).

Таблица 13.

**Сравнительная оценка эффективности монотерапии
Ронколейкином® хронического вирусного гепатита С**

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/число введений	Клинико-лабораторная эффективность					Ис- точ- ник	
				ПО % б-ных	ЧО % б-ных	ОО % б-ных	ПЦР- % б-ных	Лабораторные и иммунологические показатели		
1	П	20	в/в инфузии 0,5мг/2 раза в нед/16	(1) — после курса rIL-2 (2) — через 12 мес. после лечения			70	после курса rIL-2 АЛТ: ↓ в 3,4 раза ГГТП: ↓ в 2,6 раза ↑ Фагоцитоз ↑ CD3+ ↑ CD16+ ↓ CD20+	6-9	
				40% (1) 80% (2)	30% (1) 10% (2)	30% (1) 10% (2)				
2	П	32	в/в инфузии 0,5мг/3 раза в нед/6 + п/к инъекции 0,5мг/3 раза в нед/18	(1) — через 3 мес. после лечения (2) — через 13 мес. после лечения			45 (1) 73 (2)	АЛТ: ↓ до нормы у 58% больных	36, 37	
				Биохимический ответ						
				58% (1) 80% (2)	33% (1) 20% (2)	8% (1) 0% (2)				
				Вирусологический ответ						
45% (1) 73% (2)	22% (1) 13% (2)	33% (1) 13% (2)								
3	П	19	в/в инфузии 0,5мг/2 раза в нед/16	(1) — после курса rIL-2 (2) — через 6 мес. после лечения			СК: 21 (1) 30 (2) Мон: 50 (1) 60 (2)	АЛТ: ↓ до нормы у 7% больных	5	
				Вирусологический ответ						
				21% (1) 30% (2)	79% (1) 70% (2)	-				
4	П	16	п/к инъекции 0,5мг/ 2 раза в нед/ 28-32	(1) — на 6-8 неделе лечения (2) — через 6-12 мес. после лечения			42 (1) 42 (2)	↑ CD16+ ↑ CD25+ ↓ CD95+/CD25+	14	
				Вирусологический ответ						
				42% (1) 42% (2)	-	-				
5	П	23	в/в инфузии 0,5мг/2 раза в нед/16	(1) — после курса rIL-2 (2) — через 6 мес. после лечения			69 (1) 81 (2)	АЛТ (1): ↓ в 3,3 раза АЛТ (2): ↓ в 3,3 раза	39	
				62% (1) 62% (2)	-	-				
6	Р, С	81 О: 41 К: 40	в/в инфузии 0,5мг/2 раза в нед/16	(1) — через 2 мес. после лечения (2) — через 6 мес. после лечения (3) — через 12 мес. после лечения			76	на 6-8 нед. лечения ЛИИ: ↓ в 2 раза IL-4: ↓ в 2,4 раза IL-1: ↓ в 2,9 раза TNFα: ↓ в 2,1 раза IFNγ: ↑ в 2,8 раза IFNα: ↑ в 3,2 раза	28, 29, 30	
				60% (1) 80% (2) 90% (3)						-
		32 О: 17 К: 15								

П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; О — основная группа (Ронколейкин); К — группа сравнения (патогенетическая и симптоматическая терапия); ПЦР⁻ — негативация ПЦР HCV; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; СК — сыворотка крови; Мон — моноциты; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; ОО — отсутствие ответа.

Применение Ронколейкина® в режиме монотерапии способствует эффективному снижению вирусной нагрузки у больных ХГС. По данным количественной ПЦР сразу после завершения курса цитокинотерапии наблюдается снижение вирусной нагрузки, в среднем, в 21 раз (до 113.214 ± 76.795 экв. генома в мл), а у 36% больных - в 2300 раз (уровень виремии менее 1000 экв. генома в мл). РНК HCV не определялась в сыворотке крови у 21% и в моноцитах - у 50% больных. При обследовании через 6 месяцев наблюдали возрастание процента негативации ПЦР: СВО - у 30% больных, отсутствие РНК HCV в моноцитах - у 60% больных [5].

Результаты цитокиновой терапии в соответствии с принятыми схемами оценки оказались значительно более существенными при тестировании в более поздние сроки. Характер влияния лечения Ронколейкином® на репликативную активность HCV у больных сравниваемых групп в различных исследованиях выявил сопоставимую динамику негативации РНК вируса гепатита С и, соответственно, сопоставимую лечебную эффективность препарата: через год после лечения Ронколейкином® число пациентов с нормализовавшимися показателями АлАТ и негативацией полимеразной цепной реакции во всех исследованиях почти

в два раза превышало таковое непосредственно после её окончания и достигало примерно 80% [6-9; 28-30; 36-37]. Временное повышение АлАТ в ходе лечения, а также длительное сохранение биохимической активности у ряда пациентов после введения Ронколейкина® связывают с наличием иммунного цитолиза инфицированных клеток.

Ронколейкин® в составе комбинированных двухкомпонентных схем («двойная» терапия) применяют в сочетании с rIFN-α (таблица 14). Эта схема применения препарата наиболее оправдана для лечения больных ХГС, имеющих низкую биохимическую и гистологическую активность процесса [16, 20, 21], а также иммунологически компрометированных пациентов или при развитии дисфункции иммунной системы на фоне интерферонотерапии. Для достижения ремиссии заболевания возможно применение Ронколейкина® в качестве стартовой терапии.

Применение Ронколейкина® способствует устранению иммунных нарушений, что приводит к положительной динамике данных иммунограммы у большинства больных (87,5%). Это определяет повышение эффективности лечения, в результате при сочетанном введении цитокинов (rIFN-α и rIL-2) эффективность увеличивается в 2 раза в сравнении с монотерапией препаратами интерферонов.

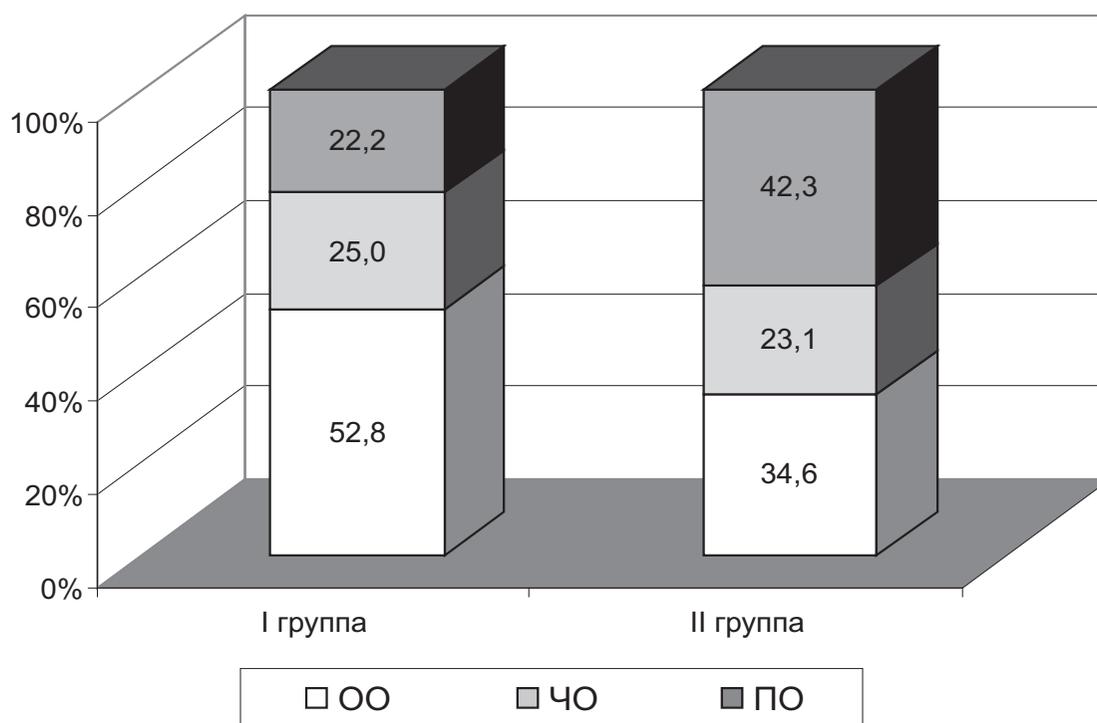


Рис. 8. Сравнение эффективности интерферонотерапии (I группа) и комбинированной с Ронколейкином® терапии (II группа) [В. М. Мицура, С. В. Жаворонок, Е. Л. Красавцев, 2004]

Полный ответ (негативация ПЦР и нормализация АлАТ) по завершении курса лечения отмечен у 42,3%

больных II группы против 22,2% при монотерапии rIFN-α (I группа). Доля больных ХГС, не ответивших на терапию

(ОО), при сочетанном введении препаратов, напротив, оказалась в 1,5 раза меньше (рис. 8). Стойкий вирусологический ответ через 6-12 мес. сохранялся у 29,4% пациентов, а биохимический — у 65,4% (рис. 9) [20-22].

Применение Ронколейкина® в сочетании с интерферонотерапией позволяет преодолеть наблюдаемую у пациентов интерферонорезистентность и достигнуть полного и стойкого вирусологического ответа

[13]. При этом характер динамики содержания CD56+ клеток в ранние сроки после комбинированной терапии рекомбинантным интерлейкином-2 и α-интерфероном может служить предиктором ответа на лечение: значимое снижение ассоциируется с сохранением репликативной активности вируса, отсутствие снижения — с положительным ответом на лечение [13].

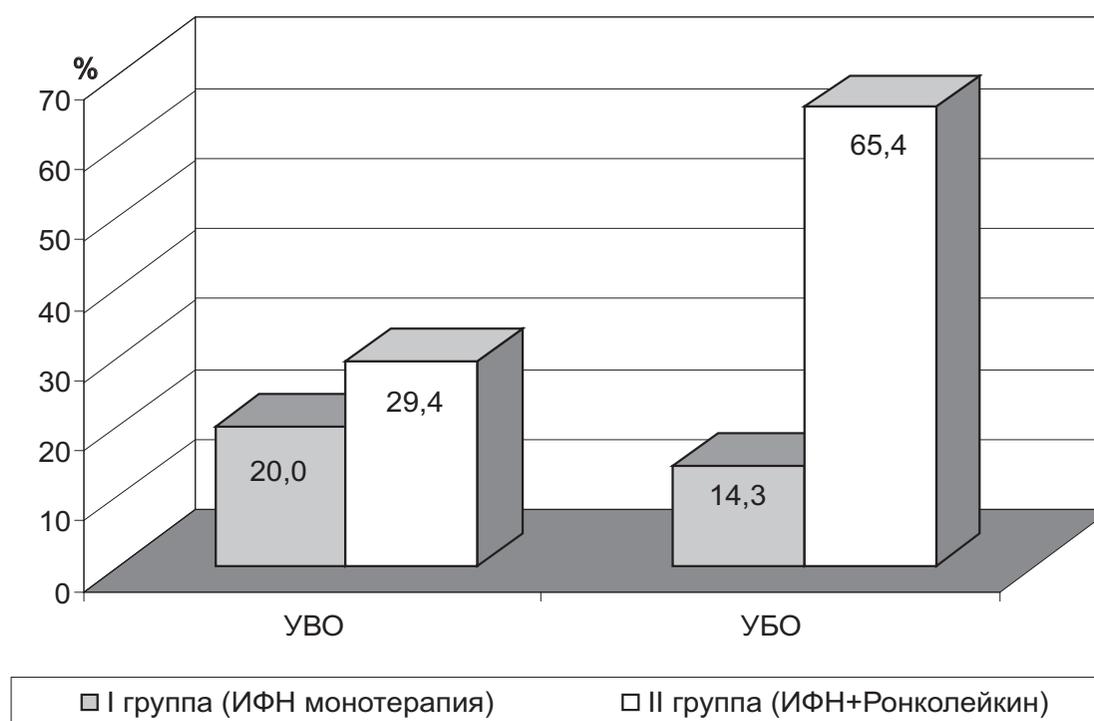


Рис. 9. Устойчивый или длительный вирусологический и биохимический ответ через 6-12 месяцев после окончания лечения [В. М. Мицура, С. В. Жаворонок, Е. Л. Красавцев, 2004]

Применение «двойной» комбинированной терапии также показано больным с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции. В этом случае достигается стойкий вирусологический ответ у 86,7% больных, в том числе и у пациентов, резистентных к интерферонотерапии. Полное клиническое выздоровление с купированием всех симптомов наблюдали у 80% больных, которые получили комбинированную терапию rIFN-α и rIL-2 [17].

Оценка эффективности комбинированной трёхкомпонентной схемы («тройная» терапия) противовирусной терапии с включением Ронколейкина® проведена в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова (2009) [23]. Результаты проведённого исследования продемонстрировали преимущество тройной схемы противовирусной терапии с включением Ронколейкина® у пациентов с ХГС по сравнению с двойной схемой: стабильная ремиссия у пациентов с генотипом 3а составила 67%, что на 21% выше по сравнению со стандартной терапией «ИФН+рибавирин» (таблица 14).

Длительная биохимическая ремиссия после применения комбинированной терапии с включением Ронколейкина® способствует замедлению прогрессирования фиброза и улучшению качества жизни. Оценка гистологических изменений в ткани печени при «тройной» противовирусной терапии выявило уменьшение некро-воспалительного компонента у 87% пациентов по данным гепатобиопсий (таблица 14).

Применение Ронколейкина® как в монорежиме, так и в комбинации с препаратами rIFN-α хорошо переносится больными, в 30,8% случаев больные отмечали улучшение самочувствия на фоне лечения. Добавление Ронколейкина® к стандартной противовирусной терапии больных ХГС (двойная и тройная схемы) способствовало достоверному снижению частоты побочных явлений и существенно лучшей переносимости лечения. Причём, этот эффект проявлялся как при парентеральном, так и пероральном введении препарата (таблица 14). Также при терапии Ронколейкином® не наблюдалось снижения массы тела, характерного для интерферонотерапии [13].

Таблица 14.

**Сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии
с Ронколейкином® хронического гепатита С**

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза гИЛ-2/ интервал/ число введений	Клинико-лабораторная эффективность					Ис- точ- ник			
				ПО % больных	ЧО % больных	ОО % больных	ПЦР % б-ных	Лабораторные и иммунологические показатели				
Двойная терапия: Ронколейкин + интерферон-альфа												
1	P, C	* 52 О: 26 К: 26	в/в инфузии 0,5мг/2 раза в нед/ 16	после курса терапии			к концу лечения О: 42,3	через 3 мес. после лечения		18, 19		
				О: 42,3 К: 23,1	О: 23,1 К: 23,1	О: 34,6 К: 53,8		АЛТ, ↓ до нормы	О (% больных) 46,2			
								CD3+, CD25+, ↑	87,5			
2	P, C	* 112 О: 26 К: 36 ПТ: 50	в/в инфузии 0,5мг/2 раза в нед/16	после курса терапии			к концу лечения О: 42,3	после курса терапии			19- 22	
				О: 42,3 К: 22,2	О: 23,1 К: 25,0	О: 34,6 К: 52,8		% больных	О	К		
				через 6-12 мес. после лечения				ВИН клеточного звена (IL-2 + IL-4), ↑	0	38,9 35,0		
				СВО (% больных)		О		К	Уровни цитокинов	О		К
				СВО (% больных)		65,4 29,4	14,3 20,0	L-4, IL-1β, TNF-α	↓ ↑	в 3-3,5 раза		
3	P, C	* 26 О: 16 К: 10	п/к инъекции 0,5мг/72 ч./20-40	после курса терапии			к концу лечения О: 86,7 К: 75,0	после курса терапии			17	
				О: 86,7 К: 75,0	-	-		Внепечёночные проявления ХГС (% больных)	О	К		
				через 36-48 мес. после лечения					20,0	82,1		
				СВО (% больных)			О: 86,7					
4	P, C	** 61 О: 40 Кр: 21	п/к инъекции 0,5мг/72 ч./20-30	через 6-24 мес. после лечения			через 6 мес. О: 78,6	через 3 мес. после лечения			13	
				СВО (% больных)		О		К	О: нормализация CD3+, CD4+ ↑ CD8+, CD16+, CD56+ ↓ CD95+/CD25+ до 1,0 ↑ кислородзависимая бактерицид- ность нейтрофилов			
				Динамика негативации ПЦР								
				от начала лечения:				О (% больных)				
				3 мес.			69,6					
				4 мес.			75,0					
				6 мес.			78,6					
5	P, C	*** 27 О: 12 К: 15	per os 0,5мг в 200 мл воды/ 2 раза в нед./24 (ИФН per os)	через 6 мес. после лечения			-	через 6 мес. после лечения			24	
				Уменьшение выраженности синдромов ХГС (на % больных)				АЛТ, ↓	О	К		
				— астеновегетативный синдром		55			22	в 1,6 раза		в 1,2 раза
				— синдром правого подреберья		52		19	в 2,5 раза	в 1,4 раза		
				— диспептический синдром		28	19	CD3+, CD16+, CD20+	↑	без измен- ний		
Тройная терапия: Ронколейкин + интерферон-альфа + рибавирин												
6	P, C	**** 25 О: 12 К: 13	п/к инъекции 0,5мг/1 раз в нед/24	ПВО (% больных)			83	54	АЛТ, ↓ до нормы (% больных)	92	70	23
				СВО (% больных)								
				Снижение частоты побочных эффектов								
				— гриппоподобный синдром — на 17%								
				— нарушение функций ЦНС — на 21%								
				— угнетение кроветворения — на 21%								
				— диспептические явления — на 16%								
				— выпадение волос — на 13%								
Противорецидивная терапия (по достижении ПВО после противовирусной терапии «ИФН + рибавирин»)												
7	P, C	24 О: 11 К: 13	per os 0,5мг в 200 мл воды/ 48 ч./5-10	через 6 мес. после лечения			-	через 6 мес. после лечения			25	
				Рецидивы HCV (% больных)				О	К	ВИН клеточного звена (% больных)		О
							27,3	62,0		28	76	
8	P, C	116 О: 54 К: 62	per os 0,5мг в 200 мл воды/ 48 ч./5-10	— СВО (% больных)			-	-			26	
				— Рецидивы HCV (% больных)				68,5 32,0	37,1 63,0			

*К — монотерапия IFNα; **Кр — ретроспективный контроль по 21 истории болезней (монотерапия IFNα — Инферген); ***К — патогенетическая гепатопротекторная терапия; ****К — двойная терапия (IFNα + рибавирин);
 П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование;
 О — основная группа (Ронколейкин); К — группа сравнения; ПТ — патогенетическая терапия
 ПЦР — негативация ПЦР HCV; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза;
 ПВО — первичный вирусологический ответ; СВО — стойкий вирусологический ответ; СВО — стойкий биохимический ответ;
 ВИН клет. звена — вторичная иммунная недостаточность клеточного звена; ИФН — интерферон

Терапия Ронколейкином® позволяет сформировать адекватный уровень иммунной реактивности, в результате чего возрастает возможность достижения стабильной вирусологической ремиссии. При комбинированной («двойной») терапии с Ронколейкином® был достигнут полный и стойкий вирусологический ответ у интерферонрезистентных пациентов (ранее получавших стандартный курс интерферонотерапии) [13]. Применение Ронколейкина® после завершения противовирусной терапии снижает вероятность рецидивов HCV и увеличивает эффективность лечения на 31,4% [26].

Высокая стоимость стандартной противовирусной терапии ХГС делает немаловажным экономический аспект лечения. Фармакоэкономическая эффективность комбинированной терапии с применением Ронколейкина® превосходит интерферонотерапию в несколько раз [13, 20].

Опыт лечения детей от 3-х до 16 лет с прогрессирующим течением ВГС, а также ВГВ и микст-гепатитов (В+С) показал, что монотерапия Ронколейкином® в течение 8 недель (16 инфузий) характеризуется высокой эффективностью по параметрам первичной и стабильной биохимической и вирусологической ремиссии [1, 33-35], которые значительно превосходили аналогичные показатели для препаратов циклоферон и виферон [33, 34] (таблица 15). Ронколейкин® оказывал нормализующее действие на динамику иммунологических показателей: отмечалось снижение содержания CD20+ клеток, увеличение CD3+ лимфоцитов, нормализация уровня CD4+ клеток, увеличение количества CD25+ лимфоцитов [35]. Монотерапия Ронколейкином® не вызывала серьезных побочных эффектов у детей, кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр на фоне его введения отмечалось только у 6% детей.

Таблица 15.

Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® вирусного гепатита С у детей

Монотерапия rIL-2 (прогрессирующее течение заболевания)										
№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	** Клинико-иммунологическая эффективность					Ис- точ- ник	
				Биохимическая ремиссия		Вирусологическая ремиссия		Иммуноло- гическая динамика		
				первичная	стабильная	первичная	стабильная			
1	П	12	в/в инфузии 0,5 мг/2 раза в нед./16	92%	75%	92%	75%	-	35	
2	П	14	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/2 раза в нед./16	83,7%	75,6%	78,6%	71,4% через 12 мес. 85,7%	-	38	
3	П	24 Р: 10 Ц: 9 В: 5	в/в инфузии 0,5 мг/2 раза в нед./16	Р: 86% Ц: 80% В: 70%	Р: 78% Ц: 55% В: 50%	Р: 86% Ц: 48% В: 33%	Р: 78% Ц: 30% В: 20%	↓ CD20+ ↑ CD3+ ↑ CD25+ (группа «Р»)	33, 34	
Комбинированная терапия хронического гепатита С (rIFN-α + rIL-2)										
№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/число введений	Вирусологическая ремиссия						Ис- точ- ник
				Через 12 недель лечения		Первичная ремиссия		Стабильная ремиссия		
				О	К	О	К	О	К	
4	Р, С	* 70 О: 30 К: 40	п/к инъекции 0,25-0,5 мг/2 раза в нед./ 8 + per os 0,25-0,5 мг/2 раза в нед./16 повторение курса через 4 недели	35,7%	20%	61,2%	35%	60%	30%	2

* К — монотерапия IFNα

** первичная биохимическая и вирусологическая ремиссия — обследование после завершения лечения
стабильная биохимическая и вирусологическая ремиссия — обследование через 6 мес. после завершения лечения

П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование;

О — основная группа (Ронколейкин); К — группа сравнения; Р — ронколейкин; Ц — циклоферон; В — виферон

Изучение эффективности комбинированной терапии (rIFN-α и rIL-2, препараты Роферон и Ронколейкин®) ХГС у детей проведено на базе Научного центра здоровья детей РАМН (Москва) Г. В. Волынец, А. С. Потаповым и Н. Л. Пахомовской [2]. В исследовании участвовало 70 детей с ХГС в возрасте от 5 до 17,5 лет, из них HCV 1 генотипа — 47 детей (О — 20, К — 27) и HCV 2-3 генотипов — 23 ребёнка (О — 10, К — 13). Всем детям проводилась комплексная терапия Рофероном, 30 детей дополнительно получали Ронколейкин®, который применяли в виде двух курсов по 24 недели с перерывом 4 недели. Препарат вводили в течение 8 недель подкожно и в течение 16 недель перорально. Оценку вирусологической на-

грузки проводили в процессе лечения (на 4 и 12 неделях), по окончании лечения и через 6 мес. после завершения курса терапии. Проведённое исследование показало, что включение Ронколейкина® в комплексную терапию ХГС у детей значительно снижает частоту побочных эффектов интерферонотерапии и повышает эффективность лечения, проявляющуюся в более высоких показателях частоты вирусологической ремиссии на фоне лечения, а также частоты первичной ремиссии, и, что особенно важно, частоты стабильной ремиссии (таблица 15).

Повышение эффективности лечения было зарегистрировано как для HCV генотипа 2-3, так и для HCV генотипа 1 (рис. 10).

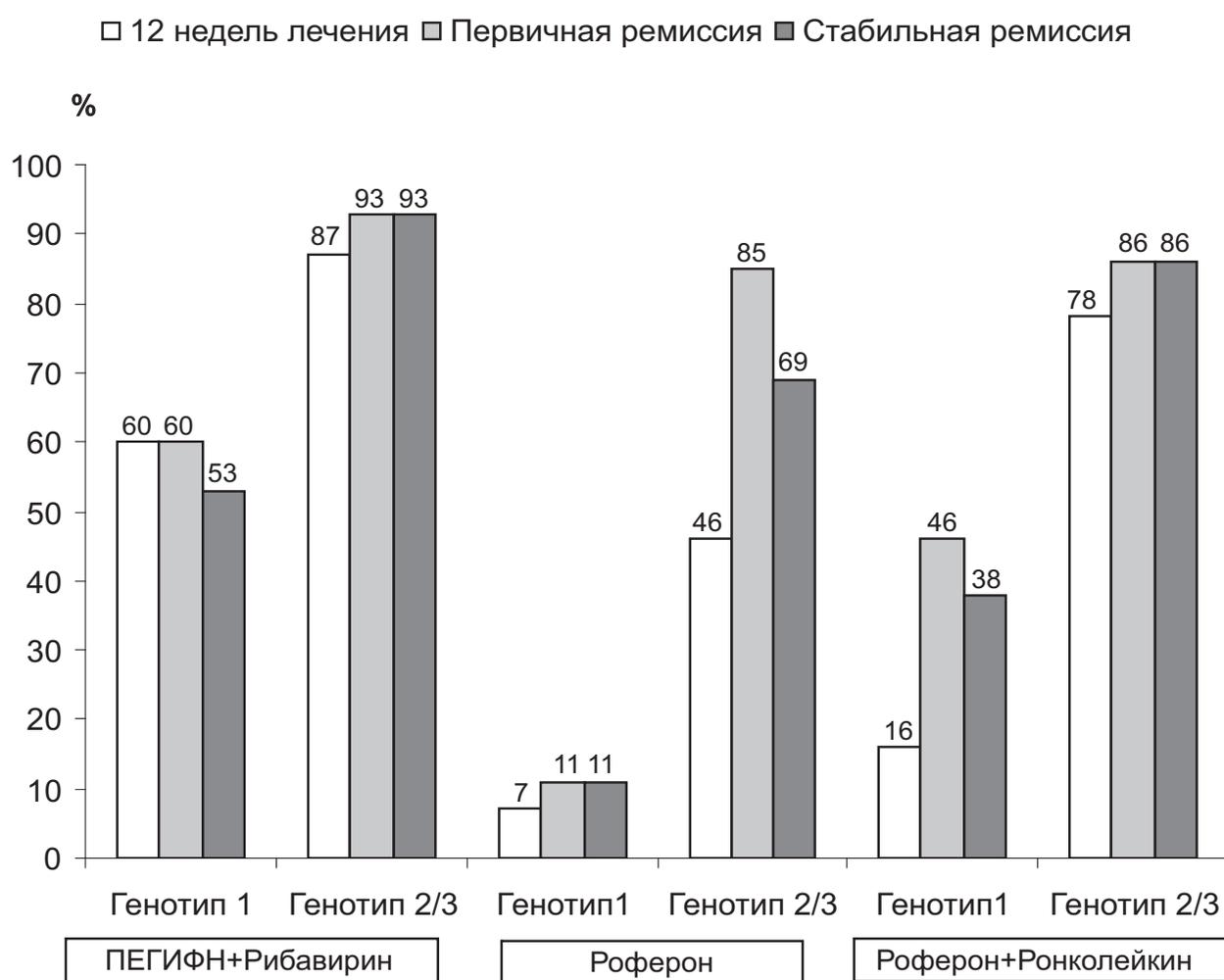


Рис. 10. Эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С при различных генотипах HCV (сравнение данных зарубежного опыта и данных НЦЗД РАМН) [Г. В. Волынец, 2011].

Сравнение данных зарубежного опыта и результатов, полученных в НЦЗД РАМН (рис. 10), показало, что частота стабильной ремиссии при монотерапии Рофероном сравнима с мировыми результатами терапии препаратами ИФН-альфа. Однако частота стабильной ремиссии при комбинированной тера-

пии (Роферон + Ронколейкин®) превышает таковую при использовании пегилированных интерферонов и комбинации ИФН-альфа с рибавирином, но не достигает значений, получаемых при использовании комбинированной терапии пегилированным интерфероном с рибавирином (рис. 11) [2].

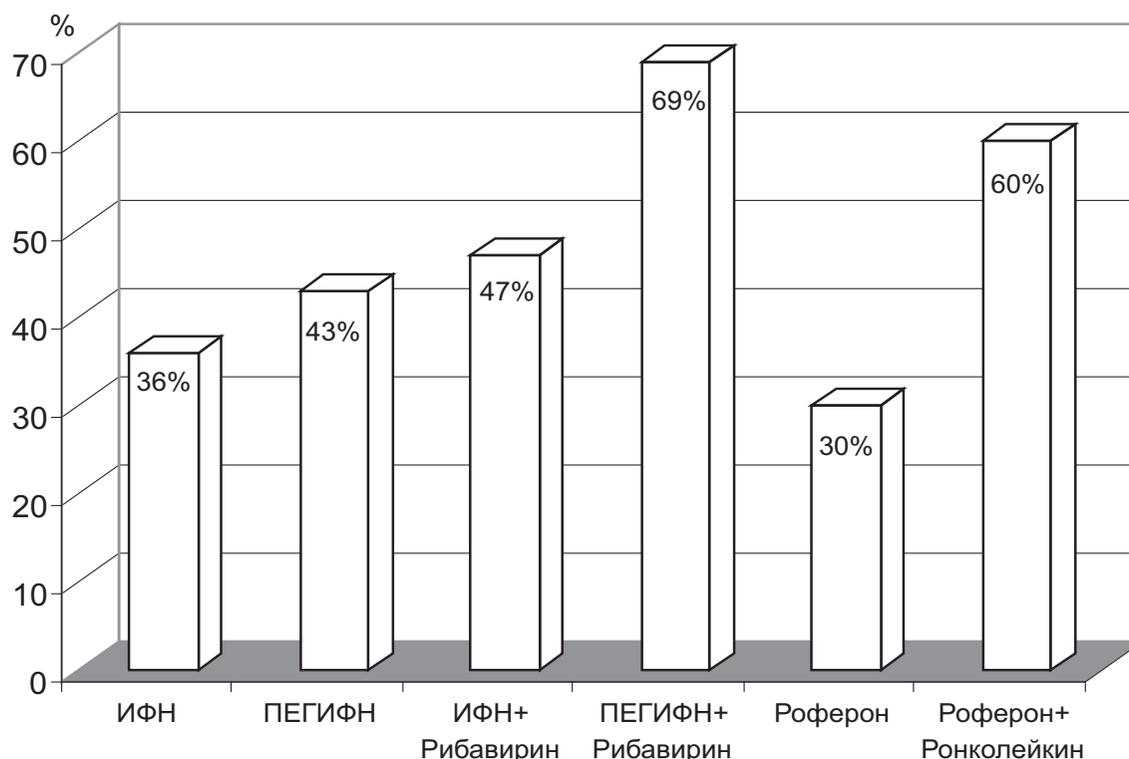


Рис. 11. Эффективность интерферонотерапии (стабильная ремиссия) хронического гепатита С у детей при использовании различных препаратов интерферона (сравнение данных зарубежного опыта и данных НЦЗД РАМН) [Г.В. Волюнец, 2011].

Сравнение полученных результатов с результатами систематизированного обзора проведённых в мире исследований эффективности интерферонотерапии ХГС у детей показывает, что частота стабильной ремиссии при использовании монотерапии интерфероном альфа-2а (Роферон) сравнима с мировыми данными результатов использования интерферонов альфа, а частота стабильной ремиссии при использовании комбинации интерферона альфа-2а (Роферон) и рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) превышает таковую при использовании пегилированных интерферонов и комбинации интерферонов альфа с рибавирином, но несколько меньше, чем при использовании комбинации пегилированных интерферонов с рибавирином (рис. 11) [2].

Накопленный опыт позволяет определить принципы терапии Ронколейкином® хронических гепатитов вирусной этиологии:

- возможность применения у больных с противопоказаниями к терапии интерферонами;
- возможность применения у больных с отсутствием и минимальной активностью ХГС;
- возможность сочетания с препаратами интерферона и его индукторов, преодоление развивающейся к ним резистентности [10, 11].

Схемы применения:

☐ монотерапия:

— схема № 1: *взрослым* — по 0,5 мг в/в 2 раза в неделю в течение 8-12 недель; *детям* — от 1 года до 3 лет — по 0,25 мг в/в (в 200 мл физиологического раствора), старше 3 лет — по 0,5 мг в течение 8 недель;

— схема № 2: по 0,5 мг в/в 3 раза в неделю в течение 2-х недель, затем — по 0,5 мг п/к 3 раза в неделю в течение 6-ти недель;

☐ «двойная» терапия (Ронколейкин® в сочетании с rIFN-α) — *взрослым*:

— по 0,5 мг 2 раза в неделю в/в в течение 8 недель на фоне стандартной интерферонотерапии;

— по 0,5 мг п/к через 72 часа в течение 2-4 мес. в сочетании с п/к введением rIFNα;

— *детям* — два курса по 24 недели на фоне стандартной интерферонотерапии с перерывом 4 недели: *детям до 7 лет* — по 0,25 мг, *старше 7 лет* — по 0,5 мг подкожно 2 раза в неделю в течение 4 недель с последующим лечением в том же режиме при пероральном введении препарата;

☐ «тройная» терапия (Ронколейкин® в сочетании с rIFN-α и рибавирином):

— 0,5 мг п/к 1 раз в неделю на фоне стандартной противовирусной терапии «rIFN-α + рибавирин».

1. Бабаченко И.В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний./И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова // *Terra Medica*. — 2006. — № 4 (44). — С. 35-39.
2. Волюнец Г.В. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин)/Г.В. Волюнец, А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская // *Российский педиатрический журнал*. — 2011. — № 6. — С.
3. Горячева Л.Г. Возрастные особенности диагностики и прогноза вирусного гепатита С. Пособие для врачей./Л.Г. Горячева, О.А. Аксёнов, Г.Ф. Железников и др. — СПб.: Санкт-Петербургская торгово-промышленная палата, 2004. — 20 с.
4. Дмитриева М.И. Применение тимозена при лечении гепатита С у взрослых./М.И. Дмитриева, А.Г. Рахманова, В.С. Смирнов — Санкт-Петербург, 2006. — 13 с.
5. Жданов К.В. Предварительные результаты терапевтической эффективности Ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С./К.В. Жданов, Д.А. Гусев // VII Всерос. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». СПб, 2003. Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — С. 44-45.
6. Журкин А.Т. Опыт лечения Ронколейкином (рекомбинантным интерлейкином-2) больных хроническим гепатитом С./А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, И.В. Хомченко и др. // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. — С. 293.
7. Журкин А.Т. Эффективность терапии и влияние рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С./А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, И.В. Хомченко и др. // Научно-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. — С. 3-8.
8. Журкин А.Т. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных гепатитом С./А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, М.В. Маркова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2001. — № 5. — С. 28-31.
9. Журкин А.Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита «С» в Санкт-Петербурге./А.Т. Журкин, И.В. Хомченко, С.Л. Фирсов // *Вестник Педиатрической Академии*. — 2003. — С. 173-180.
10. Каминский А.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты парентеральных гепатитов./А.В. Каминский, Л.Ф. Скляр, О.Г. Полушин, Е.В. Маркелова, В.А. Иванис, А.Ф. Попов, В.А. Алейников — Владивосток: Медицина ДВ, 2005-100 с.
11. Козлов В.К. Современная стратегия комплексного лечения HCV-инфекции. Пособие для врачей./В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко — Санкт-Петербург: Диалект, 2008. — 80 с.
12. Козлов В.К. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения: руководство для врачей./В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 172 с.
13. Копиров Е.А. Значение оценки иммунного статуса при вирусных гепатитах С и В+С в динамике лечения рекомбинантными интерлейкином-2 и а-интерфероном./Е.А. Копиров // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Алматы, Казахстан, 2005. — 28 с.
14. Курманова А.М. Динамика иммунологических параметров у больных хроническим вирусным гепатитом на фоне применения 2рекомбинантного интерлейкина-2./А.М. Курманова, Г.М. Курманова, А.К. Маханбетова // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы съезда. — С. 199.
15. Курманова Г.М. Лечение хронических вирусных гепатитов препаратами цитокинов. Пособие для врачей./Г.М. Курманова, К.Б. Курманова, Ш.С. Садыкова — Алматы, 2008. — 46 с.
16. Лукашик С.П. Общий ответ на цитокинотерапию Ронколейкином хронического гепатита С./С.П. Лукашик, Н.В. Матиевская, Т.И. Дюрдь, В.М. Цыркунов // V Междунар. симп. гепатологов Беларуси. «Актуальные вопросы гепатологии». Гродно, 2002. Материалы./Под ред. В.М. Цыркунова. — С. 130-131.
17. Маханбетова А.К. Клинико-иммунологическая характеристика внепечёночных проявлений HBV- и HCV-инфекций и особенности лечения цитокинами./А.К. Маханбетова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Алматы, Казахстан, 2005. — 28 с.
18. Мицура В.М. Применение ронколейкина совместно с препаратами альфа-интерферона в комплексной терапии хронического гепатита С./В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы съезда. — С. 254-255.
19. Мицура В.М. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии и комбинированной терапии альфа-интерфероном и ронколейкином./В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев и др. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. — 2003. — № 2. — С. 98-101.
20. Мицура В.М. Применение Ронколейкина® в комплексной терапии хронического гепатита С. Методические рекомендации./В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев — Гомель, 2004. — 34 с.
21. Мицура В.М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С./В.М. Мицура // Автореферат дисс. канд. мед. наук. Минск, 2004. — 22 с.
22. Мицура В.М. Комплексная терапия хронического гепатита С препаратами альфа-интерферона и рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин)/Мицура В.М., Красавцев Е.Л., Жаворонок С.В., Павлович И.Л. // *Опportunистические инфекции: проблемы и перспективы*./Под общ. ред. проф. Ю.В. Редькина, канд. мед. наук О.А. Мирошника. — Выпуск 2. — С. 196-200. — Омск: Изд-во «Полиграфический центр», 2005.
23. Отчёт о результатах пилотного клинического исследования: Безопасность и переносимость тройной комбинированной терапии Ронколейкином, Рибавирином и ИФН-а в сравнении с Рибавирином и ИФН-а у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипом 3а./Составитель: В.В. Стельмах // Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. — Санкт-Петербург, 2009. — 11 с.
24. Попова Л.Л. Опыт лечения больных хроническим гепатитом С при наличии противопоказаний к стандартной терапии а-интерфероном./Л.Л. Попова, А.А. Суздальцев, Е.А. Мельникова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 1. — С. 56-59.
25. Попова Л.Л. Применение Ронколейкина® в противоречивой терапии хронического вирусного гепатита С./Л.Л. Попова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2007. — № 5. — С. 57-59.
26. Попова Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С./Л.Л. Попова // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2009. — 43 с.
27. Семененко Т.А. Иммунологические показатели эффективности лечения хронического гепатита С./Т.А. Семененко // *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы*. — 2005. — № 1 (20). — С. 3-9.
28. Скляр Л.Ф. Цитокинотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С./Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова // *Цитокины и воспаление*. — 2002. — Том 1, № 4. — С. 43-46.
29. Скляр Л.Ф. Концентрация сывороточных интерферонов при хроническом вирусном гепатите С и их коррекция ронколейкином./Л.Ф. Скляр // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург, 2003. Материалы съезда. — С. 357.
30. Скляр Л.Ф. Иммунотерапия Ронколейкином хронического вирусного гепатита С. Методические рекомендации./Л.Ф. Скляр, В.А. Иванис, Е.В. Маркелова — Владивосток, 2003. — 36 с.
31. Скляр Л.Ф. Система цитокинов и показатели оксидативного стресса при хроническом гепатите «С» с учётом иммунокорригирующей терапии./Л.Ф. Скляр // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — Владивосток, 2006. — 50 с.
32. Сологуб Т.В. Возможности цитокиновой терапии больных хроническим вирусным гепатитом С./Т.В. Сологуб // *Фармакотерапевтический альманах*. — 2010. — Выпуск 4. — С. 17-24.
33. Тимченко В.Н. Применение иммунокорректирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов С гемоконтактным механизмом.

мом передачи у детей./В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульянова, Г. С. Тюленева // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 131.

34. Тимченко В. Н. Оценка клинической эффективности иммуномодулирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов у детей./В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульянова и др. // Детская больница. — 2002. — №3 (9). — С. 18-20.

35. Тимченко В. Н. Возможности и перспективы цитокиновой терапии вирусных гепатитов у детей./В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульянова и др. // Первый конгр. педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Москва, 2002. Материалы. — С. 188.

36. Тищенко М. С. Ронколейкин в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С./М. С. Тищенко, М. Ю. Серебряков, И. Н. Беляевская // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург, 2003. Материалы съезда. — С. 380.

37. Тищенко М. С. Особенности терапии Ронколейкином больных с хроническим вирусным гепатитом С./М. С. Тищенко, В. Н. Спиридо-

нова, И. Н. Беляевская // Terra Medica. — 2003. — №2 (30). — С. 26-27.

38. Ульянова И. В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С»./И. В. Ульянова // International Journal on Immunorehabilitation. — 2003. — Том 5, №2. — С. 197.

39. Фирсов С. Л. Эффективность иммунокорректирующей терапии больных хроническим гепатитом С./С. Л. Фирсов, Н. В. Тюренкова, А. Т. Журкин // Юбилейная науч. конф., посвящ. 175-летию со дня рождения С. П. Боткина. Санкт-Петербург, 2007. Материалы. — С. 306-307. — СПб.: Изд-во «Человек и здоровье», 2007. — 400 с.

40. Юшманов И. Г. Теоретическое обоснование применения препаратов цитокинов в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С./И. Г. Юшманов, А. В. Степанов, К. В. Жданов, Д. А. Гусев // Второй съезд военных врачей медико-профилактического профиля вооружённых сил РФ «Современные проблемы военной профилактической медицины, пути их решения и перспективы развития». Санкт-Петербург, 2006. Труды. — Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2006. — № 1 (15), приложение. — С. 198.

ВИЧ-инфекция

Мировая практика применения препаратов rIL-2 позволяет констатировать необходимость иммуно-терапии этим цитокином в комплексном лечении ВИЧ-инфекции. Самые крупные в истории изучения иммунотерапевтических возможностей rIL-2 при ВИЧ-инфекции программы ESPRIT и SILCAAT по многим параметрам продемонстрировали преимущество комбинированного применения ВААРТ и rIL-2 по сравнению с изолированной антиретровирусной терапией: наблюдалось достоверно меньше осложнений и побочных эффектов в процессе лечения, достоверно возросло абсолютное количество CD4⁺ лимфоцитов, снижалось количество иммунокомпетентных клеток, инфицированных ВИЧ [J. A. Kovacs, 1996]. Наибольшее увеличение содержания CD4⁺ лимфоцитов в ответ на иммунотерапию rIL-2 происходит у пациентов, имеющих более высокий исходный уровень CD4⁺ лимфоцитов и более молодой возраст. Пациенты, имеющие низкий исходный уровень CD4⁺ лимфоцитов, нуждаются в более высоких дозах rIL-2 в процессе лечения. При этом подкожный способ введения препаратов rIL-2 обладает эффективным иммунокорректирующим действием и имеет преимущество перед внутривенным введением за счет уменьшения количества и выраженности побочных реакций.

Учитывая международный опыт, в России проведены пилотные исследования клинического применения Ронколейкина® при ВИЧ-инфекции на базе Череповецкого Городского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и в Центре СПИДа Ростовской области. Цель работы состояла в оценке переносимости иммунотерапии Ронколейкином®, возможности комбинированного использования с базисными антиретровирусными препаратами, эффективности при различных способах введения препарата (внутривенного, подкожного). Также были апробированы различные дозовые схемы применения Ронколейкина®.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией, участвовавшие в исследовании, находились на IIA-IIIБ стадиях заболевания по классификации В.В. Покровского. Исходные показатели CD4⁺ лимфоцитов у пациентов составляли от 240 до 1000 клеток в мкл. Показатели вирусной нагрузки до лечения колебались у исследуемой группы больных от 120 тыс. копий до 300 тыс. копий в 1 мл крови, что соответствовало высокому и крайне высокому уровню. Разработано несколько схем применения препаратов rIL-2. Выбор схемы зависел от тяжести состояния пациента и выявленных иммунологических нарушений.

Токсических реакций и нарушений биохимических показателей крови при введении rIL-2 не наблюдалось. Все пациенты хорошо переносили иммунотерапию и субъективно отмечали улучшение своего состояния. Практически у всех пациентов после первого курса Ронколейкина® происходило увеличение абсолютно-

го количества CD4⁺ лимфоцитов в 1,5-2 раза по сравнению с исходным уровнем. Также по данным иммунологического обследования наблюдалось увеличение функциональной активности CD4⁺ лимфоцитов, и в 85% случаев — увеличение абсолютного количества NK-клеток, что указывает не только на пролиферативный эффект введённого rIL-2, но и на стимуляцию функции главных защитных факторов клеточного звена иммунитета.

Комбинирование противовирусной терапии с Ронколейкином® способствует более эффективной нормализации нарушенного при ВИЧ-инфекции цитокинового баланса, приводит к более полному и адекватному восстановлению количественных показателей и функциональной активности наиболее важного в противовирусном отношении эффекторного звена клеточного иммунитета — естественных киллеров и цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов. Снижается их готовность к апоптозу и увеличивается цитотоксическая активность. Применение Ронколейкина® на фоне ВААРТ безопасно с вирусологической точки зрения и не только не ухудшает достигнутого уровня подавления вирусной репликации, но и способствует формированию вторичного контроля за размножением ВИЧ.

Применение Ронколейкина® у ВИЧ-инфицированных сокращает количество сезонных простудных заболеваний и оппортунистических инфекций, удлиняет периоды ремиссий, улучшает психоневрологический статус и переносимость антиретровирусной терапии, способствуя снижению частоты проявлений астеновегетативного и депрессивного синдромов и диспепсических нарушений. Применение Ронколейкина® целесообразно при появлении признаков вторичного иммунодефицита, снижении содержания CD4⁺ лимфоцитов в крови ниже 500 в мкл, в качестве предоперационной подготовки при проведении плановых оперативных вмешательств, перед началом проведения антиретровирусной терапии.

Схема применения:

□ при CD4⁺ 300 и более в мкл — в течение одного года каждые 8 недель 1 раз в день по 0,5 мг в/в или 2 раза в день по 0,25 мг п/к, ежедневно в течение 5 дней (курсовая доза — 2,5 мг); для удобства пациента возможно введение препарата с интервалом через день, курсовые дозы не меняются;

□ при CD4⁺ менее 300 в мкл — в течение одного года каждые 8 недель 1 раз в день по 1,0 мг в/в или 2 раза в день по 0,5 мг п/к, ежедневно в течение 5 дней (курсовая доза — 5,0 мг).

1. Козлов В.К. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможности иммуно-терапии цитокинами./В.К. Козлов, Н.М. Калинина, В.Н. Егорова — СПб: изд. СПбГУ, 2001. — 27 с.

2. Попович А.М. Результаты иммунотерапии ронколейкином® у пациентов с ВИЧ-инфекцией./А.М. Попович, Т.В. Коленова, Т.И. Царенко, Ю.В. Попович // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы съезда. — С. 308-309.

3. Попович А.М. Иммуноterapia при ВИЧ-инфекции рекомбинантными Интерлейкинами-2. 2-е издание, обновлённое и дополненное./А. М. Попович — СПб.: Издательство «Знаменитые универсанты», 2004. — 64 с.

4. Попович А.М. Особенности проведения иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 при ВИЧ-инфекции./А. М. Попович // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. —

2004. — № 4. — С. 78-81.

5. Шемшур А.Б. ИЛ-4 и ФНОα при иммунотерапии ВИЧ-инфекции./Шемшур А.Б., Пономаренко Я.В., Малышева М.И. // АДАИР. — 2005. — Vol. 6, suppl. 1. — P. 190.

6. Kovacs J.A. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with human immunodeficiency virus./J.A. Kovacs, S. Vogel, J.M. Albert et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1350-1356.

Вирусные энцефалиты

Рандомизированное исследование эффективности Ронколейкина® в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей проведено в ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург). Превалирующим инфекционным агентом у обследованных детей была герпесвирусная инфекция, значительно реже выявлялись энтеровирусы, вирус клещевого энцефалита, вирус краснухи.

Использование Ронколейкина® приводило к сокращению продолжительности большинства неврологических симптомов, в среднем, на 7,5 дня и улучшало исходы заболевания. При обследовании детей через 6 и 12 месяцев после завершения курса лечения показано практически двукратное снижение частоты неврологического дефицита (таблица 16). Положительная динамика клинической картины коррелировала с морфофункциональными изменениями лучевых и нейрофизиологических параметров

— по данным МРТ и динамики вызванных потенциалов (таблица 16). Сопоставление клинических показателей с иммунологическими показало, что нормализация численности и функциональной активности лейкоцитов и лимфоцитов повышает вероятность выздоровления детей с энцефалитами. В то же время, снижение доли НК-клеток, отражающее снижение противовирусной резистентности, создаёт условия для обострения заболевания и коррелирует с началом рецидива энцефалита. Нормализация более широкого ряда иммунологических параметров, наблюдаемая при использовании Ронколейкина®, приводила к установлению более глубокой иммунологической ремиссии, при которой снижалась в 3,2 раза вероятность рецидивов заболевания, возникающих через 1-5 мес. после острого периода, и полностью отсутствовала трансформация энцефалитов в рассеянный склероз (таблица 16).

Таблица 16.

Клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении детей, больных вирусным энцефалитом

Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/число введений	Клиническая эффективность, % детей (по результатам обследования через 3, 6 или 12 мес. после лечения)				Ис- точ- ник
			Снижение частоты неврологического дефицита	Исчезновение очаговых и зменений на МРТ	Нормализация ско- рости проведения импульса	Снижение частоты рецидивов и РС	
Р, С	36 О: 16 К: 20	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/24 ч/3-5	через 6 месяцев	через 6 месяцев	через 3 месяца	Рецидивы	1, 2, 3, 4
			О: 31% К: 60%	О: 32% К: 15%		О: 6,3% К: 20%	
			через 12 месяцев	через 12 месяцев	О: 37,5% К: 15%	РС	
			О: 25% К: 40%	О: 50% К: 25%		О: 0% К: 15%	

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование;

О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; РС — рассеянный склероз

Положительное влияние Ронколейкина® на динамику воспалительного процесса в ЦНС обусловлено способностью препарата ускорять эрадикацию возбудителей, стимулировать пролиферацию и дифференцировку нейроглии и восстановление нейрональных клеток. Применение Ронколейкина® эффективно вне зависимости от варианта течения энцефалита — острого, подострого и хронического.

Схема применения:

□ 3-5 в/в введения через день на фоне комплексного лечения: детям до 3 лет — по 0,25 мг, старше

3 лет — по 0,5 мг.

□ При остром течении энцефалита для достижения клинически значимого эффекта достаточно использовать 3 введения препарата, при подостром и хроническом — 5 введений.

1. Отчёт ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА» о результатах исследования: Оценка эффективности препарата Ронколейкин® в терапии нейроинфекций у детей./Составитель: Н.В. Скрипченко. — Санкт-Петербург, 2009. — 55 с.

2. Скрипченко Н.В. Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: пособие для врачей/ФГУ «НИИ детских

инфекций ФМБА России», ГОУ ВПО «С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. Федер. агентства по здравоохранению и социал. развитию»; [Скрипченко Н.В. — д.м.н., проф. и др.]; под ред. акад. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф., д.м.н. Ю. В. Лобзина — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 60 с.

3. Скрипченко Н.В. Эффективность ронколейкина при лейкоэнцефалитах у детей. /Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, М.В. Са-

вина, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман, Е.А. Мурина // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 462.

4. Скрипченко Н.В. Новые возможности терапии синдрома рассеянного склероза у детей. /Н.В. Скрипченко, Г.Л. Иванова, Т.Н. Трофимова, М.В. Савина, Е.А. Мурина // Всеросс. научно-практ. конф. «Поленовские чтения». Санкт-Петербург, 2009. Тезисы. — С. 346-347.

Клещевой энцефалит

Исследования применения Ронколейкина® в комплексной терапии менингеальной формы клещевого энцефалита, проведенные в Тюменской государственной медицинской академии, показали, что Ронколейкин® способствует сокращению продолжительности симптомов интоксикации, лихорадки, головной боли, а также менингеального синдрома (таблица 17). Назначение Ронколейкина® приводит к достоверному

уменьшению длительности клинических проявлений внутричерепной гипертензии: нистагма и мозжечковых нарушений (таблица 17). Цитокиноterapia Ронколейкином® способствует восстановлению количества лимфоцитов (CD3+, CD16+, CD7+) до нормативных значений на 3-4 неделе заболевания; в то же время сохраняется повышенная экспрессия маркеров адгезии и активации (CD54+, CD11b+, CD38+, HLA-DR).

Таблица 17.

Применение цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении клещевого энцефалита

Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Снижение длительности клинических симптомов (сутки)	Иммунологическая динамика	Ис-точ-ник	
P, C	58 O: 29 K: 29	п/к инъекции 0,5 мг/48 час./3 на 1-2 неделе заболевания	Лихорадка	O: 6,7 K: 7,5	↑ до нормы CD3+, CD16+, CD7+	1, 3
			Головная боль	O: 8,0 K: 10,2		
			Симптомы интоксикации	O: 10,9 K: 11,2		
			Менингеальный синдром	O: 7,3 K: 8,6		
			Нистагм	O: 6,8 K: 11,2		
			Мозжечковые нарушения	O: 8,1 K: 13,1		

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование

O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа

Схема применения:

□ 3 п/к введения по 0,5 мг через 48 час. на 1-2-й неделе заболевания на фоне традиционной терапии.

1. Кашуба Э.А. Применение Ронколейкина® в лечении клещевого энцефалита. /Э.А. Кашуба, Ю.В. Рождественская, Л.В. Ханипова и др. //

Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 4. — С. 54-55.

2. Коробков М.Н. Стандарты оказания медицинской помощи больным клещевым энцефалитом и болезнью Лайма, а также пациентам, подвергшимся присасыванию иксодовых клещей. /М.Н. Коробков, М.С. Тищенко, Н.А. Вдовицин — Петрозаводск, 2007. — 9 с.

3. Рождественская Ю.В. Оптимизация терапии клещевого энцефалита. /Ю.В. Рождественская, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова и др. // Медицинская иммунология. — 2006. — Том 8, № 2-3. — С. 459.

Серозные менингиты

Применение Ронколейкина® при тяжёлой и средне-тяжёлой формах вирусных менингитов у детей показало, что введение препарата облегчает течение острого периода болезни за счёт достоверного сокращения в 1,5 раза длительности симптомов интоксикации, более раннего исчезновения рвоты, менингеального синдрома и прекращения судорог. Терапия Ронколейкином® уменьшала количество резидуальных нарушений, сокращала сроки нормализации лабораторных показателей (иммунологических, гематологических, ликворологических). Наблюдаемые через 6 месяцев по завершении лечения остаточные явления со стороны нервной системы составили 31,6% против 42,9% при традиционной терапии (таблица 18).

Схема применения:

□ 1-3 в/в введения через день на фоне комплексного лечения на 1-5 дни заболевания: детям до 7 лет — по 0,1 мг, старше 7 лет — по 0,25 мг.

1. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. /Под ред. проф. В.Н. Тимченко. 2-е изд., испр. и доп. — СПб: СпецЛит, 2006. — 576 с.

2. Кокорева С.П. Клинико-лабораторные особенности и лечение серозных менингитов у детей. /С.П. Кокорева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2002. — 24 с.

3. Куприна Н.П. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей. /Н.П. Куприна, А.М. Земсков, С.П. Кокорева, О.А. Панина // Детские инфекции. — 2005. — Том 4, № 1. — С. 57-61.

Применение цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении серозных менингитов энтеровирусной этиологии

Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Снижение длительности клинических симптомов (сутки)		Остаточные явления после лечения (% детей)	Ис-точ-ник
P, C	48 O: 24 K: 24	в/в инфузии 0,1-0,25 мг/24 ч./1-3 на 1-5 дни заболевания	Интоксикация	O: 3,3 K: 5,5	через 6 мес. O: 31,6% K: 42,9%	2, 3
			Головная боль	O: 3,5 K: 3,9		
			Менингеальный синдром	O: 4,4 K: 6,5		
			Рвота	O: 1,9 K: 3,5		
			Судороги	O: 3,1 K: 5,0		
			Нормализация клеточного состава ликвора	O: на 12-14 сут. K: на 15-18 сут.		
			Негладкое течение менингита (% детей)	O: 12,5% K: 16,6%		

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование
O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа

Бактериальные гнойные менингиты

Многофакторность патогенеза бактериальных гнойных менингитов (БГМ) указывает на необходимость комплексной этиопатогенетической терапии, направленной на разные иммунологические, патофизиологические и метаболические механизмы патогенеза. В этой связи актуальным является проблема иммунокоррекции иммунологических нарушений в лечении БГМ. Результаты исследований, проведенных в ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА» (Санкт-Петербург) и Казахском Национальном Медицинском университете им. С. Д. Асфендиярова (г. Алматы, Казахстан), продемонстрировали эффективность цитокинотерапии rIL-2 при БГМ различной этиологии (менингококковой, гемофильной, пневмококковой, стафилококковой). Сравнительный анализ продолжительности основных клинических симптомов показал, что в основной группе все симптомы, а также санация цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) исчезали быстрее, чем в контрольной (таблица 19).

Применение Ронколейкина® в комплексной терапии детей с БГМ позволяет снизить частоту смены антибиотиков. Ронколейкин® способствует достоверно более быстрому купированию воспалительных изменений ЦСЖ и крови, что снижает частоту неврологических осложнений острого и отдаленного периодов заболевания (таблица 19). Клиническое улучшение у больных БГМ коррелировало с положительной динамикой показателей ЭЭГ и АСВП (акустические стволовые вызванные потенциалы мозга), а также некоторых лабораторных показателей, отражающих состояние сосудистого звена (например, с уровнем Д-димера — продукта распада связанного фибрина).

Практически двукратное снижение содержания Д-димера в основной группе по сравнению с группой контроля предотвращало риск развития осложнений со стороны церебральных сосудов в остром периоде заболевания. Параллельно с клиническим улучшением и стиханием воспалительного процесса наблюдается и оптимизация иммунных показателей (увеличение доли Т-лимфоцитов, снижение концентрации провоспалительных цитокинов). В итоге, полное клиническое выздоровление после комбинированной терапии с включением rIL-2 наблюдалось в 3 раза чаще по сравнению с базовой терапией (таблица 19).

Схема применения:

□ 3-5 в/в введений в возрастных дозировках (до 0,5 мг) через день на фоне комплексного лечения.

Детям с гнойными менингитами показанием к назначению 3 дневного курса Ронколейкина® является отсутствие симптомов отека головного мозга (при средней степени тяжести заболевания). При наличии симптомов отека головного мозга и тяжелом состоянии пациента, а также на поздних сроках заболевания (после 7 дня) длительность терапии Ронколейкином® увеличивают до 5 суток.

1. Ералиева Л. Т. Совершенствование диагностики бактериальных менингитов у детей и иммуно-патогенетические подходы к терапии. // Л. Т. Ералиева // Автореферат дисс.....докт. мед. наук. — Республика Казахстан. Алматы, 2010. — 40 с.

2. Отчёт ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА» о результатах исследования: Оценка эффективности препарата Ронколейкин® в терапии нейроинфекций у детей. / Составитель: Н. В. Скрипченко. — Санкт-Петербург, 2009. — 55 с.

Таблица 19.

Применение цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении бактериальных гнойных менингитов

Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Снижение длительности клинических симптомов (сутки)		Сокращение сроков сана- ции ЦСЖ (сутки)	Снижение частоты ослож- нений (% детей)	*Улучшение проведения по стволу ГМ (% детей)	Ис- точ- ник	
P, C	20 O: 10 K: 10	в/в инфузии 0,5 мг/24 ч./3-5	Интоксикация	O: 6,5 K: 9,3	O: 8,9 K: 11,1	через 1 мес.		2-4	
			Общемозговые	O: 5,1 K: 6,9		O: 40 K: 70	O: 58 K: 48		
			Менингеальные	O: 7,3 K: 11,1		через 3 мес.			
			Койко-день	O: 16,4 K: 20,5		O: 20 K: 50	O: 85 K: 64		
						через 6 мес.	O: 0 K: 30	—	
P, C	54 O: 29 K: 25	в/м инъекции 0,125-0,5 мг/ 48-72 час./2	Интоксикация	O: 8,3 K: 15,4	O: 13,8 K: 16,4	Суммарная эффективность лечения (% детей)		1	
			Лихорадка	O: 6,7 K: 12,2		Полное клини- ческое выздо- вление	Клиническое улучшение		
			Головная боль	O: 7,9 K: 11,7		O: 59 K: 20	O: 41 K: 80		
			Гиперестезия	O: 5,9 K: 9,8					
			Очаговые про- явления	O: 4,0 K: 5,9					

*Проведение нервного импульса по стволу головного мозга у детей оценивали по показателям акустических стволовых вызванных потенциалов мозга (АСВП)

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование; O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

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

д.м.н. Ю.В. Лобзина — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 60 с.

4. Скрипченко Н.В. Опыт иммуномодулирующей терапии при бактериальных гнойных менингитах у детей./Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова, М.В. Иванова, Н.Ф. Пульман, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Е.С. Егорова // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 462.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Выявленные иммунные нарушения, проявляющиеся недостаточностью факторов клеточного иммунитета, во многом определяющие тяжесть течения инфекции, предопределили возможность применения иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) [1]. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных с тяжёлыми и среднетяжёлыми формами ГЛПС достоверно сокращает продолжительность болевого синдрома, олигурии, снижает уровень креатинина и мочевины в крови, уровень цитолиза и выраженность диспепсического синдрома (таблица 20).

Схема применения:

□ 2 и более в/в введений по 0,5 мг через 48 час. в раннюю (до 10-го дня) стадию заболевания на фоне стандартной патогенетической терапии.

1. Иванис В. А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорригирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов хантавируса./В. А. Иванис // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2004 — 52 с.

2. Шутов Ф. М. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 при геморрагической лихорадке с почечным синдромом./Ф. М. Шутов, Г. А. Савинова, Л. И. Киселёва и др. // Клиническая медицина. — 2002. — Том 80, № 4. — С. 54-57.

3. Юдинцева Е. В. Возможность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом./Е. В. Юдинцева // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 136.

Таблица 20.

**Применение цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении
геморрагической лихорадки с почечным синдромом**

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/число введений	Клиническая эффективность		Ис- точ- ник
1	P, C	20 O: 10 K: 10	в/в инфузии 0,25 мг/24 час./5	Повышение уровня диуреза (мг/сут.)	O: 647 K: 422	2, 3
				Снижение концентрации креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	O: 222 K: 399	
				Снижение концентрации мочевины в сыворотке крови (ммоль/л)	O: 15 K: 22	
2	P, C	42 O: 22 K: 20	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./2	Сокращение длительности болевого син- дрома (дни)	O: 2,1 K: 4,9	1
				Уменьшение продолжительности олиго- нурии (дни)	O: 1,8 K: 3,4	
				Снижение цитолиза (АЛТ, ммоль/л)	O: 40,8 K: 48,0	

Боррелиоз

Изучение влияния Ронколейкина® на клинические проявления острой и хронической формы боррелиоза проведено во Владивостокском государственном медицинском университете. Предложенная схема применения Ронколейкина® уменьшает степень выраженности и способствует более быстрому регрессу общеинтоксикационного синдрома, предотвращает

хронизацию заболевания (таблица 21). Под влиянием rIL-2 уменьшается степень дисбаланса цитокинового профиля, нормализуются показатели основных популяций лимфоцитов (CD4+, CD8+, CD16+), снижается их готовность к апоптозу. На проявления синдромов органических поражений цитокинотерапия существенно не оказывала.

Таблица 21.

Применение цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении боррелиоза

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффективность		Ис- точ- ник	
1	П	Острая форма		п/к инъекции 0,5 мг/48 час./4	Сокращение длительности симптомов (в сравнении с контрольной группой)		1
		24 O: 12 ЭФ — 8, БЭФ — 4 K: 12 ЭФ — 8, БЭФ — 4	Лихорадочный период		на 1,8-3,4 дня		
			Слабость		на 2-3 дня раньше		
			Синдром мигрирующей эритемы		на 1,2 дня раньше		
2	P, C, ДС	Острая форма		п/к инъекции 0,5 мг/48 час./2-4 ЭФ — 2 инъекции БЭФ — 4 инъекции	Лихорадочный период	на 4,3 дня	2
		85 O: 35 ЭФ — 20, БЭФ — 15 K: 50 ЭФ — 30, БЭФ — 20	Головная боль		на 1,1 дня раньше		
			Слабость		не более 10 дней		
			Сроки госпитализации		на 2,7 дня меньше		
			Хронизация заболевания в те- чение 12 мес. (% детей)		O: 0% K: 8%		
			Иммунологический эффект rIL-2		52,1%		
3	П	Хроническая форма		в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3	Иммунологическая динамика		2
		25 O: 10 K: 15	Коэффициент IFN-γ/IL-4		Снижение в 2,2 раза		
			Содержание Т-хелперов		Повышение на 20%		
			ИРИ — CD4+/CD8+		Увеличение		
			Уровень CD95+		Снижение в 1,4 раза		

П — пилотное исследование; O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа;
ЭФ — эритемная форма; БЭФ — безэритемная форма

Схема применения:

□ 2-4 п/к или в/в введения по 0,5 мг через 48 час.

1. Симакова А.И., Мавдракова Н.В., Маркелова Е.В., Леонова Г.Н., Дадалова О.Б., Петухова С.А. Применение ронколейкина в комплексной терапии больных иксодовым клещевым боррелиозом. // Матер. науч.

конф. «Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций. СПб, 2004: с. 167-168.

2. Симакова А.И. Клинические формы иксодовых клещевых боррелиозов (эпидемиология, иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение)./А.И. Симакова // Автореферат дисс докт. мед. наук. — Москва, 2006. — 48 с.

Острые кишечные инфекции

В патогенезе острых кишечных инфекций (ОКИ), в том числе шигеллёзов, важную роль играет вторичный Т-иммунодефицит, способствующий длительному реконвалесцентному бактериовыделению и хронизации инфекции. Пилотные исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность применения Ронколейкина® в комплексной терапии ОКИ, проведены как с участием взрослых пациентов, так и детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Под наблюдением находились пациенты с ОКИ, вызванными как патогенной флорой (*Salmonella*, *Esherihia*, *Shigella*, *Staphilococcus*, энтеровирусы, ротавирусы), так и условно-патогенными микроорганизмами.

Клинический эффект использования Ронколейкина® при ОКИ наблюдается уже в первые сутки приёма препарата: у большинства больных через 24-36 час. нормализуется температура, уменьшает-

ся диарея. На фоне лечения rIL-2 отмечается положительная динамика копрограммы. В клиническом анализе крови наблюдается исчезновение лейкоцитоза и нейтрофилёза.

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию инфекционной диареи позволяет снизить длительность интоксикации и лихорадки, проявлений гемоколита и бактериовыделения (таблица 22). У 81,8% детей, получавших Ронколейкин®, наблюдается быстрое восстановление аппетита и нарастание массы тела. Использование Ронколейкина® предотвращает хронизацию кишечных инфекций.

Препарат хорошо переносится детьми, в том числе раннего возраста, не вызывает токсических и аллергических реакций. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение острых кишечных инфекций приводит к достоверному сокращению сроков госпитализации (таблица 22).

Таблица 22.

Применение цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении острых кишечных инфекций

№	Ди-зайн	N	Структура ОКИ	Способ введения Доза rIL-2/интервал/число введений	Сокращение длительности симптомов ОКИ		Ис-точник
1	П	10	Сальмонеллёз Шигеллёз	пероральное введение 2,5 мг/однократно (до начала АБТ)	Нормальная температура в 1-е сутки	у 9/10 больных	3-5
					Кратность стула в 1-е сутки	↓ до 1-3 раз	
					Стойкая нормализация стула	на 2-3 сутки	
2	П	29 К:ист	Сальмонеллёз Шигеллёз Стафилококковый энтероколит Вирусный энтероколит	пероральное введение 0,5-2,0 мг/однократно (на фоне АБТ)	<i>Для больных дизентерией Флекснера</i>		1, 6
					Длительность лихорадки (сутки)	О: 2,8 К: 11,2	
					Длительность гемоколита (сутки)	О: 4,2 К: 9,6	
					Длительность бактериовыделения (сутки)	О: 7,5 К: 15,4	
					Сроки госпитализации (койко-дни)	О: 10,7 К: 18,2	
3	Р, С	63 О: 33 К: 30	Сальмонеллёз Шигеллёз Эшерихиоз ОКИ, вызванные условно патогенной флорой	пероральное введение 1,0-2,0 мг/однократно (на фоне АБТ)	Длительность лихорадки (сутки)	О: 3,2 К: 3,8	7
					Длительность рвоты (сутки)	О: 1,9 К: 2,6	
					Кратность стула в 1-2 сутки	↓ до 1-3 раз	
					Длительность бактериовыделения (сутки)	О: 9,8 К: 11,4	
					Сроки госпитализации (койко-дни)	сокращение на 11,2%	

П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование
О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; АБТ — антибиотикотерапия

Схема применения:

□ перорально два раза с интервалом 24-48 часов на фоне соответствующей антибактериальной, дезинтоксикационной и симптоматической терапии: детям первого года жизни — по 0,5 мг; детям до 7 лет — по 1,0 мг; детям старше 7 лет — по 2,0 мг; взрослым — по 2,5 мг.

1. Бабаченко И. В. Опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии детей, больных острыми кишечными инфекциями. /И. В. Бабаченко, М. Д. Субботина, В. Н. Тимченко, М. М. Воробьев, Г. А. Тюленева, М. Н. Смирнов // Науч. конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». Санкт-Петербург, 2000. Материалы симп. «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». — С. 22-27.

2. Бабаченко И. В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. /И. В. Бабаченко, В. Н. Егорова // *Тerra Medica*. — 2006. — № 4 (44). — С. 35-39.

3. Лобзин Ю. В. Применение интерлейкина-2 (Ронколейкина) при острых кишечных диарейных инфекциях Ю. В. Лобзин,

М. Н. Смирнов, С. М. Захаренко, М. Ф. Лебедев // Научная конф. «Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней». СПб, 1999. Тезисы докладов. — С. 156.

4. Лобзин Ю. В. Лечебные эффекты Ронколейкина® при некоторых инфекционных заболеваниях. /Ю. В. Лобзин, С. М. Захаренко, А. Л. Позняк // Науч. конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». СПб, 2000. Материалы симп. «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». — С. 12-15.

5. Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Позняк А. Л. Опыт применения интерлейкина-2 (Ронколейкин®) в клинике инфекционных болезней. /Ю. В. Лобзин, С. М. Захаренко, А. Л. Позняк // Материалы научно-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. — С. 8-16.

6. Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А. Т., Елькин А. В., Тимченко В. Н., Смирнов М. Н. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2001: № 2, с. 19-35.

7. Субботина М. Д. Использование Ронколейкина® в комплексной терапии детей, больных инфекционными диареями. /М. Д. Субботина, И. В. Бабаченко, М. М. Воробьев // Юбилейная всерос. науч.-практ. конф. «Современные научные и практические проблемы инфекционной патологии у детей». Санкт-Петербург, 2003. Материалы. — С. 100-101.

Псевдотуберкулёз

Ронколейкин® применяют с целью предупреждения неблагоприятных исходов и хронизации заболевания в схемах этиопатогенетической терапии больных генерализованными формами острого псевдотуберкулёза, а также при затяжном и рецидивирующем его течении.

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей способствует более быстрому купированию симптоматики, нормализации показателей иммунитета, предотвращению развития новых рецидивов заболевания. Наблюдается достоверное снижение длительности синдрома интоксикации и лихорадки, гастроэнтерита, гепато-

спленомегалии, артралгии, экзантемы и эритемы (таблица 23).

Терапия Ронколейкином® способствует нормализации у большинства детей показателей иммунитета и предотвращает развитие рецидивов заболевания. При диспансерном наблюдении реконвалесцентов в течение 1,5 лет зарегистрировано выздоровление в 100% случаев после комплексного лечения с Ронколейкином® в отличие от стандартной терапии, после которой в 20% случаев появлялись рецидивы заболевания.

Схема применения: 2 в/в введения через 48 часов: детям до 7 лет — по 0,25 мг, старше 7 лет и взрослым — по 0,5 мг.

Таблица 23.

Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей

Показатель	Снижение продолжительности клинических симптомов (в n раз)	
	Схема применения и количество больных в рандомизированных сравнительных исследованиях	
	в/в инфузии 0,25-0,5 мг/48 час./2; N=226: О — 96, К — 130	пероральное введение 0,5-1 мг/48 час./2; N=78: О — 54, К — 24
Синдром интоксикации	4	1,9
Лихорадка	4	-
Экзантема	-	2,3
Гастроэнтерит	2,4	1,4
Артралгия	2,3	2,1
Гепатомегалия	4,6	1,3
Эритема узловатая	4	3,7
Рецидивы заболевания	<i>через 1,5 года</i>	
	О: 0% К: 20%	<i>через 15-21 день после отмены АБТ</i> О: 0% К: 8%
Источник	1, 2, 8, 9, 10	5

О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; АБТ — антибиотикотерапия

1. Бабаченко И. В. Новые возможности терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза. // И. В. Бабаченко, Т. К. Стебунова, В. Н. Тимченко и др. // Первый конгр. педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Москва, 2002. Материалы. — С. 7-8.

2. Бабаченко И. В. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза. // И. В. Бабаченко, В. Н. Тимченко, Т. К. Стебунова, Н. М. Калинина // Terra Medica. — 2002. — № 4. — С. 6-8.

3. Бабаченко И. В. Способ лечения затяжных, рецидивирующих форм псевдотуберкулёза и его специфических осложнений у детей. // И. В. Бабаченко, В. Н. Тимченко, Т. К. Стебунова, М. Н. Смирнов, Н. М. Калинина, С. М. Шеметович, Э. А. Гущина // Патент на изобретение № 2189249. Дата приоритета 20.09.2002.

4. Бабаченко И. В. Цитокиноterapia инфекционных заболеваний детей и взрослых: опыт применения ронколейкина. // И. В. Бабаченко, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, М. В. Иванова // Научно-практич. конф. «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях». Санкт-Петербург, 2011. Материалы. — С. 48-60.

5. Бениова С. Н. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулёза у детей. // С. Н. Бениова, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. — 2003. — Том 2, № 3. — С. 13-17.

6. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических

факультетов медицинских вузов. // Под ред. проф. В. Н. Тимченко. 2-е изд., испр. и доп. — СПб: СпецЛит, 2006. — 576 с.

7. Скрипченко Н. В. Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: пособие для врачей/ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», ГОУ ВПО «С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. Федер. агентства по здравоохранению и социал. развитию»; [Скрипченко Н. В. — д.м.н., проф. и др.]; под ред. акад. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф., д.м.н. Ю. В. Лобзина — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 60 с.

8. Стебунова Т. К. Влияние рекомбинантных цитокинов на течение затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей. // Т. К. Стебунова, И. В. Бабаченко, Н. М. Калинина, В. Н. Тимченко // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 130.

9. Стебунова Т. К. Дифференциальная диагностика и терапия затяжных рецидивирующих форм псевдотуберкулёза у детей. // Т. К. Стебунова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 20 с.

10. Тимченко В. Н. Применение иммуномодулирующей терапии при псевдотуберкулёзе. // В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Лушнова, Т. К. Стебунова и др. // Второй конгресс педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». Москва, 2003. Материалы конгресса. — С. 192.

Рожистое воспаление

Ронколейкин® применяют при первичной и рецидивирующей формах эритематозного, эритематозно-буллёзного, буллёзно-геморрагического и гангренозного рожистого воспаления.

Терапия Ронколейкином® способствует исчезновению симптомов интоксикации, нормализации температуры тела и уменьшению проявлений локального воспаления; при гангренозной форме рожистого воспаления — быстрому очищению ран и развитию грануляционной ткани. После применения Ронколейкина® наблюдается

удлинение безрецидивного периода (более 1,5 лет).

Схема применения:

□ 1-2 в/в введения по 0,5 мг через 24-48 часов.

Емельянова А. Н. Влияние биорегулирующей терапии на состояние иммунитета и гемостаза при рожистом воспалении. // А. Н. Емельянова // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Чита, 2000. — 20 с.

Карашуров Е. С. Некротизирующий фасциит и гангренозная форма рожистого воспаления. Дифференциальная диагностика и лечение. // Е. С. Карашуров, А. Г. Островский, С. Г. Мартыанов, Н. В. Смирнова // Сибирское медицинское обозрение. — 2004. — № 2-3 (31-32). — С. 54-58.

Хронический бруцеллёз

Терапия Ронколейкином® эффективна при хроническом бруцеллёзе с любыми очаговыми проявлениями и остеомиелите бруцеллёзной этиологии.

При введении Ронколейкина® в комплексное лечение хронического бруцеллёза у 97,7% больных наблюдается быстрое купирование основных клинических симптомов, снижается вероятность рецидивов заболевания; при остеомиелите бруцеллёзной этиологии применение Ронколейкина® позволяет исключить оперативное лечение — рентгенологические признаки остеомиелита исчезают в течение 4-6 недель.

Схема применения:

□ субкомпенсированный хронический бруцеллёз с 2-3 очагами проявления — 3-5 в/в или п/к введений по 0,5 мг через 48-72 часа;

□ декомпенсированный хронический бруцеллёз с множественными очагами проявления — до 10 в/в или п/к введений по 0,5 мг через 48-72 часа.

Ронколейкин® назначают одновременно или спустя 5-7 дней после начала приёма антибактериальных препаратов.

Жанкин А. А. Эффективность комплексной терапии хронического бруцеллёза с применением ронколейкина. // А. А. Жанкин, Г. М. Курманова, К. Б. Курманова // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург, 2003 г. Материалы съезда. — С. 129.

Курманова Г. М. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунокоррекция при бруцеллёзе. Методические рекомендации. // Г. М. Курманова, А. К. Дуйсенова, К. Б. Курманова, Н. Х. Спиричева — Алматы, 2002. — 30 с.

Курманова Г. М. Ронколейкин в лечении больных хроническим декомпенсированным бруцеллёзом. // Г. М. Курманова, А. А. Жанкин, К. Б. Курманова А. К. Дуйсенова // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, № 3-4. — С. 455-456.

Курманова Г. М. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированной иммунокоррекции цитокинами при хронических вирусных и бактериальных инфекциях. // Г. М. Курманова // Автореферат дисс. д-ра мед. наук. — Алматы, 2004. — 54 с.

Профилактика и лечение заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей

Наличие вторичного комбинированного (клеточно-гуморального, местного и системного) иммуноде-

фицитного состояния у часто болеющих детей (ЧБД) приводит к длительной персистенции инфекционных

агентов на слизистой верхних дыхательных путей и в регионарных лимфатических узлах. Данная особенность свойственна как внутриклеточным патогенам (вирусы, хламидии, микоплазмы), так и внеклеточным (бактерии). Кроме того, бактерионосительство играет патогенетическую роль для персистенции и *M. tuberculosis*. В результате, дети с рецидивирующей респираторной патологией и аллергическими заболеваниями составляют как группу риска развития туберкулёза, так и инфицирования МБТ [7]. Исследование клеточных и гуморальных параметров иммунитета при возникновении рецидивирующих заболеваний органов дыхания у ЧБД вывило значительные отклонения от нормальных значений. Контаминации верхних дыхательных путей способствует снижение активности местных факторов врождённого иммунитета, имеющего возрастные особенности: недостаточность *slgA*, уровня лизоцима и активности IFN

в секрете ротовой полости. Отмечается также снижение бактериостатической активности сыворотки крови за счёт снижения уровня лизоцима. У большинства часто болеющих детей выявляют гипериммуноглобулинемию E, что отражает девиацию иммунного ответа по типу Th2. Во всех возрастных группах пациентов с выявленным инфицированием респираторного тракта имеет место достоверное угнетение показателей клеточно-фагоцитарной защиты. Относительная и абсолютная лимфопения проявляется снижением количества CD3+ лимфоцитов, уменьшением абсолютного количества Т-лимфоцитов, в том числе, количества зрелых Т-лимфоцитов, дисбалансом основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+. Характерным является также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таблица 24.

Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® у детей с рецидивированием респираторных заболеваний

№	Ди- зайн	N	Инфекционное носительство	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клинический эффект /хороший + отличный/	Число РЗ за 1 год	Длительность эпизодов РЗ (дни)	Частота санации слизистой ВДП	Ис- точ- ник
1	Р, С	136 О:111 К: 25	Стафилококки Стрептококки Хламидии Микоплазмы Вирусная инфекция	в/в инфузии 0,5-1 мг/48 ч./2 ингаляции 0,25 мг/24/5 Для ингаляций применяли: — rIL-2 — rIL-2+IFN-α — rIL-2+КИП	*82,9% /от 69,7% до 97,1%/	*О: 1,5 К: 4,7	*О: 3,8 К: 9,2	-	1, 2
2	Р, С	230 О:218 К: 12	Стафилококки: <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. saprophyticus</i>	ингаляции 0,25 мг/24/5 Для ингаляций применяли: — rIL-2 — rIL-2+IFN-α — rIL-2+КИП — rIL-2+IFN-α (N2) + rIL-2+КИП (N3)	75% /от 58% до 100%/	-	-	от 60% до 100%	3, 4, 6
3	Р, С	349 О:224 К:125	Стафилококки Стрептококки Хламидии Микоплазмы Энтеробактерии Клебсиеллы Грибы Смешанная флора	в/в инфузии 0,5-1 мг/48 ч./2	-	О: 4,1 К: 7,7	-	О: 66,7% К: 14,7%	5
				ингаляции 0,25 мг/24/5 Для ингаляций применяли rIL-2 + КИП		О: 3,8 К: 7,7	О: 7,1 К: 10,2	О:77,3% К: 14,7%	

*приведены суммарные значения независимо от способа применения rIL-2;

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; КИП — комплексный иммуноглобулиновый препарат; РЗ — респираторные заболевания; ВДП — верхние дыхательные пути.

Детальное изучение клинко-иммунологической эффективности иммунореабилитационной терапии Ронколейкином® ЧБД проведено в Астраханской государственной медицинской академии. Ронколейкин®

применяли на фоне базисной терапии парентерально (в/в инфузии) и в виде ингаляций. При этом ингаляционная смесь включала как rIL-2, так и сочетание rIL-2 с rIFN-α или КИП (комплексный иммуноглобулиновый

препарат). Хороший и отличный клинический эффект наблюдали при различных схемах применения Ронколейкина® (таблица 24). Значительное улучшение состояния ЧБД проявлялось сокращением в 6-10 раз периода субфебрилитета, уменьшением длительности заложенности носа, кашля, слабости. Установлено достоверное снижение числа рецидивов заболевания ($p < 0,01$), уменьшение степени тяжести обострений ($p < 0,05$) и их продолжительности ($p < 0,01$). Применение цитокинотерапии уменьшает потребность в антибактериальной терапии при последующих обострениях у ЧБД. После проведённого лечения у значительной части детей происходит элиминация патогенной флоры из верхних дыхательных путей (таблица 24), также отмечена тенденция к уменьшению поликомпонентного бактерионосительства. Практически у всех (до 99%) культур стафилококков *S. epidermis* и *S. aureus*, выделенных от больных после лечения Ронколейкином®, установлено существенное снижение антилизоцимной активности, приводящее к потере их способности к внутриклеточной персистенции. Ингаляционное применение Ронколейкина® у ЧБД групп риска развития туберкулёза и инфицирования МБТ способствует санации слизистой верхних дыхательных путей и коррекции иммунной недостаточности. Активация и нормализация местного иммунитета приводит к снижению частоты и длительности повторных респираторных заболеваний и стабилизации туберкулиновой чувствительности [7].

Наблюдаемой положительной клинической динамикой сопутствует отчётливая динамика иммунологических показателей (коэффициент корреляции $r=0,7$). Через 3 месяца после лечения Ронколейкином® происходит нормализация количества CD3⁺ лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺, существенно улучшаются показатели фагоцитоза и гуморального иммунитета в противовес базисной терапии, после которой, несмотря на клини-

ческое улучшение, остаётся довольно много больных с признаками Т-клеточной иммуносупрессии. Иммунокорректирующая терапия Ронколейкином® в 2-3 раза уменьшает дисбаланс иммунологических показателей по сравнению с контрольной группой.

Схема применения:

□ по 2 в/в инфузии через день в соответствующих возрастных дозах на фоне базисной терапии;
□ ингаляционное введение — по 0,125 или 0,25 мг с помощью компрессионного ингалятора ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней на фоне базисной терапии.

Возможно сочетание двух схем введения препарата.

1. Башкина О.А. Опыт использования Ронколейкина у часто болеющих детей./О.А. Башкина, А.В. Бойко, А.В. Кокуев, Е.В. Красилова // Terra Medica. — 2003. — № 1 (29). — С. 6-9.

2. Башкина О.А. Иммунокорректирующие препараты в профилактике заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей./О.А. Башкина, Е.В. Красилова, А.В. Бойко // Инфекционные болезни. — 2004. — Том 2, № 1. — С. 24-29.

3. Башкина О.А. Оценка эффективности ингаляционного введения иммунокорректоров у часто болеющих детей./О.А. Башкина, Е.В. Красилова, В.А. Алёшкин и др. // XI Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2004. Тезисы докл. — С. 421.

4. Башкина О.А. Оценка эффективности ингаляционного введения иммунокорректоров у часто болеющих детей./О.А. Башкина, Е.В. Красилова, С.С. Афанасьев и др. // Объединённый иммунологический форум, тезисы докладов. Екатеринбург, 2004. Материалы. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 146.

5. Башкина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокинотерапия у детей с рецидивированием респираторных заболеваний./О.А. Башкина // Автореферат дисс.... д-ра. мед. наук. — Москва, 2006. — 47 с.

6. Красилова Е.В. Клинико-патогенетическое значение носительства стафилококка у часто болеющих респираторными заболеваниями детей./Е.В. Красилова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2003. — 29 с.

7. Стахеева В.В. Оптимизация клинико-иммунологической диагностики и оздоровления детей дошкольного возраста из групп риска по туберкулёзу./В.В. Стахеева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2011. — 24 с.

ФТИЗИАТРИЯ

Прогрессирующее течение туберкулёза, приводящее к хронической форме заболевания, в значительной мере, обусловлено состоянием иммунной системы, определяющей развитие и течение туберкулёзного процесса. Наличие вторичной иммунной недостаточности является одним из факторов развития туберкулёза, а затем — и следствием болезни. Недостаточность клеточного иммунитета у больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких имеет стойкий характер и усугубляется по мере прогрессирования и распространения специфического процесса. Иммунокоррекция Ронколейкином® способствует восстановлению клеточного звена иммунитета, что является необходимым условием для достижения стойкого положительного клинического эффекта.

Иммунотерапию Ронколейкином® у больных прогрессирующим туберкулёзом применяют в схемах комплексного лечения с использованием специфической полихимиотерапии препаратами, к которым чувствителен возбудитель. К настоящему моменту накоплены результаты клинико-иммунологического изучения эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких (в том числе, у подростков), при предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких, имеются примеры использования Ронколейкина® при казеозной пневмонии и туберкуломе. Эффективность и безопасность включения Ронколейкина® в комплексную терапию инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких и комплексную предоперационную подготовку больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких оценено в исследованиях различного формата, в том числе и при проведении многоцентровых проспективных рандомизированных открытых исследований с активным контролем (III фаза) на базе трёх клинических центров: ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства Росмедтехнологий» (Санкт-Петербург); ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Екатеринбург); ГУП «Институт аллергии и астмы», кафедра фтизиопульмонологии (Краснодар).

Ронколейкин® применяют на фоне специфической полихимиотерапии, включающей 4-6 противотуберкулёзных препаратов, подобранных в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ, установленной до начала антибактериальной терапии. Показано, что включение Ронколейкина® в комплексное лечение деструктивного туберкулёза лёгких позволяет добиться положительного клинического эффекта при тяжёлых и химиорезистентных формах заболевания. Применение Ронколейкина® хорошо переносится больными, не приводит к обострению течения основного процесса и возникновению нежелательных

реакций на препарат. Для назначения иммунотерапии дефицит массы тела больного не должен превышать 30%.

Проведены исследования, в которых апробированы новые способы введения Ронколейкина® — ингаляционный [Павлова М. В., 2010] и непрямой эндолимфатический или лимфотропный [Н. А. Бармина, 2008; Кроткова Е. Н., 2002; Лысов А. В., 2008; А. А. Шурьгин, 2006] — и доказана их клиническая эффективность.

1. Александрова А. Е. Рекомбинантные интерлейкины — средства патогенетической терапии туберкулёза. / А. Е. Александрова, Н. В. Заболотных, Е. В. Антоненкова // Всеросс. конф. «От Materia Medica к современным медицинским технологиям». Санкт-Петербург, 1998. Материалы. — С. 9-10.

2. Бармина Н. А. Эффективность применения ронколейкина в комплексной терапии инфильтративного туберкулёза у подростков. / Н. А. Бармина // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2008. — 23 с.

3. Блюм, Н. М. Роль ронколейкина в реализации морфогенетического потенциала лёгких и лимфоузлов при туберкулёзе, вызванном лекарственно устойчивыми микобактериями. / Н. М. Блюм, Б. М. Ариэль, Т. М. Виноградова, А. В. Елькин, Т. С. Басек // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 238.

4. Виноградова Т. И. Перспективы направления совершенствования этиопатогенетической терапии туберкулёза. / Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных, Е. В. Антоненкова и др. // Научная конф. «Туберкулёз как глобальная проблема здравоохранения на рубеже XXI века». Санкт-Петербург, 1999. Тезисы докл. — С. 98.

5. Виноградова Т. И. Эффективность ронколейкина в терапии лекарственно-устойчивого генерализованного туберкулёза. / Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных, С. Н. Васильева // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 591.

6. Гуревич, Г. Г. Иммунореабилитация больных лекарственно-устойчивыми и прогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания. / Г. Г. Гуревич, Л. А. Горбач, Н. С. Шпаковская // Инструкция по применению. Министерство здравоохранения республики Беларусь. Минск, 2003. — С. 11-19.

7. Елькин, А. В. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина®. / А. В. Елькин, Б. Е. Кноринг и др. — СПб.: изд. С.-Петерб. ун-та, 2002. — 103 с.

8. Елькин А. В. Исследование эффективности и переносимости Ронколейкина® при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких. Пособие для врачей. / А. В. Елькин, Л. И. Арчакова, Т. С. Басек и др. [ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 36 с.

9. Иванова Л. А. Новые лекарственные препараты в лечении туберкулёза лёгких с лекарственной устойчивостью разных возрастных групп. / Л. А. Иванова, М. В. Павлова, Л. И. Арчакова // Вторая Межд. Ассамблея «Новые Медицинские Технологии». Москва, 2000. Тезисы. — С. 20.

10. Иванова Л. А. Использование иммуномодуляторов цитокинового ряда в комплексной терапии различных вариантов течения туберкулёза лёгких. / Л. А. Иванова, Л. И. Арчакова, М. В. Павлова, Б. Е. Кноринг // Вторая Межд. Ассамблея «Новые Медицинские Технологии». Москва, 2000. Тезисы. — С. 21

11. Иванова Л. И. Новые аспекты в лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких. / Л. И. Иванова, П. М. Чужова, Л. И. Арчакова, Б. Е. Кноринг, М. В. Павлова. // Научно-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. — С. 31-37.

12. Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулёза. Пособие для врачей. — Санкт-Петербург, 2005. — 31 с.

13. Заболотных Н. В. Ронколейкин как корректор иммунодепрессивного эффекта преднизолона в терапии туберкулёзной инфекции. / Н. В. Заболотных, Е. В. Антоненкова // 9-ый национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 1999. Сб. резюме. — С. 179.

14. Заболотных Н.В. Рекомбинантные цитокины как селективные корректоры ТХ-1 в терапии экспериментального туберкулёза./Н.В. Заболотных, Е.В. Антоненкова, А.Е. Александрова, Н.В. Пигарева // IV (XIV) съезд научно-мед. ассоциации фтизиатров. Йошкар-Ола, 1999. Материалы. — С. 222.

15. Заболотных, Н.В. Эффективность ронколейкина при остро прогрессирующих формах экспериментального туберкулёза./Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, Н.В. Пигарева // Научные труды СПб НИИ фтизиопульмонологии «Туберкулёз в северо-западном регионе России: современные проблемы». СПб, 2001. — С. 106-111.

16. Заболотных Н.В. Цитокины в патогенезе и лечении экспериментального туберкулёза./Н.В. Заболотных // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 113.

17. Кноринг Б.Е. Экспериментальное и клиническое обоснование применения Ронколейкина при прогрессирующем туберкулёзе лёгких./Б.Е. Кноринг, И.Я. Сахарова, Н.В. Заболотных, А.В. Елькин, Т.С. Басек // VI съезд фтизиатров Белоруссии. Минск, 1998. Тезисы докл. — С. 92.

18. Кноринг Б.Е. Иммунокоррекция Ронколейкином при туберкулёзе лёгких./Б.Е. Кноринг, М.Н. Смирнов, А.Е. Александрова, И.Я. Сахарова, А.В. Елькин, Т.С. Басек // Иммунология. — 1998. — №6. — С. 39-40.

19. Кноринг Б.Е. Иммунокоррекция Ронколейкином при туберкулёзе лёгких./Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов, И.Я. Сахарова, Т.С. Басек, В.Ю. Жуцравлёв // Проблемы туберкулёза. — 1999. — №5. — С. 26-29.

20. Кроткова Е.Н. Непрямой эндолимфатический способ введения Ронколейкина® в комплексном лечении туберкулёза./Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 161.

21. Лысов А.В. Эффективность лимфотропной интермитирующей химиотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких./А.В. Лысов, Ю.В. Редькин, С.Д. Никонов и др. // Научно-практич. конф. врачей и работников, посвящ. 85-летию фтизиатрической службы Омской области. Омск, 2008. Материалы. — С. 34-40.

22. Павлова М.В. Первый опыт применения ронколейкина в ингаляциях./М.В. Павлова, Т.И. Виноградова, М.Н. Кондакова, Н.В. Сапожникова, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 695.

23. Скворцова, Л.А. Ронколейкин при туберкулёзе лёгких. Экспериментально-клиническое исследование./Л.А. Скворцова, Н.В. Заболотных, М.В. Павлова и др. // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 269.

24. Шурыгин А.А. Эффективность непрямого лимфотропного введения ронколейкина в комплексной терапии больных туберкулёзом детей и подростков./А.А. Шурыгин // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — №8. — С. 248-250.

Инфильтративный туберкулёз лёгких

Показанием для назначения rIL-2 (Ронколейкина®) в качестве заместительной терапии при инфильтративном туберкулёзе лёгких (ИТ) является экссудативно-некротический характер воспаления и недостаточность клеточного звена иммунитета, которая диагностируется по снижению одного и более показателей: количеству лимфоцитов (относительное — $\leq 18\%$; абсолютное — ≤ 1200 кл/мл), $CD3^+ \leq 72,0\%$, $CD3^+CD4^+ \leq 50,0\%$, индексу $CD4^+/CD8^+ \leq 1,5$, РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$, РБТЛ на ППД $\leq 3\%$ — и сопровождается резким снижением продукции индуцированного IL-2.

Клинические исследования эффективности включения Ронколейкина® в комплексную терапию инфильтративного туберкулёза лёгких проведены в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии [1-3, 12, 13], Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера [4, 15, 16], Российском государственном медицинском университете [6], Омской государственной медицинской академии [9, 10], Витебском государственном университете [5], Государственной медицинской академии последипломного образования (Минск, Беларусь) [7, 8], Национальном центре проблем туберкулёза (г. Алматы, Казахстан) [14].

Таблица 25.

Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® инфильтративного туберкулёза лёгких

№	Дизайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффективность (% больных)			Источ- ник
				Купирование симптомов интоксикации	Прекращение бактериовыделения	Закрытие поло- стей распада	
1	П	22	в/в инфузии 1,0 мг/48 час./3	по завершении иммунотерапии			5
				74	40	35	
2	П	17	внутривенное введение 0,5 мг/48 ч./3	через 3 месяца			6
				100	53	35	
3	П	30	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3	через 3 месяца			14
				80	100	30	
4	Р, С	32 О: 20 К: 12	введение в подкожно- жировую клетчатку 0,5 мг/48 час./3	через 2 месяца			7
				О: 43,7 К: 25,0	О: 81,3 К: 25	О: 52,9 К: 33,3	
5	Р, С	137 О: 96 К: 41	О1: n=80 введение в подкожно- жировую клетчатку 0,5 мг/48 час./3	через 2 мес.			8
			О2: n=16 в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3	через 4 мес.	через 4 мес.	через 4 мес.	
				О1: 90,0 О2: 87,5 К: 51,3	О1: 76,0 О2: 71,4 К: 61,6	О1: 68,0 О2: 56,3 К: 43,2	

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффективность (% больных)			Ис- точ- ник
				Купирование симптомов интоксикации	Прекращение бактериовыделения	Закрытие поло- стей распада	
6	P, C	78 O: 50 (20+30) K: 28	O1: n=20 в/в инфузии 0,5 мг/24-48 час./3	через 3,5-4 месяца			4
				O1: 82 O2: 94 K: 75	O1: 93 O2: 89 K: 44	O1: 46 O2: 40 K: 25	
			O2: n=30 введение в подкожно- жировую клетчатку 0,25 мг/48-72 час./3	через 6 месяцев			
				O1: 91 O2: 100 K: 87	O1: 100 O2: 94 K: 69	O1: 69 O2: 60 K: 37	
7	P, C	44 O: 29 K: 15	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./3	через 3 месяца			1
				O: 80,6 K: 73,3	O: 69,2 K: 33,3	O: 23,1 K: 13,3	
				через 6-7 месяцев			
				O: 100 K: 92,3	O: 72,2 K: 61,5	O: 52,0 K: 23,1	
8	M, P, C	60 O: 30 K: 30	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3	через 3 месяца			12
				O: 80 K: 70	O: 70 K: 30	O: 20 K: 10	
				через 6-7 месяцев			
				O: 100 K: 90	O: 80 K: 60	O: 60 K: 30	
9	P, C	79 O: 52 K: 27	в/в инфузии 0,5 мг/в неделю/4 введение на фоне пред- низолона, N30	через 3 месяца			2, 13
				O: 61,9 K: 36,6	O: 60 K: 29,6	O: 56 K: 44,4	
10	P, C	70 O: 39 K: 31	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3	через 3 месяца			2, 13
				-	O: 69,2 K: 29,0	O: 41,0 K: 16,1	

П — пилотное исследование; P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование; M — многоцентровое исследование; O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа

В различных исследованиях Ронколейкин® вводили с использованием внутривенного, подкожного или непрямого лимфотропного способа (в подкожно-жировую клетчатку за грудиной [7-11], или подмышечной области [9-10], или в претрахеальную клетчатку яремной впадины [4]).

Комплексная терапия с включением Ронколейкина® способствовала повышению клинической эффективности лечения по срокам купирования симптомов инток-

сикации, прекращения бактериовыделения, закрытию полостей распада (таблица 25), а также восстановлению клеточного звена иммунитета по показателям повышения количества зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических клеток, содержанию активационных маркеров CD25⁺, HLA-DR⁺, функциональной активности Т-лимфоцитов, нормализации регуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺, возрастанию уровня индуцированной продукции интерлейкина-2 (таблица 26).

Таблица 26.

Сравнительная характеристика иммунологической эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® инфильтративного туберкулёза лёгких

* №	Динамика иммунологических показателей							
	Время учёта после ИТ	Изменение относительного количества лимфоцитов (%)			Увеличение CD4/CD8	Увеличение РБТЛ (средние значения)		Увеличение продукции ИЛ-2 (ФГА) (через 1 мес.)
		CD3+	CD4+	CD8+		на ППД (%)	на ФГА (%)	
3	через 1,5-2 мес.	O: ↑ до 55,9	O: ↑ до 36,8	O: ↑ до 19,2	O: ↑ до 1,8	-	-	-
5	через 1 мес.	O1: ↑ до 49,6 O2: ↑ до 55,4 K: ↑ до 32,5	O1: ↑ до 38,1 O2: ↑ до 36,2 K: ↓ до 19,0	O1: ↑ до 21,7 O2: ↑ до 21,2 K: ↑ до 19,8	O1: ↑ до 1,9 O1: ↑ до 1,9 K: ↓ до 0,9	-	-	-

* №	Динамика иммунологических показателей							
	Время учёта после ИТ	Изменение относительного количества лимфоцитов (%)			Увеличение CD4/CD8	Увеличение РБТЛ (средние значения)		Увеличение продукции ИЛ-2 (ФГА) (через 1 мес.)
		CD3+	CD4+	CD8+		на ППД (%)	на ФГА (%)	
6	через 3 мес.	О: ↑ до 57,3 К: ↓ до 45,1	О: ↑ до 31,9 К: ↑ до 26,3	О: ↑ до 26,8 К: ↑ до 20,8	О: ↑ до 1,9 К: ↑ без изм	О: ↑ до 3,8 К: ↓ до 2,2	О: ↑ до 45,2 К: ↑ до 41,5	О: ↑ в 2,3 раза К: ↑ в 1,4 раза
7	через 3 мес.	-	О: ↑ до 46,5 К: ↑ до 43,9	О: ↑ до 32,9 К: ↑ до 27,9	-	О: ↑ до 3,9 К: ↑ до 2,9	О: ↑ до 47,4 К: ↑ до 41,9	О: ↑ в 2,3 раза К: ↑ в 1,3 раза
8	через 3 мес.	О: ↑ до 69,7 К: ↑ до 65,2	О: ↑ до 44,7 К: ↑ до 41,2	О: ↑ до 24,9 К: ↑ до 24,5	О: ↑ до 1,8 К: ↑ до 1,7	-	О: ↑ до 46,9 К: ↑ до 42,1	-
9	через 3 мес.	О: ↑ до 75,0 К: ↓ до 73,1	О: ↑ до 46,9 К: ↑ до 43,1	О: ↓ до 28,9 К: ↓ до 29,3	О: ↑ до 1,6 К: ↑ до 1,2	-	% больных с низким РБТЛ на ФГА О: ↑ 20,5% К: ↑ 38,7%	-

*) — нумерация и ссылки на источники даны в соответствии с таблицей 25

ЛФ — лимфоцит; РБТЛ — реакция бласттрансформации; ФГА — фитогемагглютинин; ППД (PPD) — Purified Protein Derivate (туберкулин); Продукция ИЛ-2 (ФГА) — продукция ИЛ-2, стимулированная ФГА

РБТЛ на ППД — оценивается пролиферативный ответ на туберкулин, снижение — при РБТЛ на ППД <3%;

РБТЛ на ФГА — оценивается функциональная активность ЛФ, снижение — при РБТЛ на ФГА <50%

Суммарно эффективность лечения возрастала практически в 2 раза: полный клинический эффект к завершению стационарного этапа лечения (6 мес.) наблюдали у 60% пациентов против 30% в контроле [1, 9]. Эффективность лечения по данным отдалённых результатов (через 1,5-4,5 лет) превосходила данные контрольной группы на 20-24% [8].

Изучение иммуногенетического профиля больных туберкулёзом лёгких показало, что наличие 01, 07, 13 аллелей гена HLA-DRB1* и 03 аллели гена HLA-DQB1* способствуют более благоприятному течению и исходу туберкулёзной инфекции на фоне адекватной терапии. Присутствие в генетическом паспорте пациента 16 аллели гена HLA-DRB1* и 05 аллели гена HLA-DQB1* является маркером, указывающим на возможность развития осложнённого, прогрессирующего течения туберкулёза органов дыхания [2, 3, 12].

Опыт лечения детей и подростков прогрессирующим туберкулёзом лёгких с использованием Ронколейкина® продемонстрировал эффективность лимфотропной химиоиммунотерапии по динамике клинических симптомов, прекращению бактериовыделения, рентгенологической динамике и нормализации функции иммунной системы [4, 7-10, 15, 16]. Лимфотропное введение обеспечивает направленную доставку противотуберкулёзных и иммунокорректирующих препаратов для создания максимальной их концентрации в поражённой лёгочной ткани. Использование лимфотропного введения позволяет значительно уменьшить токсические и системные эффекты противотуберкулёзной полихимиотерапии и более длительное время поддерживать терапевтические концентрации препаратов в лимфатической системе и тканях [11, 16].

Схема применения:

□ 3 в/в введения по 0,5 мг через 48 часов

(схема рекомендована больным с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких с преобладанием экссудативного характера воспаления, в генетическом паспорте которых отсутствуют протективные и предрасполагающие аллели генов HLA-DRB1* и HLA-DQB1*)

□ 4 в/в введения по 0,5 мг 1 раз в неделю в сочетании с преднизолоном N30

(схема рекомендована больным с прогрессирующим туберкулёзом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, имеющих в генетическом паспорте 16 аллели гена HLA-DRB1* и 05 аллели гена HLA-DQB1*).

1. Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с применением рекомбинантных цитокинов. // Л.И. Арчакова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 24 с.

2. Арчакова Л.И. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулёза лёгких. // Л.И. Арчакова // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2009. — 38 с.

3. Арчакова Л.И. Иммуногенетический профиль больных туберкулёзом лёгких и возможности совершенствования терапии. // Л.И. Арчакова, Б.Е. Кноринг, М.В. Павлова, М.Н. Смирнов // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2009. — Серия 11. — Выпуск 2. — С. 61-66.

4. Бармина Н.А. Эффективность применения ронколейкина в комплексной терапии инфильтративного туберкулёза у подростков. // Н.А. Бармина // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2008. — 23 с.

5. Будрицкий А.М. Применение Ронколейкина® в комплексном лечении больных распространённым туберкулёзом лёгких. // А.М. Будрицкий, В.С. Самцов, И.В. Кучко // Научно-практ. конф. «Современная этиотропная терапия инфекционных болезней человека». Гомель, 2000. Материалы. — Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 3. — С. 75.

6. Данькевич Е.Н. Ронколейкин в комплексной терапии остро прогрессирующих форм туберкулёза лёгких. // Е.Н. Данькевич, Н.Д. Медуница, А.В. Симонова, В.В. Семиошин // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008.

Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), № 2-3. — С. 192.

7. Кроткова Е.Н. Непрямой эндолимфатический способ введения Ронколейкина® в комплексном лечении туберкулёза./Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 161.

8. Кроткова Е.Н. Комплексное лечение больных туберкулезом легких с применением рекомбинантного интерлейкина-2./Е.Н. Кроткова // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Минск, 2005. — 24 с.

9. Лысов А.В. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулезом лёгких./А.В. Лысов, С.Д. Никонов, А.В. Казаков и др. // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2009. — Том 86, № 7. — С. 28-34.

10. Лысов А.В. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулёзных препаратов и ронколейкина в комплексном лечении подростков, больных прогрессирующим туберкулезом лёгких./А.В. Лысов, С.Д. Никонов, А.В. Казаков и др. // Омский научный вестник. — 2009. — № 1 (84). — С. 79-82.

11. Лысов А.В. Эффективность эндолимфатического введения Ронколейкина с комплексом противотуберкулёзных препаратов при лечении больных прогрессирующим туберкулезом лёгких./А.В. Лысов, Ю.В. Редькин, А.В. Казаков, С.Д. Никонов, О.Ю. Анфилофьева,

И.В. Буркова // Terra Medica. — 2009. — № 4-5 (58-59). — С. 13-16.

12. Отчёт о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем: Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких./Составитель: А.В. Елькин — Санкт-Петербург, 2008. — 32 с.

13. Павлова М.В. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. Медицинская технология./М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, М.Н. Кондакова, Н.В. Сапожникова — СПб.: изд-во «Альтер Эго». — 2010. — 27с.

14. Сагинтаева Г.Л. Ронколейкин в комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом лёгких./Г.Л. Сагинтаева, Г.А. Смаилова, А.Х. Аленова // Успехи иммунотерапии в клинической практике. — Материалы городской конф. — С. 11-15. — Алматы, 2003.

15. Шурыгин А.А. Эффективность непрямого лимфотропного введения ронколейкина в комплексной терапии больных туберкулезом детей и подростков./А.А. Шурыгин // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — № 8. — С. 248-250.

16. Шурыгин А.А. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики туберкулёза у детей и подростков./А.А. Шурыгин // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — Москва, 2009. — 47 с.

Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких

Показанием для назначения rIL-2 (Ронколейкина®) в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим ФКТ является наличие фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких с некупируемым клинико-рентгенологическим прогрессированием на фоне проводимой специфической противотуберкулёзной полихимиотерапии при массивном бактериовыделении и множественной лекарственной устойчивости МБТ, а также недостаточности клеточного звена иммунитета, которая диагностируется по снижению следующих показателей: абсолютному количеству лимфоцитов <1200 кл./мл, CD3+ ≤55%, CD3+CD8+ ≤26%, CD16+ ≤20%, CD4+/CD8+ ≤1,5.

Включение Ронколейкина® в схему предоперационной подготовки больных фиброзно-кавернозным туберкулезом обеспечивает иммуномодулирующий эффект, проявляющийся повышением исходно низких показателей клеточного иммунитета и снижением исходно высоких параметров гуморального звена. Нормализация количественных и качественных показателей иммунитета оказывает положительное влияние на клиническую эффективность предоперационной подготовки больных и приводит к снижению активности воспаления, позитивной бактериологической и рентгенологической динамике, что напрямую коррелирует с послеоперационными инфекционными осложнениями и рецидивами туберкулёза (таблица 27).

Таблица 27.

Сравнительная оценка эффективности предоперационной иммунокоррекции Ронколейкином® больных фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких

№	Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Результаты предоперационной иммунокоррекции (% больных)						Ис-точ-ник
				Пре-краще-ние бактерио- выделе-ния	Улучшение клинико-рент- генологической динамики			Сниже- ние ча- стоты ПО	Снижение леталь- ности	
					ПД	ОС	ОД			
1	Р, С	45 О: 28 К: 17	в/в инфузии 1 мг/48 час./3	О: 34 К: 27	О: 72 К: 34	О: 21 К: 47	О: 7 К: 19	О: 36 К: 51	О: 0 К: 0	1, 2, 3
2	Р, С	70 О: 55 К: 15	в/в инфузии 1 мг/48 час./3	О: 74 К: 40	О: 80 К: 33	О: 8 К: 53	О: 12 К: 13	О: 18 К: 40	О: 0 К: 0	4
3	Р, С, ДС	30 О: 15 К: 15	в/в инфузии 1 мг/48 час./3	О: 73 К: 40	О: 80 К: 33	О: 13 К: 53	О: 7 К: 13	О: 25 К: 40	О: 0 К: 0	5
						ОС	НП			
4	Р, С	69 О: 53 К: 16	в/в инфузии 1 мг/48 час./3 *схема № 1	О: 33,3 К: 7,7	-	О: 62 К: 25	О: 38 К: 75	О: 13 К: 47	О: 0 К: 0	6, 7, 8, 12
		38 О: 21 К: 17	в/в инфузии 1 мг/48 ч./3 + 1 мг/48-72 ч./4 **схема № 2	О: 9,1 К: 0	-	О: 42 К: 6	О: 58 К: 94	О: 18 К: 47	О: 9 К: 43	

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Результаты предоперационной иммунокоррекции (% больных)						Ис- точ- ник
				Пре- краще- ние бактерио- выделения	Улучшение клинико-рент- генологической динамики			Сниже- ние ча- стоты ПО	Снижение леталь- ности	
					ПД	ОС	ОД			
5	M, P,C	30 O: 15 K: 15	в/в инфузии 1 мг/48 час./3 *схема № 1	O: 33 K: 7	-	O: 60 K: 27	O: 40 K: 73	O: 13 K: 47	O: 0 K: 0	16
		30 O: 15 K: 15	в/в инфузии 1 мг/48 ч./3 + 1 мг/48-72 ч./4 **схема № 2	O: 13 K: 0	-	O: 40 K: 7	O: 60 K: 93	O: 20 K: 60	O: 7 K: 27	

* схема № 1 — стандартная схема иммунотерапии, рекомендуется больным односторонним ФКТ

** схема № 2 — пролонгированная схема иммунотерапии, рекомендуется больным двусторонним ФКТ

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование; ДС — двойное слепое исследование;

M — многоцентровое исследование; ПО — послеоперационные осложнения; ПД — положительная динамика;

ОС — относительная стабилизация; ОД — отрицательная динамика; НП — некупируемое прогрессирование

При оценке иммунологической эффективности предоперационной подготовки больных по интегральному показателю ($CD3+ \leq 55\%$, $CD4+/CD8+ \leq 1,5$, РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$ и IL-2 на ФГА ≤ 10 у.е. — нормализация трёх и более показателей) показано, что у больных с односторонним ФКТ наиболее эффективным является стандартная схема иммунокоррекции, а у больных с двусторонним ФКТ — пролонгированная схема [16].

Включение Ронколейкина® в курс предоперационной подготовки на треть увеличивает её клиническую эффективность и способствует снижению послеоперационной летальности — более, чем в 3 раза, сокращению частоты послеоперационных осложнений — почти в 3 раза, ускорению положительной клинико-рентгенологической динамики — в 2,5-6 раз, увеличению доли больных без бактериовыделения — более, чем в 4 раза. Таким образом, применение иммунокоррекции Ронколейкином® больным ФКТ позволяет добиться улучшения результатов хирургического лечения.

Схема применения:

□ односторонний ФКТ — 3 в/в введения по 1,0 мг через 48 часов;

□ распространённый двусторонний ФКТ — 7 в/в введений по 1,0 мг в течение 3-х недель: 1-я неделя — 3 в/в введения через 48 часов, 2-3 недели — 2 в/в введения в неделю.

1. Басек Т.С. Ронколейкин® в хирургии фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких./Басек Т.С., Елькин А.В., Кноринг Б.Е., Смирнов М.Н. // Смп. «Иммунотерапия в хирургической практике». СПб, ВМА, 1999. Материалы. — С. 18-24.

2. Басек Т.С. Применение иммуномодулятора Ронколейкин в комплексной предоперационной подготовке при прогрессирующем течении фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких./Басек Т.С., Кноринг Б.Е., Елькин А.В. // IV (XIV) съезд научно-мед. ассоциации фтизиатров. Йошкар-Ола, 1999. Материалы. — С. 321.

3. Басек Т.С. Ронколейкин® в комплексной предоперационной подготовке при прогрессирующем течении фиброзно-кавернозного туберкулёза./Басек Т.С., Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Смирнов М.Н. // Конф. «Ронколейкин — новые аспекты клинического применения». СПб, МАПО, 1999. Материалы. — С. 16-23.

4. Басек Т.С. Результаты применения Ронколейкина в хирургии фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких./Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг // Научно-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. — С. 26-30.

5. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином® больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по результатам двойного слепого метода исследования./Т.С. Басек, Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов // Научная конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». СПб, 2000. — Материалы симп. «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». — С. 16-18.

6. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным IL-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких./Т.С. Басек // Автореферат дисс... канд. мед. наук. — СПб, 2000. — 20 с.

7. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких./Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, М.Э. Кобак, Ю.В. Кириллов, Е.А. Попова // Всерос. научно-практ. конф., под ред. Ю.Н. Левашова. «Туберкулёз. Проблемы диагностики, лечения и профилактики». Санкт-Петербург, 2003. Труды — С.186-192.

8. Басек Т.С. Иммунокоррекция Ронколейкином у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких./Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, М.Э. Кобак, Ю.В. Кириллов // VII Всерос. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Санкт-Петербург, 2003. — Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — С. 41-43.

9. Басек Т.С. Ронколейкин в хирургии прогрессирующего фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких./Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, М.Э. Кобак, Ю.В. Кириллов // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 148.

10. Елькин А. В. Комплексная предоперационная подготовка больных с послеоперационными рецидивами туберкулёза лёгких./А.В. Елькин // Вторая Межд. Ассамблея «Новые Медицинские Технологии». Москва, 2000. Тезисы. — С. 23.

11. Елькин А.В. Послеоперационные рецидивы туберкулёза: факторы риска, хирургическое лечение./А.В. Елькин // Автореферат дисс... д-ра мед. наук. — Санкт-Петербург, 2000. — 40 с.

12. Елькин А.В. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких./А.В. Елькин, Т.С. Басек, Б.Е. Кноринг, М.Э. Кобак, Ю.В. Кириллов // Туберкулёз в северо-западном регионе России: современные проблемы. Санкт-Петербург, 2002. Сб. научных трудов. — Выпуск 2. — С.135-143.

13. Елькин, А.В. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина®./А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, Л.А. Иванова, Т.С. Басек, Т.М. Виноградова, Н.В. Заболотных, Л.И. Арчакова, М.В. Павлова — СПб.: изд. С.-Петерб. ун-та, 2002. — 103 с.

14. Елькин А. В. Исследование эффективности и переносимости Ронколейкина® при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких. Пособие для врачей./А. В. Елькин, Л. И. Арчакова, Т. С. Басек и др. [ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 36 с.

15. Кноринг Б. Е. Влияние Ронколейкина на иммунный статус больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./Б. Е. Кноринг, И. Я. Сахарова, А. В. Елькин, Т. С. Басек// Научно-практ. конф., посвящ.

75-летию со дня рожд. проф. М. М. Авербаха. Москва, 2000. Материалы. — С. 34-35.

16. Отчёт о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем: Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./Составитель: А. В. Елькин — Санкт-Петербург, 2008. — 48 с.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Пневмония

Пневмонии остаются серьезной проблемой в пульмонологии. Накопленный клинический опыт подтверждает участие иммунных нарушений в патогенезе тяжёлых пневмоний. Комплексные клиничко-иммунологические исследования внебольничных и госпитальных пневмоний продемонстрировали наличие у пациентов иммунодефицитного состояния комбинированного типа с гиперцитокинемией и преимущественной активацией Th2-лимфоцитов. При тяжёлых формах внебольничных пневмоний с лейкопеническим синдромом период перехода фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации процесса воспаления характеризуется снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества CD3+ и CD4+ клеток, фагоцитарной активности гранулоцитов.

Особенно актуальной проблемой являются пневмонии новорожденных и недоношенных детей, иммунологически компрометированных в результате внутриутробных инфекций, перинатальной гипоксии и травматизации в родах. Напряжённое функционирование незрелой иммунной системы новорожденных в условиях инфекционной патологии, неэффективность этиотропной терапии вследствие наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей указывают на необходимость включения Ронколейкина® в комплексную терапию пневмоний в качестве эффективного средства модулирующей и заместительной терапии.

К настоящему моменту накоплен опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии острой пневмонии в постоперационном периоде и на фоне раневого сепсиса, тяжёлых внебольничных и госпитальных пневмоний различной этиологии, атипичной пневмонии хламидийной и микоплазменной этиологии, а так-

же пневмонии у детей и пожилых людей (таблица 28, 29). Кроме того, имеются данные об эффективности применения Ронколейкина® для предупреждения развития пневмонии при острых отравлениях и церебральных инсультах [1, 5].

Иммунотерапия Ронколейкином® у больных тяжёлыми формами пневмонии сокращает сроки достижения клиничко-лабораторной ремиссии, купирует проявления дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, сокращает продолжительность лихорадочного периода; характеризуется чёткой положительной рентгенологической динамикой у большинства больных. При этом значительно снижается вероятность развития рецидивов и хронизации заболевания (таблица 28).

Проведённые исследования показали, что применение Ронколейкина® способствовало нормализации воспалительных изменений в клиничском и биохимическом анализе крови и приводило к восстановлению ранее сниженных показателей Т-клеточного звена иммунитета: наблюдали повышение абсолютного количества лимфоцитов, количества и функциональной активности Т-лимфоцитов и Т-хелперов, фагоцитарной активности гранулоцитов. Показано, что эффекты иммунотерапии более существенны при назначении препарата в фазе стабилизации инфильтрации. Кроме того, проведёнными исследованиями была доказана эффективность не только парентерального, но и ингаляционного способа введения Ронколейкина®, обеспечивающего адресную доставку лекарственного средства непосредственно к воспалительному очагу лёгочной ткани.

Таблица 28.

Сравнительная оценка клиничской эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении пневмонии

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза гЛ-2/интервал/ число введений	Клиничко-лабораторная эффективность лечения		Группы пациентов		Ис- точ- ник
						О	К	
Острая пневмония (в том числе, послеоперационная)								
1	Р, С	77 О: 47 К: 30	в/в инфузии 0,125-250 мг/24 час./2-4	Снижение летальности		8,5%	36,7%	10
				Сокращение сроков АБТ		на 7 дней по сравнению с контролем		
				Ускорение выздоровления		15 суток	29 суток	
2	Р, С	30 О: 15 К: 15	п/к инъекции 1 мг/48 час./1-3	Снижение летальности		13,4%	46,7%	5
				Снижение уровня интоксикации	ЛИИ ГПИ	в 4,3 раза в 6 раз	в 1,3 раза в 1,2 раза	
				Оценка иммунокомпетентной системы (ИКС)	УФ КН	↑ на 79% ↓ на 36%	↑ на 20% ↑ на 40%	
				Относительное количество ЛФ		↑ в 2 раза	↓ в 1,5 раза	

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клинико-лабораторная эффективность лечения		Группы пациентов		Ис- точ- ник
						О	К	
Внебольничная пневмония								
3	P, C	67 O: 37 K: 30	в/в инфузии 0,5-1 мг однократно	Нормализация показателей термометрии, пульсометрии и частоты дыхания		на 4-5 день	на 7-9 день	20
				Стабилизация процесса на 9-10 день (% больных)		86,3%	63,4%	
				Повышение 18-21 день лечения уровня клеток	CD3+ CD4+	на 19,6% на 72,4%	на 11,9% на 38,9%	
				Снижение на 18-21 день лечения исходно повышенного уровня клеток и иммуноглобулинов	ЛК CD16+ IgM IgA	на 40,7% на 17,3% на 111,5% на 46,5%	на 22,7% на 13,5% на 24,3% на 24,6%	
4	P, C	46 O: 23 K: 23	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./2	Исчезновение симптомов интоксикации к 3-5 дню лечения (% больных)		73,9%	39%	15, 16
				Нормализация температуры		на 5-й день	на 9-й день	
				Положительная рентгенологическая динамика к 14-16 дню лечения (% больных)		69,6%	43%	
				Снижение летальности		13%	26%	
				Сокращение срока госпитализации		на 3,2 койко-дня по сравнению с контролем		
				Положительная иммунологическая динамика	CD3+ CD4+ CD8+ ИРИ В-ЛФ	↑ на 22% ↑ на 29,7% ↑ на 18,5% ↑ на 12,4% ↑ на 19,3%	Показатели на исходном уровне	
5	P, C	60 O: 30 K: 30	в/в инфузии 0,5 мг/72 час./2	Купирование интоксикации на 3 день		80%	6,7%	14
				Нормализация температуры		на 3-й день	на 6-й день	
				Уменьшение кашля и мокроты		на 8 день	на 14 день	
				Положительная рентгенологическая динамика к 12 дню лечения (% больных)		86,7%	26,7%	
				Сокращение срока госпитализации		15 суток	18 суток	
				Рецидивы в течение 6 мес. (% больных)		3,3%	26,7%	
				Специфические АТ через 3 мес.		6,7%	40%	
				Восстановление ранее сниженных показателей Т-клеточного звена иммунитета	CD3+ CD4+ CD8+ ИРИ CD25+	↑ на 29,2% ↑ на 34% ↑ на 8,2% ↑ на 19,4% ↑ на 100%	Показатели на исходном уровне	
6	P, C	77 O: 22 K: 55	ингаляции через небулайзер 0,25 мг/48 час./5	Сокращение сроков разрешения инфильтрации		16,2 дней	20,5 дней	17
				Остаточные явления перед выпиской: слабость, кашель с мокротой, субфебрильная температура		отсутствовали	у 9-18% больных	
Госпитальная пневмония								
7	P, C	17 O: 8 K: 9	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./ 4	Купирование клинических признаков болезни		на 2 дня раньше по сравнению с контролем		3
				Сокращение сроков АБТ		8 сут.	11-12 сут.	
				Рентгенологическое разрешение ГП		на 14,2 сутки	на 17,7 сутки	

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование;
 O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа; АБТ — антибактериальная терапия;
 ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; ГПИ — гематологический показатель интоксикации;
 ИКС — оценка иммунокомпетентной системы по градации В. В. Чаленко; УФ — удовлетворительная функция, КН — компенсированная недостаточность; ЛФ — лимфоциты; ЛК — лейкоциты; АТ — антитела; ГП — госпитальная пневмония

У детей накоплен опыт использования Ронколейкина® в лечении пневмоний бактериальной, хламидийной, микоплазменной и смешанной этиологии.

Препарат применяли в комплексной терапии детей различного возраста, в том числе новорожденных (доношенных и недоношенных).

Таблица 29.

Сравнительная оценка клинической эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении пневмонии у детей

№	Ди- зайн	Возраст детей N	Характер пневмонии	Способ введения Доза rIL-2/ интер- вал/ число введе- ний	Клинико-лабораторная эф- фективность лечения	Группы пациентов		Ис- точ- ник
						О	К	
1	П	От 7 до 10 лет 54	Пневмонии затяжного течения	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./4	Исходно: отсутствие нормализации клинико-рентгенологической картины заболевания в течение 4-5 недель стандартной терапии. После 2-й инфузии rIL-2: уменьшение симптомов интоксикации и кашля, снижение количества мокроты, положительная динамика физикальных данных. После 4-й инфузии rIL-2: выздоровление.			19
2	Р, С	Новорожден- ные недоно- шенные 46 О: 23 К: 23	Врожден- ные пневмонии	эндобронхиаль- ное введение 0,1 мг/48 час./2	Снижение продолжитель- ности лечения (дни)	17	21,5	7
					Наличие лейкопении после лечения	нет	да	
3	Р, С	Новорож- денные доношенные 73 О: 32 К: 41	Внутриут- робные пневмонии	в/в инфузии 0,1 мг/48 час./2 эндобронхиаль- ное введение 0,1 мг/48 час./2 (одновременно)	Уменьшение длительности ИВЛ (сутки)	2,3	6,1	8
					Сокращение сроков АБТ (сутки)	14,4	22,3	
					Уменьшение числа курсов АБТ	1,1	2,6	
					Нормализация рентгено- граммы (сутки)	14,7	19,6	
					Ускорение прибавки в весе (сутки)	5,1	7,8	
					Сокращение сроков пребы- вания в ОРИТ (сутки)	5,5	8,3	
					Сокращение сроков госпи- тализации (сутки)	17,3	23,4	
					Снижение уровня леталь- ности	0,3%	2,1%	
					Снижение уровня хрони- зации	0%	26,8%	
					Снижение заболеваемости в катамнезе	21,8%	80,5%	
Наличие нейтро- и лимфо- пении после лечения	нет	да						

П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование;
О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; Пн. — пневмония
АБТ — антибактериальная терапия

На фоне применения Ронколейкина® быстрее, чем при обычной терапии, исчезали симптомы интоксикации и дыхательных расстройств, нормализовались температура тела, аускультативная и рентгенологическая картина в лёгких. Использование препарата позволило: сократить длительность антибактериальной терапии, достигнуть более быстрой элиминации антигена, снизить риск осложнений и летальности, сократить продолжи-

тельность пребывания детей на ИВЛ и сроки госпитализации (таблица 29). Применение Ронколейкина® для лечения недоношенных детей с врожденными пневмониями бактериального генеза является адекватным и эффективным средством стимулирующей и заместительной терапии и способствует адекватному реагированию иммунной системы на антигенную нагрузку и её ускоренному созреванию.

Схема применения: от 2-х до 5-ти в/в или п/к введений по 0,5 мг с интервалом 48-72 часа в фазе стабилизации инфильтрации на 7-9 сутки заболевания.

Схема применения у новорожденных:

□ 2-3 в/в введения по 0,1-0,25 мг с интервалом 48-72 часа.

□ эндотрахеальное введение — 0,1 мг, растворённый в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят через интубационную трубку струйно, дробно по 0,5 мл при изменении положения тела (сначала — в правый, затем — в левый бронх) [Каюмова Д.А. и соавт., 2003].

Профилактическое применение для снижения риска развития пневмонии:

□ при церебральном инсульте — начиная с пятого дня инсульта 2 п/к введения в наружную поверхность плеча здоровой руки по 0,5 мг с интервалом 2-3 дня [Кашаева Л.Н. и соавт., 2005]

□ при тяжёлых экзогенных отравлениях – п/к по 0,5 мг сначала через 48 час. (3 введения), а затем через 72 часа (2 введения) [Белоногов М.А. и соавт., 2003].

1. Алехнович А.В. Клиническая эффективность рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 при острых отравлениях психотропными веществами. /А.В. Алехнович, В.Б. Иванов, К.К. Ильяшенко, А.Н. Ельков. // Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. С. 231-239. - М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. – 300 с.

2. Белоногов М.А. Эффективность ронколейкина в профилактике пневмоний при острых экзогенных отравлениях. /М.А. Белоногов, В. Б. Иванов, А. В. Алехнович и др. // 2-й съезд токсикологов России. Москва, 2003. Тезисы докладов. — С. 311-313.

3. Борисов И. М. Эффективность отечественного цитокинового иммуномодулятора Ронколейкин® в лечении госпитальной пневмонии. /И. М. Борисов, Т. Г. Шаповалова, П. Е. Крайнюков, Е. Г. Телешев // III нац. Конгр. Терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». Москва, 2008. Сб. материалов. — С. 28.

4. Голофеевский В. Ю. Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин) в лечении тяжёлых вариантов острой пневмонии. /В. Ю. Голофеевский, А. Б. Смолянинов, В. В. Пчелин и др. // V Всерос. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». СПб, 2001. Материалы. — С. 48-49.

5. Карашуров Е. С. Иммунокоррекция ронколейкином в экстренной абдоминальной хирургии. /Е. С. Карашуров, Н. А. Ларина, А. Г. Островский, А. В. Ванюков, К. А. Островский — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 256 с.

6. Кашаева Л.Н. Иммунологические нарушения и роль их коррекции в профилактике пневмонии при острых церебральных инсультах. // Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 21с.

7. Каюмова Д. А. Комплексная терапия врождённых пневмоний у новорожденных детей с эндотрахеальным введением ронколейкина. /Д. А. Каюмова, Л. А. Никулин, Е. В. Боровикова и др. // 13 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 2003. — Abstract XXXIX.001.

8. Каюмова Д. А. Эффективность комплексного лечения новорождённых с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантно интерлейкина-2 (ронколейкина). // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Краснодар, 2004. — 22 с.

9. Коваленченко О. Н. Клинические перспективы эндобронхиального использования рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении осложнённых форм пневмоний у детей. /О. Н. Коваленченко, О. А. Башкина, В. В. Курдюков, В. М. Калянин, В. Г. Руднев, К. И. Красовский, А. В. Грязнов // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 418.

10. 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». Санкт-Петербург, 2000. Материалы. — С. 219-221.

11. Маркелова Е. В. Цитокинотерапия острых пневмоний. /Е. В. Маркелова, А. В. Костюшко, И. В. Корявченкова, Н. М. Кондрашова // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 35.

12. Мусалимова Г. Г. Клинико-иммунологическая характеристика микоплазменной и хламидийной пневмоний и оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином. /Г. Г. Мусалимова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2004. — 26 с.

13. Мусалимова Г. Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ронколейкина при микоплазменной и хламидийной пневмониях. /Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Л. М. Карзакова, В. А. Кичигин // Пульмонология. — 2004. — Том 14, № 3. — С. 25.

14. Мусалимова Г. Г. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином). Методические рекомендации. /Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Л. М. Карзакова. — г. Чебоксары, 2003. — 52 с.

15. Мусалимова Г. Г. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных тяжёлой внебольничной пневмонией. /Г. Г. Мусалимова, Л. В. Белоглазова, В. Н. Саперов // Иммунология Урала. — 2005. — № 1 (4). — С. 142-143.

16. Мусалимова Г. Г. Внебольничные пневмонии (этиология, патогенез, диагностика и лечение). Пособие для врачей. Под общ. ред. А. Г. Чучалина. /Г. Г. Мусалимова, Л. М. Карзакова, В. Н. Саперов — Санкт-Петербург: Издательский дом «Новости права-порядка», 2006. — 60 с.

17. Романченко Е. А. Применение ингаляций Ронколейкина у больных внебольничной пневмонией юношей. /Е. А. Романченко, Е. П. Калинина, Н. С. Журавская и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2006. — № 5. — С. 15-19.

18. Шахгиреева М. Р. Применение ронколейкина при затяжных пневмониях у детей. /М. Р. Шахгиреева, О. А. Башкина Е. И., Сомова, А. В. Грязнов // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), № 2-3. — С. 207.

19. Шейх Мохаммад Муала Иммунореабилитация ронколейкином и рибомунилом детей с затяжными пневмониями. /Шейх Мохаммад Муала, В. И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2002. — № 4. — С. 28-30.

20. Юрлов С. Л. Клинико-иммунологические особенности тяжёлых форм пневмоний, возможности коррекции иммунологических нарушений Ронколейкином и телеметрический контроль эффективности лечения. /С. Л. Юрлов // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2002. — 20 с.

Бронхиальная астма

Увеличение частоты заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и повышение риска возникновения стероидрезистентности связывают с изменениями в иммунной системе, которые проявляются угнетением функ-

циональной активности Th1-хелперов и перестройкой иммунного ответа на Th2-путь, избыточной активацией В-лимфоцитов, развитием IgE-зависимых реакций и снижением продукции IL-2. Снижение чувствительности кле-

ток к глюкокортикоидным гормонам (особенно у пациентов с гормонозависимой БА) приводит к необходимости повышения дозы потребления глюкокортикостероидов (ГКС). Применение препаратов рекомбинантного IL-2 у больных БА способствует восстановлению нарушенного баланса Th1- и Th2-клеток, уменьшению синтеза IgE и угнетению IgE-опосредованных реакций, восстановлению чувствительности к глюкокортикоидам и уси-

лению их противовоспалительного эффекта [Trofimov V, Schaporova N., 1995].

У взрослых эффективность применения Ронколейкина® в комплексном лечении гормонозависимой бронхиальной астмы тяжёлого течения продемонстрирована в клинических центрах Санкт-Петербурга [10, 11, 18, 19], Ростова-на-Дону [15, 16], Петрозаводска [1, 2] и Чебоксар [4-9, 12, 13, 15].

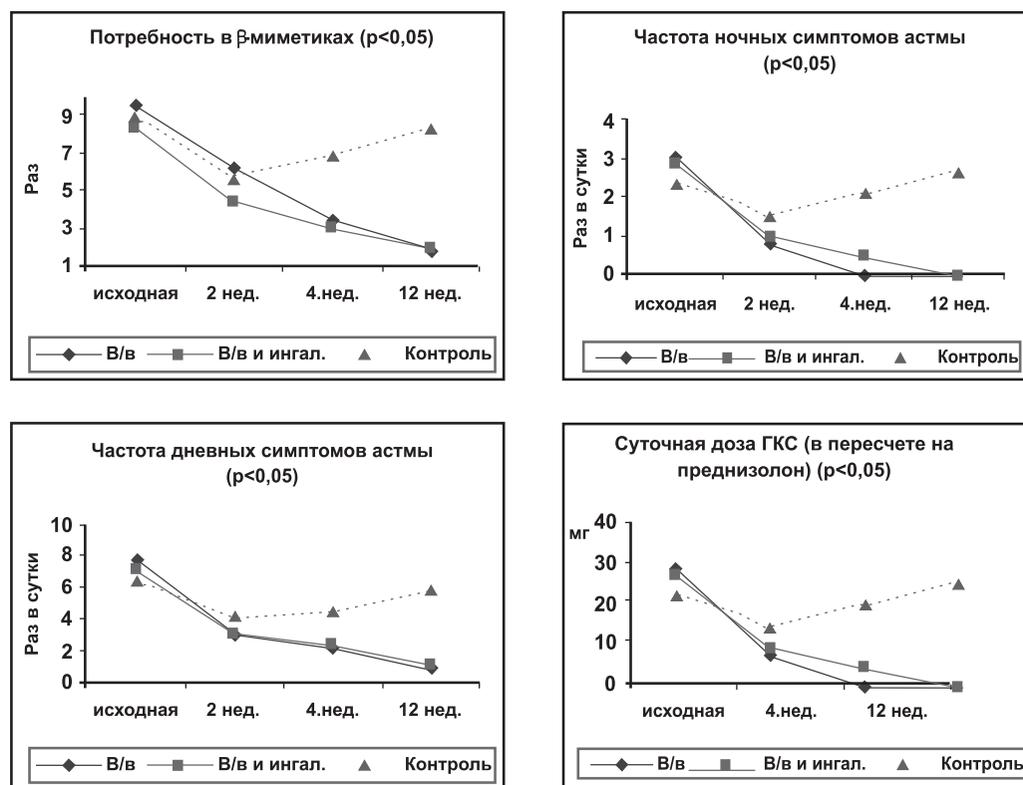


Рис. 12. Результаты применения Ронколейкина® у больных стероидзависимой бронхиальной астмой тяжёлого течения [Никанорова Т. А., Петрова О. В., 2007].

Проведённые исследования показали, что иммунотерапия Ронколейкином® сопровождается уменьшением IgE-опосредованной активности иммунного воспаления в бронхах, что проявляется выраженным улучшением самочувствия больных, положительной динамикой бронхоскопической картины и нормализацией лабораторных показателей крови, бронхоальвеолярной жидкости и мокроты. Наблюдается уменьшение и (или) исчезновение гиперемии или отёчности слизистой бронхиального дерева, снижение клеточности (уменьшение количества нейтрофилов и эозинофилов) бронхоальвеолярного лаважа и мокроты. Восстановление чувствительности к глюкокортикоидам под воздействием Ронколейкина® регистрируется по повышению величины кортизолпоглощения клеток-мишеней (лимфоцитов) [15, 17].

Клинически эффективность иммунотерапии проявляется достоверно более выраженным (в сравнении с традиционным лечением) снижением дневных и ночных симптомов БА, потребности в β-агонистах, а также уменьшением суточной дозы пероральных глюкокортикоидов (таблица 30, рис. 12).

Уменьшение выраженности клинических симптомов БА в случае применения Ронколейкина® проявляется также положительной динамикой показателей функции внешнего дыхания с достоверным увеличением скоростных показателей спирограммы (таблица 31). Наибольший прирост (до нижней границы «нормы») показателей спирограммы в опытных группах зарегистрирован к 6-й неделе лечения [7].

Ронколейкин® активизирует клеточно-опосредованные реакции и факторы местной защиты у больных БА. Иммунологический эффект цитокинотерапии rIL-2 проявлялся увеличением исходно сниженного содержания CD3+ (на 51-56%), повышением абсолютного количества CD4+ (на 69-74%), абсолютного и относительного количества CD16+ (на 27% и 18%, соответственно), нормализацией иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), повышением величины фагоцитарного индекса (на 104-108%), уменьшением повышенного содержания В-лимфоцитов (на 9-16%), снижением уровня IgA (на 37-46%), IgM (на 39-41%) и ЦИК (на 34-68%), а также сокращением числа CD95+ лимфоцитов (на 33-36%). В то же время

при стандартной терапии происходило снижение содержания натуральных киллеров (CD16+) и величины фагоцитарного индекса, нарастание маркеров апоптоза CD95+, уровней IgM и IgA. Анализ бронхоальвеолярного лаважа выявил достоверное повышение sIgA [4-9, 12,13, 15].

Таблица 30.

**Сравнительная оценка клинической эффективности Ронколейкина®
в комплексном лечении стероидзависимой бронхиальной астмы**

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клинико-лабораторная эффективность лечения				Ис- точ- ник
				Изменение кратности СБА через 2 недели лечения	Изменение дозы ГКС per os (мг/сутки), отмена ГКС (% больных)	Снижение кратности применения β2-агонистов (n/сут.)	Снижение IgE в сыво- ротке крови (г/л)	
1	P, C	139 O: 40 K: 99	в/в инфузии 0,5 мг/72 час./2	-	O: ↓ на 4,0 K: ↑ на 0,9	-	O: ↓ K: без изм.	18
2	P, C	32 O: 16 K: 16	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./2 + п/к инъекции 0,5 мг/14 сут./12	-	O: ↓ на 0,5-1 таб./сут. K: без изм.	Исходно: 6 раз O: 0-2 раза K: без изм.	O: ↓ K: без изм.	17
3	P, C	28 O: 13 K: 15	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3 + п/к инъекции 0,5 мг/14 сут./6	СБАд O: ↓ на 3,8 K: ↓ на 2,7 СБАН O: ↓ на 1,8 <u>Через 4 нед.</u> Отсутствовали K: ↓ на 1,1	<u>Снижение дозы ГКС</u> Исходно: 30 O: ↓ на 26,8 K: ↓ на 11,7 <u>Отмена ГКС</u> O: 54% K: 0%	O: 1-2 раза K: 8 раз	-	7,8
	P, C	27 O: 12 K: 15	в/в + ингаляции 0,25x2 мг/48 час/3 + п/к + ингаляции 0,25x2 мг/14 сут/6	СБАд O: ↓ на 3,8 K: ↓ на 2,7 СБАН O: ↓ на 1,6 <u>Через 10 нед.</u> Отсутствовали K: ↓ на 1,1	<u>Снижение дозы ГКС</u> Исходно: 30 O: ↓ на 23,6 K: ↓ на 11,7 <u>Отмена ГКС</u> O: 42% K: 0%	O: 1-2 раза K: 8 раз	-	7,8
4	P, C	60 O: 30 K: 30	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3 + п/к инъекции 0,5 мг/14 сут./6	-	<u>Снижение дозы ГКС</u> Исходно: 63,4 O: ↓ на 57,2 K: ↓ на 44,1 <u>Отмена ГКС</u> O: 20% K: 0%	-	O: ↓ на 192 (в 2 раза) K: ↓ на 79 (в 1,2 раза)	9
	P, C	60 O: 30 K: 30	в/в + ингаляции 0,25x2 мг/48 час/3 + п/к + ингаляции 0,25x2 мг/14 сут/6	-	<u>Снижение дозы ГКС</u> Исходно: 63,4 O: ↓ на 56 K: ↓ на 44,1 <u>Отмена ГКС</u> O: 17% K: 0 чел.	-	O: ↓ на 214 (в 2,2 раза) K: ↓ на 79 (в 1,2 раза)	9
5	P, C	60 O: 30 K: 30	в/в инфузии 0,5 мг/48 час./3 + п/к инъекции 0,5 мг/14 сут./6	СБАд O: ↓ на 1,3 K: ↓ на 0,6 СБАН O: ↓ на 1,3 K: ↓ на 0,7	<u>Снижение дозы ГКС</u> O: 93% больных <u>Отмена ГКС</u> O: 30% больных	O: 3 раза K: 8 раз	O: ↓ на 234 (в 2,2 раза) K: ↓ на 75 (в 1,2 раза)	15
	P, C	60 O: 30 K: 30	в/в + ингаляции 0,25x2 мг/48 час/3 + п/к + ингаляции 0,25x2 мг/14 сут/6	СБАд O: ↓ на 1,0 K: ↓ на 0,6 СБАН O: ↓ на 1,1 K: ↓ на 0,7	<u>Снижение дозы ГКС</u> O: 93% больных <u>Отмена ГКС</u> O: 43% больных	O: 4 раза K: 8 раз	O: ↓ на 252 (в 2,4 раза) K: ↓ на 75 (в 1,2 раза)	15

P — рандомизированное исследование; C — сравнительное исследование;
O — основная группа (Ронколейкин); K — контрольная группа; БА — бронхиальная астма;
ГКС — глюкокортикостероиды; СБАд — дневные симптомы БА; СБАН — ночные симптомы БА

Таблица 31.

Влияние Ронколейкина® на динамику спирометрических показателей у больных стероидзависимой бронхиальной астмой

№ *	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Динамика спирометрических показателей (%)								Ис- точ- ник
		ФЖЕЛ		ОФВ1		ПСВ		МОС _{25-75%}		
		О	К	О	К	О	К	О	К	
2	в/в инфузии: 0,5 мг/48 час./2 + п/к инъекции: 0,5 мг/14 сут./12	↑ на 28,2	без изм.	↑ на 36,4	без изм.	-	-	-	-	17
3	в/в инфузии: 0,5 мг/48 час./3 + п/к инъекции: 0,5 мг/14 сут./6	↑ на 20,3	↑ на 8,5	↑ на 17,8	↑ на 8,0%	↑ на 18,7	↑ на 5,3	↑ на 11,5	↑ на 3,7	7, 8
	в/в + ингаляции: 0,25 мг x 2/48 час./3 + п/к + ингаляции: 0,25 мг x 2/14 сут./6	↑ на 29,6		↑ на 25,4		↑ на 22,6		↑ на 22,7		
4	в/в инфузии: 0,5 мг/48 час./3 + п/к инъекции: 0,5 мг/14 сут./6	↑ на 31,6	↓ на 2,3	↑ на 30,4	↓ на 8,8	↑ на 28,3	↓ на 6,0	↑ на 20,2	↓ на 0,3	9
	в/в + ингаляции: 0,25 мг x 2/48 час./3 + п/к + ингаляции: 0,25 мг x 2/14 сут./6	↑ на 40,1		↑ на 39,1		↑ на 37,1		↑ на 28,8		
5	в/в инфузии: 0,5 мг/48 час./3 + п/к инъекции: 0,5 мг/14 сут./6	↑ на 32,5	-	↑ на 32,3	-	↑ на 28,6	-	↑ на 22,7	-	15
	в/в + ингаляции: 0,25 мг x 2/48 час./3 + п/к + ингаляции: 0,25 мг x 2/14 сут./6	↑ на 36,2	-	↑ на 36,8	-	↑ на 34,7	-	↑ на 28,1	-	

* нумерация и источники в соответствии с таблицей 30.

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ — пиковая скорость выдоха; МОС_{25-75%} — максимальные объёмные скорости на уровнях 25, 50 и 75% ФЖЕЛ

Оценка эффективности различных вариантов введения Ронколейкина® показало, что наиболее адекватным является парентеральный способ (в/в или п/к) либо сочетание парентерального введения с ингаляциями [6-9, 15].

Благоприятный эффект иммунотерапии rIL-2 сохранялся в течение 6-9 месяцев, показатели основной группы и группы сравнения оказались сопоставимы только к 9 месяцу после курса иммунотерапии [14, 15].

Применение Ронколейкина® способствует сокращению сроков госпитализации, в среднем, на 5 дней, снижает заболеваемость ОРЗ, увеличивает длительность ремиссии. Терапия Ронколейкином® хорошо переносится больными БА: подъём температуры наблюдали у 8% больных после 1-ой инфузии, временную заложенность в груди у 12% больных.

У детей эффективность терапии Ронколейкином® в приступный период показана для различных форм БА тяжёлого течения — смешанной формы (атопическая + инфекционно-аллергическая)

и инфекционно-аллергической. Более, чем у трети обследованных детей БА была гормонозависимой [3, 14].

Применение Ронколейкина® у детей способствует быстрому купированию клинических проявлений с полным исчезновением обструкции к 7-10 дню после начала иммунотерапии (рис. 13), причём, улучшение состояния наблюдается уже в первые сутки после начала курса rIL-2.

БА после терапии Ронколейкином® приобретает более лёгкое течение с редкими и купируемыми приступами, не требующими госпитализации и интенсивной терапии, значительно снижается потребность в β-миметиках. В течение 6 месяцев после завершения ИТ зарегистрировано снижение кратности эпизодов ОРВИ: 1,36 эпизода против 2,23 в группе сравнения. Резко сократилось число повторных госпитализаций в течение года: в основной группе было госпитализировано 3 ребёнка из 22, в группе сравнения — 19 из 27. Эффект от проведённого курса иммунотерапии сохранялся на протяжении 6-9 мес.

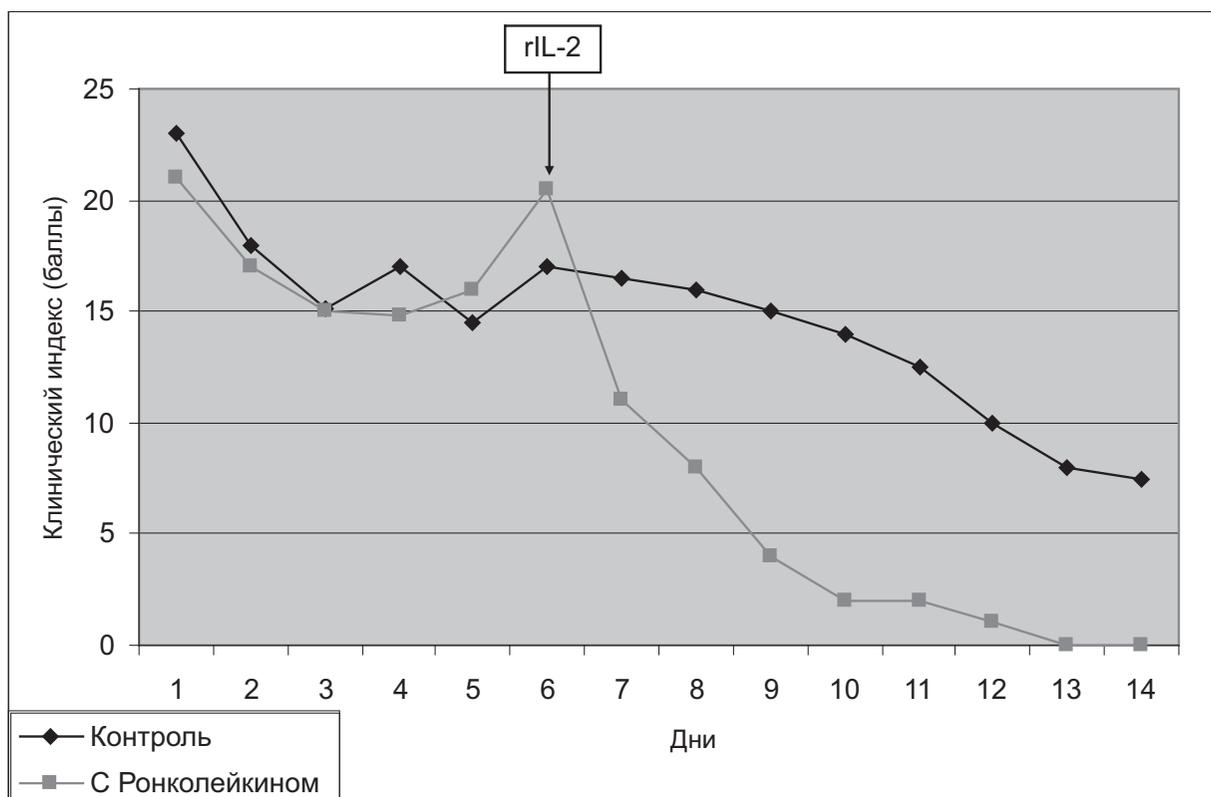


Рис. 13. Динамика клинических симптомов тяжёлых форм бронхиальной астмы у детей при терапии Ронколейкином® [Рамазанова Ш. Х., 2004].

Схемы применения:

- 2-3 в/в введения по 0,5-1,0 мг с интервалом 48 час. одновременно со стандартной противовоспалительной и бронхолитической терапией; курсы повторяют каждые 6-12 месяцев;
- 3 в/в введения по 0,5 мг с интервалом 48 час. с последующим п/к введением по 0,5 мг 6 раз с интервалом 14 дней;
- 3 сочетанных введения (0,25 мг в/в + 0,25 мг ингаляционно) с интервалом 48 час. с последующим сочетанным применением (0,25 мг п/к + 0,25 мг ингаляционно) 6 раз с интервалом 14 дней;
- детям — 3-5 п/к или ингаляционных введений по 0,25-0,5 мг с интервалом 48 час. на 4-14 день после поступления (детям до 5 лет — по 0,25 мг; детям старше 5 лет — по 0,5 мг).

1. Карашуров С.Е. Хирургический и иммунокорректирующий методы в комплексном лечении бронхиальной астмы. /С.Е. Карашуров, Е.С. Карашуров, М.Ю. Веселовская // XXV научно-практ. конф. хирургов Республики Карелия. Петрозаводск, 2005. Материалы. — С. 101-103.

2. Карашуров Карашуров С.Е. Гломэктомия и ронколейкин в комплексном лечении бронхиальной астмы. /С.Е. Карашуров, М.Ю. Веселовская, Е.С. Карашуров // XXV научно-практ. конф. хирургов Республики Карелия. Петрозаводск, 2005. Материалы. — С. 103-105.

3. Курманова Г.М. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой в приступный период. /Г.М. Курманова, Ш.Х. Рамазанова, З.Х. Мажитова // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, № 3-4. — С. 233.

4. Никанорова Т.А. Динамика иммунологических показателей у больных тяжёлой гормонозависимой бронхиальной астмой под влиянием различных способов введения ронколейкина. /Т.А. Никанорова, Г.Г. Мусалимова, В.Н. Сапёров // Иммунология Урала. — 2005. — № 1 (4). — С. 144-145.

5. Никанорова Т.А. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении гормонозависимой бронхиальной астмы тяжёлого течения. /Т.А. Никанорова, О.В. Петрова, А.М. Свеклов и др. // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. — С. 490

6. Никанорова Т.А. Результаты применения ронколейкина с целью коррекции иммунных нарушений у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. /Т.А. Никанорова, О.В. Петрова, Г.Г. Мусалимова, Л.Б. Сергеева // 41-й научно-практ. межрегион. конф. врачей «Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения». г. Ульяновск, 2006. Материалы. — С. 303-305.

7. Никанорова Т.А. Иммунологические нарушения у больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжёлого течения и возможности их коррекции различными способами введения ронколейкина. /Т.А. Никанорова, Г.Г. Мусалимова // Российский иммунологический журнал. — 2007. — Том 1 (10), № 1 — С. 84-92.

8. Никанорова Т.А. Особенности иммунного статуса у больных гормонально-зависимой бронхиальной астмой и значение иммунокорректирующей терапии в их комплексном лечении. /Т.А. Никанорова, О.В. Петрова, Г.Г. Мусалимова, В.Н. Сапёров // Качество жизни. Медицина. — 2007. — № 1 (18). — С. 66-68.

9. Никанорова Т.А. Иммунологические нарушения при стероидзависимой бронхиальной астме и возможности их коррекции рекомбинантным интерлейкином-2 человека. /Т.А. Никанорова, О.В. Петрова, Г.Г. Мусалимова, В.Н. Сапёров // Здравоохранение Чувашии. — 2007. — № 3. — С. 28-33.

10. Перадзе А.Т. Иммунологическое обоснование клинического применения Ронколейкина у больных атопической бронхиальной астмой. /А.Т. Перадзе, Н.Л. Шапорова, К.А. Мальшкун, В.И. Трофимов и др. // Медицинская иммунология. — 2000. — Том 2. № 3. — С. 311-320.

11. Перадзе А.Т. Клиническое применение Ронколейкина® в терапии больных бронхиальной астмой./А.Т. Перадзе, Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов и др. // *Terra medica*. — 2002. — №2 (26). — С. 7-9.
12. Петрова О.В. Иммунологические нарушения при бронхиальной астме средней тяжести и тяжёлого течения и возможности их коррекции ронколейкином./О.В. Петрова // *Иммунология Урала*. — 2005. — №1 (4). — С. 149-150.
13. Петрова О.В. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных персистирующей бронхиальной астмой средней тяжести./О.В. Петрова, Т.А. Никанорова, А.М. Свеклов и др. // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. — С. 507-508.
14. Рамазанова Ш.Х. Оптимизация лечения тяжёлых форм бронхиальной астмы у детей./Ш.Х. Рамазанова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. Алматы, 2004. — 32 с.
15. Сапёров В.Н. Стероидзависимая бронхиальная астма: иммунологические нарушения и возможности их коррекции ронколейкином./В.Н. Сапёров, Т.А. Никонорова, Г.Г. Мусалимова // *Здравоохранение Чувашии*. — 2009. — № 2. — С. 27-33.
16. Чурюкина Э.В. Использование ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжёлого течения./Э.В. Чурюкина, Л.П. Сизякина, Т.Б. Вашенко // Научно-практ. конф. Южного Федерального Округа «Актуальные проблемы клинической иммунологии, аллергологии». Пятигорск, 2004. Материалы. — С. 12-13.
17. Чурюкина Э.В. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина в комплексном лечении больных с гормонозависимой бронхиальной астмой тяжёлого течения./Э.В. Чурюкина, Т.Б. Вашенко, Л.П. Сизякина // *Terra Medica*. — 2004. — №4 — С. 18-19.
18. Шапорова Н.Л. Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидрезистентности у больных бронхиальной астмой./Н.Л. Шапорова // Автореферат дисс. докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2002. — 31 с.
19. Шапорова Н.Л. Иммунологическое обоснование клинического применения ронколейкина у больных с atopической бронхиальной астмой./Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов, А.Т. Перадзе, О.В. Галкина // XVI Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 299.

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Гнойный синусит

Местное применение Ронколейкина® (введение в поражённую пазуху) у больных гнойными синуситами показано при тяжёлом, затяжном, рецидивирующем и хроническом течении заболевания, а также в случае его осложнений.

Использование Ронколейкина® в режиме монотерапии позволяет добиться клинически значимого эффекта при неэффективности или непереносимости антибиотиков и антисептиков, а также у длительно и часто болеющих пациентов, носителей патогенных микроорганизмов.

Монотерапия Ронколейкином® снижает риск раз-

вития осложнений и ускоряет сроки очищения пазух: полное очищение пазух наступает на 2-4 сутки, при традиционной терапии — на 7 сутки (рис. 14).

В исследованиях, проведённых в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова, также была показана эффективность местного применения Ронколейкина® у больных с сочетанной ЛОР-патологией: острым верхнечелюстным синуситом и острым средним отитом [Г.В. Лавренова, в печати].

Аллергические реакции на введение Ронколейкина® в полости пазух отсутствуют.

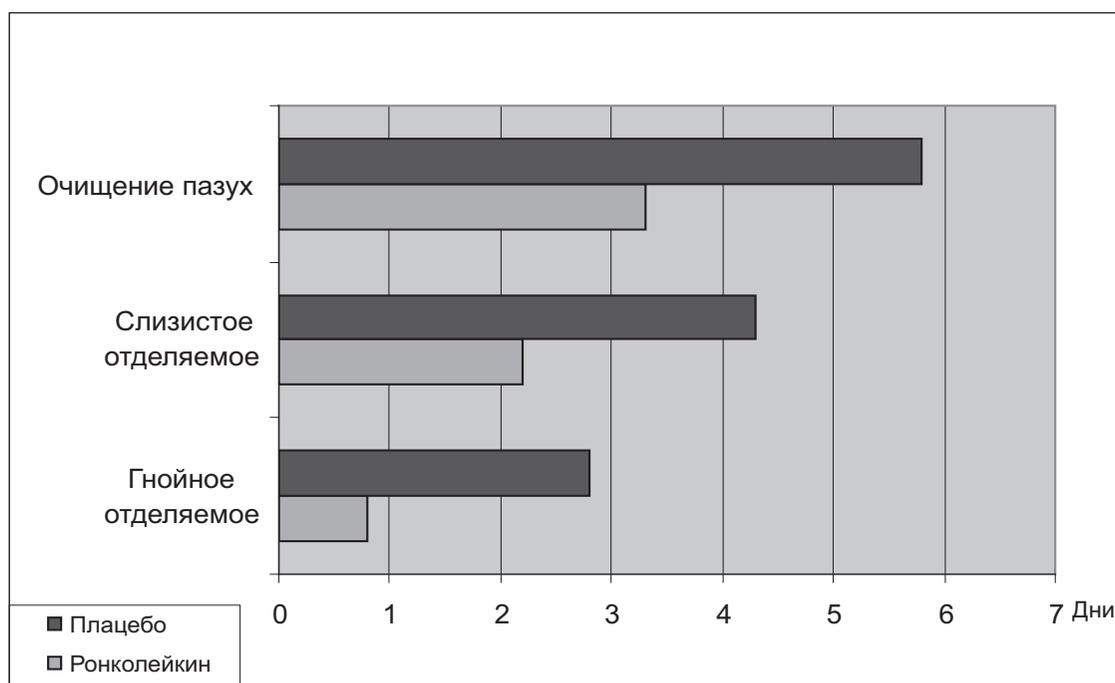


Рис. 14. Динамика отделяемого из пазух пациентов с острыми гнойными синуситами при терапии Ронколейкином® [Плужников М. С. и соавт., 2003].

Схема применения:

□ в полость пазух по 0,25-0,5 мг в 5 мл физиологического раствора однократно; после экспозиции препарата (2-3 часа) полость пазух промывают физиологическим раствором. По клиническим показаниям возможно повторное введение через 1-2 суток.

1. Галкина О. В. Местная цитокиновая терапия при гнойных синуситах. / О. В. Галкина, Е. Б. Катинас, Г. В. Лавренова и др. // Медицинская иммунология. — 2001. — Том 3, № 2. — С. 311-312.

2. Катинас Е. Б. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1бета и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных синуситов. / Е. Б. Катинас // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2003. — 17 с.

3. Консервативные и хирургические методы в ринолгии. / Под ред. з.д.н. РФ, проф. М. С. Плужникова. — Санкт-Петербург: Диалог, 2005. — 440 с.

4. Лавренова Г. В. Иммунотерапия Ронколейкином острых сину-

ситов. Методические рекомендации. / Г. В. Лавренова, Е. Б. Катинас, О. В. Галкина — Санкт-Петербург, 2003. — 19 с.

5. Лавренова Г. В. Эффективность местного применения Ронколейкина® у больных с сочетанной ЛОР-патологией. / Г. В. Лавренова, А. С. Красненко // В печати.

6. Мосихин С. Б. Принципы рациональной терапии остро и хронического риносинусита. Пособие для врачей. / С. Б. Мосихин, А. С. Лопатин — Казань: «Медицина», 2004. — 28 с.

7. Плужников М. С. Местное применение Ронколейкина® при острых гнойных синуситах. / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, О. В. Галкина, Е. Б. Катинас и др. // Медицинская иммунология. — 1999. — Том 1, № 3-4. — С. 128.

8. Плужников М. С. Эффективность местной иммунотерапии гнойных синуситов с использованием препаратов рекомбинантных интерлейкинов человека. / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, Е. Б. Катинас, О. В. Галкина // Российская Ринология. — 2002. — № 2. — С. 119-122.

9. Плужников М. С. Местная иммунотерапия Ронколейкином гнойных синуситов. / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова, Е. Б. Катинас, О. В. Галкина — СПб.: изд. «Ясный Свет», 2003. — 42 с.

Хронический гнойный отит

Лимфотропная иммунокорректирующая терапия Ронколейкином® больных, страдающих хроническим гнойным средним отитом, показана при неосложнённых формах заболевания, при низком или отрицательном эффекте традиционной консервативной терапии и при наличии противопоказаний к оперативному лечению. Лимфотропное применение Ронколейкина® возможно как в режиме монотерапии, так и в комплексе с общепринятыми средствами.

Терапия Ронколейкином® ускоряет угасание местной воспалительной реакции в среднем ухе, прекращение гноетечения, уменьшает сроки госпитализации и способствует более продолжительной ремиссии.

Наиболее благоприятные результаты применения Ронколейкина® получены при лечении больных с мезотимпанитом и с патологической полостью после оперативного вмешательства, наблюдается повышение эффективности лечения в сравнении с общепринятой консервативной терапией в 2,5 и 1,5 раза соответственно.

Схема применения:

□ 3 введения по 0,25 мг лимфотропно с интервалом 24 часа после предварительного п/к введения 2 мл новокаина в область проекции позадиушных лимфатических узлов на сосцевидном отростке.

1. Савчук О. В. Роль иммунокорректирующей терапии в консервативном лечении средних отитов. / О. В. Савчук, А. В. Соловьёв, В. Н. Цыган // Российская оториноларингология. — 2003. — № 1. — С. 162-164.

2. Савчук О. В. Клинико-иммунологическое обоснование применения консервативной терапии хронических гнойных средних отитов. / О. В. Савчук, А. В. Соловьёв, В. Н. Цыган // Российская оториноларингология. — 2003. — № 2. — С. 112-115.

3. Савчук О. В. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин) в лимфотропной терапии хронических гнойных средних отитов. / О. В. Савчук // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2004. — 19 с.

4. Савчук О. В. Применение ронколейкина в консервативной терапии хронических гнойных средних отитов. / О. В. Савчук, А. В. Соловьёв, В. Н. Цыган // Всерос. научно-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. Н. П. Симоновского «Н. П. Симановский — основоположник отечественной отоларингологии». Санкт-Петербург, 2004. Материалы. — С. 188-189.

ГИНЕКОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ

Иммунопатологические процессы, участвующие в развитии гинекологических заболеваний, являются существенной частью их патогенеза. Нарушение противoinфекционной защиты при гнойно-воспалительных гинекологических заболеваниях сопровождается диссеминацией инфекции, утяжелением эндотоксикоза, что, в конечном счёте, может приводить к формированию полиорганной дисфункции. Неэффективность противoinфекционного иммунитета при заболеваниях, передаваемых половым путём, приводит к персистенции инфекции с сопутствующей интоксикацией и хронизации заболевания. От состояния иммунитета также зависит поддержание равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток эндометрия, что в значительной степени определяет вероятность развития гипер- и неопластических процессов в органах женской репродуктивной системы.

Широкая распространённость заболеваний жен-

ской половой сферы и негативное воздействие различных факторов инфекционной и неинфекционной природы на репродуктивную систему человека характеризует проблему оптимизации их лечения как одну из наиболее актуальных в современном мире. Включение рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина®) в комплексное лечение гинекологических заболеваний различной природы приводит к восстановлению иммунореактивности с последующим развитием каскада клеточно-опосредованных реакций иммунного ответа, купированию проявлений заболевания, снижению числа рецидивов и предотвращению хронизации процесса. Включение Ронколейкина® в комплексное этиопатогенетическое лечение вторичного бесплодия способствует восстановлению репродуктивной функции и наступлению беременности с последующим рождением доношенных детей более чем в 75% случаев [Н. А. Дидковский, 2008; И. К. Малашенкова, 2006].

Гнойно-воспалительные гинекологические заболевания

Гинекологические гнойно-воспалительные заболевания могут приводить к потере специфических функций женского организма, к инвалидизации больных, а также к летальному исходу. Они являются причиной бесплодия, невынашивания беременности и осложнений беременности и родов, а также часто приводят к материнской смертности.

Клинический опыт применения Ронколейкина® в акушерско-гинекологической практике продемонстрировал его высокую эффективность при гнойных послеродовых заболеваниях [1, 2, 7, 9], для лечения гинекологического сепсиса [5, 7, 9], гнойно-воспалительных заболеваний матки и её придатков [6, 8], инфицированных ран промежности и передней брюшной стенки [3, 5], а также при хроническом эндометрите [4]. Ронколейкин® применяют в составе комплексной терапии внутривенно или подкожно [3], а также при проведении экстракорпоральной иммунотерапии (для активирования аутологических мононуклеаров периферической крови) [4, 7, 9].

Назначение Ронколейкина® при гнойных осложнениях послеродового периода (в том числе и у реанимационных больных) приводило к нормализации функций моноцитов и коррекции Т-клеточной иммунодепрессии. Иммунокоррирующие эффекты сопровождались регрессом клинических симптомов интоксикации и исчезновением признаков воспаления (на 5-8 сутки против 2-3 недель при традиционной терапии) [1]. Применение Ронколейкина® у реанимационных больных гинекологического профиля способствовало регрессу клинических признаков критического состояния в течение 3-7 суток [7, 9].

Введение Ронколейкина® на вторые-третьи сутки после оперативного лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки позволило избежать развития вторичного иммунодефицита, снизить процент осложнений в послеоперационном периоде, способствовало более раннему выздоровлению больных и снижению частоты рецидивов заболевания (при наблюдении в течение 6 месяцев) [8].

У пациенток с инфицированными ранами промежности и передней брюшной стенки при локальном п/к введении Ронколейкина® наблюдали уменьшение местных признаков инфекции и воспалительной реакции краёв раны и окружающих тканей, а также переход раневого процесса в фазу пролиферации на 2-3 дня раньше в сравнении со стандартной терапией. Это способствовало более раннему наложению вторичных отсроченных швов на рану промежности [3].

Применение Ронколейкина® в лечении больных гинекологического профиля с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями позволило ограничить применение антибиотиков и существенно сократить длительность пребывания в стационаре.

Экстракорпоральная иммунотерапия больных с хроническим эндометритом приводила к улучшению состояния эндометрия и, как следствие, восстановлению репродуктивной функции: у 45% пациенток после проведённого лечения в течение 6 месяцев наступила беременность с последующим благополучным родоразрешением [4].

Схема применения:

1-2 в/в или п/к введения по 0,5-1,0 мг через сутки с 3-5 дня после родов или на 2-3 сутки после операции.

Применение Ронколейкина® совместимо с кормлением новорожденных.

1. Анохова Л. И. Использование Ронколейкина у родильниц с эндометритом. // Л. И. Анохова, Э. Д. Загородная // Сб. «Цитомедины, цитокины и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA), с. 32. — Чита, 1998.

2. Зазерская И. Е. Применение Ронколейкина в комплексной терапии гнойных заболеваний в послеродовом периоде. // И. Е. Зазерская, И. Г. Рябцева, В. С. Яковлева, В. Н. Егорова, М. Н. Смирнов // V Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докл. — С. 487.

3. Кучеренко М. А. Применение ронколейкина в комплексной терапии инфицированных ран промежности и передней брюшной стенки. // М. А. Кучеренко, А. В. Селютин, С. А. Сельков // III Междунар. симп. «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии». Санкт-Петербург, 2011. Тезисы докладов. — С. 109-110.

4. Овсянникова Т. В. Клеточная терапия хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции. // Т. В. Овсянникова, М. В. Чекалина, Т. В. Гертер, О. В. Повеценко, И. И. Ким, Е. В. Янкайте, М. С. Любарский, В. И. Коненков // IV Всерос. симп. с междунар. участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». Санкт-Петербург, 2010. Сб. тезисов симпозиума. — С. 282-283.

5. Пастухова Н. К. Опыт применения ронколейкина в лечении гинекологического сепсиса и осложненных острых хирургических заболеваний и травм брюшной полости. // Н. К. Пастухова // V Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докл. — С. 164.

6. Подколзина А. Л. Ронколейкин в лечении гнойных заболеваний матки и её придатков. // А. Л. Подколзина, Е. С. Карашуров, В. Н. Пахомов // Медицинский академический журнал. — 2003. — Том 3, № 2. — Приложение 3. — С. 82-83.

7. Серов В. Н. Интенсивная терапия критических состояний в акушерско-гинекологической клинике с использованием эфферентных иммунокорректирующих методов. // В. Н. Серов, Н. М. Пасман, Е. Р. Черных, А. А. Останин, Н. А. Хонина, А. Н. Дробинская, А. В. Дударева // Вестник НГУ, серия: биология, клиническая медицина. — 2004. — Том 2, № 2. — С. 63-65.

8. Сухин К. А. Способ профилактики послеоперационных осложнений у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки. // К. А. Сухин, В. А. Аксененко // Патент на изобретение № 2211049. Дата приоритета 07.05.2001. Зарегистрирован 27.08.2003.

9. Хонина Н. А. Ронколейкин в комплексном лечении реанимационных больных акушерского профиля. // Н. А. Хонина, А. Н. Дробинская, М. А. Тихонова, Н. М. Пасман, А. А. Останин, Е. Р. Черных // III всерос. междисциплинарной научно-практич. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». — Петрозаводск, 2005. — Материалы. — С. 294-295.

Наружный генитальный эндометриоз

Комбинированный подход к лечению наружного генитального эндометриоза (НГЭ), сочетающий хирургическое лечение и гормональную терапию, является наиболее распространённым в настоящее время. Однако накопленный клинический опыт указывает, что он не обладает достаточной эффективностью в снижении рецидивов заболевания, полной ликвидации клинических проявлений НГЭ и наступлении беременности у больных с бесплодием. Положительный эффект от послеоперационной гормональной терапии НГЭ носит временный характер практически у половины больных, а также характеризуется высокой частотой побочных эффектов [2, 9]. Исследования НГЭ в НИИ акушерства и гинекологии им Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург), начиная с 1995 года, показали, что НГЭ сопровождается снижением цитотоксической активности НК-клеток периферической крови и перитонеальной жидкости, степень снижения которой коррелирует со степенью распространённости заболевания [14]. Иммунопатогенез НГЭ характеризуется достоверным снижением индуцированной продукции лейкоцитами периферической крови интерферонов α/β и γ . Уменьшение абсолютного и относительного количества различных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+) в периферической крови наиболее выражено у пациенток с высокой пролиферативной активностью клеток эктопического эндометрия [3, 8]. Параллельно со степенью распространённости активного патологического процесса у больных НГЭ выявляется функциональная депрессия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и перитонеальной жидкости [1]. Таким образом, понимание важной роли иммунной системы в развитии НГЭ наметило новые подходы к лечению этих больных.

Клинические исследования эффективности терапии Ронколейкином® НГЭ, проведённые в НИИ акушерства и гинекологии им Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург), Российском государственном медицинском университете (Москва), Кубанском государственном медицинском университете (г. Краснодар), Ставропольской государственной медицинской академии, показали, что вводимый с целью заместительной терапии rIL-2 оказывает иммуностимулирующий эффект и компенсирует проявления иммунной недостаточности, характерные для НГЭ и, отчасти, усугубляемые применением гормонотерапии (таблица 32).

Ронколейкин® оказывает позитивное влияние на течение послеоперационного периода, достоверно снижая потребность в анальгетиках (таблица 33). Клинический эффект препарата при наложении в течение 3-12 месяцев проявляется купированием болевого синдрома и диспареунии, нормализацией менструального цикла, восстановлением психоэмоционального состояния больных (таблица 33).

Терапия Ронколейкином® в сравнении с гормональной терапией приводит к четырёхкратному снижению частоты выявления спаечного процесса и непроходимости маточных труб (таблица 33). Восстановление репродуктивной функции пациенток приводит к наступлению беременности и уменьшению числа жалоб на бесплодие (рис. 15). При терапии Ронколейкином® максимальный клинический эффект в отношении симптомов НГЭ наступает гораздо раньше, чем при использовании гормональной терапии (4 и 9 месяцев после операции, соответственно) и не сопровождается нежелательными побочными реакциями [8].

Таблица 32.

Влияние цитокинотерапии Ронколейкином® на динамику иммунологических показателей у больных наружным генитальным эндометриозом

№	Динамика иммунологических показателей					Ис-точник	
	Содержание иммунных клеток			Функциональная активность иммунных клеток			
	Клетки	О	К	Функция	О		К
1	Через 1 месяц после лапароскопии			Через 6 месяцев после лапароскопии		6-10	
	CD16	↑ на 58,1%	Без изм.	Активность НФ (НСТ-тест)	↑ на 99,3%		↑ на 12,0%
	CD4	↑ на 39,4%		Продукция IFN γ	норма		↓ на 28,4%
	CD3	↑ на 25,4%					
CD8	↑ на 18,5%						
2	Через 25 дней после лапароскопии					3	
	CD3	↑ на 8,3%	-	Цитотоксическая активность НК*	↑ на 10,7%		Без изм.
	CD4	↑ на 14,7%	-	Индукцированная продукция IFN α/β	↑ на 80,0%		↓
3	Через 20 дней после лапароскопии					11-12	
	-	-	-	Цитотоксическая активность НК*	↑ на 16,7%		Без изм.
	-	-	-	Индукцированная продукция IFN α/β	↑ на 64,4%		

* оценка по величине цитотоксического индекса

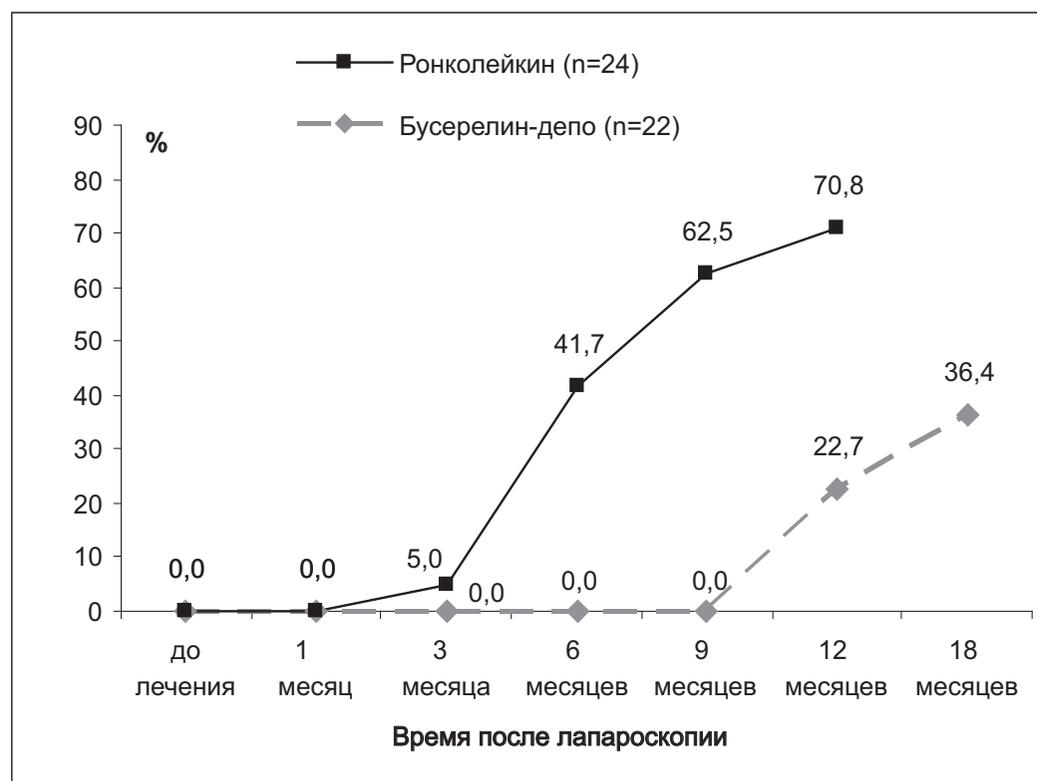


Рис. 15. Частота наступления беременности у больных бесплодием, ассоциированным с НГЭ [Павлов Р. В., 2008].

Таблица 33.

**Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии
Ронколейкином® наружного генитального эндометриоза**

Сравнительная характеристика цитокинотерапии и гормонотерапии НГЭ							
№ *	1	2	3	4			
Дизайн исследования	Р С	Р С	Р С	П			
Всего больных	80	160	128	27			
О: больные основной группы	О: 40	О: 74	О: 88				
К: больные группы сравнения	К: 40	К: 86	К: 40				
Способ введения	и/п введение	в/в инфузии	в/в инфузии	одновременно			
Доза rIL-2 /интервал/ число введений	0,5 мг — в день операции + в/в инфузии 0,5 мг/48 час./2 + 0,5 мг/72 час./6	0,5 мг/24 час. /3, начиная со дня операции	0,5 мг/48 ч./3, начиная со дня операции	и/п: 0,25 мг/48ч./2 + в/в: 0,5 мг/48 ч./3, начиная со дня операции			
Клиническая эффективность по показателям:							
Применение анальгетиков в постоперационном периоде (3-е суток)	в 1-е сутки	2 сут.	3 сут.				
	О	42,5	37,5	5,0			
	К	100	97,5	30,0			
Болевой синдром НГЭ	До лечения: 96,2%			100%	100%	37%	
	через 3 мес.	6 мес.	12 мес.	14-18 мес.	6 мес.	1 мес.	
	О	7,5	17,5	17,5	↓	11,4%	0%
	К	10,0	27,5	32,5	-	20,0%	-
Нарушения менструального цикла	До лечения: 52,5%			48,4%			
	через 3 мес.	6 мес.	12 мес.	14-18 мес.			
	О	5,0	10,0	12,5	↓	0%	
	К	0	10,0	12,5	-	-	
Нарушения психоэмоциональной сферы	До лечения: 100%					100%	
	через 3 мес.	6 мес.	12 мес.			6 мес.	
	О	7,5	20,0	20,0			17,0%
	К	10,0	27,5	37,5			35,0%
Частота беременностей у боль- ных с бесплодием	через 3 мес.	6 мес.	12 мес.	14-18 мес.	12-18 мес.	6 мес.	
	О	8,3	41,7	70,8	35,7%	46,2%	67%
	К	0	22,7	36,4	20,0%	-	-
Частота выявления спаечного процесса	До лечения: 62,5%			28,3%			
	через 12 мес.			14-18 мес.			
	О	10,0%		↓			7%
К	37,5%		-			-	
Непроходимость маточных труб: 1 — односторонняя 2 — двусторонняя	До лечения: (1) 32,5 (2) 15						
	через 12 мес.						
	О	(1) 6,9	(2) 3,4				
К	(1) 29,4	(2) 14,7					
Диспареуния	До лечения:			45%	43%	52%	
	-	через			14-18 мес.	6 мес.	1 мес.
	О			↓	1,1%	0%	
К			-	2,5%	-		
Рецидивы НГЭ	через 12 мес.					12 мес.	
	О	30,0				11,4%	
	К	37,5				52,8%	
Побочные эффекты лечения	О	0%		0%	0%	-	
	К	37,5% — 100% аменорея, приливы жара, эмоци- ональная лабильность, сухость влагалища, снижение либидо, боль в спине					
Источник	6-10		3	11-12	13		

* нумерация в соответствии с таблицей 32

и/п — интраперитонеальное введение; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; П — пилотное исследование; О — основная группа; К — группа сравнения

Схемы применения:

□ 3 в/в введения по 0,5 мг: в день операции, на 3-ий и 5-ый день послеоперационного периода;

□ 3 введения по 0,5 мг: в брюшную полость — в день операции, в/в — на 2-ой и 4-й день послеоперационного периода; затем — 2 раза в неделю в течение 3 недель.

1. Колесникова Н.В. Функциональные дефекты нейтрофильных гранулоцитов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) и их коррекция Ронколейкином./Н.В. Колесникова, А.Г. Чобанян, И.И. Куценко, Г.А. Чудилова // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), № 2-3. — С. 290.

2. Корсак В.С. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза. Пособие для врачей./В.С. Корсак, С.А. Сельков, М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская, М.Ю. Коршунов — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. — 24 с.

3. Крамарева Н.Л. Значение компонентов иммунной системы и генетических факторов в патогенезе и терапии наружного генитального эндометриоза./Н.Л. Крамарева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2002. — 24 с.

4. Куценко И.И. Клиническая эффективность Ронколейкина в комплексной терапии перитонеального эндометриоза./И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, А.Г. Чобанян, Н.В. Колесникова // Объединённый иммунологический форум. — Санкт-Петербург, 2008. — Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), № 2-3. — С. 292.

5. Павлов Р.В. Оценка эффективности внутрибрюшинного применения ронколейкина при экспериментальном эндометриозе у крыс./Р.В. Павлов, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Том LV, выпуск 3. — С. 54-60.

6. Павлов Р.В. Применение Ронколейкина в противорецидивной терапии наружного генитального эндометриоза./Р.В. Павлов, С.А. Сельков, Д.В. Аксененко // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), № 2-3. — С. 294.

7. Павлов Р.В. Применение Ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза./Р.В. Павлов, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Том LVII, выпуск 2. — С. 68.

8. Павлов Р.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования иммуномодуляторов в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза./Р.В. Павлов // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2009. — 38 с.

9. Сельков С.А. Использование ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза. Пособие для врачей./С.А. Сельков, Р.В. Павлов, В.А. Аксененко — Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 84 с. (Серия Ex Libris «Журнал акушерства и женских болезней»).

10. Сельков С.А. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии. Пособие для врачей./С.А. Сельков, В.Н. Егорова; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта/под редакцией акад. РАМН, засл. деятеля науки РФ, проф. Э.К. Айламазяна — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 48 с.

11. Чернова Е.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза./Е.Г. Чернова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2002. — 24 с.

12. Чернова Е.Г. Применение ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза./Е.Г. Чернова, Н.В. Стрижова // IX Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2002. Тезисы. — С. 501.

13. Чобанян А.Г. Опыт применения Ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза./А.Г. Чобанян, А.Е. Хорольская, И.И. Куценко // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии». — С. 15-16. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

14. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии./М.И. Ярмолинская // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2009. — 40 с.

15. Ярмолинская М.И. Эффективность ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза./М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. — С. 315.

Аденомиоз

Основным направлением консервативной терапии больных аденомиозом является восстановление нарушенного гормонального и иммунного статуса. Использование гормональной терапии способствует подавлению заболевания, но не предотвращает его повторных проявлений. Предполагается, что одним из механизмов, объясняющих имплантацию и прогрессивную пролиферацию эктопического эндометрия, является иммунная дисрегуляция [1, 2].

Консервативное лечение аденомиоза I-II степени, включающее сочетанное применение Ронколейкина® и гормональной терапии, проведено в Кубанском государственном медицинском университете (г. Краснодар) [1, 3, 4]. В НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) была использована монотерапия Ронколейкином® после эмболизации маточных артерий для лечения сочетания аденомиоза с миомой матки [2].

Комплексное лечение аденомиоза I-II степени, включающее, в дополнение к традиционной гормональной терапии, системное и местное применение Ронколейкина®, имеет высокую клиническую эффективность. Оценка по наиболее значимым для аденомиоза критериям показало: беременность наступала в 1,9 раза чаще, чем у

больных, получавших традиционную терапию; в 1,8 раза чаще отмечалось восстановление менструальной функции; в 1,7 раза чаще - ликвидация болевого синдрома; в 1,6 раз чаще - уменьшение размеров матки (нормализация); восстановление психоэмоционального статуса - в 4,3 раза чаще. Через 6 месяцев наблюдения после окончания терапии в основной группе отсутствовали признаки аденомиоза в отличие от контрольной группы, где после традиционной терапии частота рецидивов составила 20,5% [1, 4].

В случае применения Ронколейкина® в комплексной терапии аденомиоза II-III степени в сочетании с миомой матки наблюдается: благоприятное течение постэмболизационного синдрома за счёт уменьшения интенсивности и продолжительности болевой реакции; ликвидация болевого синдрома, нарушение менструального цикла и психоэмоционального статуса — в 6,5 раз чаще в сравнении с контрольной группой; в 1,9 раз чаще — уменьшение размеров матки; увеличение в 2 раза частоты наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом; отсутствие признаков аденомиоза по данным инструментального обследования после ЭМА — в 3,7 раз чаще, чем в контроле.

Таблица 34.

**Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии
Ронколейкином® аденомиоза**

Показатель	Сравнительная эффективность цитокинотерапии									
	Аденомиоз I-II степени (источник: 1, 4)					Аденомиоз II-III степени в сочетании с миомой матки (источник: 2)				
Дизайн исследования N больных: О, К	Рандомизированное сравнительное исследование N=88: О — 44, К — 44					Простое «слепое», рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование N=71: О — 37, К — 34				
Схема применения	rIL-2 в сочетании с гормонотерапией · местно: 0,25 мг в 50 мл физраствора — для орошения полости матки в течение 6 часов, N5 · п/к инъекции: 0,5 мг в 4 точки передней брюшной стенки, N5 <i>Одновременные введения на 2, 3, 6, 9 и 11 дни после ГС и РДВМ</i>					Монотерапия rIL-2 внутривенные инфузии по 0,5 мг с интервалом 48 час., N5 <i>Введение на 1, 3, 5, 7, 9 сутки после ЭМА</i>				
Клиническая эффективность (% пациентов)										
Время учёта		до лечения	после окончания лечения			до лечения	после ЭМА			
			через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.		через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
Болевой синдром: дисменорея, тазовая боль, диспареуния	О					89,2	32,4	16,2	8,1	8,1
	К					88,2	52,9	44,1	44,1	47,1
Альгоменорея	О	68,2	14,7	14,8	14,8					
	К	77,3	40,5	31,6	41,7					
Тазовая боль	О	50,0	14,7	7,4	7,4					
	К	45,4	28,6	23,7	30,5					
Нарушения менструального цикла: метроррагия, меноррагия, кровомазание	О					100	59,5	29,7	8,1	8,1
	К					100	64,7	52,9	44,1	47,1
Меноррагия	О	86,4	20,6	18,5	18,5					
	К	75,0	45,3	39,5	44,4					
Кровомазание	О	54,5	17,6	11,1	11,1					
	К	61,4	38,1	36,8	44,4					
Психоземotionalные нарушения	О	90,9	23,5	14,8	14,8	94,6	16,2	10,8	8,1	8,1
	К	95,4	59,5	52,7	63,9	94,1	64,7	52,9	44,1	47,1
Частота беременностей у больных с бесплодием	О				94,4					70,0
	К				50,0					50,0
Уменьшение размеров матки	О				Нормализация размера матки: О > К на 40%				в 6,4 раза	в 8,4 раза
	К								в 3,5 раза	в 4,5 раза
Сохранение признаков аденомиоза	О				0					23,3
	К				20,5					80,0

О — основная группа (Ронколейкин); К — группа сравнения

ГС — гистероскопия; РДВМ — раздельное выскабливание матки; ЭМА — эмболизация маточных артерий

В итоге, положительный эффект в основной группе достигнут у 81,1% больных, а в контрольной — у 29,4%. Абсолютный риск неблагоприятного исхода при традиционном лечении составил 71,0%, а при терапии Ронколейкином® — 19,0%. Применение Ронколейкина® снижает абсолютный риск неблагоприятного исхода на 52,0%, а относи-

тельный риск — на 73,0% [2].

Схемы применения:

Аденомиоз: 5 сочетанных введений на 2, 3, 6, 9, 11 дни после гистероскопии и раздельного выскабливания матки: а) по 0,25 мг в 50 мл 0,9% раствора NaCl — для орошения полости матки, б) по 0,5 мг п/к в 4 точки передней брюшной стенки;

Аденомиоз в сочетании с миомой матки: 5 в/в введений по 0,5 мг с интервалом 48 часов, начиная с 1-го дня после эмболизации маточных артерий.

1. Лузум А.Е., Куценко И.И., Ханферян Р.А. Клиническая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием Ронколейкина. // Сборник статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 5-12. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

2. Сельков С.А. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии. Пособие для вра-

чей./С.А. Сельков, В.Н. Егорова; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта/под редакцией акад. РАМН, засл. деятеля науки РФ, проф. Э.К. Айламазяна — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 48 с.

3. Хорольская А.Е. Комплексное лечение аденомиоза с применением Ронколейкина у больных, страдающих бесплодием./А.Е. Хорольская, И.И. Куценко, В.А. Хорольский // Первый междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Москва, 2006. Материалы. — Проблемы репродукции. — 2006. — Спецвыпуск. — С. 88-89.

4. Хорольская А.Е. Комплексная терапия аденомиоза с использованием ронколейкина./А.Е. Хорольская // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Краснодар, 2006-23 с

Заболевания, передающиеся половым путём

В настоящее время Ронколейкин® используют при лечении заболеваний, передающихся половым путём (ЗППП) различной этиологии: папилломавирусной инфекции, генитального герпеса, урогенитального хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза, а также вульвовагинального кандидоза. Трудности лечения ЗППП связаны с тем, что их развитие происходит, как правило, на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленной угнетением иммунитета. Превалирующее значение клеточного иммунитета, как в персистенции указанных инфекций, так и в спонтанном регрессе поражений репродуктивной системы делает обоснованным и необходимым применение Ронколейкина®.

Эффективность Ронколейкина® в лечении генитального герпеса продемонстрирована в нескольких пилотных исследованиях. Показано, что терапия Ронколейкином® способствует повышению количества NK и CD8+ клеток, что клинически приводит к купированию эпизодов обострения и удлинению безрецидивного периода. Суммарный клинический эффект цитокинотерапии составил 75-89% (таблица 35).

Комплексное лечение больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) предполагает использование не только различных методов деструкции образова-

ний, но и назначение иммуностропных препаратов. Высокая эффективность применения Ронколейкина® продемонстрирована в комплексном лечении латентных и субклинических форм ПВИ, определяющей патологию шейки матки.

Клиническая эффективность терапии Ронколейкином®, приводящая к выздоровлению и элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ), а также к снижению частоты рецидивов заболевания, продемонстрирована при системном (подкожном) введении (83,3%), а также в тех случаях, когда системное введение Ронколейкина® дополняли локальным введением препарата под кондилому (100%) или заменяли топическим (93,5%) (таблица 35). Цитокинотерапия Ронколейкином® способствует полной элиминации ВПЧ, что исключает возможность рецидивов.

Угнетение различных звеньев противоинфекционного иммунитета определяет особенности иммунопатогенеза урогенитального хламидиоза. Топическое парацервикальное применения Ронколейкина® в сочетании с этиотропной терапией приводило к выраженной активации факторов местного иммунитета цервиковагинальной зоны и, как следствие, к микробиологической санации от возбудителя у 98% больных (через 1 месяц после окончания лечения) (таблица 35).

Таблица 35.

Сравнительная оценка клинической эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® заболеваний, передающихся половым путём

Заболевания, передающиеся половым путём	Ди-зайн	N	Способ введения Доза гЛ-2/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффективность		Ис-точ-ник
Генитальный герпес	Р С	34 О: 17 К: 17	в/в инфузии 0,5-1 мг/24-48 ч./2-5 монотерапия гЛ-2	Ремиссия от 1 года (% больных)	О: 71% К: 0%	4
				Ремиссия от 3 до 6 месяцев (% больных)	О: 18% К: 61%	
				Суммарный клинический эффект	О: 89%	
	П	15	п/к инъекции 0,25 мг/48 час./5	Частота рецидивов	↓ в 2-4 раза	13
				Абс. количество NK клеток	↑	
				Абс. количество CD8+ клеток	↑	
П	8 О: 4 К: 4	в/в инфузии 0,5 мг/48 ч./3	Длительность ремиссии (месяцы)	О: 9 мес. К: 4 мес.	8	
			Суммарный клинический эффект	О: 75%		
			Абс. количество ЛК	↑		
			Функциональная активность ЛФ	↑		
			ИРИ	↑		

Заболевания, передающиеся половым путём	Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффективность		Ис-точ-ник
Папилломавирус- ная инфекция	Р С	187 О:140 К: 47	п/к инъекции 0,5 мг/48-72час./5 при латентной форме ПВИ	Элиминация ВПЧ (% больных)	О: 74,4% К: 22,1%	12
				Прогрессирование в субклиническую или клиническую форму	О: 6,4% К: 22,9%	
	Р С	95 О: 54 К: 41	п/к инъекции 0,5 мг/48-72час./5 за 7-10 дней до деструкции очагов при субклинической форме ПВИ	Эрадикация ВПЧ (% больных)	О: 83,3% К: 60,9%	12
				Рецидив ВПЧ-инфекции	О: 14,8% К: 46,3%	
				Повторная патология ШМ	О: 3,7% К: 7,3%	
	Р С ПлК	63 О: 31 К: 32	Топическое введение под слизистую ШМ в 2 точки 0,25 мг/48 час./3	Эрадикация ВПЧ (% больных)	О: 93,5% К: 71,8%	9
				Повторная деструкция участков эктопии	О: 3,2% К: 15,6%	
				Абс. количество НК через 1 мес. после деструкции ШМ	О: ↑ в 2,0 раза К: ↑ в 1,6 раза	
				Абс. количество CD3+ через 1 мес. после деструкции ШМ	О: ↑ в 1,5 раза К: без изменен.	
				Абс. количество CD4+ через 1 мес. после деструкции ШМ	О: ↑ в 1,6 раза К: без изменен.	
П	16	*Локально и п/к одновременно 0,5 мг/72 час./4, начиная за 1 сут. до операции	Клиническое излечение	О: 100%	14	
Микоплазмоз	Р С	79 О: 39 К: 40	в/в инфузии 0,5 мг/24-48 ч./10	Эрадикация микоплазменной инфекции	О: 87% К: 67%	5
	П	60 О: 9 К: 51	Топическое парацервикальное введение 0,25 мг/72 час./3	Суммарный клинический эффект	О: 88,9%	6
				Содержание IFNγ ЦВЗ	О: ↑ на 490%	
				Активация МФ слизистой ЦВЗ	О: ↑ на 78%	
Абс. количество CD25+ ЦВЗ	О: ↑ в 7,0 раз					
Р С	230 О: 28 К: 202	— « —	Суммарный клинический эффект	О: 95,8%	1	
Хламидиоз	Р С	230 О: 28 К: 202	— « —	Суммарный клинический эффект	О: 98%	1
Вульвовагиналь- ный кандидоз	Р С	60 О: 34 К: 26	— « —	Суммарный клинический эффект	О: 89,9%	7
	Р С	200 О: 70 К: 130	— « —	Эффективность лечения	О>К в 2,9 раза	3
			Снижение частоты рецидивов ВВК	О: в 8 раз		

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ПлК- плацебо-контролируемое;

О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа; ЛФ — лимфоцит; ЛК — лейкоцит; ШМ — шейка матки; ВПЧ — вирус папилломы человека; ЦВЗ — цервико-вагинальная зона; ВВК — вульвовагинальный кандидоз

*Локально — под плоскую кондилому шейки матки и п/к — подкожно в верхнюю треть бедра

Хронизация вагинального кандидоза развивается на фоне различного происхождения вторичных системных или чаще местных дисфункций иммунной системы. Топическое применение Ронколейкина® при рецидивирующих вульвовагинальных кандидозах (ВВК) приводит к трёхкратному повышению эффективности лечения, достигая практически 90%, при этом частота рецидивов ВВК снижается в 8 раз. Проведение цитокинотерапии rIL-2 способствует более полной элиминации *Candida spp.* (таблица 35).

Таким образом, накопленный клинический опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении ЗППП различной этиологии указывает на его высокую эффективность.

Схемы применения при ЗППП.

Папилломавирусная инфекция: 5 п/к инъекций по 0,5 мг с интервалом в 2-3 дня; при субклинических формах иммунотерапию проводят за 7-10 дней до криодеструкции очагов.

Микоплазмоз:

- 5 в/в введений по 0,5 мг через трое суток;
- 10 п/к инъекций по 0,25 мг через сутки в сочетании с ежедневными инсталляциями препарата в уретру по 0,05 мг;
- топическое парацервикальное введение по 0,25 мг трёхкратно с интервалом 72 часа.

Хламидиоз:

- 5 п/к введений по 0,5 мг через день в сочетании с этиотропной терапией;
- трёхкратно по 0,25 мг препарата, растворённого в 5 мл физиологического раствора, парацервикально в 4 точки с интервалом 72 часа; этиотропную терапию рекомендуется начинать через 48 часов по окончании иммунотерапии.

Вульвовагинальные кандидозы:

- **монотерапия** — трёхкратно по 0,25 мг, растворённом в 2 мл 0,9% раствора NaCl, в подслизистую в 4 точки парацервикально с интервалом 72 часа;
- **в сочетании с этиотропной терапией** — трёхкратно по 0,25 мг в подслизистую задней стенки влагалища с интервалом 72 часа.

1. Боровиков И.О. Комплексное лечение урогенитальных хламидиозов и микоплазмозов у женщин./И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина, В.А. Закиева, А.Е. Лузум // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 35-36. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

2. Боровиков И.О. Ронколейкин в топической терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов./И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.А. Закиева // International Journal on Immunorehabilitation. — 2003. — Том 5, № 2. — С. 288-289.

3. Закиева В.А. Цитокины в терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов./В.А. Закиева, И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Назаренко, Л.А. Холина // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 24-25. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

4. Князькин И.В. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса./И.В. Князькин, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». СПб, 2003. Материалы симп.

«Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — С. 50-51.

5. Князькин И.В. Использование препарата ронколейкин в терапии хронической микоплазменной инфекции./И.В. Князькин, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург, 2003 г. Материалы съезда. — С. 174.

6. Куценко И.И. Комплексная терапия урогенитального микоплазмоза у женщин./И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.А. Закиева, Е.И. Назаренко // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 26-34. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

7. Куценко И.И. Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов./о И.И. Куценко, Е.И. Назаренко, В.А. Закиева, И.О. Боровиков // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии», с. 19-23. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

8. Мутаев А.А. Цитокинотерапия герпеса./А.А. Мутаев, Ю.В. Богданов, И.В. Беляева и др. // Межрегионарная науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения». г. Липецк, 2003, Материалы. — Часть II. — С. 67-69.

9. Олина А.А. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки./А.А. Олина, В.М. Падруль // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Том LV, выпуск 4. — С. 71-76.

10. Падруль В.М. Опыт локальной иммунотерапии патологии шейки матки./В.М. Падруль // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы. — С. 243.

11. Падруль В.М. Иммунотерапия инфекций, передаваемых половым путём. Учебное пособие./М.М. Падруль, А.А. Олина, Н.М. Пирожникова, В.М. Падруль — Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Роздрва, 2006. — 82 с.

12. Семёнов Д.М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие./Д.М. Семёнов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко — М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. Гос. Мед. ун-т. — Санкт-Петербург: Диалект, 2008. — 84 с.

13. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусных инфекций. Пособие для врачей./Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова — Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 28 с.

14. Щербань М.Р. Иммунотерапия рецидивирующих папилломатозных инфекций рекомбинантным Интерлейкином-2 (Ронколейкин)/М.Р. Щербань, С.А. Галустян // Сб. статей «Иммунотерапия в гинекологии». — С. 47-48. — СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. — 64 с.

УРОЛОГИЯ

Пиелонефрит

Применение Ронколейкина® эффективно при остром и хроническом пиелонефрите, в т.ч. на фоне мочекаменной болезни, перед оперативным вмешательством или после него.

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение пиелонефрита приводит к ускорению элиминации возбудителя [2, 4], уменьшению длительности воспалительного процесса с 18 до 10 дней, быстрому купированию основных клинических симптомов, снижению сроков пребывания больных в стационаре на 8-10 дней, резкому сокращению вероятности рецидивирования [2]. Применение Ронколейкина® повышает частоту выхода в ремиссию в 2,5 раза и увеличивает количество случаев выздоровления практически в 3 раза по сравнению со стандартной терапией [3]. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение мочекаменной болезни снижает число обострений в 2,5 раза [1].

Схема применения:

- острый пиелонефрит — 3 в/в введения по 0,5 мг через 48 часов в течение первых 10-ти суток заболевания;
- хронический пиелонефрит — 4-5 в/в введений по 0,5 мг через 48 часов.

При пиелонефрите инфузии Ронколейкина® проводят без добавления альбумина.

1. Аль-Габри А.М. Иммунокорректирующая терапия больных мочекаменной болезнью. /А.М. Аль-Габри // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2002. — №4. — С. 31-38.

2. Симченко Н.И. Экспертные системы иммунологического прогнозирования пиелонефритов./Н.И. Симченко, А.А. Гресь, С.К. Крутолевич, О.Л. Быков — Минск, БелГИУВ, 2000. — 108 с.

3. Симченко Н.И. Прогнозирование течения и исхода пиелонефрита на основе медицинских экспертных систем./Н.И. Симченко // Автореферат докт. мед. наук. — Минск, 2003. — 27 с.

4. Сухорукова Н.В. Новые возможности фармакологической коррекции иммунологической составляющей патогенеза хронического пиелонефрита./Н.В. Сухорукова, Ю.С. Макляков // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 51.

Хронический простатит

Ронколейкин® применяют для лечения простатитов с различной этиологией заболевания. При использовании Ронколейкина® на фоне стандартной терапии клиническое выздоровление и санация от инфекций наблюдается у 97,7% пациентов против 84% в контроле.

Схема применения:

□ 2-3 в/в введения по 0,5 мг с интервалом 2-3 дня одновременно с началом курса лечения по общепринятым схемам.

1. Бриль Д.Е. Влияние Ронколейкина на иммунитет и гемостаз в норме и при хроническом простатите./Д.Е. Бриль // Авторефе-

рат дисс. ... канд. мед. наук. — Чита, 2001. — 21 с.

2. Зиганшин О.Р. Влияние ронколейкина на интерлейкинзависимые системы у больных хроническим простатитом./О.Р. Зиганшин // Медицинская иммунология. — 2000. — Том 2, №2. — С. 217.

3. Зиганшин О.Р. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения цитокинов в лечении хронических простатитов./О.Р.Зиганшин//Иммунология Урала. — 2001. — №1 (1). — С. 115-116.

4. Зиганшин О.Р. Механизмы антимикробной резистентности репродуктивных органов мужчин./О.Р. Зиганшин, И.И. Долгушин — Челябинск: изд. «ЧГМА», 2001-188 с.

5. Долгушин И.И. Сравнительная иммунологическая оценка эффективности использования цитокинов в венерологии./И.И. Долгушин, О.Р. Зиганшин // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 33-34.

НЕВРОЛОГИЯ

Ремиттирующий рассеянный склероз

Ронколейкин® применяют для лечения больных в стадии обострения рассеянного склероза (РС). Монотерапия Ронколейкином® даёт быстрое уменьшение неврологического дефицита (количество баллов по шкале Sare et al. нарастает от 5 до 30), купирует обострение заболевания у 77% больных, сокращает сроки лечения в стационаре на 20-25%. У всех больных отмечается коррекция показателей иммунологического статуса и нормализация цереброспинальной жидкости после двукратного введения препарата. Применение Ронколейкина® с целью коррекции иммунологического дисбаланса у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза способствует предотвращению дальнейшего прогрессирования

заболевания и продлевает сроки ремиссий.

Схема применения: 2 в/в введения по 1,0 мг 1 раз в неделю в стадии обострения.

1. Барбас И. М. *Рассеянный склероз. Опыт лечения и профилактика обострений. Руководство для врачей.* / И. М. Барбас, А. А. Скоромец — СПб.: СОТИС, 2003. — 124 с.

2. Фисенко Н. С. *Возможности фармакологической коррекции Ронколейкином® иммунорегуляторных взаимодействий у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза.* / Н. С. Фисенко, Н. М. Морозова, З. С. Саядова // *Цитокины и воспаление.* — 2002. — Том 1, № 2. — С. 103.

3. Щёкотов К. В. *Применение интерлейкина-2 при обострении рассеянного склероза. Консилиум у постели больного.* / К. В. Щёкотов, И. М. Барбас, А. А. Скоромец, М. Н. Смирнов // *Клинико-лабораторный консилиум.* — 2006. — № 10-11. — С. 45-47.

ОНКОЛОГИЯ

Цитокинотерапия, как один из методов биотерапии, получила в онкологической практике наиболее широкое распространение.

Цитокины применяют для системной и локорегионарной иммунотерапии. При проведении локорегионарной иммунотерапии в области контактов опухолевых и иммунокомпетентных клеток создаются высокие концентрации эффекторных молекул, что, с одной стороны, способствует активации тумор-инфильтрирующих лимфоцитов, а с другой — реализации неиммунологических механизмов. Для увеличения эффективности цитокинотерапию злокачественных опухолей сочетают с циторедуктивным лечением.

Цитокинотерапия онкологических заболеваний может включать интерлейкины-2,4,10,12, фактор некроза опухолей альфа, интерфероны альфа и гамма. Среди цитокинов интерлейкин-2 является наиболее широко изученным и известным аутокринным и паракринным модулятором различных биологических реакций.

Использование препаратов интерлейкина-2 при онкологических заболеваниях базируется, прежде всего, на том, что это основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, участвующие в противоопухолевой защите. Интерлейкин-2 обладает целым рядом свойств, которые позволяют использовать его как противоопухолевый агент, который воздействует на опухолевые клетки как опосредованно через систему цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и синтез эндогенных интерферонов, так и непосредственно вмешиваясь в процессы пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [4]. Иммунологические механизмы, запускаемые интерлейкином-2, способствуют компенсации иммунологических расстройств, возникающих в иммунной системе онкологических больных.

Интерлейкин-2 широко используется в терапии онкологических заболеваний, начиная с 90-х годов прошлого столетия [9-11]. Наибольший опыт применения рекомбинантного IL-2 накоплен при лечении диссеминированных форм почечно-клеточного рака и меланомы. В это же время была показана целесообразность «упреждающей» тактики иммунотерапии, которая купировала развитие выраженной иммунодепрессии у онкологических больных, индуцированной оперативным вмешательством [7, 8]. В настоящее время сфера применения в онкологии IL-2 значительно расширилась так же, как и методы его применения, среди которых наиболее известными являются следующие:

- монотерапия рекомбинантным интерлейкином-2;
- комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с клеточными методами иммунотерапии;

- иммунохимиотерапия;
- иммунотерапия рекомбинантными вакцинами с использованием рекомбинантного IL-2 в качестве адъюванта;
- комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с противоопухолевыми моноклональными антителами;
- локорегионарная иммунотерапия;
- адъювантная и неадъювантная иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2;
- комбинация рекомбинантного IL-2 с ингибиторами ангиогенеза и ингибиторами сигнальной трансдукции;
- цитокиновая генотерапия [3, 5].

Показано, что наибольшей клинической эффективностью характеризуются иммунохимиотерапия и комбинация со специфической иммунотерапией [3, 5].

В онкологической практике наибольшее распространение получили препараты рекомбинантного интерлейкина-2 Пролейкин и Ронколейкин®, различающиеся по структурным особенностям, активности, а также проявлением побочных эффектов. Производителем Пролейкина является рекомбинантный штамм бактерии *E. coli* в то время, как Ронколейкин® получают при выращивании рекомбинантного штамма непатогенных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Ронколейкин® является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного IL-2 в отличие от Пролейкина, который имеет изменённый аминокислотный состав молекулы и также отличные от IL-2 человека особенности агрегации. Особенности препарата Пролейкин определяют его высокую токсичность, что подтверждено клиническим опытом. Введению Пролейкина сопутствуют побочные эффекты, затрагивающие многие органы и системы органов: сердце, почки, лёгкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную систему, ЦНС. Терапия Пролейкином приводит к нежелательным изменениям кожных покровов и формулы крови [12]. В отличие от бактериального Пролейкина введение дрожжевого Ронколейкина® легко переносится пациентами, побочный эффект его применения проявляется, как правило, кратковременным подъёмом температуры.

Проведённые исследования биологической активности препаратов rIL-2 показали, что 1 мг Пролейкина по активности соответствует 1,5 мг Ронколейкина® (таблица 36).

В связи с этим при использовании схем, разработанных для препаратов бактериального происхождения, для достижения необходимой активности следует производить пересчёт весового количества препарата с использованием коэффициента, равного 1,5.

Сравнение биологической активности препаратов Пролейкин и Ронколейкин®

Препарат		Пролейкин (Альдеслейкин)	Ронколейкин®
Масса		*1,0 мг	1,0 мг
Форма rIL-2	в ампуле	окисленная	восстановленная
	при разведении	окисленная	окисленная
Биологическая активность	в ампуле	16300000 МЕ	1000000 МЕ
	при разведении	16300000 МЕ	12000000 МЕ
Активность 1 мг rIL-2 в препарате Ронколейкин® при разведении возрастает с 1 млн. МЕ до 12 млн. МЕ			

*Ампула Пролейкина (Альдеслейкина) содержит 1,1 мг rIL-2 с активностью 18000000 МЕ.

[Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. // М.: АстраФармСервис, 2007 г. — 1632 с.]

Исследованиями *in vitro* показано, что Ронколейкин® не только усиливает цитотоксическую активность лимфоцитов крови и способствует снижению уровня апоптоза в присутствии опухолевых клеток и цитостатиков, но и обладает прямым повреждающим действием. Так, при инкубации культуры клеток HeLa с Ронколейкином® наблюдается гибель 51–71% опухолевых клеток, а при сочетании с цитостатиками — 84% [1, 2].

Ронколейкин® используют в качестве главного компонента комбинированного лечения некоторых опухолей: рака почки и мочевого пузыря. Накоплен положительный опыт клинического применения Ронколейкина® при метастатической и увеальной меланоме, злокачественных опухолях головного мозга, колоректальной раке, раке шейки матки, опухолевых серозитах.

Введение Ронколейкина® в схемы лечения онкологических больных способствует улучшению качества и продолжительности жизни пациентов, снижению частоты метастазирования и рецидивирования, сокращению частоты послеоперационных осложнений, обеспечивает лучшую переносимость химиотерапии.

Для предупреждения возникновения и коррекции лимфопении Ронколейкин® рекомендуется применять до и после оперативных вмешательств, лучевой и химиотерапии.

В настоящее время Ронколейкин® включён в Национальное руководство по онкологии 2008 г. и Клинические рекомендации по онкологии 2006 г.

1. Вашкевич Е.П. Биологические эффекты интерлейкина-2 *in vitro* на лимфоциты крови здоровых и онкологических боль-

ных./Е.П. Вашкевич, В.П. Савицкий, М.В. Беленцев, Н.Е. Конопля, Р.С. Исмаил-заде, М.П. Потапнев // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. — Часть I. — С. 329.

2. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки./Е.А. Гуськова // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 23 с.

3. Молчанов О.Е. Цитокиноterapia злокачественных опухолей интерлейкином-2. Пособие для врачей./О.Е. Молчанов — СПб.: изд. «Ясный Свет», 2002. — 40 с.

4. Молчанов О.Е. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Г.М. Жаринов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1. — № 3. — С. 38.

5. Молчанов О.Е. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей. Издание 3-е, обновлённое и дополненное./О.Е. Молчанов — Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия. — 2010. — 44 с.

6. Николаева З.К. Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей./З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов — СПб.: изд. С.-Петербург. ун-та, 2002. — 40 с.

7. Brivio F. Effect of a preoperative therapy with interleukin-2 on surgery-induced lymphocytopenia in cancer patients./F. Brivio, P. Lissoni, E. Tisi, L. Erba, S. Barni, G. Tancini // Oncology. — 1992. — Vol. 49. — P. 65-69.

8. Romano F. Biological, histological, and clinical impact of preoperative IL-2 administration in radically operable gastric cancer patients./F. Romano, G. Cesana, M. Berselli, et al. // J. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 88. — P. 240-247.

9. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects./S.A. Rosenberg // Immunol. Today. — 1988. — Vol. 9. — P. 58.

10. Rosenberg S.A. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone./S.A. Rosenberg, M. T. Lotze, L. M. Muul et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 889.

11. Rosenberg S.A. Progress in human immunology and immunotherapy./S.A. Rosenberg // Nature. — 2001. — Vol. 411. — P. 380.

12. Sedlacek H.-H. Immune reactions./H.-H. Sedlacek, I. Möröy — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995. — P. 15-21.

Почечно-клеточный рак

Почечно-клеточный рак (ПКР) характеризуется резистентностью как к химио- и лучевой, так и к гормональной терапии, но обладает определённой чувствительностью к иммуногенным воздействиям. В связи с этим терапия цитокиновыми препаратами является необходимой составляющей в лечении ПКР. На данный момент наиболее эффективной признана химиоиммунотерапия (комбинации цитокинов с химиопрепаратами). Ронколейкин® — рекомбинантный интерлей-

кин-2 — применяют при лечении диссеминированных и местно-распространённых форм почечно-клеточного рака в составе иммунохимиотерапии после эмболизации почечной артерии. При достижении регресса метастазов и уменьшения размеров опухоли целесообразно проведение нефрэктомии. При воздействии на опухоль и метастатические очаги комбинацией системной и локорегионарной иммунотерапии повышается частота полных и частичных ответов, стабилиза-

ции процесса, удлинение ремиссии и безрецидивного периода (таблица 37).

Сочетание локорегионарной и системной иммунотерапии является эффективным методом лечения почечно-клеточного рака, который позволяет достичь в ряде случаев регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах, лёгких, а также приводит к некрозу опухолевого узла более, чем на 90%. Медиана выживаемости в исследуемой группе больных без разделения по прогностическим факторам составила 28 мес.

Исследование иммунологических показателей в процессе лечения, в особенности продукции цитокинов, позволяет прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность лечения [9, 14]. Наиболь-

шая эффективность лечения достигается у пациентов в возрасте до 60 лет с нормальными показателями иммунограммы, и особенно при нормальном уровне CD25 — клеток с рецепторами к интерлейкину-2 и при низких показателях IL-6 [9, 14]. Проведённый многофакторный анализ позволил выявить, что прогностической значимостью обладают цитокины (IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α), а также TNK-клетки (CD3+CD16+CD56+) и T-регуляторные клетки (CD4+CD25+Foxp3Treg). Эти данные согласуются с современной концепцией взаимоотношения опухоли и иммунной системы, согласно которой существует 3 фазы этого взаимодействия: фаза иммунологического надзора, фаза равновесия и фаза ускользания [4, 5].

Таблица 37.

Сравнение эффективности применения Ронколейкина® в комплексном лечении почечно-клеточного рака

№	Схема лечения	N	Положительный ответ	Источник
1	в/в инфузии в постэмболизационном периоде или после нефрэктомии 2 мг/24 час./5	25	83%	1
2	в/в инфузии 0,5-2 мг/48-72 час./5-10 в комбинации с ИФН-альфа и циклофосфаном	12	62,5%	7
3	в/в инфузии 0,5-2 мг/48-72 час./5-10 в комбинации с ИФН-альфа и циклофосфаном	16	68,7%	8
4	в/в инфузии в постэмболизационном периоде 1 мг/48 час./6 + 2 мг/48 час./6 на 1-й и 4-й нед. на 2-й и 3-й нед. в комбинации с ИФН-альфа и 5-фторурацилом	45	61–67%	9
5	в/в инфузии в постэмболизационном периоде в суммарной дозе 10 мг в комбинации с ИФН-альфа	32	71,8%	10
6	в/в инфузии в постэмболизационном периоде в суммарной дозе 10 мг в комбинации с ИФН-альфа	60	73%	12
7	в/в инфузии в постэмболизационном периоде в суммарной дозе 40 мг в комбинации с ИФН-альфа	48	62,5–75%	11
8	в/в инфузии 1 мг/48 час./9 в комбинации с ИФН-альфа	23	78,2%	6, 17
	в/в инфузии 1 мг/48 час./9 в комбинации с ИФН-альфа и 5-фторурацилом	24	58,3%	
9	в/в инфузии в постэмболизационном периоде 2 мг/48 час./14 в течение первых 4-х недель 8-недельного курса в комбинации с ИФН-альфа и препаратами из группы фторпиримидинов (5 — фторурацил, Кселода)	92	62,1%	3

Схема применения:

□ по 2,0 мг в/в. 3 раза в неделю в течение первых 4 недель 8-недельного курса в комбинации с рекомбинантным интерфероном и препаратами из группы фторпиримидинов (5 — фторурацил, Кселода). Повторение курса — через 3 недели.

1. Воробьев А.А. Оценка эффективности препарата Ронколейкин у пациентов с почечно-клеточным раком. /А.А. Воробьев, М.И. Карелин,

В.С. Яковлева, М.Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докл. — С. 141.

2. Гранов А.М. Способ лечения почечноклеточного рака. /А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Ю.В. Суворова, М.И. Школьник // Патент № 2179859 РФ. Приоритет от 22.05.2001. — Бюллетень. — 2002. — № 26. — С. 24.

3. Гранов А.М. Способ лечения почечноклеточного рака (регистрационное удостоверение № ФС 2005/029 от 4.06.05). Методические рекомендации. /А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, П.Г. Таразов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов. — СПб.: Изд. «Альтернативная полиграфия», 2006. — 12 с.

4. Гранов А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли: фундаментальные и клинические аспекты./А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // *Вопр. онкол.* — 2008. — Том 54. — С. 401-409.

5. Гранов А.М. Влияние иммунологических параметров на эффективность системной и локо-регионарной иммунотерапии больных диссеминированным раком почки./А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник, О.А. Кроткова // *Вопросы онкологии.* — 2009. — Том 55, №5. — С. 580-585.

6. Демидов Л.В. Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования./Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина, В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А. Костякова // *Онкоурология.* — 2006. — №4. — С. 15-18.

7. Кравец Б.Б. Использование отечественного рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 «Ронколейкина» в лечении больных меланомой кожи и раком почки./Б.Б. Кравец, Ю.Н. Потапов, С.М. Костенко, А.И. Глотов // III ежегодная Росс. онкологич. конф. СПб, 1999. Материалы. — С. 162.

8. Кравец Б.Б. Лечение больных меланомой кожи и рак почки Ронколейкином® в комбинации с реафероном и низких доз циклофосфана./Б.Б. Кравец, С.М. Костенко, Ю.Н. Потапов, А.И. Глотов // Региональная научно-практ. конф. Доказательная медицина. Воронеж, 2000. Сб. докладов. — Стендовая сессия.

9. Молчанов О.Е. Оценка прогностических факторов в процессе иммунохимиотерапии почечно-клеточного рака./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник // Научно-практ. конф., посвящ. 100-летию каф. урологии. СПб, 2001. Материалы. — С. 258-261.

10. Молчанов О.Е. Лечение местно-распространённых и метастатических форм почечно-клеточного рака путём сочетания химиоиммуноэмболизации почечной артерии и системной химиоиммунотерапии./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин // Научная конф. «Новые техно-

логии в медицинской радиологии». СПб, 2001. Материалы. — С. 65.

11. Молчанов О.Е. Опыт лечения почечно-клеточного рака путём сочетания локо-регионарной и системной химиоиммунотерапии./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин // *Terra Medica.* — 2002. — №1. — С. 18-20.

12. Молчанов О.Е. Химиоиммунотерапия диссеминированных форм почечно-клеточного рака с использованием интерферонов, рекомбинантного интерлейкина-2 и химиопрепаратов из группы фторпиримидинов./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник // *Цитокины и воспаление.* — 2002. — Том 1, №2. — С. 80.

13. Молчанов О.Е. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Г.М. Жаринов // *Цитокины и воспаление.* — 2002. — Том 1. — №3. — С. 38.

14. Молчанов О.Е. Способ определения тактики лечения диссеминированного почечноклеточного рака./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов // Патент № 2216325 РФ. Приоритет от 15.10.2002. — Бюллетень. — 2003. — №32. — С. 28.

15. Молчанов О.Е. Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака./О.Е. Молчанов, М.И. Карелин // *Онкоурология.* — 2009. — №4. — С. 13-18.

16. Молчанов О.Е. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей. Издание 3-е, обновлённое и дополненное./О.Е. Молчанов — Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия. — 2010. — 44 с.

17. Харкевич Г.Ю. Эффективны ли малые дозы интерлейкина-2 в комбинации с интерфероном-а и 5-фторурацилом при метастатическом раке почки./Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, Л.В. Демидов // Всерос. научно-практ. конф. «Онкология сегодня. Успехи и перспективы». Казань, 2006 Материалы. — Труды КОД МЗ РТ. — Том 9. — С. 247-248.

Опухоли мочевого пузыря

Результативность различных методов, используемых в лечении рака мочевого пузыря, определяется локальной эффективностью противоопухолевых воздействий. Помимо хирургического лечения для уменьшения частоты рецидивирования применяются методы внутривезикулярной терапии цитостатиками, вакциной БЦЖ, рекомбинантными и нативными цитокинами. Эффективность терапии Ронколейкином® в режиме монотерапии продемонстрирована при поверхностных формах рака мочевого пузыря и в комплексной противоопухолевой терапии инвазивных опухолей.

Внутривезикулярное введение Ронколейкина® при поверхностном раке мочевого пузыря приводит к полной и частичной регрессии опухолей у 80% пациентов [10].

При инвазивных формах рака мочевого пузыря внутривезикулярное введение Ронколейкина® повышает эффективность полихимиотерапии (ПХТ) и позволяет сохранить удовлетворительно функционирую-

щий мочевой пузырь у значительно большего числа пациентов (таблица 38). Непосредственный эффект предложенной схемы лечения в сравнении со стандартной ПХТ проявляется в двукратном повышении частоты полной регрессии опухоли, снижении практически в 4 раза частоты прогрессирования процесса, достоверном уменьшении числа отдалённых метастазов при сохранённом мочевом пузыре и увеличении частоты безрецидивной выживаемости (таблица 38). Дополнительное внутривезикулярное введение Ронколейкина® не влияет на частоту и тяжесть токсических эффектов ПХТ [6, 7].

Включение Ронколейкина® в многокомпонентное органосохраняющее лечение инвазивного РМП также способствовало повышению эффективности лечения, в состав которого входила лучевая терапия, регионарная химиотерапия, селективная гипергликемия и гипертермия (таблица 38) [2, 3].

Таблица 38.

Сравнение эффективности внутривезикулярного применения Ронколейкина® в комплексном лечении пациентов с инвазивными опухолями мочевого пузыря

№	Ди-зайн	N	Стадия РМП	Способ введения Доза гЛ-2/ интервал/ число введений	Группы	Клиническая эффективность (%)							Источ-ник
						ПР+ЧР	СТ	ПЗ	Выжива-емость	Леталь-ность	ОСО	Отдал. мета-стазы	
1	П	21	2-4	в/в инфузии 0,5 мг/24 час./5	К О	50,0 71,4	- 14,3	-	-	-	-	-	1

№	Ди- зайн	N	Стадия РМП	Способ введения Доза гЛ-2/ интервал/ число введений	Группы	Клиническая эффективность (%)							Ис- точ- ник
						ПР+ЧР	СТ	ПЗ	Выжива- емость	Леталь- ность	ОСО	Отдал. мета- стазы	
2	П	11	2-3	Внутрипузырные инстилляци 1 мг на инстилляцию 2 раза в день, N10	О	73	18,2	9,1	-	-		9,1	4
3	РС	38 О:19 К:19	T2a-T4a	Внутрипузырные инстилляци 1 мг на инстилляцию 2 раза в день, N10	К О	42,1 68,4	31,6 21,1	26,3 10,5	-	-	42,1 68,5	-	5
4	РС	60 О:30 К:30	T2a-T4a	Внутрипузырные инстилляци 1 мг на инстилляцию 2 раза в день, N10	К О	56,7 80,0	20,0 13,3	23,3 6,7	65,0 80,0	30,0 16,7	53,3 76,7	16,7 6,7	6
5	РС	60 О:30 К:30	T2a-T4a	Внутрипузырные инстилляци 1 мг на инстилляцию 2 раза в день, N10	К О	56,7 80,0	20,0 13,3	23,3 6,7	46,5 81,4	40,0 16,7	53,3 80,0	16,7 10,0	7
6	РС	36 О:18 К:18	T2a-T4a	Внутрипузырные инстилляци 2 мг на инстилляцию 1 раз в неделю, N5 (ЛТ+РХТ+ГГ+ГТ)	К О	69 79 только ПР	-	-	70 79 3-летняя	-	-	-	3

РМП – рак мочевого пузыря; П – пилотное исследование; Р – рандомизированное исследование; С – сравнительное исследование; О – опытная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа; ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; СТ – стабилизация процесса; ПЗ – прогрессирование заболевания; ОСО – органосохраняющие операции

№ 1-5 – иммунотерапию проводили в сочетании с полихимиотерапией и хирургическим вмешательством (ТУР)

№ 6 – иммунотерапию проводили в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), регионарной химиотерапией (РХТ), селективной гипергликемией (ГГ) и гипертермией (ГТ) при отсутствии хирургического вмешательства

Схема применения:

□ поверхностный рак мочевого пузыря — внутрипузырно по 1,0 мг (в 50,0 мл физиологического раствора) дважды в сутки 4 дня подряд, интервал между введениями — 3 часа; курс иммунотерапии проводят после трансуретральной резекции опухоли в адьювантном режиме один раз в месяц на протяжении 5-6 месяцев;

□ инвазивные формы рака мочевого пузыря — внутрипузырно по 1,0 мг (в 20,0 мл физиологического раствора) дважды в сутки 5 дней подряд, интервал между введениями — 3 часа; курс иммунотерапии проводят один раз в месяц в промежутке с 15-го по 22-ой день курса полихимиотерапии по схеме M-VAC.

1. Бердникова О.Е. Непосредственные результаты иммунотерапии инвазивного рака мочевого пузыря. /О.Е. Бердникова, Ж.А. Арзыкулов, Ж.Д. Жумагазин // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. — Часть I. — С. 398.

2. Жаринов Г.М. Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря. /Г.М. Жаринов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин и др. // Патент на изобретение № 2276605. Дата приоритета 20.04.2005.

3. Жаринов Г.М. Многокомпонентное органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. /Г.М. Жаринов, М.В. Агафонова, П.Г. Таразов и др. — Санкт-Петербург, 2007. — 28 с.

4. Красный С.А. Внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином

(интерлейкин-2) на фоне системной полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря. Первый опыт. // 4-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Тема: рак мочевого пузыря». Москва, 2001. Материалы. — С. 119.

5. Красный С.А. Полихимиотерапия по схеме M-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином при инвазивном раке мочевого пузыря. /С.А. Красный, С.Л. Поляков, О.Г. Суконко, Э.А. Жаврид // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. — Часть I. — С. 163-165.

6. Красный С.А. Внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином (интерлейкин-2) в схеме комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования. /С.А. Красный // Российский онкологический журнал. — 2007. — № 1. — С. 20-25.

7. Красный С.А. Органосохраняющее лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря. /С.А. Красный // Онкоурология. — 2007. — № 2. — С. 34-41.

8. Онкология: национальное руководство. /Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.

9. Молчанов О.Е. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей. Издание 3-е, обновлённое и дополненное. /О.Е. Молчанов — Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия. — 2010. — 44 с.

10. Русаков И.Г. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. /И.Г. Русаков, Р.И. Якубовская, Б.Я. Алексеев — М., 1999-28 с.

Злокачественные опухоли головного мозга

Первичные опухоли головного мозга, происходящие из астроцитарной глии (глиомы, анапластические астроцитомы и глиобластомы), характеризуются рядом специфических особенностей: отсутствием четких границ с мозгом, частым рецидивированием, низкой чувствительностью к химио- и лучевой терапии. Средняя про-

должительность жизни большинства больных с низкодифференцированными глиомами не превышает 12 мес. при сочетании оперативного вмешательства и химиолучевой терапии. С целью усиления противоопухолевой иммунитеты используют неспецифический и антигенспецифический варианты проведения иммунотерапии.

Ронколейкин® в комплексном лечении опухолей головного мозга применяли в виде длительных внутривенных инфузий, в том числе в сочетании с ЛАК-клетками, а также в составе экстракорпоральной антигенспецифической иммунотерапии. Целесообразность применения Ронколейкина® в комплексном лечении глиом головного мозга, на примере глиобластом и анапластических

астроцитом, продемонстрирована в исследовании, проведённом в НИИ клинической иммунологии СО РАМН. В исследовании была применена методика экстракорпоральной антигенспецифической иммунотерапии (ЭАИТ) для культивирования мононуклеарных клеток пациента и последующего орошения ложа удалённой опухоли.

Таблица 39.

Применение Ронколейкина® у пациентов с опухолями головного мозга

№	Ди-зайн	N	Способ введения Доза rIL-2/интервал/ число введений	Клиническая эффективность цитокинотерапии			Ис-точник	
				Показатель		ГБ		АА
1	П	33 ГБ: 13 АА: 20	Экстракорпоральная антигенспецифическая иммунотерапия (ЭАИТ)	Летальность за трёхлетний период наблюдения		33%	26%	3
				Стойкая ремиссия от 1 года до 2 лет		37,8%	64%	
				Стойкая ремиссия свыше 24 мес.		41,7%		
				Средняя продолжительность безрецидивного периода		14±2 мес.		
			Улучшение качества жизни (средний балл по шкале Карновского)	до ЭАИТ после ЭАИТ	57±5 82±3			
2	П	14	в/в инфузии 1-2 мг/24 час./ до курсовой дозы 10 мг	Летальность за 14 мес. наблюдения	— ГБ — метастазы в мозг	11,1% 80%	6	
3	П	24	в/в инфузии 1 мг/24 час./10	Средняя продолжительность жизни больных с глиомами		>15 мес.	2	

П — пилотное исследование; ГБ — глиобластомы; АА — анапластические астроцитомы

Использование комплексного подхода с применением Ронколейкина® позволила повысить эффективность лечения больных с внутримозговыми опухолями, что проявлялось снижением уровня летальности и существенным повышением частоты стойкой ремиссии. Включение иммунотерапии в комплексное лечение злокачественных опухолей головного мозга значительно улучшало переносимость полихимиотерапии и приводило к повышению качества жизни больных (таблица 39).

Схема применения:

□ по 1,0 мг в сутки, курсовая доза — 10-40 мг (в комплексе с интерфероном-α 2b, интерфероном-γ, ЛАК-клетками).

1. Виноградов В.М. Лучевая и химиоиммунотерапия больных с глиомами высоких степеней злокачественности. // В.М. Виноградов, С.В. Герасимов, О.Е. Молчанов и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. — Том 1. — С. 38.

2. Карташев А.В. Опыт применения ронколейкина в комбинированной терапии злокачественных глиом головного мозга. // А.В. Карташев // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». Санкт-Петербург, 2005. Материалы. — С. 31-32.

3. Останин А.А. Антигенспецифическая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга. // А.А. Останин, М.И. Центнер, Н.А. Хонина и др. // Вопросы онкологии. — 2003. — Том 49, № 2. — С. 170-175.

4. Свадовский А.И. Применение цитокиновой иммунотерапии в комбинированном лечении внутримозговых опухолей головного мозга. // А.И. Свадовский // V межд. симп. «Повреждения мозга. (Минимально-инвазивные способы диагностики и лечения)». СПб, ВМА, 1999. Материалы. — С. 440-449.

5. Свадовский А.И. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга. // А.И. Свадовский // Патент РФ № 2133624. Дата приоритета 27.07.1999.

6. Свадовский А.И. Динамика параметров иммунного статуса больных с глиомами головного мозга при комбинированной терапии с использованием рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2. // А.И. Свадовский, А.А. Бутаков, В.В. Переседов, И.В. Ганнушкина // Иммунология. — 1996. — N 5. — С.57-59.

Диссеминированная меланома кожи

Сочетание иммунотерапии и химиотерапии является оправданным подходом в лечении меланомы — опухоли, резистентной в большинстве случаев к стандартному лечению.

Ронколейкин® применяли в составе химиоиммунотерапии диссеминированных форм меланомы с преимущественной локализацией метастазов в коже, подкожной клетчатке, висцеральных органах и лимфатических узлах. Для лечения применяли как низкие (1,5 мг rIL-2), так и высокие (9 мг rIL-2) дозы Ронколейкина®. Иммунохимиотерапия, включающая Ронколей-

кин®, относительно хорошо переносится пациентами и позволяет у большего числа больных достигать объёмного регресса опухоли большей продолжительности по сравнению со стандартным лечением, а также увеличить продолжительность жизни больных (таблица 40).

Повышение эффективности лечения диссеминированных форм меланомы кожи возможно при использовании иммунохимиотерапии с введением Ронколейкина® в различных дозовых режимах. Показано, что высокодозный режим ци-

токинотерапии наиболее эффективен у больных с нормальным уровнем ЛДГ (лактатдегидрогеназы) сыворотки крови, исходно сниженными пока-

зателями иммунитета, при отсутствии угнетения лимфопоэза и снижения количества натуральных киллеров.

Таблица 40.

Сравнительная эффективность применения Ронколейкина® у пациентов с диссеминированной меланомой кожи

№	Ди-зайн	N	Способ введения Доза гЛЛ-2/интервал/ число введений	Клиническая эффективность			Ис-точ-ник	
				Показатель	О	К		
1	П	13 ист. К (ХТ)	в/в инфузии 1,5 мг/48 час./5 в 1, 3, 5, 7, 9 дни лечения	Частота полных и частичных регрессий (%)	30,8	20-25 (ХТ)	6	
2	П	18	в/в инфузии 0,5-2 мг/48-72 час./5-10	Частота полных и частичных регрессий (%)	44,0	-	5	
3	П	70	в/в инфузии 1,5 мг/48 час./5 в 2, 4, 6, 8, 10 дни лечения	Частота полных и частичных регрессий (%)	ХИТ-3 ХИТ-6	15 36	16	1
				Стабилизация метастатического процесса (%)	ХИТ-3 ХИТ-6	35 24	28	
				Медиана времени до прогрессирования (месяцы)	ХИТ-3 ХИТ-6	20,3 15,1	12,0	
				Медиана выживаемости (месяцы)	ХИТ-3 ХИТ-6	17,8 17,5	10,8	
4	П	133	в/в инфузии 1 мг/24 час./5 ХИТ-3: в 2, 4, 6, 8, 10 дни лечения ХИТ-6: в 1, 3, 5, 7, 9 дни лечения	Частота полных и частичных регрессий (%)	ХИТ-3 ХИТ-6	13 25	-	8
				Стабилизация метастатического процесса (%)	ХИТ-3 ХИТ-6	30 25	-	
				Медиана времени до прогрессирования (месяцы)	ХИТ-3 ХИТ-6	2,2 4,0	-	
				Медиана выживаемости (месяцы)	независимо от режима 25,1 мес. — при ПР 5,9 мес. — при ПЗ			
5	РС	64 О: 32 К: 32	в/в инфузии 9 мг/24/5 в 1-5 дни лечения	Частота полных и частичных регрессий (%)		31,3	18,8	2
				Частота полных ответов (%)		6,3	0	
				Медиана времени до прогрессирования (месяцы)		8,1	2,1	
				Медиана выживаемости (месяцы)		15,0	2,9	
6	РС	80 О1: 31 О2: 18 К: 31	в/в инфузии О1: режим одной дозы 9 мг/24/5 в 1-5 дни лечения О2: режим снижения доз — 18 мг (1 день), 9 мг (2 день), 4 мг (3-4 день)	Эффективность лечения (%)	О1 О2	29,0 33,3	19,4	3
				Медиана времени до прогрессирования (месяцы)	О1 О2	5,3 7,8	3,2	
				Частота прогрессирования (%)		23,1	48,3	

П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование;

ХТ — химиотерапия; ХИТ-3 — трёхкомпонентная схема химиоиммунотерапии; ХИТ-6 — шестикомпонентная схема химиоиммунотерапии; ПР — полный регресс; ПЗ — прогрессирование заболевания

Схема применения:

□ 5 в/в введений по 1,5 мг через день в комплексе с дакарбазином, блеомицином, винкристином, цисплатином и реафероном;

□ 5 в/в введений по 1,5 мг через день в комплексе с цисплатином и реафероном.

Всего — 4-6 циклов с интервалом между циклами 3-4 недели.

1. Антимоник Н.Ю. Оценка эффективности иммунохимиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи (результаты исследования по II фазе)./Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко и др. // III съезд

онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. — Часть I. — С. 395-396.

2. Баранов Е.В. Химиоиммунотерапия с использованием высоких доз ронколейкина в лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи./Е.В. Баранов // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Минск, 2008. — 22 с

3. Жаврид Э.А. Результаты применения высокодозной иммунотерапии рекомбинантным интеклейкином-2 (ронколейкином) в сочетании с химиотерапией при лечении больных диссеминированной меланомой./Э.А. Жаврид, Е.В. Баранов, С.В. Петрович, Н.В. Сачивко, И.Н. Журавкин // Интернет-версия рецензируемого научно-практического ежегодника «Достижения медицинской науки Беларуси». — Минск, 2009.

4. Клинические рекомендации. Онкология./Под ред. В.И. Чисова, С.Л. Дарьяловой. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. — 720 с.

5. Кравец Б.Б. Использование отечественного рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 «Ронколейкина» в лечении больных меланомой кожи и раком почки./Б.Б. Кравец, Ю.Н. Потапов, С.М. Костенко, А.И. Готов // III ежегодная Росс. онкологич. конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. — С. 162.

6. Моисеенко В.М. Определение эффективности и токсичности химиоиммунотерапии больных диссеминированной меланомой кожи./В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова, А.И. Семёнова, С.А. Проценко, Н.А. Ермакова // III ежегодная Росс. онкологич.

конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. — С.191

7. Молчанов О.Е. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей. Издание 3-е, обновлённое и дополненное./О.Е. Молчанов — Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия. — 2010. — 44 с.

8. Новик А.В. Оценка эффективности использования рекомбинантного интерлейкина-2 у больных диссеминированной меланомой кожи и распространённым раком почки./А.В. Новик // Автореферат дисс....канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2007. — 22 с.

Увеальная меланома

Исследование эффективности применения Ронколейкина® в комплексном лечении пациентов с поздними и генерализованными стадиями увеальной меланомы (УМ) проведено в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (Москва).

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных с поздними и генерализованными стадиями УМ способствует замедлению скорости метастазирования. Полная или частичная регрессия развившихся метастазов и замедление появления новых приводит к увеличению медианы выживаемости и средней продолжительности жизни при 5-летней продолжительности наблюдения (таблица 41). Проведённые исследования показали, что механизм лечебного эффекта rIL-2 (Ронколейкина®) при УМ обусловлен восстановлением баланса про- и антиапоптотических факторов в опухолевых клетках, снятием феномена апоптотической резистентности за счёт подавления экспрессии p53 [2, 4].

Схема применения:

□ 5 в/в введений по 1 мг через день в комплексной схеме лечения, начиная со дня энуклеации.

1. Лихванцева В.Г. Изучение механизма действия рекомбинантного IL-2 (rIL-2) на развитие метастатического процесса у пациентов с генерализованной формой увеальной меланомы./В.Г. Лихванцева, О.С. Слепова, В.Р. Алиханова // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 77.

2. Лихванцева В.Г. Местные Эффекты Ронколейкина при системном введении у пациентов с увеальной меланомой./В.Г. Лихванцева, Г.Г. Зиангирова, О.С. Слепова и др. // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, №3-4. — С. 456.

3. Молчанов О.Е. Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей. Издание 3-е, обновлённое и дополненное./О.Е. Молчанов — Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия. — 2010. — 44 с.

4. Сутулов А.Ю. Молекулярные механизмы действия Ронколейкина при системном введении препарата у пациентов с увеальной меланомой./А.Ю. Сутулов, В.Г. Лихванцева, Е.В. Степанова и др. // Медицинская иммунология. — 2003. — Том 5, №3-4. — С. 461-462.

Таблица 41.

Эффективность применения Ронколейкина® у пациентов с генерализованными формами увеальной меланомы

Дизайн	N	Способ введения Доза rIL-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность						Источ- ник
			Медиана выживаемости (мес.)		Среднее время до появления мета- стазов (мес.)		Частота метастазирования (%)		
			О	К	О	К	О	К	
РС	152 О: 56 К: 96	в/в инфузии 1 мг/48 час./5	36	11	26	13	4,2	20,6	1
П	16 О: 5 К: 11	в/в инфузии 1 мг/48 час./5	СПЖ		-	-	-	-	4
			36,3	13,0					

П — пилотное исследование; РС — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование;

СПЖ — средняя продолжительность жизни

Колоректальный рак

В комплексном лечении распространённого колоректального рака Ронколейкин® применяют в составе адъювантной химиоиммунотерапии (ХИТ) и локорегионарной химиоиммуноэмболизации (ЛХИЭ).

Применение Ронколейкина® в комбинации с химиотерапией (ХИТ) при распространённом колоректальном раке характеризуется отсутствием клинически значимых осложнений, хорошей переносимостью и позволяет увеличить частоту полных и частичных ответов (таблица 42).

Использование схемы локорегионарной внутриартериальной химиоиммуноэмболизации, разработанной в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), в комплексном лечении рака толстой кишки, осложнённого метастатическим поражением печени, продемонстрировало безопасность данного метода по сравнению с локорегионарной химиоэмболизацией. Применение Ронколейкина® в составе ЛХИЭ приводит к уменьшению размеров опухолевых узлов или задержке их роста у 100%

пациентов и позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов (таблица 42). По сравнению с химиоэмболизацией (ЛХЭ) введение Ронколейкина® не вызывает осложнений в ближайшем и отдалённом (более 6 мес.) периодах и улучшает

качество жизни больных. Изменение иммунитета у больных с распространённым колоректальным раком в результате проведения двух курсов ЛХИЭ с использованием Ронколейкина® проявляется специфическим ответом Т-лимфоцитов [1].

Таблица 42.

Сравнительная эффективность комплексного лечения колоректального рака с применением Ронколейкина®

№	Ди-зайн	N	Способ введения Доза гЛ-2/ интервал/ число введений	Клиническая эффективность			Ис-точ-ник
				Показатель	О	К	
1	П	22	ЛХИЭ в/а иммуноэмболизация 2 мг однократно в среднем, 5 курсов в год	Частота полных и частичных ответов (%)	54	-	2
				Частота стабилизации процесса (%)	45	-	
				Средняя продолжительность жизни (месяцы)	24,8	14,4 (ХТ)	
2	Р С	21 О: 8 К: 13	ЛХИЭ в/а иммуноэмболизация 2 мг однократно в среднем, 5 курсов в год	Средняя продолжительность жизни от начала эндovasкулярного лечения (месяцы)	9,2	7,6	1, 3
				Средняя продолжительность жизни с момента удаления опухоли (месяцы)	>22,8 (живы)	25,7 (умерли)	
3	П	100 О: 9 К: 91	Системная ХИТ в/в инфузии 2 мг однократно до 10 курсов в год	Средняя продолжительность жизни (месяцы)	24,8	14,2	6
				Частота рецидивов (%)	0	7,7	
4	П	22 ист. К (ХТ)	Системная ХИТ в/в инфузии 0,5-1 мг/48 час./5	Общий положительный эффект (%)	77,2	-	4
				Частота полных и частичных ответов (%)	31,8	-	
				Частота стабилизации процесса (%)	66,6	33,3 (ХТ)	

П — пилотное исследование; Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ЛХИЭ — локорегионарная химиоиммуноэмболизация; ЛХЭ — локорегионарная химиоэмболизация; ХТ — химиотерапия; ХИТ — химиоиммунотерапия; в/а — внутриартериальное введение

Схемы применения:

- 5 в/в введений по 0,51,0 мг через день в комплексе с химиотерапией;
- по 2 мг в составе локорегионарной химиоиммуноэмболизации через 3-10 мес. после хирургического лечения; 2-5 курсов в год с интервалом 1-2 месяца.

1. Голощапов Р.С. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень./Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневецкий, Д.А. Ионкин, Л.В. Елагина // Хирургия. — 2003. — № 7. — С. 66-71.
2. Голощапов-Аксенов Р.С. Способ лечения больных с метастазами колоректального рака в печени. Методические рекомендации./Р.С. Голощапов-Аксенов, Л.С. Коков, В.А. Вишневецкий и др. — Институт Хирургии им. А.В. Вишневецкого РАМН Москва. 2005. — 12 с.
3. Голощапов Р.С. Результаты локорегионарной артериальной иммунохимиотерапии в комплексном лечении рака

толстой кишки, осложнённого метастатическим поражением печени./Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневецкий, Д.А. Ионкин // Межрегиональная научно-практ. конф. «Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии». г. Барнаул, 2003. Материалы. — Том 1. — С. 70-71.

4. Промзелева Н.В. Опыт применения ронколейкина — рекомбинантного интерлейкина-2, в химиоиммунотерапии распространённого колоректального рака./Н.В. Промзелева, Е.Г. Промзев, Т.А. Шорохова, В.С. Демьянов, В.П. Морозов // Межрегиональная научно-практ. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». г. Барнаул, 2004. Материалы. — Том 2. — С. 106-109.
5. Ступакова С.В. Регионарная внутриартериальная химиоиммунотерапия больных с метастазами колоректального рака печени./С.В. Ступакова, А.В. Тетерин // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». Санкт-Петербург, 2005. Материалы. — С. 30.
6. Тетерин А.В. Комплексное лечение больных колоректальным раком./А.В. Тетерин, С.В. Ступакова // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». Санкт-Петербург, 2005. Материалы. — С. 22.

Рак шейки матки

Схема комбинированного лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки (РШМ) с использованием Ронколейкина® в составе аутогемоиммунотерапии (АГИТ) разработана в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (г. Ростов-на-Дону). Использование схемы лечения, включающей применение Ронколейкина®, инкубированного на аутокрови, и реаферона, позитивно влияла на динамику клинических проявлений заболевания, снижая степень эндогенной интоксикации, гематологической токсичности, выраженность болевого синдрома, лимфостаза и патологических выделений, способствуя восстановлению показателей клеточного иммунитета в сравнении с группой больных, у которых проводилась химиотерапия (таблица 43). Применение АГИТ (аутогемохимиоиммунотерапия) позволила повысить эффективность паллиативного химиолучевого лече-

ния на 30% (в сравнении с АГХТ — аутогемохимиотерапия). При этом более, чем в 2 раза увеличилась двухлетняя выживаемость и медиана выживаемости, общий регрессионный эффект вырос на 26,2% и частота регресса отдалённых метастазов — на 31,1%, в том числе в арегионарных лимфоузлах, лёгких и костях, сонографически регистрируемый объем рецидива РШМ в параметриях уменьшился в 2,2 раза (таблица 43).

Сочетание аутогемоиммунотерапии, включающей Ронколейкин®, и лучевой терапии обладает минимальной токсичностью и дает возможность проведения лучевой терапии в запланированном объеме.

Схема применения:

□ 2 в/в введения по 4,0 мг после инкубирования в аутокрови в 1-ый и 5-ый день курса комбинированного лечения, включающего цитостатики, реаферон и лучевую терапию.

Таблица 43.

Эффективность применения Ронколейкина® в составе аутогемоиммунотерапии для лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки

Ди- зайн	N	Схема аутогемохимио- иммунотерапии	Клиническая эффективность			Ис- точ- ник
			Показатель	О АГХИТ	К АГХТ	
Р С	65 О: 35 К: 30	в/в инфузии 4 мг после инкубирован- ия в аутокрови/ 96 час./2 в 1 и 5 день комбини- рованного лечения	Повышение эффективности лечения	О>К на 30,0%		1-3
			Увеличение двухлетней выживаемости	61,6%	28,1%	
			Увеличение медианы выживаемости (месяцы)	20	9	
			Увеличение общего регрессионного эффекта	82,9%	56,7%	
			Увеличение частоты регресса отдалённых метастазов	88,2%	57,1%	
			Регресс отдалённых метастазов в лимфоузлах	85,7%	66,7%	
			Регресс отдалённых метастазов в лёгких	83,3%	40,0%	
			Регресс отдалённых метастазов в костях	100%	50,0%	
			Снижение объёма рецидива РШМ в параметрии (см ³)	23,9	11,2	
			Снижение болевого синдрома	50,0%	33,3%	
			Снижение выраженности лимфостаза	57,1%	40,0%	
			Снижение количества выделений	62,5%	16,7%	
			Детоксикационный эффект	О>К в 2 раза		

Р – рандомизированное исследование; С – сравнительное исследование; АГХИТ – аутогемохимиоиммунотерапия; АГХТ – аутогемохимиотерапия

1. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки./Е.А. Гуськова // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 23 с.

2. Гуськова Е.А. Применение ронколейкина и реаферона для биотерапии рецидивного и генерализованного рака шейки матки./Е.А. Гуськова, Е. Ю. Златник, Г.И. Загора // Конф. «Отечественные противоопухолевые препараты». Москва, 2008. Материалы. — Росс. биотерапевт. журнал. — 2008. — Т.7, № 1. — С. 39-40.

3. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки./Е.А. Гуськова, Г.А. Неродо, Е.А. Калаба-нова // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — Приложение

№ 1. — С. 54-55.

4. Златник Е. Ю. Иммунный статус больных рецидивным раком шейки матки в динамике лечения методом аутогемохимиотерапии с иммунотерапией./Е. Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // Академич. журнал Западной Сибири. — 2007. — № 5. — С. 83-87.

5. Златник Е. Ю. Обоснование применения ронколейкина и ре-аферона в качестве терапии сопровождения при рецидивном и генерализованном раке шейки матки./Е. Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // Family health in the XXI century. Oncology — XXI century (XII Internat. Sci. Conference and III Internat. Sci. Oncol. Conference. Elat-Perm, 2008. Materials. — Part I. — P.298-299 (Abstr.135).

Опухолевые серозиты

Адоптивная IL-2/LAK иммунотерапия с использованием Ронколейкина® была применена для лечения опухолевых серозитов — плевритов

асцитов, перикардитов, являющихся следствием злокачественных выпотов. На базе ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва) суммарно было про-

лечено 219 человек с опухолевыми серозитами, обусловленными опухолями лёгкого, молочной железы, мезотелиомой плевры, колоректальным и почечно-клеточным раком и раком яичников. На первом этапе лечения выполнялось дренирование и максимальное осушение полости: плевральной (опухолевые плевриты) — в течение 2-4 недель; брюшной (опухолевые асциты) — в течение 2-3 недель; перикардиальной (перикардиты) — в течение 7-10 дней. После этого пациентам проводили адоптивную IL-2/LAK иммунотерапию с использованием Ронколейкина® и аллогенных/аутологических ЛАК (таблица 44).

Локорегиональная адоптивная внутриполостная IL-2/LAK-иммунотерапия опухолевых серозитов характеризуется высокой клинической эффективностью и значительной частотой полной

ремиссии (таблица 44). Проведённое лечение приводило к прекращению или уменьшению экссудации через 2-4 недели и сопровождалось исчезновением опухолевых клеток из экссудата и появлением значительного количества активированных лимфоидных клеток. Иммунологический плевродез сопровождался снижением показателей опухолевых маркёров, нормализацией иммунного статуса, уменьшением размеров и плотности метастатически изменённых надключичных лимфатических узлов. Кроме того, он не приводил к образованию грубых напластований на плевре, характерных для плевродеза, вызванного цитостатиками или склерозирующими агентами. Предлагаемая схема лечения может быть использована в качестве первоочередного противоопухолевого воздействия при химиорезистентности образований и выраженной экссудации.

Таблица 44.

Эффективность применения Ронколейкина® в составе локорегиональной адоптивной внутриполостной IL-2/LAK-иммунотерапии опухолевых серозитов

Опухолевые серозиты	Онкопатология	N	Схема ИЛ-2/LAK иммунотерапии	Клиническая эффективность	Полная ремиссия	Источник
Опухолевые плевриты	Рак лёгкого Мезотелиома плевры РМЖ Рак яичников Рак пищевода	10	Внутриполостные инъекции rIL-2: по 0,5-1 мг, N4-5 *ЛАК: 50-100 млн. кл., N1-2 2 курса по 1 неделе	80%	80%	1
		25	Внутриполостные инъекции rIL-2: по 0,5-1 мг, N5-20 *ЛАК: 50-100 млн. кл., N2-8 1-3 курса по 1-4 недели	88%	56%	2
		85	Внутриполостные инъекции rIL-2: по 0,5-1 мг, N5 **ЛАК: 50-100 млн. кл., N5 1-3 курса по 2 недели	93,3%	50%	3
Опухолевые асциты	Рак яичников (платино-таксано-резистентные формы)	46	Внутриполостные инъекции rIL-2: по 1 мг, N5-20 **ЛАК: 50-100 млн. кл., N2-8 1-3 курса по 1-3 недели	85,7%	50%	
Опухолевые перикардиты	Рак яичников РМЖ	23	Внутриполостные инъекции rIL-2: по 0,5-1 мг, N7 *ЛАК: 110-150 млн. кл., N7 Инъекции проводят в течение 1-5 и 8-9 суток	95,7%	78%	

*аутологичные ЛАК; **аллогенные ЛАК; РМЖ — рак молочной железы

Схема применения: внутриплеврально 5 введений по 0,5-1,0 мг препарата и 2-8 введений ЛАК в количестве 50-150 млн. клеток на курс; общее число курсов — 4-5.

1. Давыдов М.И. Иммуноterapia «интерлейкин-2/LAK» в лечении больных злокачественным плевральным выпотом (опыт 10 наблюдений). // М.И. Давыдов, В.А. Нормантович, Б.Е., Полоцкий и др. // Вестник Моск. онкол. общ. — 1998. — №9. — С. 3.

2. Давыдов М.И. Адоптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах: клиничко-лабораторное исследование. // М.И. Давыдов, В.А. Нормантович, Б.Е., М.В. Киселевский и др. // Российский онкологический журнал. — 2000. — №6. — С. 14-17.

3. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты. // Под ред. В.Ю. Сельчука, М.Б. Бычкова, М.В. Киселевского — М.: Практическая медицина, 2011. — 278 с.

4. Полоцкий Б.Е., Киселевский М.В., Волков С.М. — Протоколы заседания Московского онкологического общества. — М., 2004. — С. 48.

5. Шубина И.Ж. Адоптивная иммунотерапия злокачественных новообразований. // И.Ж. Шубина, А.Г. Блюменберг, С.М. Волков, Л.В. Демидов, М.В. Киселевский // Вестник российской академии медицинских наук. — 2007. — № 11. — С. 9-15.

Профилактика постхирургических инфекций

Высокая вероятность развития послеоперационных гнойно-септических осложнений определя-

ется выраженностью изменений иммунного статуса онкологических больных, которые сопряжены с тя-

жестью основного заболевания, сопутствующей патологией и усугубляются оперативным вмешательством, алиментарной недостаточностью и проводимой перед операцией лучевой и химиотерапией.

Профилактическое применение Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде позволило значительно улучшить результаты лечения онкологических больных, перенесших плановые операции и получивших предоперационный курс химио- и/или лучевой терапии. Детоксикационный и иммунокорректирующий эффект цитокинотерапии проявлялся ослаблением тяжести послеоперационного эндотоксикоза и коррекцией показателей

клеточного звена иммунитета (уже через 3 дня после завершения курса цитокинотерапии). Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина® позволила в 3 раза (с 20,4% до 7,3%) снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у радикально оперированных онкологических больных (таблица 45). Наиболее ярко иммунокорректирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных с колоректальным раком: у больных основной группы послеоперационный период протекал без осложнений, в группе «платцебо» инфекционные осложнения возникали с частотой 23,8% (p=0,005).

Таблица 45.

Эффективность применения Ронколейкина® для профилактики постхирургических инфекций у онкологических больных

№	Онкопатология	Ди- зайн	N	Способ введения Доза гЛ-2/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффективность (% пациентов)			Ис- точ- ник
					Показатель	О	К	
1	Рак желудка Колоректальный рак	Р С ДС	109 О: 55 К: 54	в/в инфузии 0,5 мг/72 час./2 на 2 и 5 сут. после операции	Детоксикационный эффект	58	28	1, 2
					Проявления иммунодепрессии	7	36	
					Частота послеоперацион- ных осложнений	7,3	20,4	
2	Рак желудка Колоректальный рак Опухоли женских половых органов	П	64	п/к инъекции 0,5 мг/48 час./2 во время операции и через 48 час.	Гнойно-септические после- операционные осложнения (местные и системные)	0	-	3

Р — рандомизированное исследование; С — сравнительное исследование; ДС — двойное слепое исследование; П — пилотное исследование; О — основная группа (Ронколейкин); К — контрольная группа

«Упреждающая» тактика иммунотерапии характеризуется отсутствием противопоказаний, побочных токсических реакций, а также фармакоэкономической доступностью.

Схема применения:

□ 2 в/в инфузии по 0,5 мг на 2 и 5 сутки после хирургического вмешательства.

1. Вардосанидзе В. К. Иммунопрофилактика Ронколейкином (рекомбинантный IL-2) послеоперационных инфекционных осложнений

у онкологических больных./В.К. Вардосанидзе, К.В. Вардосанидзе, 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.

2. Останин А.А. Цитокинотерапия ронколейкином в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций: пособия для врачей./А.А. Останин, Е.Р. Черных — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 56 с.

3. 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.

Юбилейное издание к 20-летию ООО «Биотех»

В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко,
Н. Б. Серебряная, М. Н. Смирнов

Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения

Подписано в печать 10.04.2012
Формат 60x90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная. Усл. печ. л. 12,25
Тираж 2000. Заказ № 1004/12

Издательство «Ультра Принт»
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7

Отпечатано в типографии «Ультра Принт»
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7