

**ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России**

**Обобщённый опыт применения
Ронколейкина®
(рекомбинантного интерлейкина-2)
в пульмонологии и фтизиатрии**

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
СИНЭЛ
2015

УДК 616.24+616.24-002.5

ББК 54.12+55.4

О-21

Обобщенный опыт применения Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) в пульмонологии и фтизиатрии: пособие для врачей / ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; [под ред. В.И. Трофимова, В.Н. Егоровой]. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2015. – 116 с.

И. ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

ISBN 978-5-9906299-5-0

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

Данное пособие для врачей подготовлено под редакцией В.И. Трофимова, заведующего кафедрой госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, главного пульмонолога Северо-Западного Федерального Округа РФ, профессора, доктора медицинских наук.

В пособии обобщён опыт использования Ронколейкина® в пульмонологии и фтизиатрии, начиная с момента его первого применения в терапии экспериментального туберкулёза в 1994-1995 гг. в Санкт-Петербурге. Представлены результаты изучения экспериментального туберкулёза лёгких и костно-суставного туберкулёза на лабораторных объектах, а также результаты клинических испытаний Ронколейкина® в комплексном лечении больных с инфильтративным туберкулёзом лёгких и предоперационной подготовкой больных фиброзокавернозным туберкулёзом. Клинический опыт применения Ронколейкина® в пульмонологии суммирован результатами клинических испытаний Ронколейкина® в комплексной терапии больных тяжёлой пневмонией различного генеза и тяжёлой бронхиальной астмой (в том числе, и стероидрезистентной). Показана высокая клиническая эффективность применения Ронколейкина® в комплексном лечении указанных заболеваний, как у взрослых, так и детей. Обоснована целесообразность и необходимость включения Ронколейкина® в комплексное лечение больных прогрессирующим деструктивным туберкулёзом лёгких, тяжёлых пневмоний и тяжёлой бронхиальной астмой.

Пособие предназначено для медицинских работников, работающих в сфере фтизиатрии и пульмонологии, клинических иммунологов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ISBN 978-5-9906299-5-0

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® ВО ФТИЗИАТРИИ.....	7
Ронколейкин® в терапии экспериментального туберкулёза лёгких	7
Клинический опыт применения Ронколейкина® при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких	14
Ронколейкин® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких	14
Новые способы введения Ронколейкина® больным туберкулёзом лёгких	24
Ронколейкин® в лечении туберкулёза лёгких у детей.....	30
Особенности терапии туберкулёза органов дыхания в зависимости от аллельного разнообразия HLA-генов локусов DQB1* и DRB1*.....	33
Ронколейкин® в комплексной предоперационной подготовке больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких	37
Заключение	56
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ПУЛЬМОНОЛОГИИ	58
Ронколейкин® в комплексном лечении послеоперационной пневмонии.....	58
Ронколейкин® в комплексном лечении внебольничной пневмонии.....	60
Ингаляционный способ введения Ронколейкина® при ВП	68
Влияние Ронколейкина® на психофизиологические изменения при ВП...	70
Ронколейкин® в комплексном лечении больных атипичной пневмонией микоплазменной и хламидийной этиологии	70
Ронколейкин® в комплексном лечении нозокомиальной (госпитальной) пневмонии.....	77
Ронколейкин® в лечении пневмонии при острых отравлениях	80
Ронколейкин® в профилактике развития пневмонии при церебральных инсультах	85
Ронколейкин® в лечении пневмонии у детей.....	87
Ронколейкин® в комплексном лечении бронхиальной астмы	93
Ронколейкин® в лечении бронхиальной астмы у детей.....	104
Заключение	106
ЛИТЕРАТУРА	109

ВВЕДЕНИЕ

Лечение заболеваний органов дыхания является важной проблемой для медицинских учреждений и медицинской науки. Данные медицинской статистики и эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайной актуальности этой проблемы и указывают на лидирующую роль патологии органов дыхания среди других наиболее распространённых групп заболеваний. Если суммировать группу болезней, при которых инфекционный процесс в дыхательных путях играет ведущую патогенетическую роль, то смертность превысит 15%, а инвалидность 12% от пневмонии, туберкулёза, хронической обструктивной болезни лёгких [103]. Также отличительной чертой современной эпидемиологической ситуации является широкое распространение полирезистентных к лекарственным препаратам антибактериальной терапии штаммов, являющихся возбудителями пневмонии и туберкулёза. Рост множественной лекарственной устойчивости патогенов существенно снижает эффективность лечения и показатели клинического излечения больных.

Болезни органов дыхания характеризуются многообразием клинико-морфологических проявлений, что связано со своеобразием структуры лёгких, возрастными особенностями и большим числом этиологических факторов, включающих, прежде всего, разнообразные биологические патогенные возбудители – вирусы, бактерии, грибы, паразиты, а также химические и физические агенты. В дыхательной системе постоянно происходит контакт организма с антигенами и патогенами окружающей среды. Микроорганизм, преодолев защитные барьеры дыхательных путей, может попасть непосредственно в альвеолы и там интенсивно размножаться. Дальнейшее развитие инфекционного процесса зависит от вирулентности микрофлоры, её количества, состояния защитных механизмов дыхательных путей и организма в целом.

Течение инфекционного процесса определяет, в основном, состояние иммунитета, как врождённого, так и приобретённого. Показано, что специфический клеточный иммунитет играет центральную роль при

инфекционной патологии органов дыхания и имеет более существенное значение в борьбе с возбудителем, чем гуморальный ответ. Наиболее эффективная защита от внутриклеточных и внеклеточных микроорганизмов связана с Т-хелперами 1-го типа (Th1), продукцией цитокинов IL-2, IFN-гамма, IL-12 и развитием реакций клеточного иммунитета. Активность Т-хелперов 2-го типа сопровождается продукцией другого спектра цитокинов – IL-1, 4, 5, 6, 10, 13, усиливающих гуморальный ответ. При этом низкая сопротивляемость к инфекционной флоре коррелирует с поляризацией соотношения Th1/Th2 с преобладанием Т-хелперов 2-го типа.

Первой линией защиты при инфицировании дыхательных путей являются лёгочные макрофаги, активность которых и эффективность фагоцитоза регулируется Т-лимфоцитами. От состояния клеточного звена иммунитета и, прежде всего, продукции IL-2, зависит и развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. В зависимости от того, как отвечает цитотоксическая клетка на IL-2, возможны разные сценарии. Если антиген полноценно распознается, то благодаря поддержке IL-2 идёт пролиферация и выживание цитотоксической клетки. При недостаточности продукции IL-2 наступает анергия клеток.

Поскольку многие патогены обладают способностью блокировать сигналы, передаваемые через Т-клеточные рецепторы, создается ситуация для массовой гибели цитотоксических клеток. Способность IL-2 препятствовать анергии и апоптозу клеток очень важна для формирования иммунного ответа при инфекционной патологии органов дыхания.

Этот цитокин обеспечивает нормальное взаимоотношение между дендритными и NK-клетками, продуцирующими гамма-интерферон, что поддерживает Th1-иммунный ответ. В итоге, функционирующие механизмы иммунореактивности способствуют эрадикации возбудителя, купированию симптомов заболевания, профилактике осложнений заболевания и его перехода в хроническую форму.

В настоящее время существенно расширились представления о возможностях применения IL-2 в пульмонологии, не только при инфекционной патологии. Локальные механизмы действия IL-2,

связанные со стимуляцией Th1-звена иммунореактивности и стабилизацией иммунных реакций, приводят к уменьшению IgE-опосредованной активности иммунного воспаления у больных бронхиальной астмой и прерыванию процесса её развития. Эти эффекты легли в основу применения IL-2 в комплексном лечении больных бронхиальной астмой.

Показана значимость характера и выраженности иммунных реакций при формировании осложнений глюкокортикоидной терапии. При изолированной инкубации IL-2 *in vitro* наблюдается повышение количества глюкокортикоидных рецепторов и их связывание с ДНК на мононуклеарах периферической крови человека. В связи с этим поддержание продукции IL-2 на достаточном уровне способствует уменьшению дозы пероральных глюкокортикоидов у гормонозависимых больных бронхиальной астмой (в том числе и стероидрезистентных) и, соответственно, снижению осложнений гормональной терапии.

Таким образом, патогенетическая структура иммунных дисфункций, наблюдаемая при заболеваниях органов дыхания, инфекционной и неинфекционной природы, указывает на существенную роль IL-2 в патогенезе этих заболеваний и обоснованность иммунокоррекции указанных нарушений иммунитета. Включение рекомбинантного интерлейкина-2 в стандартное комплексное лечение должно способствовать реставрации компонентов систем иммунореактивности и улучшению клинической эффективности лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® ВО ФТИЗИАТРИИ

Ронколейкин® в терапии экспериментального туберкулёза лёгких

С целью определения возможностей использования Ронколейкина® во фтизиатрии и определения показаний к его назначению, начиная с 1995 года, в ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» на лабораторных животных проведены многочисленные исследования экспериментального туберкулёза. Препарат применяли в дозах, соответствующих терапевтическим дозам человека. Результаты экспериментов, проведённых А.Е. Александровой, Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградовой, Н.В. Пигаревой и др. на беспородных белых мышах (n=70) показали, что при заражении животных микобактериями (*M. bovis*) развитие туберкулёзного процесса сопровождалось снижением пролиферации спленоцитов и индуцированной продукции ими IL-2, IFN γ и повышением уровня IL-4. Степень подавления продукции IL-2 спленоцитами мышей с генерализованным туберкулёзом зависела от тяжести течения и темпа развития инфекции. Тяжёлое остро прогрессирующее течение инфекции с быстро наступающей гибелью мышей характеризовалось резким угнетением продукции IL-2 спленоцитами. [1, 2, 37, 40, 41].

Ронколейкин® в терапии туберкулёза, вызванного штаммами МБТ различной вирулентности

Лечебное действие Ронколейкина® на фоне применения изониазида оценивали на мышах (n=643), заражённых штаммами МБТ различной вирулентности (низкой, средней и высокой). Оценка полученных результатов показала, что максимальный терапевтический эффект IL-2 наблюдался при остро прогрессирующем варианте течения инфекции (штамм МБТ высокой вирулентности) [40, 37, 42]. При заражении

культурой МБТ средней вирулентности терапевтическое действие Ронколейкина® было значительно слабее, выработка IL-2 спленоцитами после введения Ронколейкина® практически не менялась [37, 40, 41].

Сочетанное применение Ронколейкина® с изониазидом способствовало повышению уровня продукции IL-2 спленоцитами, возрастанию функциональной активности макрофагов, нормализации количества Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺). Перечисленные эффекты Ронколейкина® свидетельствовали о восстановлении под воздействием препарата активности Th1, секретирующих IL-2 и IFN-γ (основной активатор функции макрофагов). По данным гистологического исследования лёгочной ткани, добавление к туберкулостатику Ронколейкина® приводило к выраженному снижению распространённости специфического процесса, исчезновению альтеративного характера воспаления, увеличению выраженности периваскулярных и перибронхиальных лимфоцитарных инфильтратов, появлению признаков активации лёгочных макрофагов [37, 40].

Ронколейкин® в терапии туберкулёза, вызванного лекарственно устойчивыми штаммами МБТ

Высокий терапевтический эффект Ронколейкина® показан при экспериментальном туберкулёзе, вызванном лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий. В СПб НИИ фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург) проведено несколько исследований Т.И. Виноградовой и Н.В. Заболотных с соавт.

На 360 белых мышах с генерализованным туберкулёзом, вызванным клиническим мультирезистентным изолятом микобактерий, исследованы четырех- и пятикомпонентные схемы противотуберкулёзных препаратов: изониазид (И, 25 мг/кг), рифабутин (Rb, 15 мг/кг), этамбутол (Е, 50 мг/кг), пипразинамид (Z, 25 мг/кг), амикацин (А, 30 мг/кг), офлоксацин (Ofl, 20 мг/кг), циклосерин (Cs, 8 мг/кг), протионамид (Pt, 20 мг/кг), капреомицин (Cap, 20 мг/кг).

Наиболее активной оказалась композиция HAOflE, однако даже

при её использовании клиренс лёгких от МБТ составил 63,6 – 65,5% ($p < 0,02$) по сравнению с заражёнными нелеченными животными, что свидетельствовало о неполноценном излечении. Ронколейкин® (12,5 мг/кг, 10 дней) на фоне НАОпЕ способствовал уменьшению высеваемости МБТ из лёгких (в 2,3 раза, $p < 0,05$), снижению распространённости специфического поражения (в 1,3 раза, $p < 0,01$), изменению клеточного состава гранулём с эпителиоидного на преимущественно лимфоидный и исчезновению признаков альтеративного компонента воспаления в лёгочной ткани. Параллельно отмечалась стимуляция спонтанной и индуцированной пролиферации спленоцитов, усиление спонтанной и индуцированной КонА секреции ими IL-2, а также повышение поглотительной и переваривающей способности пМф [27].

В исследовании, проведённом на половозрелых белых нелинейных мышах-самцах ($n=710$), показан положительный клинический эффект при резистентности МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этионамиду. Применение Ронколейкина® в составе комплексной медикаментозной терапии оказывало положительное воздействие на регрессию воспалительного процесса в лёгочной ткани, достоверно активируя поглотительную и переваривающую способность перитонеальных макрофагов ($P < 0,05$), которые были подавлены туберкулёзной инфекцией и специфической противотуберкулёзной химиотерапией [29].

Ронколейкин® в сочетанной терапии с изониазидом и преднизолоном

Исследование, проведённое в 1999 году на мышах Н.В. Заболотных с соавт. в **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург), позволило оценить эффективность Ронколейкина® на фоне сочетанной терапии изониазидом и преднизолоном. Преднизолон, который традиционно используется в лечении прогрессирующих форм туберкулёзной инфекции для устранения чрезмерно выраженного экссудативного компонента специфического воспаления, обладает значительными иммунодепрессивными свойствами. Его

включение в противотуберкулёзную терапию мышей, заражённых высоковирулентным штаммом *M. bovis*, приводило к достоверно более тяжёлому течению инфекции (по индексу поражения лёгких, $P < 0,05$) и снижению функционального состояния перитонеальных макрофагов (по повышению активности внеклеточной 5-нуклеотидазы, $P < 0,05$). Ронколейкин[®], вводимый на фоне длительной терапии преднизолоном мышей с остро прогрессирующим туберкулёзом, достоверно снижал тяжесть течения инфекции ($P < 0,01$) и уменьшал иммунодепрессивное действие преднизолона на макрофаги ($P < 0,05$) [37, 39].

Влияние Ронколейкина[®] на характер фибрирования

Изучение действия Ронколейкина[®] на характер фибрирования проведено в **НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург) на морских свинках ($n=27$), заражённых штаммом *M. tuberculosis* H37RV. Выбор именно этих животных для данного исследования связан с тем, что у морских свинок специфическое воспаление в лёгочной ткани сопровождается фиброзом [37].

Оценку фиброзной трансформации ткани лёгких проводили на основании биохимических и гистологических исследований. В первом случае определяли содержание оксипролина крови - специфического маркера коллагена и продуктов его распада, во втором случае степень фиброза оценивали на окрашенных гистологических препаратах. Проведённые исследования показали, что Ронколейкин[®] препятствует развитию избыточного фибрирования и торможению катаболизма коллагена. Туберкулостатическая терапия, снижая распространённость специфического воспалительного процесса, практически не влияла на характер и степень выраженности фиброзных изменений. Введение в схему комплексного лечения Ронколейкина[®] существенно снизило как распространённость специфического воспаления, так и пневмофибрирования. При этом снижалось количество незрелых коллагеновых волокон, частота возникновения тотального интерстициального фиброза, усиливались процессы биодegradации соединительной ткани.

Ингаляционный путь введения Ронколейкина®

Установлена эффективность ингаляционного введения Ронколейкина® в условиях моделирования экспериментального генерализованного туберкулёза на белых беспородных мышах. Экспериментально установлено, что Ронколейкин® при ингаляционном введении оказывает лечебный эффект, сопоставимый со стандартным его парентеральным применением [89].

Ронколейкин® в терапии экспериментального костно-суставного туберкулёза

Локализация туберкулёзной инфекции включает не только органы дыхания, но и другие системы, среди которых весьма значительная доля принадлежит костно-суставному туберкулёзу. При этом разбалансировка иммунного ответа обнаружена практически при всех локализациях туберкулёзной инфекции. При костно-суставном туберкулёзе это определяет торпидное течение процессов заживления после некрэктомии фокусов специфического воспаления и заместительной пластики костных дефектов [28].

Ронколейкин® в терапии экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёзного остита

В ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградовой, М.Л. Витовской и др. проведено исследование репаративного остеогенеза при включении Ронколейкина® в комплексную терапию экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёзного остита.

Работа выполнена на кроликах-самцах породы Шиншилла (n=42), у 36 из которых моделировали туберкулёзный остит путём введения в дистальный эпиметафиз бедренной кости клинического

изолята *M. tuberculosis* №5419, устойчивого к изониазиду - 10 мкг/мл; рифампицину – 40 мкг/мл; стрептомицину - 10 мкг/мл; этионамиду – 30 мкг/мл. Препарат применяли в до- и послеоперационном режиме.

Проведённое исследование подтвердило протективный эффект препарата, установленный ранее при туберкулёзе лёгких, который проявлялся снижением распространённости очагов специфического воспаления в костной ткани (через 6 мес. после пластики), уменьшением выраженности альтеративно-некротического компонента воспаления в костной ткани (начиная с 1-го мес. после пластики), повышением интенсивности репаративного остеогенеза с новообразованием костных балок (через 6 мес. после пластики). Инволюция туберкулёзного поражения характеризовалась уменьшением дистрофических процессов в костной и хрящевой ткани уже через 1 мес. после пластики [43]. Также в этом исследовании установлено стимулирующее влияние Ронколейкина® на фагоцитоз и миелоидный, эритроидный и мегакариоцитарный ростки кроветворения [30, 43].

Итоги экспериментального изучения туберкулёза

Проведённые исследования экспериментального туберкулёза на лабораторных животных позволяют заключить:

- применение Ронколейкина® повышает эффективность этиотропной терапии экспериментального туберкулёза лёгких и костно-суставного туберкулёза, в том числе и при инфекции лекарственно устойчивыми микобактериями;
- под влиянием Ронколейкина® происходит коррекция иммунодепрессивного эффекта препаратов, применяемых при терапии туберкулёза;
- при туберкулёзе лёгких максимальный терапевтический эффект иммунотерапии Ронколейкином® наблюдается при остро протекающем варианте течения инфекции с деструктивным компонентом на фоне значительного угнетения продукции

- эндогенного ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками;
- при костно-суставном туберкулёзе наиболее результативно применение Ронколейкина® в послеоперационном периоде;
 - при включении Ронколейкина® в комплексную терапию экспериментального туберкулёза лёгких и костно-суставного туберкулёза параллельно со снижением распространённости специфического процесса и исчезновением альтернативного характера воспаления наблюдается положительная динамика иммунологических параметров;
 - применение Ронколейкина® способствует стимуляции репаративных процессов, позволяет ускорить инволюцию специфических изменений в лёгочной и костной ткани;
 - применение Ронколейкина® при остро прогрессирующем туберкулёзе лёгких препятствует развитию избыточного фиброзирования и предотвращает торможение катаболизма коллагена.

Таким образом, полученные данные в исследовании экспериментального туберкулёза на различных видах лабораторных животных позволяют заключить, что для повышения эффективности лечения патогенетически обосновано включение Ронколейкина® в комплексную терапию больных туберкулёзом лёгких и костно-суставным туберкулёзом, применение терапевтических доз препарата безопасно для человека.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Повышение эффективности лечения больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких определяет целесообразность применения препарата для данной категории больных. Цель иммунотерапии Ронколейкином® при прогрессирующем туберкулёзе лёгких состоит в иммунокоррекции возникающих нарушений иммунитета и реставрации компонентов системы иммунореактивности [55]. Иммунотерапию Ронколейкином® у больных прогрессирующим туберкулёзом применяют в схемах комплексного лечения с использованием специфической полихимиотерапии препаратами, к которым чувствителен возбудитель. К настоящему моменту накоплены многочисленные результаты клинико-иммунологического изучения эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии распространённого деструктивного туберкулёза лёгких [38, 45], в том числе, у подростков [9], при предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких, имеются примеры использования Ронколейкина® при казеозной пневмонии и туберкуломе [3, 98].

Ронколейкин® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких

В комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких (ИТ) Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека – применяют с целью повышения эффективности лечения больных ИТ, в т.ч. вызванного ЛУ штаммами МБТ (шифр «А15.0 – А15.3» по МКБ-10). Критерием для назначения Ронколейкина® в комплексе с этиотропной терапией, помимо клинических показаний, является выраженная недостаточность клеточного звена иммунитета:

– клинические показания – деструктивный туберкулёз лёгких с преобладанием экссудативного характера воспаления и прогрессирующим течением, в т.ч. вызванный ЛУ МБТ;

– иммунологические показания (наличие одного и более) – лимфоциты $\leq 18\%$, $CD4^+ \leq 40,0\%$, $CD25^+ > 6,0\%$, $CD95^+ > 51,0\%$, РБТЛ на ППД $< 3\%$ и ФГА $\leq 50,0\%$, индуцированный ФГА IL-2 $< 10,0$ ед./мл.

Начиная с 1998 года, эффективность и безопасность Ронколейкина® в комплексной терапии больных ИТ лёгких были проанализированы в исследованиях различного формата, суммарно обследовано около 400 больных. Клиническая апробация препарата в формате пилотных исследований была проведена впервые в ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий».

В исследовании Б.Е. Кноринг с соавторами (1998 год) был продемонстрирован иммуномодулирующий эффект Ронколейкина® [51].

У 26 больных с тяжёлыми распространёнными формами туберкулёза лёгких, неуклонно прогрессирующими на фоне проводимой терапии, были выявлены нарушения иммунитета, проявляющиеся в подавлении факторов клеточного ответа и повышении гуморального звена. После курса лечения Ронколейкином® (3 в/в введения по 1 мг с интервалом 2 дня) у 68,5% больных с количественным дефицитом числа Т-клеток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ наблюдали нарастание их числа в 1,4-2 раза. В то же время при повышенной концентрации $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, HLA-DR⁺ отмечалось снижение их числа. Умеренное иммуномодулирующее действие препарат оказывал и на функционирование В-системы. Выявленные изменения сохранялись в течение 3-5 недель. Ни в одном из наблюдений терапия Ронколейкином® не сопровождалась развитием осложнений, а клинический эффект отмечен в 80,8% случаев [51].

Пилотное исследование, проведённое Г.Л. Сагинтаевой с соавт. в **Национальном Центре туберкулёза МЗ РК** (г. Алматы, республика Казахстан), также показало достаточно высокую эффективность включения Ронколейкина® в комплексное лечение больных с впервые выявленным распространённым туберкулёзом лёгких (n=30) [97].

Ронколейкин® назначали в дозе 0,5 мг в интермиттирующем режиме

(через день) на фоне стандартизированной краткосрочной контролируемой химиотерапии, 7 больным проведено по 5 инфузий препарата, 23 больным – по 3.

В результате проведённого исследования отмечено через 1-2 недели значительное купирование симптомов интоксикации, уменьшение хрипов в лёгких. Через 2 мес. произошло абациллирование у 93,3% больных (n=28), через 3 мес. – у 100%, закрытие полостей распада через 3 мес. наблюдали в 30% случаев.

В.А. Стахановым с соавт. в ГОУ ВПО РГМУ, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, ГНЦ – Институт иммунологии (Москва) в 2010 г. у 54 больных с различными клиническими формами остро прогрессирующего туберкулёза лёгких, в том числе с лекарственной устойчивостью МБТ, Ронколейкин® был применён на различных этапах комплексного лечения при неэффективности стандартной химиотерапии. У 25 пациентов проведено исследование специфического клеточного иммунного ответа в модифицированной реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в планшетах в присутствии PPD-L и определение уровня естественных системных аутоантител и естественных аутоантител к антигенам лёгочной ткани до и после курса иммунотерапии.

Индивидуальная чувствительность к Ронколейкину® зарегистрирована у 54% больных с впервые выявленным ИТ лёгких до начала лечения. У всех обследованных пациентов до начала иммунотерапии был значительно нарушен клеточный ответ на туберкулин в РТМЛ с положительной динамикой данного показателя после курса Ронколейкина®. У всех пациентов до лечения отмечался повышенный уровень системной аутоиммунной реакции, который снижался после лечения. Уровень аутоантител к антигенам лёгких исходно был ниже нормы и сохранялся на тех же значениях после лечения [101].

Отчётливый клинический эффект Ронколейкина® на фоне противотуберкулёзной полихимиотерапии также был показан в пилотном исследовании, проведённом А.М. Будрицким с соавт. в **Витебском государственном медицинском университете, Витебск (г. Витебск, Беларусь) [25].**

В исследовании участвовало 15 человек. У 74% больных ИТ лёгких после проведённого двухмесячного курса лечения отмечалась нормализация температуры тела, уменьшение или исчезновение симптомов интоксикации. У 40% больных наблюдали снижение массивности бактериовыделения или абациллирование мокроты.

В дальнейшем эти результаты были подтверждены тем же автором в открытом контролируемом исследовании с участием 83 больных (43 и 40 пациентов в основной и контрольной группах, соответственно). Показано, что применение Ронколейкина® в комплексном лечении больных ИТ повышает показатели клеточного гуморального иммунитета и результативность лечения [26].

Несколько пилотных исследований были проведены в Москве на больных с распространёнными остро прогрессирующими формами туберкулёза лёгких, у которых отсутствовал выраженный клинический эффект от специфической химиотерапии. В пилотном исследовании В.А. Стаханова с соавт. (**ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ГНЦ – Институт иммунологии ФМБА России**) принимало участие 10 больных [100], в пилотном исследовании Е.Н. Данькевич с соавт. (**ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ГНЦ – Институт иммунологии ФМБА России; ПТКД №4**) – 17 пациентов [34]. В проведённых исследованиях продемонстрировано позитивное влияние Ронколейкина® на клиническую эффективность комплексной терапии больных, которое проявлялось улучшением общего самочувствия, выраженным уменьшением симптомов интоксикации и положительной клинико-рентгенологической динамикой.

Таким образом, результаты пилотных исследований показали:

- иммунный статус больных с прогрессирующими формами ИТ характеризуется выраженной иммунной недостаточностью, требующей проведения иммунокоррекции;
- после инфузии Ронколейкина® наблюдается отчётливая тенденция к нормализации изменённых иммунологических показателей параллельно с улучшением клинической картины заболевания.

Дальнейшее изучение эффективности Ронколейкина® в комплексной терапии больных ИТ было предпринято в открытых рандомизированных контролируемых исследованиях, проведённых в **ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий»** (Санкт-Петербург) в период 1997-2000 гг.

Все обследованные больные получали специфическую химиотерапию с учётом чувствительности МБТ, пациентам опытных групп проводили химиотерапию в сочетании с Ронколейкином® – 3 в/в введения по 0,5 мг через день.

Для оценки клинической эффективности лечения использовали следующие комплексные показатели:

– «значительное улучшение» – исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада,

– «улучшение» – ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, улучшение местного процесса в рентгенологическом отображении,

– «относительная стабилизация» – значительное уменьшение симптомов интоксикации, уменьшение интенсивности бактериовыделения, отсутствие рентгенологических признаков дальнейшего прогрессирования специфического процесса или резкое снижение его темпов,

– «клинический эффект» – уменьшение симптомов интоксикации и локальных признаков болезни, улучшение гематологических, биохимических показателей,

– «прогрессирование» – увеличение деструкции и/или нарастание инфильтрации в лёгочной ткани, появление очаговой диссеминации, ухудшение основных клинических параметров, нарастание интоксикации и лихорадки, ухудшение объективных признаков заболевания.

Проведённое Л.А. Ивановой с соавт. исследование показало, что использование Ронколейкина® на фоне химиопрепаратов у больных (n=30) с тяжёлым течением специфической инфекции, вызванной лекарственно устойчивыми штаммами МБТ, приводит к

положительным сдвигам в иммунном статусе пациентов, способствуя нормализации количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, а также функциональной активности Т-лимфоцитов (тесты РБТЛ на ППД и РБТЛ на ФГА). В результате к третьему месяцу терапии «значительное улучшение» и «улучшение» наблюдали у 80% пациентов основной группы, «относительную стабилизацию» – у 20% больных. В контрольной группе, где применяли только химиопрепараты, «значительное улучшение» не было зарегистрировано ни у одного пациента, «улучшение» было отмечено в 40 % случаев, «относительная стабилизация» также в 40%, «клинический эффект» – у 10% и «прогрессирование» – у 10% пациентов [44].

В работе Л.И. Арчаковой исследована эффективность цитокинотерапии у больных с впервые выявленным ИТ лёгких, вызванным МБТ с лекарственной устойчивостью, у которых наблюдали преимущественно экссудативно-некротический тип тканевой реакции [5].

У всех больных (n=98) отмечено достоверное снижение показателей клеточного иммунитета, высокий уровень продукции сывороточного и спонтанного ИЛ-1β, низкая продукция индуцированного ФГА и ППД ИЛ-2. Применение Ронколейкина® способствовало повышению результатов лечения (таблица 1).

Таблица 1.

Эффективность лечения инфильтративного туберкулёза лёгких по клинко-лабораторным показателям

Режимы терапии	Эффективность лечения по показателям (% больных)								
	Купирование симптомов интоксикации			Прекращение бактериовыделения			Закрытие полостей распада		
	Учёт по завершении цитокинотерапии через N месяцев								
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.
ПТП + Ронколейкин®	55,2	80,6	100	34,5	69,2	72,2	3,4	23,1	52,0
ПТП	33,3	73,3	92,3	13,3	33,3	61,5	-	13,3	23,1

Отмечено более раннее купирование симптомов интоксикации при наблюдении через 1, 3 и 6 мес., прекращение бактериовыделения в те же сроки наблюдения и закрытие полостей распада ($P < 0,1$) – таблица 1. Оценка по комплексным показателям выявила следующую эффективность лечения: через 3 месяца наблюдения в основной группе удалось достичь «значительного улучшения» и «улучшения» у 69,3% больных, «относительной стабилизации» – у 23,1%, «клинического эффекта» – в 7,6% случаев. Соответственно в контрольной группе «значительное улучшение» и «улучшение» наблюдали у 33,3% ($P < 0,05$), «относительную стабилизацию» – у 33,3%, «клинический эффект» – у 20% больных, а в 13,3% случаев – «прогрессирование». К шестому месяцу наблюдения в основной группе отмечали «значительное улучшение» у 52% пациентов (в контрольной группе – 23,1%, $P < 0,1$), «улучшение» – у 20,0% (О) и 38,5% (К), «относительную стабилизацию» – у 20,0% (О) и 15,4% (К), «клинический эффект» – у 8,0% (О) и 15,4% (К) случаев, соответственно по группам. У одного пациента в контроле (7,7%) зарегистрировали «прогрессирование». Параллельно с позитивной клинической динамикой у больных происходило улучшение иммунологических показателей клеточного звена иммунитета с нарастанием индуцированного ППД и ФГА IL-2 [5].

Многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с активным контролем (III фаза) «Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких» было проведено в период 2004-2008 гг. в клинических центрах: **ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий»** (Санкт-Петербург); **ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»** (Екатеринбург); **ГУП «Институт аллергии и астмы», кафедра фтизиопульмонологии, на базе Краевого клинического противотуберкулёзного диспансера** (Краснодар) [38, 87].

В исследовании участвовало 60 больных с впервые выявленным

инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких (по 20 в каждом центре). Комплексное лечение включённых в исследование пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких включало специфическую полихимиотерапию в сочетании с Ронколейкином® - 3 в/в введения по 0,5 мг с интервалом 48 часов между инфузиями.

Наблюдения в процессе лечения показали, что Ронколейкин® хорошо переносится больными, в единичных наблюдениях после введения препарата отмечали появление субфебрильной температуры, которая проходила самостоятельно. Ронколейкин® не способствовал прогрессированию специфических изменений в лёгочной ткани и не оказывал отрицательного действия на функцию печени и почек, что подтверждалось результатами анализа мочи и биохимического исследования крови (определение уровня мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ и АСТ в динамике).

Для оценки эффективности лечения были использованы следующие клиничко-лабораторные показатели: сроки исчезновения симптомов интоксикации; время уменьшения интенсивности или прекращения бактериовыделения (посредством бактериоскопии и посева мокроты или промывных вод бронхов); сроки уменьшения или закрытия полостей распада. К концу стационарного этапа лечения проводили комплексную оценку эффективности лечения больных ИТ по выше указанным критериям: значительное улучшение, улучшение, относительная стабилизация, клинический эффект, прогрессирование.

Проведённое многоцентровое исследование показало:

- купирование симптомов интоксикации через один месяц после завершения цитокинотерапии установлено у 60,0% пациентов (при стандартной терапии – у 30,0%), к 6-7 месяцу наблюдали полное (100%) исчезновение симптомов интоксикации, при стандартной терапии – у 90%;

- прекращение выделения МБТ, в т.ч. и лекарственно-устойчивых, достигнуто к 3 месяцам лечения у 70,0% больных, получавших Ронколейкин®, и 30% при стандартной терапии;

- закрытие полостных образований через 6 месяцев применения Ронколейкина® на фоне ПТП наблюдали в 60,0% случаев (независимо

от особенностей полостных образований и характера лекарственной устойчивости МБТ) при адекватном режиме ПТП без иммунокоррекции подобный эффект регистрировали у 30,0% больных (таблица 2) [38, 87].

Таблица 2.

Эффективность лечения инфильтративного туберкулёза лёгких по клинико-лабораторным показателям

(по результатам многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем - III фаза)

Показатель	Время учёта (N мес. после цитокинотерапии)	ПТП + Ронколейкин® (% больных)	ПТП (% больных)
Купирование симптомов интоксикации	1 мес.	60	30
	6-7 мес.	100	90
Прекращение выделения МБТ	3 мес.	70	30
Закрытие полостных образований	6 мес.	60	30

ПТП – противотуберкулёзные препараты

Оценка клинической эффективности иммунохимиотерапии больных распространённым, деструктивным туберкулёзом лёгких по комплексным показателям («значительное улучшение», «улучшение», «относительная стабилизация», «клинический эффект», «прогрессирование») показало, что включение Ронколейкина® в схему комплексного лечения позволило добиться к окончанию стационарного этапа лечения, т.е. к 6 месяцам терапии, «значительного улучшения» у 60,0% пациентов с распространёнными деструктивными изменениями в лёгочной ткани и с бактериовыделением и «улучшения» - у 20,0% (рис. 1).

Уменьшение остаточных изменений в лёгких, в т.ч. «санированных» полостных образований, у 20% пациентов (критерий «улучшение») может быть достигнуто лечебными мероприятиями после завершения стационарного лечения.

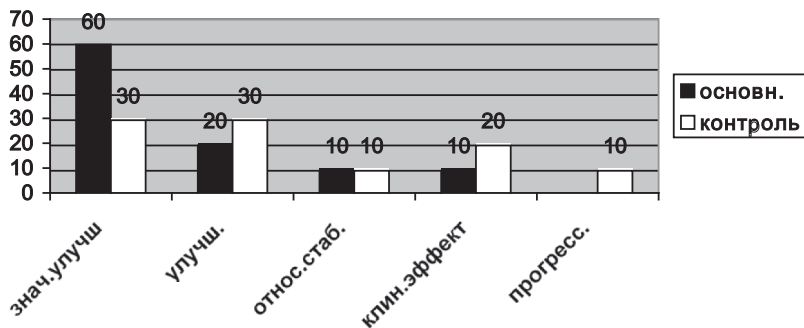


Рис. 1. Клиническая эффективность иммунохимиотерапии больных с ИТ по комплексным показателям (по результатам многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем - III фаза)

Параллельно с положительной клинико-рентгенологической динамикой отмечено выраженное иммунокорректирующее действие Ронколейкина® на клеточное звено иммунитета:

- статистически значимое увеличение в периферической крови количества Т-хелперов (CD4⁺) /P<0,05/;
- значительное повышение количества рецепторов к IL-2 CD25⁺ (P<0,05), указывающее на активизацию иммунного ответа и являющееся благоприятным прогностическим фактором, при использовании только ПТП средний уровень CD 25⁺ лимфоцитов не изменялся при учёте через 1 мес. и 3 мес. от начала лечения;
- достоверное снижение относительного уровня экспрессии рецепторов апоптоза CD95⁺ (P<0,05) в основной группе, при использовании стандартной ПТП наблюдается лишь тенденция к нормализации этого показателя;
- увеличение потенциальной пролиферативной и функциональной активности лимфоцитов в тестах РБТЛ на ППД и РБТЛ на ФГА: нормализация РБТЛ на ППД под действием Ронколейкина® к первому месяцу от начала лечения и РБТЛ на ФГА - к третьему месяцу, при использовании стандартной ПТП к третьему месяцу лечения нормализация данных показателей не достигнута, отличия достоверны (P<0,05);
- двукратное повышение к первому месяцу лечения уровня индуцированного ФГА IL-2 до 14,3±3,2 ед./мл против 8,1±2,2 ед./мл (ПТП) [38, 87].

Таким образом, применение Ронколейкина® в сочетании с этиотропной терапией на начальных этапах интенсивного лечения инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких позволяет на фоне улучшения иммунологических показателей добиться положительной динамики по клиническим критериям в более ранние сроки по сравнению с традиционной схемой лечения ПТП. За счёт более раннего прекращения бактериовыделения подавляющее число пациентов перестают представлять эпидемиологическую опасность для общества.

Новые способы введения Ронколейкина® больным туберкулёзом лёгких

К настоящему моменту проведены исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность иных, кроме внутривенного, способов введения Ронколейкина® больным инфильтративным туберкулёзом лёгких.

Ингаляционный путь введения Ронколейкина®

Эффективность введения Ронколейкина® в ингаляциях в сравнении с парентеральным введением была изучена в пилотном исследовании больных с впервые выявленным ИТ лёгких, у которых установлена деструкция лёгочной ткани и бактериовыделение [90]. Базовая химиотерапия осуществлялась 5-6 противотуберкулёзными препаратами с учётом лекарственной чувствительности. Ронколейкин® назначался больным в дозе 0,5 мг в ингаляциях через 48 часов, N3. Эффективность терапии оценивали по стандартным клинико-рентгенологическим показателям: сроки купирования интоксикационного синдрома, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада - через 1 и 3 месяца после проведения ингаляций Ронколейкином®. Сравнение проводили с репрезентативной группой больных, получавших Ронколейкин® парентеральным методом.

При использовании Ронколейкина® в ингаляциях у всех больных отмечена положительная клиничко-рентгенологическая динамика, с повышением активности показателей клеточного иммунного ответа, сопоставимая с парентеральным введением препарата в той же дозе. Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Первый клинический опыт использования Ронколейкина® подтверждает данные, полученные в эксперименте, и свидетельствует о перспективности использования этого метода в практике иммунотерапии не только в условиях клиники, но и в условиях амбулаторной практики [90].

Непрямой лимфотропный путь введения Ронколейкина®

Эффективность и безопасность введения Ронколейкина® в подкожную клетчатку подробно изучена Е.Н. Кротковой и И.С. Гельберг на базе **Гродненского государственного медицинского университета** (г. Гродно, Беларусь). Данная методика описана в литературе как непрямой эндолимфатический, лимфотропный способ и использовалась ранее при туберкулёзе с введением противотуберкулёзных препаратов и тималина (1998), для Ронколейкина® применена впервые [56]. В период с 1999 по 2005 гг. проведено несколько открытых контролируемых исследований с участием 32, 88, 141 и 149 больных [56-59]. После оценки по иммунологическим критериям (динамика CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ в периферической крови, ИРИ) нескольких доз препарата – 0,25 мг (0,005 мг/кг), 0,5 мг (0,01 мг/кг), 1,0 мг (0,02 мг/кг), оптимальной признана доза 0,5 мг. Схема применения Ронколейкина® включала введение препарата в подкожную клетчатку 1 раз в сутки трёхкратно с перерывом в 2 дня в первую неделю химиотерапии: в подмышечную область вводили 0,5 мг Ронколейкина® в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида, в загрудинную область вводили 0,5 мг Ронколейкина® в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Допустимым являлось чередование места введения препарата. Оценивали эффективность лечения предложенного способа в сравнении с внутривенным по параметрам:

скорость ликвидации симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения и рентгенологическая динамика (таблица 3) [59].

Результаты исследования показали, что введение Ронколейкина® в подкожную клетчатку не уступает по клинической эффективности внутривенному, а в ряде случаев его превосходит. Наблюдаемая позитивная иммунологическая динамика проявлялась возрастанием абсолютного числа CD3⁺ в 1,7 раза, CD4⁺ – в 1,5 раза, CD25⁺ – в 1,5 раза [57, 59].

Таблица 3.

Клиническая эффективность различных способов введения Ронколейкина® при инфильтративном туберкулезе лёгких

Показатель	Клиническая эффективность (% больных)		
	Ронколейкин® + ПТП		ПТП контроль, n=41
	лимфотропное введение, n=80	внутривенное введение, n=16	
Купирование симптомов интоксикации в течение 1 мес.	66	62,5	21,9
Прекращение выделения МБТ в сроки до 4-х мес.	76	71,4	61,6
Закрытие полостных образований в сроки до 4-х мес.	68	56,3	43,2
Рассасывание очагово-инфильтративных изменений через 4 мес.	65	56,2	36,6

Учитывая, что туберкулёз лёгких является хронической инфекцией, склонной к рецидивам, анализ отдалённых результатов применения Ронколейкина® имеет не меньшее значение, чем результаты стационарного лечения. Наблюдение за пациентами в течение 1,5-4,5 лет позволило оценить эффективность терапии, инвалидность и летальность в разных группах больных при отдалённых сроках наблюдения (таблица 4) [57, 58].

Оценка прямых затрат на лечение в сравнении с контрольной группой показала, что при использовании подкожного способа введения Ронколейкина® стоимость лечения снижается на 17%, при внутривенном способе – на 7% в сравнении с традиционным лечением.

Таблица 4.

Отдалённые результаты применения Ронколейкина® в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулёзом лёгких

Исследуемая группа	Оценка отдалённых результатов лечения (% больных)		
	Эффективность	Летальность	Инвалидность
Контрольная группа - ПТП, n=53	54,7	19,3	19,4
ПТП + Ронколейкин® в/в, n=17	70,6	11,8	23,5
ПТП + Ронколейкин® п/к, n=32	75,0	3,1	15,6
ПТП + Ронколейкин® п/к + ингаляции трофосана, n=39	79,5	5,1	10,2

Сравнительное изучение эффективности лимфотропной химиоиммунотерапии больных прогрессирующим инфильтративным туберкулёзом лёгких с традиционной химиотерапией было изучено А.В. Лысовым с соавт. в **Омской государственной медицинской академии** (г. Омск). [64, 66].

В открытом рандомизированом контролируемом исследовании (n=40) пациенты были разделены на 2 группы. Протокол лечения пациентов 1-й основной группы (n=20) включал применение лимфотропной смеси, содержащей Канамицин, Изониазид, Гепарин, Димексид, Лидокаин, а также Ронколейкин® (0,5мг) в загрудинную клетчатку с интервалом 48 часов (3 введения). Указанную лимфотропную смесь вводили через катетер, устанавливаемый при пункции загрудинной клетчатки в первый день начала исследования либо в клетчатку подмышечной области при односторонней локализации поражения. Остальные противотуберкулёзные препараты (рифампицин, этамбутол и фторхинолоны) вводили общепринятыми методами перорально либо парентерально. Во 2-й (n=30) группе лечение пациентов осуществлялось в соответствии с режимом химиотерапии по общепринятым схемам и включало введение противотуберкулёзных препаратов без применения иммунотерапии и лимфотропного введения. (Приказ № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г.).

Эндолимфатическое введение комплекса противотуберкулёзных

препаратов совместно с Ронколейкином® приводило к более быстрому купированию интоксикационного и бронхолёгочного синдромов, что проявлялось снижением выраженности кашля с 1,65 до 0,75, лихорадки с 1,4 до 0,5, слабости с 1,95 до 0,6, одышки с 1,3 до 0,45, количества отделяемой мокроты с 1,5 до 0,5 (оценка в баллах), выраженным улучшением рентгенологической картины у 19 пациентов из 20, достоверным снижением концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-4 [64].

В открытом рандомизированом контролируемом исследовании, проведённом А.В. Лысовым с соавт. в **Омской государственной медицинской академии** (г. Омск), пациенты (n=60) были разделены на 2 группы методом рандомизации. Курс лечения в группах не отличался от выше указанного. У пациентов 1 группы к концу 2-го месяца после начала химиоиммунотерапии клиническое и рентгенологическое улучшение, положительная динамика качества жизни достоверно отмечались в 94% случаев. Во 2-й группе достоверное улучшение по этим показателям наступило лишь у 33% больных. Также через 1 месяц после применения Ронколейкина® продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-4 достоверно уменьшилась (с 183 пкг/л и 47 пкг/л до 45 пкг/л и 4 пкг/л, соответственно) [66].

В **Омской государственной медицинской академии** (г. Омск). А.В. Лысовым с соавт. также проведено сравнительное изучение эффективности лимфотропной химиоиммунотерапии и лимфотропной химиотерапии [63, 64].

По данным исследований 2008-2009 гг. 60 больных в возрасте от 14 до 50 лет были рандомизированно разделены на 3 группы по 20 человек в каждой группе. Пациентам 1-й группы (n=20) вводили лимфотропную смесь (ЛС), содержащую канамицин, изониазид, гепарин, лидокаин (новокаин) и 0,5 мг Ронколейкина®, 3 раза с интервалом в 48 часов по выше указанной методике. Остальные противотуберкулёзные препараты (рифампицин, этамбутол и фторхинолоны) вводили общепринятыми методами перорально либо парентерально. Во 2-й группе (группа сравнения, n=20) курс лечения включал в себя

применение тех же препаратов за исключением Ронколейкина[®], и тех же способов введения, как и в 1-й группе. В 3-й (контрольной, n=20) группе лечение пациентов осуществлялось по общепринятым схемам и включало введение противотуберкулёзных препаратов перорально либо парентерально без применения иммунотерапии [63, 64].

По данным исследования применение химиоиммунотерапии с использованием Ронколейкина[®] ведёт к достоверно более быстрому улучшению состояния пациентов (в сравнении с лимфотропным введением химиопрепаратов без Ронколейкина[®]), что выражалось в быстром купировании интоксикационного и бронхолёгочного синдрома, более выраженном улучшении рентгенологической картины, значительном снижении концентрации провоспалительных цитокинов. Также у больных 1-й группы через 2 месяца отмечалось выраженное улучшение качества жизни по шкалам физического функционирования (PF), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) и жизненной активности (VT) [62, 63].

Опыт непрямого лимфотропного введения Ронколейкина[®] детям старшего возраста и подросткам, больным туберкулёзом лёгких, представлен в исследовании Н.А. Барминой в **ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию** (см. ниже).

Таким образом, проведённые исследования указывают, что лимфотропная химиоиммунотерапия с использованием Ронколейкина[®] позволяет оптимизировать результаты лечения больных с прогрессирующим туберкулёзом лёгких как за счёт нормализации функции иммунной системы, так и за счёт адресной доставки противотуберкулёзных и иммунокорректирующих препаратов к поражённой лёгочной ткани и лимфатическим узлам и создания более высоких концентраций этих препаратов в очаге поражения.

Ронколейкин® в лечении туберкулёза лёгких у детей

Эффективность и безопасность как внутривенного, так и непрямого лимфотропного введения Ронколейкина® детям старшего возраста и подросткам, больным ИТ лёгких, была изучена в ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Пермь) [9, 107-109].

В исследовании Н.А. Барминой участвовало 78 детей старшего возраста и подростков, находившихся на обследовании и лечении в детском и подростковом отделениях Пермского областного клинического противотуберкулёзного диспансера «Фтизиопульмонология» в 2002-2006 гг. Из них 50 составили основную группу, в комплексную терапию которых был включён Ронколейкин®, оставшиеся 28 больных контрольной группы получали стандартный набор противотуберкулёзных препаратов. В свою очередь, основная группа пациентов была разделена на две подгруппы: О1 (n=20) - Ронколейкин® вводили внутривенно, О2 (n=30) - Ронколейкин® вводили непрямым лимфотропным способом [9].

Данные клинического и иммунологического обследования позволили заключить, что впервые выявленный ИТ лёгких у обследованных подростков характеризуется значительной распространённостью процесса, высоким удельным весом деструктивных форм с бактериовыделением и наличием лекарственной устойчивости МБТ. Нарушения иммунной защиты проявлялись, прежде всего, в дефиците Т-лимфоцитов. Установлено наличие прямой корреляционной зависимости между отсутствием закрытия полостей распада и наличием ЛУ МБТ ($r=0,62$).

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию обследованных подростков позволило значительно повысить эффективность комплексной терапии по традиционным используемым показателям: купирование симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей (таблица 5) [9].

Существенное положительное влияние Ронколейкина® отмечено

на иммунологические показатели. Восстановление показателей иммунной защиты до нормальных значений при выписке из стационара произошло у 15% больных группы О1 ($P<0,05$), у 20% - группы О2 ($P<0,05$) и у 3,5% - контрольной группы (таблица 5) [9].

Таблица 5.

**Клинико-иммунологическая эффективность применения
Ронколейкина® у подростков с инфильтративным
туберкулёзом лёгких**

Показатель	Время учёта	Эффективность лечения по группам (% пациентов)		
		Ронколейкин® + ПТП		ПТП
		О1	О2	КГ
Купирование симптомов интоксикации	6 мес. ↓ конец стационарного этапа лечения	90,9	100	87,5
Прекращение выделения МБТ		100	94,4	68,7
Заккрытие полостных образований		69,2	75,0	68,8
Нормализация иммунологических показателей		15	20	3,5
Длительность стационарного этапа лечения (дни)		194,2±29,8	184,3±17,3	196,4±22,8
Продолжительность основного курса до перевода в ГДУ (мес.)		14,75±4,37	13,69±1,84	18,36±1,19
Клиническое излечение по отдалённым результатам (% больных)		70,0	63,3	42,8

О1 – внутривенное введение Ронколейкина®

О2 – лимфотропное введение Ронколейкина®

КГ – контрольная группа

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию подростков, больных ИТ, позволило сократить длительность стационарного этапа лечения и среднюю продолжительность основного курса до перевода в ГДУ – таблица 5 ($P<0,05$). По отдалённым результатам лечения зарегистрировано достоверно ($P<0,05$) большее число подростков с клиническим излечением ИТ в группах О1 и О2 по сравнению с контролем – 70%, 63,3% и 42,8%, соответственно (таблица 5).

Эффективность лимфотропного введения противотуберкулёзных препаратов и Ронколейкина® в комплексном лечении подростков, больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких, показана и в открытом контролируемом исследовании А.В. Лысова с соавт. (Омская государственная медицинская академия, г. Омск) [65].

В исследовании участвовало 33 пациента в возрасте от 11 до 18 лет с отсутствием положительной клинической и рентгенологической динамики на специфическую противотуберкулёзную терапию. Пациенты были разделены на 3 группы по 11 человек в каждой. Пациенты 1-й группы получали лимфотропно химиоиммунотерапию по выше описанной методике, пациенты 2-й группы – лимфотропно химиотерапию, пациенты 3-й группы – стандартную противотуберкулёзную химиотерапию. После проведённого курса лимфотропной химиоиммунотерапии через 2 месяца в 1-й группе пациентов наблюдались улучшения по всем наблюдаемым признакам (симптомы интоксикации, респираторные симптомы, лабораторные признаки – ЛИИ, рентгенологическая динамика). У пациентов 2-й группы наблюдалась та же клиническая картина, но с задержкой в 3-5 недель. В 3-й группе происходило только снижение лихорадки на фоне продолжающегося прогрессирования (по рентгенологическим данным) процесса.

Таким образом, опыт внутривенного и лимфотропного применения Ронколейкина® в составе комплексного лечения детей старшего возраста и подростков, больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких, показал свою перспективность и безопасность.

Особенности терапии туберкулёза органов дыхания в зависимости от аллельного разнообразия HLA-генов локусов DQB1* и DRB1*

В ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» с 2001 года проводится исследование клинического течения туберкулёза органов дыхания с учётом генетических характеристик микро- и макроорганизма. В основу работы Л.И. Арчаковой с соавт. положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 307 больных туберкулёзом органов дыхания в возрасте от 18 до 66 лет, проходивших лечение в отделении терапии туберкулёза лёгких ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий». Из всей выборки больных у 184 установлен впервые выявленный туберкулёз лёгких. При этом среди пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания у 72,8% наблюдался ИТ лёгких, диссеминированные процессы были установлены в 13,1% случаев.

На основе молекулярного типирования HLA-генов локусов DQB1* и DRB1* методом полимеразной цепной реакции (PCR-SSP) установлено:

- наличие **01, 07, 13** аллелей гена HLA-DRB1* и **03** аллели гена HLA-DQB1* определяет у человека резистентность к туберкулёзу органов дыхания, а в случае заболевания способствует более благоприятному течению и исходу туберкулёзной инфекции на фоне адекватной терапии;
- присутствие в генотипе пациента сочетаний **05** аллеля HLA-DQB1* и **16** HLA-DRB1*, **03** аллеля HLA-DQB1* и **16** HLA-DRB1*, **02** аллеля HLA-DQB1* и **04** HLA-DRB1* является маркёром вероятности развития хронических, прогрессирующих форм заболевания, характеризующихся преобладанием активности гуморального звена иммунитета [6-8, 89].

03 аллель HLA-DQB1* достоверно реже определялась в генотипе больных впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания (45,5%) по сравнению со здоровыми лицами (62,5%, $P < 0,05$), при одинаковом относительном риске заболеть туберкулёзом. У 90,0% пациентов, имеющих в генотипе **03** аллель HLA-DQB1*, туберкулёзный процесс характеризовался малосимптомным или бессимптомным течением,

у 36,7% - локальными проявлениями болезни, незначительными изменениями в гемограмме (лейкоцитоз $> 8 \times 10^9$ /л - у 26,7%, лимфопения $< 15\%$ - у 13,3% больных). Больным этой группы свойственна меньшая интенсивность бактериовыделения и более благоприятная рентгенологическая картина. Более редкая регистрация **03** аллеля HLA-DQB1* у больных впервые выявленным туберкулёзом лёгких, а также более благоприятная клиническая картина специфической инфекции у заболевших туберкулёзом органов дыхания носителей **03** аллеля локуса HLA-DQB1* подтверждает защитную роль этого аллеля. При отсутствии в генотипе **03** аллеля HLA-DQB1* у 55,6% ($P < 0,05$) пациентов наблюдали более выраженные клинические проявления заболевания по симптомам интоксикации, интенсивности бактериовыделения, рентгенологической картине и нарушениям гематологических показателей.

С учётом прогностической значимости генетических параметров микроорганизма разработаны 2 режима терапии, которые рекомендованы больным деструктивным туберкулёзом лёгких с бактериовыделением и нарушениями клеточного звена иммунитета (снижение одного и более показателей): количество лимфоцитов (относительное - $\leq 18\%$; абсолютное - ≤ 1200 кл/мл), $CD3^+ \leq 72,0\%$, $CD3^+CD4^+ \leq 50,0\%$, индекса $CD4^+/CD8^+ \leq 1,5$, РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$, РБТЛ на ППД $\leq 3\%$ [89].

I-й режим рекомендован для больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких с экссудативным типом тканевой реакции, в генетическом паспорте которых отсутствуют протективные и предрасполагающие аллели генов HLA-DRB1* и HLA-DQB1*. Комплексная терапия включала специфическую химиотерапию 4-5 противотуберкулёзными препаратами, подобранными в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ, установленной до начала антибактериальной терапии, и иммунокоррекцию Ронколейкином® - 3 внутривенных капельных введения препарата в дозе 0,5 мг в 400 мл 0,9% хлорида натрия, с интервалом 48 часов между инфузиями.

Эффективность I-го режима изучена на 70 пациентах с распространённым туберкулёзом лёгких с экссудативным типом

тканевой реакции, куда вошли больные, не имеющие в генотипе **03** аллель HLA-DQB1*. Из них 39 и 31 человек составили основную и контрольную группы, соответственно. 39 пациентов основной группы через 1,5 месяца химиотерапии дополнительно получали на фоне этиотропных средств Ронколейкин® в дозе 0,5 мг в I-ом режиме. Больным контрольной группы проводили лечение только противотуберкулёзными препаратами в соответствии с приказом №109 от 21.03.2003г.

Применение Ронколейкина® у пациентов с распространёнными деструктивными изменениями в лёгочной ткани и бактериовыделением позволило достичь положительной динамики по клиническим критериям в более ранние сроки по сравнению со стандартными режимами лечения: к 6 месяцам терапии «значительного улучшения» (абациллирование и закрытие полостей распада) – у 64,1%; «улучшения» (абациллирование) – у 17,9%. Уменьшение остаточных изменений в лёгких, в т.ч. «санированных» полостных образований, было достигнуто лечебными мероприятиями после завершения стационарного лечения у 17,9% пациентов [7, 8].

II-й режим рекомендован для больных прогрессирующим туберкулёзом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, имеющих в генотипе сочетание аллелей **05** HLA-DQB1* и **16** HLA-DRB1*, **03** HLA-DQB1* и **16** HLA-DRB1*, **02** HLA-DQB1* и **04** HLA-DRB1* [8, 87].

В этом случае комплексная терапия включала сочетанное применение Ронколейкина® и преднизолона на фоне применения специфической полихимиотерапии 5-6 препаратами, подобранными в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ. Ронколейкин® вводили 1 раз в неделю в дозе 0,5 мг в 400 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно капельно в течение 4-х часов, курс лечения - 4 инъекции. Преднизолон применяли внутривенно капельно в дозе 30 мг в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, ежедневно (кроме дней введения Ронколейкина®), курс лечения - N30.

Эффективность иммуногормонохимиотерапии была изучена на 52 пациентах указанных выше генотипов (основная группа – n=25, контроль - n=27). Пациенты контрольной группы получали только

ПХТ. На фоне проведённого курса иммуногормонохимиотерапии быстрее и чаще происходила нормализация гематологических показателей. Интоксикационные проявления уменьшились через 1 и 3 мес. у 38,1% (в контроле 18,2%) и 61,9% больных (в контроле 36,6%), соответственно, в результате значительно улучшилась переносимость интенсивной ПХТ. У пациентов опытной группы в более короткие сроки установлено уменьшение или ликвидация кашля, одышки, локальных проявлений болезни. Через 1 мес. после химиотерапии с использованием Ронколейкина® и преднизолона у 24% больных регистрировали отрицательную бактериоскопию мокроты (у 11,1% в контроле). Через 3 мес. отмечали прекращение бактериовыделения у 60,0% пациентов, в том числе у 28,0% культуральным методом, что в два раза чаще, чем в контрольной группе (соответственно, 29,6% и 11,1%, $P < 0,05$). У остальных больных, получавших иммуногормонохимиотерапию (40,0%), регистрировали уменьшение интенсивности бактериовыделения, тогда как в группе сравнения бактериовыделение сохранялось у 2/3 пациентов. К 3 месяцам у 56,0% больных основной группы отмечали регрессию очаговых и инфильтративных изменений, сокращение размеров полостных образований, закрытие участков деструкции, в контроле - у 44,4% ($P < 0,01$).

К концу стационарного этапа на фоне химиотерапии с включением Ронколейкина® и преднизолона «значительное улучшение», «улучшение» и «относительная стабилизация» достигнуты у 68,0% пациентов против 40,7% в контроле ($P < 0,05$).

Таким образом, различные схемы комплексного лечения впервые выявленного туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина® показали свою эффективность у пациентов с различными вариантами аллельного разнообразия HLA-генов локусов DQB1* и DRB1*.

Ронколейкин® в комплексной предоперационной подготовке больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких

В комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом (ФКТ) лёгких Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека – применяют с целью повышения эффективности хирургического лечения за счёт коррекции иммунной недостаточности больных ФКТ (шифр «А15.06» по МКБ-10). Критериями для назначения Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим ФКТ являются:

- клинические показания – фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких с некупируемым клинико-рентгенологическим прогрессированием на фоне проводимой специфической противотуберкулёзной полихимиотерапии, проявляющийся массивным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью МБТ;

- иммунологические показания (наличие одного и более) – лимфоциты < 1200 кл./мл, $CD3^+ \leq 55\%$, $CD8^+ \leq 26\%$, $CD16^+ \leq 20\%$, $CD4^+/CD8^+ \leq 1,5$.

Начиная с 1998 года, эффективность и безопасность Ронколейкина® в комплексной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких были проанализированы в исследованиях различного формата, суммарно обследовано около 350 больных ФКТ.

Клиническая апробация препарата в формате пилотных исследований была проведена впервые в ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий». Были обследованы 25 больных с тяжёлыми распространёнными формами фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких на фоне проводимой химиотерапии. Возраст больных колебался от 26 до 60 лет [52].

По данным Б.Е. Кноринг с соавт. у всех больных, участвовавших в исследовании, выявлены исходно нарушения иммунитета. У большинства пациентов процесс протекал на фоне снижения

абсолютного и относительного числа лимфоцитов (60% случаев); выраженного или умеренного дефицита Т-хелперов (78,6%) и цитотоксических лимфоцитов (85,7%); повышения экспрессии рецепторов для IL-2 (71,4%); нарастания числа В-лимфоцитов (76,6%). У 42% больных отмечено повышенное содержание NK (CD16⁺), что, возможно, частично компенсировало недостаток Т-лимфоцитов. Одновременно с количественным дефицитом Т-хелперов у больных отмечено и угнетение их функциональной активности, выражавшееся в снижении пролиферации клеток в ответ на ФГА и на ППД (у 80% и 56% больных, соответственно).

После курса Ронколейкина® (3 в/в введения по 1 мг с интервалом 2 дня) у 68,5% больных с количественным дефицитом числа Т-клеток CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ наблюдали нарастание их числа в 1,4-2 раза. В то же время при повышенной концентрации CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺ отмечалось снижение их числа. Умеренное иммуномодулирующее действие препарат оказывал и на функционирование В-системы. Выявленные изменения сохранялись в течение 3-5 недель. [52].

Использование Ронколейкина® дало быстрый отчётливый клинический эффект. Уже на следующий день после первого вливания улучшилось самочувствие, настроение, нормализовался сон, аппетит. После комплексного лечения у всех больных отмечено снижение лихорадки, у 64% пациентов температура полностью нормализовалась. Положительная рентгенологическая динамика процесса была выявлена в 72% наблюдений. Абациллирование наступило в 23% наблюдений и уменьшение интенсивности бактериовыделения констатировано еще у 36% больных.

После инфузий Ронколейкина® отмечена активация пролиферации различных субпопуляций Т-лимфоцитов с наиболее выраженным стимулирующим действием на Т-хелперы. Выявленные в иммунограммах больных изменения сохранялись в течение 2 - 4 недель после окончания лечения Ронколейкином® до момента операции.

Лечение Ронколейкином® ни в одном случае не сопровождалось развитием осложнений, а клинический эффект отмечен в 72,0% случаев.

Следует отметить, что из 7 больных, пролеченных Ронколейкином®

без клинического эффекта, у 5 специфический клеточный ответ отсутствовал уже при первом обследовании и не появился после введения препарата.

Проведённое исследование показало, что применение Ронколейкина® наиболее эффективно при выраженном дефиците CD4⁺ и/или CD8⁺, сочетающемся с угнетением функциональной активности Т-клеток, а также с изменённым числом CD25⁺, HLA-DR⁺, CD20⁺, CD16⁺ и дисиммуноглобулинемией. С динамикой процесса наиболее четко согласуются изменения функциональной активности Т-клеток под влиянием Ронколейкина® [52].

В открытом контролируемом исследовании, проведённом Т.С. Басек с соавт. в **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург), участвовало 45 больных ФКТ лёгких (основная группа – n=28; контрольная группа – n=17) [10-12]. У всех пациентов выявлены нарушения иммунного статуса, имеющие различные проявления специфического иммунного ответа. Так, отсутствие специфического иммунного ответа (или его слабая выраженность), соответствующее острому туберкулёзному процессу, наблюдали в 17,7% случаев. Преобладание гуморального ответа над клеточным определялось у больных с активными и прогрессирующими изменениями в лёгких в 75,8% наблюдений. В 3,9% случаев отмечено преобладание клеточного ответа над гуморальным, что возможно при относительно изолированных туберкулёзных поражениях лёгких, типа очагового туберкулёза и туберкулём. И, наконец, в 2,5% случаев наблюдали выраженные показатели и клеточного, и гуморального ответа, что характерно для больных различными формами туберкулёза в фазе инфильтрации.

Предоперационная подготовка с использованием Ронколейкина® способствовала нормализации изменённых показателей иммунитета. Процентное и абсолютное содержание CD4⁺ при их исходно низком уровне достоверно возросло у 81,8% больных. Высокие значения, имевшие место у трёх больных, или не менялись, или незначительно снижались.

При исходно сниженном содержании CD8⁺ повышение их числа

зарегистрировано в 63,6% случаев. Однако при значительном снижении концентрации CD8⁺ (у 4 больных) стимулирующий эффект Ронколейкина® был зафиксирован во всех случаях.

То же иммуномодулирующее влияние на динамику относительного и абсолютного числа клеток отмечено для CD25⁺ и HLA-DR⁺, CD16⁺ и CD20⁺.

Выраженное иммуномодулирующее действие препарат оказывал и на специфический клеточный ответ. При исходно низких и умеренно положительных значениях РБТЛ на ППД (от 0% до 10%) Ронколейкин® активировал пролиферативный ответ в 47,8% случаях (с 3,9% до 9,45%). При глубоком угнетении специфического клеточного ответа ($\leq 1\%$) стимуляция его под влиянием Ронколейкина® отмечалась существенно реже (в 22,2% случаев). У двух больных с чрезмерно высокими показателями РБТЛ на ППД зарегистрировано их достоверное снижение после введения препарата (с 16,5% бластных клеток до 9%). Функциональная активность лимфоцитов (по данным РБТЛ на ФГА) при её исходном угнетении возросла в 41,2% случаев. Исходно высокие нормальные показатели практически не менялись [10-12].

Курс комплексного лечения с применением Ронколейкина® позволил улучшить предоперационное состояние пациентов по бактериологической и рентгенологической характеристикам (таблица 6).

Оценка клинической эффективности комплексного лечения показала, что в группе больных, получивших в предоперационном периоде курс Ронколейкина®, к исходу четвёртой недели лечения снижение лихорадки, нормализация гемограммы и улучшение общего самочувствия выявлено у 55% пациентов, в то время как в контрольной группе положительная динамика общих клинических показателей достигнута лишь в 28% случаев.

Применение Ронколейкина® оказало благотворное влияние на переносимость полихимиотерапии: в основной группе выраженные побочные реакции, потребовавшие временной отмены препаратов, отмечены в четырёх случаях, в контрольной группе – в девяти. Какие-либо побочные реакции на введение Ронколейкина® отсутствовали.

Таблица 6.

Эффективность предоперационной подготовки больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких

Показатели		Эффективность предоперационной подготовки (%)			
		Основная группа ПХТ + Ронколейкин® (n=28)		Контрольная группа ПХТ (n=17)	
		при поступлении	перед операцией	при поступлении	перед операцией
Бактерио- выделение	БК++	88	33	67	33
	БК+	12	33	33	40
	БК–	0	34	0	27
Клинико-рент- генологическая динамика	+	12	72	16	34
	0	22	21	28	47
	–	66	7	56	19

Примечание:

Бактериовыделение:

БК++ - массивное бактериовыделение; БК+ - олигобациллярность; БК– - абациллирование

Клинико-рентгенологическая динамика:

+ - позитивная; 0 - стабилизация процесса; – - прогрессирование туберкулёза

Эффективность предоперационной подготовки больных ФКТ лёгких непосредственно отражается на течении послеоперационного периода. Учёт специфических и неспецифических послеоперационных плеврорегочных осложнений показал, что в основной группе у 64% больных отмечено неосложнённое течение, 36% больных выздоровели после ликвидации временных осложнений, потребовавших консервативной терапии и (или) хирургического вмешательства. В контрольной группе без осложнений выписаны лишь 49% пациентов (различия статистически достоверны) [10-12].

Открытое контролируемое исследование, проведённое А.Х. Аленовой с соавт. в **Национальном Центре туберкулёза РК** (г. Алматы, республика Казахстан) подтвердило эффективность применения Ронколейкина® в составе предоперационной подготовки туберкулёзных больных [3].

В исследование вошли пациенты со следующими диагнозами: ФКТ лёгких (14 + 14 в контроле), ФКТ лёгких, осложнённый эмпиемой (2 + 2 в контроле), пострезекционная эмпиема (2 + 2 в контроле), туберкулома (2 + 2 в контроле), суммарно в основной и контрольной группах было по 20 пациентов. Препарат применяли на фоне полихимиотерапии трёхкратно по 1,0 мг внутривенно капельно с интервалом в 48 час.

После проведения иммунотерапии у 80% больных (16 из 20 пациентов) отмечена положительная динамика: улучшение сна, аппетита, прибавка в весе, уменьшение симптомов интоксикации, сокращение экссудации из эмпиемных полостей. С наступлением стабилизации специфического процесса в лёгких 17 из 20 пациентов произведены оперативные вмешательства. У большинства больных постоперационный период протекал без осложнений, у 2-х оперированных больных с эмпиемой плевры и бронхиальными свищами главных бронхов состояние не улучшилось в связи с выраженной гнойной и туберкулёзной интоксикацией. В контрольной группе постоперационные осложнения возникли в 35% случаев (у 6 из 17 оперированных больных). В итоге, суммарный позитивный эффект иммунотерапии наблюдали в 85% случаев [3].

Открытое контролируемое исследование с участием 65 больных хирургического отделения **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург) проведено Т.С. Басек с соавт. [13].

Основная (n=50) и контрольная (n=15) включали пациентов от 16 до 60 лет с массивным бактериовыделением, множественной лекарственной устойчивостью и проявлениями иммунодефицита (в основном, Т-клеточного звена). Все больные получали стандартную противотуберкулёзную полихимиотерапию, больным основной группы вводили Ронколейкин® внутривенно капельно по 1 мг трёхкратно с интервалом 48 час.

После курса Ронколейкина® зарегистрирована позитивная динамика по показателям, имеющим существенное значение для результатов хирургического лечения: бактериовыделение и рентгенологическая динамика. Абациллирование в основной группе наблюдали в 74%

случаях против 40% в контроле, положительную рентгенологическую динамику – в 80% случаях против 33% в контроле. Успешность предоперационной подготовки больных оказывала позитивный результат на течение послеоперационного периода, который протекал без осложнений в 82% случаях в основной группе и в 60% - в контроле. Соответственно специфические послеоперационные осложнения наблюдали в 18% и 40% случаях. Проведённое исследование подтвердило, что назначение Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных с прогрессирующим течением туберкулёза повышает эффективность лечения больных ФКТ [13].

Результаты исследования с использованием двойного слепого контроля, проведённого в **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург) Т.С. Басек с соавт., объективно подтвердили целесообразность назначения Ронколейкина® для эффективной коррекции иммунного статуса туберкулёзных больных и повышения эффективности хирургического лечения [14].

В исследовании участвовало 30 больных ФКТ лёгких (по 15 в основной и контрольной группах) с массивным бактериовыделением и полирезистентностью МБТ к двум и более препаратам, включая изониазид и рифампицин. Все больные получали противотуберкулёзную полихимиотерапию. Пациентам основной группы вводили Ронколейкин® трёхкратно по 1,0 мг через каждые 48 часов, больные контрольной группы получали плацебо.

После инфузии Ронколейкина® прекращение бактериовыделения наблюдали у 73% больных (11 из 15) против 40% группы плацебо (6 из 15), положительная рентгенологическая динамика отмечена у 80% больных (12 из 15) против 33% (5 из 15), получавших плацебо. Применение Ронколейкина® оказывало иммуномодулирующее действие на содержание CD4⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, а также на функциональную активность лимфоцитов; введение Ронколейкина® способствовало повышению продукции IgM, снижению исходно высокого уровня IgA и IgG [14].

Дифференцированный подход к схемам предоперационной

подготовки больных ФКТ с применением Ронколейкина® предпринят в исследовании Т.С. Басек на 107 пациентах от 17 до 50 лет, проходивших лечение в **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург) с 1997 по 2000 гг. [15-17].

В проведённом открытом контролируемом исследовании все больные по распространённости поражения были разделены на две группы: в 1 группу (n=49) вошли пациенты с односторонним ФКТ лёгких и очаговой диссеминацией в пределах поражённого лёгкого, во 2 группу (n=58) – больные распространённым ФКТ лёгких с двусторонней очаговой диссеминацией. Отрицательная рентгенологическая динамика, массивное бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ к двум и более специфическим препаратам наблюдались у 100% больных обеих групп.

В обеих группах выявлена недостаточность клеточного звена иммунитета, проявлявшаяся лимфопенией, снижением относительного содержания зрелых Т-лимфоцитов, индекса CD4⁺/CD8⁺, выраженным угнетением функциональной активности лимфоцитов, снижением индуцированной продукции IL-2, склонностью лимфоцитов к активационному апоптозу. Одновременно отмечена гиперфункция гуморального иммунитета. Выраженность нарушений иммунитета у больных второй группы была выше [15-17].

Динамическое наблюдение за больными свидетельствовало о стойкой недостаточности иммунитета, усугублявшейся по мере прогрессирования туберкулёза, что, наряду с низким уровнем индуцированной продукции IL-2, явилось основным патогенетическим обоснованием к проведению иммунокоррекции Ронколейкином®.

Ронколейкин® назначали через 2 недели после начала предоперационной полихимиотерапии 4-5 специфическими препаратами в соответствии с лекарственной чувствительностью МБТ. Интенсивную полихимиотерапию получали все больные в течение 6-8 недель. Основную группу (с Ронколейкином®) составили 74 пациента, 33 пациента – контрольную группу.

Имунокоррекцию проводили по двум режимам: по стандартной и пролонгированной схемам. По стандартной схеме Ронколейкин® вводили внутривенно капельно по 1,0 мг. через 48 часов трехкратно

(курсовая доза 3,0 мг.), пролечено 53 пациента. При использовании пролонгированной схемы – по 1,0 мг. через 48 часов трёхкратно в первую неделю, далее по 1,0 мг. два раза в неделю в течение 2 недель (курсовая доза 7,0 мг.), пролечен 21 пациент.

При оценке иммунологической эффективности предоперационной подготовки больных по интегральному показателю клеточного иммунитета ($CD3^+ \leq 55\%$, $CD4^+/CD8^+ \leq 1,5$, РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$ и IL-2 ФГА ≤ 10 у.е. - нормализация трех параметров и более) установлено, что в первой группе стандартная схема иммунотерапии привела к улучшению клеточного иммунитета у 23,1% больных, пролонгированная у - 16,7% (контроль 0%, $P_0 < 0,05$). У пациентов второй группы более эффективной оказалась пролонгированная инфузия Ронколейкина® (37,5%), чем стандартная - 31,3% (контроль 10,0%). Наблюдаемая положительная динамика иммунологических показателей в результате комплексной предоперационной подготовки с включением Ронколейкина® оказала положительное влияние на клинические результаты предоперационной подготовки больных ФКТ лёгких [15-17, 36].

Введение Ронколейкина® в схему предоперационной подготовки больных ФКТ способствовало снижению активности воспаления, прекращению бактериовыделения и улучшению клинико-рентгенологической динамики специфического процесса. Повышенный уровень СОЭ сохранялся в 1-й группе после стандартной иммунокоррекции у 20% (73% в контроле, $P_0 < 0,01$) и в 27% случаев во 2-й группе при пролонгированном режиме (60% в контроле, $P_0 < 0,05$). Оценка эффективности предоперационной подготовки больных ФКТ по прекращению бактериовыделения и клинико-рентгенологической динамике специфического процесса показала большую эффективность стандартного режима иммунотерапии для больных с односторонним ФКТ и пролонгированного режима применения Ронколейкина® для больных с двусторонним ФКТ лёгких (таблица 7).

Таблица 7.

**Клинико-бактериологическая эффективность предоперационной
подготовки больных ФКТ лёгких**

Клинико-лабораторные показатели		Клинико-бактериологическая динамика (%)							
		Односторонний ФКТ (1-я группа)				Двусторонний ФКТ (2-я группа)			
		Исх.	Перед операцией			Исх.	Перед операцией		
			Ст.	Пр.	К		Ст.	Пр.	К
Прекращение бактериовыделения		0 #	33,3	25,0	7,7	0 #	5,3	9,1	0
Клинико-рентгенологическая динамика	НП	100	37,5*	44,5	75,0	100	75,9	58,3*	94,2
	ОС	0	62,5**	55,5	25,0	0	24,1	41,7**	5,8

Примечание:

Исх. – исходно при поступлении в клинику; Ст. – стандартный режим иммунотерапии; Пр. – пролонгированный режим иммунотерапии; К – контроль; НП – некупируемое прогрессирование; ОС – относительная стабилизация

– при поступлении в клинику у всех пациентов наблюдалось массивное бактериовыделение МБТ.

Достоверность различий в сравнении с больными контрольной группы:

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Проведённое исследование показало, что иммунологическая коррекция в предоперационном периоде оказывает существенное влияние на результаты хирургического лечения. Выявлены определенные интервалы показателей иммунитета, которые являются иммунологическими факторами хирургического риска [15, 36].

Инфузии Ронколейкина[®], оказывая иммуномодулирующее действие, способствовали положительной иммунологической динамике и тем самым уменьшению частоты специфических послеоперационных плевральных осложнений (таблица 8).

В ходе исследования было показано, что иммунокоррекция Ронколейкином[®] не эффективна у больных с дефицитом массы тела более 30% должного и, следовательно, в таких случаях не показана [15].

Таблица 8.

Влияние предоперационной иммунологической динамики на частоту послеоперационных осложнений

Режим иммунотерапии	Частота послеоперационных осложнений (%)	
	Положительная иммунологическая динамика (n=13)	Отрицательная иммунологическая динамика (n=48)
Стандартный	37,5 *	43,7 **
Пролонгированный	25,0 *	33,3 **
Контроль (ПТП)	81,8	100

Достоверность различий в сравнении с больными контрольной группы:
* $P_p < 0,05$; ** $P_p < 0,01$

В исследовании выявлены наиболее существенные клинико-рентгенологические критерии эффективности предоперационной подготовки больных с прогрессирующим течением ФКТ лёгких, которые определяли прогноз оперативного лечения. К ним относятся клиническая фаза специфического процесса (некупируемое прогрессирование или относительная стабилизация) и массивность бактериовыделения перед операцией. Так, у больных ФКТ, оперированных в фазе некупированного обострения с массивным бактериовыделением, частота плевролёгочных осложнений была в 3-5 раз выше, чем у пациентов, оперированных в стадии относительной стабилизации процесса с прекращением бактериовыделения.

Данные, полученные в исследовании, подтвердили необходимость иммунокоррекции, которая позволяет улучшить непосредственные результаты хирургического лечения больных прогрессирующим ФКТ лёгких. Иммунокоррекция Ронколейкином® способствовала уменьшению частоты специфических послеоперационных плевролёгочных осложнений и послеоперационной летальности. Частота послеоперационных осложнений в 1-й группе при стандартном и пролонгированном режимах иммунокоррекции составила 13,0% и 22,2%, соответственно (в контроле - 46,7%, $P_p < 0,01$); во 2-й группе аналогично - 52,4% и 18,2%, (в контроле - 57,1%, $P_p < 0,05$).

Суммарно послеоперационная летальность во второй более тяжёлой группе была выше, чем в первой (25,6% и 2,1% соответственно,

$P_p < 0,01$). Во второй группе после пролонгированной иммунокоррекции летальность была в три раза ниже, чем у пациентов со стандартной схемой инфузии препарата (9,1% и 28,6% соответственно, контроль 42,8%).

Таким образом, по данным исследования включение в комплексную предоперационную подготовку Ронколейкина® способствует существенному улучшению результатов предоперационной подготовки и хирургического лечения больных прогрессирующим ФКТ лёгких. У больных с распространённым ФКТ лёгких и двусторонней диссеминацией наиболее эффективной является пролонгированная схема иммунокоррекции, а у пациентов с односторонним ФКТ лёгких наилучшие результаты достигаются при стандартной схеме инфузии препарата [15-17, 36].

Анализ показателей иммунитета, проведённый у 125 больных с прогрессирующим течением ФКТ Т.С. Басек с соавт. в **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург), подтвердил сделанные ранее наблюдения [15] о положительной корреляции осложнённого течения послеоперационного периода с величиной ряда иммунологических показателей: в клеточном звене иммунитета – с индексом $CD4^+/CD8^+$, уровнем экспрессии $CD95^+$ рецепторов, РБТЛ на ФГА, РБТЛ на ППД, с индуцированной ФГА продукцией IL-2; в гуморальном звене иммунитета – с уровнем IgA, IgM, ЦИК и РПК. Инфузия Ронколейкина® (75 больных) достоверно нормализовала четыре из девяти вышеуказанных показателей. У больных с положительной динамикой клеточного звена иммунитета частота послеоперационных осложнений составила 25% (при 82% в контроле). При отрицательной иммунологической динамике послеоперационные специфические плевролёгочные осложнения развивались в у 44% больных (в контроле 100%) [18].

Гистологическое исследование лёгких и лимфоузлов 90 больных, оперированных по поводу активно прогрессирующего ФКТ, проведено Н.М. Блюм с соавт. в **СПб НИИ фтизиопульмонологии** (Санкт-Петербург) [15].

Проанализированы морфологические изменения в лёгких и лимфоузлах у больных при различных режимах лечения: пациентам 1-й группы (n=59) вводили Ронколейкин® по схеме, разработанной в СПб НИИ фтизиопульмонологии, пациенты 2-й группы (n=31) получали только ПТП. Важнейшие лимфоэпителиальные образования - лимфонодулы - у пациентов 1-й группы содержали большее число лимфоцитов, которыми они активно обменивались с окружающими тканями. Также у больных 1-й группы наблюдали большие размеры эпителиоидноклеточных бугорков в лимфоузлах в сравнении с пациентами 2-й группы. Реализация морфогенетического потенциала лёгких и лимфатических узлов под влиянием Ронколейкина® осуществлялась синхронно [23]. Обнаруженные морфологические особенности коррелировали с клиническими результатами применения Ронколейкина® [35].

Многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с активным контролем (III фаза) «Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких» было проведено в период 2004-2008 гг. в клинических центрах: **ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» (Санкт-Петербург); ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Екатеринбург); ГУП «Институт аллергии и астмы», кафедра фтизиопульмонологии, на базе Краевого клинического противотуберкулёзного диспансера (Краснодар) [38, 88].**

В исследовании участвовало 60 больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких (по 20 в каждом центре). Комплексная предоперационная подготовка включённых в исследование пациентов с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких включала внутривенную гормоно-химиотерапию изониазидом в сочетании с 4-6 препаратами в максимально переносимых суточных дозировках, подобранных в соответствии со

спектром лекарственной чувствительности МБТ, установленной до начала антибактериальной терапии.

В зависимости от распространённости туберкулёза лёгких применяли два варианта предоперационной иммунокоррекции Ронколейкином®:

- стандартную схему использовали при одностороннем прогрессирующем ФКТ лёгких: внутривенные инфузии Ронколейкина® по 1,0 мг трёхкратно через 48 часов, курсовая доза – 3 мг;

- пролонгированную схему применяли при распространённом прогрессирующем ФКТ лёгких с двусторонней очаговой диссеминацией: в первую неделю – инфузии Ронколейкина® по 1,0 мг трёхкратно через 48 часов, далее – по 1,0 мг Ронколейкина® два раза в неделю в течение двух недель, курсовая доза – 7,0 мг.

Оценка безопасности применения препарата в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких показала, что как стандартное, так и пролонгированное введение Ронколейкина® не сопровождалось нежелательными реакциями на препарат. Включение Ронколейкина® в схему комплексного лечения больных ФКТ не приводило к усилению интоксикации и обострению течения основного процесса, а также к ухудшению основных клинико-лабораторных параметров, отражающих функциональное состояние печени и почек. Показатели клинического исследования мочи и биохимического анализа крови (определение уровня мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ и АСТ в динамике) находились в пределах нормы.

Основными критериями оценки эффективности предоперационной подготовки больных ФКТ служили клинико-лабораторные показатели: прекращение бактериовыделения к моменту операции, клиническая фаза специфического процесса в лёгких – «некупируемое прогрессирующее» (НП) или «относительная стабилизация» (ОС), эволюция синдрома системного воспалительного ответа (СВО), послеоперационные специфические плевролёгочные осложнения, окончательный исход (летальность).

Одновременно эффективность применения Ронколейкина® при предоперационной подготовке больных ФКТ оценивали по изменению иммунологических показателей.

Проведённое многоцентровое исследование показало, что:

– *прекращение бактериовыделения* после применения стандартной схемы иммунокоррекции при одностороннем ФКТ наблюдалось у 33% больных (ПТП без иммунокоррекции – 7%); использование пролонгированной схемы введения Ронколейкина® приводило к абациллированию 13% больных с двусторонним ФКТ, стандартная ПТП была у этого контингента больных не эффективна (0%);

– *клинико-рентгенологическая динамика* специфического процесса позитивно менялась при введении Ронколейкина®: при поступлении для всех больных ФКТ было характерно некупируемое прогрессирование, иммунокоррекция Ронколейкином® способствовала относительной стабилизации специфического процесса, при этом у больных с односторонним ФКТ относительную стабилизацию процесса наблюдали, в среднем, у 60% больных при стандартной схеме иммунокоррекции против 25% при лечении ПТП / $P_0 < 0,01$ /, при двустороннем ФКТ пролонгированная схема иммунокоррекции способствовала относительной стабилизации процесса, в среднем, у 40% пациентов против 6% в контроле (ПТП) / $P_0 < 0,01$ /; некупируемое прогрессирование процесса при двустороннем ФКТ наблюдали в большем количестве случаев при всех вариантах лечения;

– *эволюция синдрома СВО* подтвердила, что введение Ронколейкина® в схему предоперационной подготовки больных ФКТ способствует снижению активности воспаления: после стандартной иммунокоррекции (односторонний ФКТ) повышенный уровень СОЭ отмечен у 20%, при ПТП - у 73% больных / $P_0 < 0,01$ /; при проведении пролонгированной схемы иммунокоррекции (двусторонний ФКТ) повышение СОЭ наблюдалось у 27% пациентов против 60% для ПТП / $P_0 < 0,05$ /;

– *частота послеоперационных плеврoлёгочных осложнений* независимо от распространённости процесса была достоверно меньше при использовании иммунокоррекции, чем при ПТП, и в значительной степени, зависела от фазы процесса перед операцией (ОС или НП), при достижении относительной стабилизации частота послеоперационных плеврoлёгочных осложнений была достоверно меньше, чем у больных с некупируемым прогрессированием / $P_0 < 0,01$ /;

у больных с распространённым двусторонним ФКТ лёгких послеоперационные осложнения возникали в 2 раза чаще ($P_0 < 0,05$), при этом значительную часть осложнений составила специфическая эмпиема плевры; у больных с односторонним ФКТ чаще наблюдалось обострение туберкулёза в оперированном лёгком;

неосложнённое течение послеоперационного периода у больных с односторонним ФКТ при стандартной схеме иммунокоррекции отмечено, в среднем, у 86,9% больных против 53,3% в контроле ($P_0 < 0,05$); для клинически более тяжёлых больных с двусторонним ФКТ отсутствие осложнений в послеоперационном периоде при пролонгированном методе иммунокоррекции зарегистрировано в 81,8% случаев против 42,8% для ПТП (таблица 9);

– *послеоперационная летальность* при использовании только специфической полихимиотерапии была значительно выше при двустороннем ФКТ, чем при одностороннем ФКТ. Введение Ронколейкина® по пролонгированной схеме позволило достоверно снизить летальность больных этой группы (таблица 9).

Таблица 9.

Влияние иммунокоррекции Ронколейкином® на непосредственные результаты хирургического лечения больных ФКТ

Группа	Режим иммунокоррекции	N	Характеристика послеоперационного периода		
			неосложнённое течение (%)	осложнённое течение (%)	
				осложнения (%)	летальность (%)
1	Стандартный	23	86,9 (vs K)*	13,0 (vs K)*	0
	Пролонгированный	9	77,8	22,2	11,1
	Контроль	15	53,3	46,7	0
Всего по группе 1		47	74,5	25,5	2,1
2	Стандартный	21	47,6	52,4	28,6
	Пролонгированный	11	81,8 (vs K)*	18,2 (vs K)*	9,1
	Контроль	7	42,8	57,1	42,8
Всего по группе 2		39	56,4 (1-2)*	43,6 (1-2)*	25,6 (1-2)*

Достоверность различий – $P_0 < 0,05$:

(vs K)* - с соответствующей контрольной группой

(1-2)* - между всеми больными группы 1 и 2

По результатам исследования определена корреляционная зависимость между показателями иммунитета перед операцией и непосредственными результатами хирургического лечения больных (таблица 10, 11).

Положительное влияние на непосредственные результаты хирургического лечения прогрессирующего ФКТ лёгких оказывали следующие показатели клеточного иммунитета: относительное содержание зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+ > 50\%$), уровень рецепторов апоптоза ($CD95^+ \leq 25\%$), функциональная активность лимфоцитов (РБТЛ ФГА $> 50\%$) и уровень индуцированной ФГА продукции ИЛ-2 (> 5 у.е.). Среди показателей гуморального иммунитета неосложнённому течению послеоперационного периода способствовали уровень $IgA > 3$ г/л, $IgM > 1,7$ г/л (таблица 10).

Таблица 10.

**Корреляционная зависимость неосложнённого течения
послеоперационного процесса от показателей
иммунитета перед операцией**

Показатели иммунитета до операции	Неосложнённое течение послеоперационного периода	
	% больных	r
<i>Положительная корреляция</i>		
CD3 ⁺ >50%	74,5	0,801 #
CD95 ⁺ ≤25%	91,7 *	0,666 #
РБТЛ на ФГА >50%	77,8	0,767 #
ИЛ-2 на ФГА >5 у.е.	79,2 *	0,682 #
IgA >3 г/л	74,1	0,969 #
IgM >1,7г/л	72,9	0,822 #
<i>Отрицательная корреляция</i>		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ≤1,2	67,8	- 0,776 #

r - коэффициент корреляции

- сильная корреляционная зависимость (при $r > 0,6$ или $< -0,6$)

Достоверность различий в интервалах по каждому показателю:

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Возникновение послеоперационных плевролёгочных осложнений положительно коррелирует в клеточном звене: с величиной иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+ \leq 1,2$), уровнем рецепторов апоптоза ($CD95^+ > 25\%$), функциональной активностью лимфоцитов (РБТЛ ФГА $\leq 50\%$) и (РБТЛ на ППД $\leq 3\%$) и уровнем индуцированной ФГА продукции ИЛ-2 (≤ 5 у.е.). Среди показателей гуморального иммунитета осложнённое течение послеоперационного периода наблюдается при уровне IgA ≤ 3 г/л и IgM $\leq 1,7$ г/л (таблица 11).

Эти интервалы показателей иммунитета являются иммунологическими факторами хирургического риска. Их нормализация является основной целью предоперационной иммунокоррекции, эффективность которой можно оценивать по степени их нивелирования.

Таблица 11.

**Корреляционная зависимость осложнённого течения
послеоперационного процесса от показателей
иммунитета перед операцией**

Показатели иммунитета до операции	Осложнённое течение послеоперационного периода	
	% больных	r
$CD4^+/CD8^+ \leq 1,2$	32,2 **	0,658 #
$CD95^+ > 25\%$	31,2 *	0,762 #
РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$	34,5	0,786 #
РБТЛ на ППД $\leq 3\%$	40,6 *	0,647 #
ИЛ-2 на ФГА ≤ 5 у.е.	45,0 *	0,648 #
IgA ≤ 3 г/л	36,0 *	0,461
IgM $\leq 1,7$ г/л	34,7	0,655 #

r - коэффициент корреляции

- сильная корреляционная зависимость (при $r > 0,6$ или $< -0,6$)

Достоверность различий в интервалах по каждому показателю:

* $P_0 < 0,05$; ** $P_0 < 0,01$

Таким образом, иммунокоррекция Ронколейкином[®], повышая показатели клеточного иммунитета по интегральному показателю, характеризующему состояние клеточного иммунитета ($CD3^+ \leq 55\%$, $CD4^+/CD8^+ \leq 1,5$, РБТЛ на ФГА $\leq 50\%$ и ИЛ-2 на ФГА ≤ 10 у.е. – нормализация трех параметров и более), позволяет воздействовать на эффективность хирургического лечения больных. Иммунокоррекция Ронколейкином[®] оказывает положительное влияние на клиническую эффективность предоперационной подготовки больных, способствует улучшению результатов предоперационной подготовки по критерию бактериовыделения и позитивной клинико-рентгенологической динамике, а также сокращает частоту послеоперационных специфических осложнений. Отмечены достоверные преимущества пролонгированного введения препарата у пациентов с распространенным ФКТ лёгких, у пациентов с относительно ограниченным односторонним ФКТ лёгких наиболее эффективной является стандартная схема инфузии препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие вторичной иммунной недостаточности является одним из факторов развития туберкулёза, а затем – и следствием болезни. Прогрессирующее течение туберкулёза, приводящее к хронической форме заболевания, в значительной мере, обусловлено состоянием иммунной системы, определяющей развитие и течение туберкулёзного процесса. 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 положительного клинического эффекта.

Применение Ронколейкина® на фоне полихимиотерапии у больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких способствует ускорению положительной динамики течения процесса, закрытию полостных образований, увеличению доли больных без бактериовыделения. В результате эффективность лечения возрастает практически в 2 раза: полный клинический эффект к завершению стационарного этапа лечения (6 мес.) наблюдали у 60% пациентов против 30% в контроле. Апробированы различные способы введения Ронколейкина® больным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких. Показана достоверная эффективность непрямого лимфотропного и ингаляционного способов введения препарата. Разработаны различные режимы комплексного лечения впервые выявленного туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина® в зависимости от аллельного разнообразия HLA-генов локусов DQB1* и DRB1*.

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 2 раза), ускорению положительной клинико-рентгенологической динамики (от 2,5 до 6 раз), увеличению доли больных без бактериовыделения (более чем в 4 раза).

Применение Ронколейкина® хорошо переносится больными, не приводит к обострению течения основного процесса и возникновению нежелательных реакций на препарат, в том числе, у детей старшего возраста и подростков. Однако назначение Ронколейкина® при туберкулёзе лёгких нецелесообразно при дефиците массы тела более 30%.

Иммунокоррекция с использованием современного иммуностропного препарата – Ронколейкин® (дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека) – может быть рекомендована:

- в комплексе с этиотропной терапией у пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких, в т.ч. вызванным ЛУ штаммами МБТ (шифр «А15.0-А15.3» по МКБ-10);
- для включения в комплексную предоперационную подготовку больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом, проявляющимся массивным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью МБТ (шифр «А 15.06» по МКБ-10): пролонгированная схема инфузии Ронколейкина® имеет клинические преимущества для больных с распространённым ФКТ лёгких и двусторонней очаговой диссеминацией, стандартная методика введения препарата эффективна при ограниченных процессах.

Продемонстрирована перспективность применения Ронколейкина® при костно-суставном туберкулёзе. Препарат способствовал снижению распространённости очагов и выраженности альтеративно-некротического компонента воспаления в костной ткани, повышению интенсивности репаративного остеогенеза.

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

К настоящему моменту накоплен опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии острой пневмонии в послеоперационном периоде и на фоне раневого сепсиса, тяжёлых внебольничных и госпитальных пневмоний различной этиологии, атипичной пневмонии хламидийной и микоплазменной этиологии, а также пневмонии у детей и пожилых людей. Кроме того, имеются данные об эффективности применения Ронколейкина® для предупреждения развития пневмонии при острых отравлениях и церебральных инсультах [1, 5]. Имеется опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении бронхиальной астмы тяжёлого течения у взрослых и детей.

Ронколейкин® в комплексном лечении острой послеоперационной пневмонии

Первое исследование эффективности использования Ронколейкина® для лечения пневмонии, возникающей как осложнение раневого сепсиса, проведено С.В. Лейчинским (**Медицинское Управление Тыла ГУВД СПб и ЛО**) [61].

В исследовании участвовало 77 мужчин (средний возраст - 24,3 год) больных пневмонией на фоне раневого сепсиса, который развился как осложнение огнестрельных и минно-взрывных ранений и ожогов. В основную группу вошли 47 пациентов, в контрольную – 30. У всех раненых выявлена острая пневмония: очаговая односторонняя, очаговая двусторонняя, крупозная. Наличие пневмонии подтверждено рентгенологически, клинически, лабораторно.

Курс лечения Ронколейкином® пациентов основной группы составлял 2-4 ежедневные внутривенные инфузии при средней разовой дозе от 125 до 250 тыс. МЕ (0,125 – 0,25 мг) на инфузию. Обязательным условием к началу лечения Ронколейкином® являлась хирургическая санация первичных и вторичных метастатических гнойных очагов.

Параллельно проводилось традиционное лечение, включавшее рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Пациенты контрольной группы получали только рациональную антибиотикотерапию, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

На фоне введения Ронколейкина® уже на 1-3 сутки отмечено уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры тела, снижение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), возрастание абсолютного количества лимфоцитов. У ожоговых больных заметно улучшалось состояние ран, усиливался рост грануляционной ткани и эпителизация. На 3-5сутки от начала лечения наблюдали уменьшение одышки и положительную динамику рентгенологических проявлений респираторного дистресс-синдрома. Выздоровление в основной группе наступало, в среднем, на $15,0 \pm 2,8$ день от начала комплексной терапии, в контрольной группе – лишь на $29,2 \pm 5,2$ день. Летальные исходы имели место в контрольной группе в 11 случаях (36,66%) и были связаны, в основном, с полиорганной недостаточностью и септическим шоком. В группе пролеченных Ронколейкином® летальный исход имел место в 4 случаях (8,51%). В 2-х случаях – в результате ранений головы, несовместимых с жизнью, в одном случае – вследствие ожогового поражения 80% кожного покрова, у 1-ого больного – в связи с развившимся септическим шоком [61].

Таким образом, проведённое исследование показало, что использование Ронколейкина® в низких дозировках при лечении острой пневмонии на фоне раневого сепсиса позволяет достигать быстрой положительной динамики, снижать сроки антибактериальной терапии, в среднем, на 7 дней, а летальность – на 28%.

Е.С. Карашуровым с соавт. в **Петрозаводском государственном университете** (г. Петрозаводск) проведено наблюдение за 30 пациентами хирургического отделения, у которых диагностирована пневмония в различные сроки после операции на фоне нарастающей интоксикации [46].

Группы исследования включали по 15 больных в основной (средний возраст $55,4 \pm 4,34$ года) и контрольной (средний возраст $56,07 \pm 4,70$

года) группах. Все больные получали комплексную интенсивную терапию. Больным основной группы дополнительно вводили Ронколейкин® по 1 мг подкожно в плечо в 3 точки, N1-3 в зависимости от тяжести эндогенной интоксикации.

Иммунокоррекция Ронколейкином® на фоне интенсивной комплексной терапии способствовала уменьшению тяжести эндогенной интоксикации за счёт противовоспалительного воздействия и нормализующего влияния на иммунокомпетентную систему. Применение Ронколейкина® позволило значительно снизить летальность от послеоперационной пневмонии: в основной группе умерло 2 из 15 больных (летальность 13,33%), в группе сравнения умерло 7 из 15 больных (летальность 46,66%). Суммарное снижение уровня летальности составило 33,33%. Продолжительность лечения двух групп практически не различалась: у больных основной группы – $28,43 \pm 2,86$ койко-дня, у больных группы сравнения – $26,33 \pm 5,84$ койко-дня [46].

Ронколейкин® в комплексном лечении внебольничной пневмонии

Ю.В. Голодных (ГОУ Читинская государственная медицинская академия) проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности иммунотерапии при внебольничной пневмонии (ВП) [31].

Обследовано 59 больных ВП, мужчины в возрасте от 18 до 21 лет, находившиеся на лечении в 321 Окружном клинического военном госпитале. Тяжёлое течение заболевания сопровождалось дыхательной недостаточностью (ДН), инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) и инфекционно-токсической нефропатией (ИТН). На этом фоне у части больных выявлялся плеврит, перикардит, миокардит, а также деструкция лёгочной ткани. Указанные осложнения носили комплексный характер и значительно ухудшали течение заболевания.

Иммунологическое обследование больных показало, что развитие патологического процесса сопровождается

выраженными изменениями со стороны клеточного и гуморального иммунитета, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. При этом угнетение иммунитета находилось в прямой зависимости от степени тяжести заболевания. Обнаруженные сдвиги иммунореактивности у больных пневмонией явились обоснованием для проведения иммунокорректирующей терапии.

Медикаментозное лечение больных осуществлялось по обычной схеме, пациенты опытной группы, наряду с традиционным лечением, включающим антибиотикотерапию, дезинтоксикационную терапию, десенсибилизирующую терапию и др., получали Ронколейкин® в разовой дозе 0,5 мг в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия, внутривенно, капельно. Ронколейкин® вводили пациентам в первые пять суток заболевания, после исследования системы иммунитета под контролем теста лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Использование теста лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии связано с тем, что у пациентов, болеющих пневмонией, нарушены функциональные показатели иммунокомпетентных клеток, что отражается на способности лимфоцитов адгезировать к тромбоцитам. По данным проведённого исследования у больных пневмонией в первые сутки заболевания лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия повышалась, а затем резко снижалась. Более того, работами Ю.А. Витковского и соавт. (1999-2001) показано, что интерлейкин-2 повышает адгезивные свойства у Т-хелперов и индуцирует такую способность у натуральных киллеров.

В результате динамического наблюдения больных, получавших Ронколейкин®, установлено, что изменение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) может служить критерием длительности цитокинотерапии. Оказалось, что после однократного введения Ронколейкина® у больных пневмонией, независимо от исходных показателей, повышалось содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов. В контрольной группе больных пневмонией изменений адгезивной активности не выявлено. В те же сроки наблюдений у больных с исходно высокими значениями ЛТА отмечалось резкое снижение этой функции клеток. Установлено, что повышение количества лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов

длиться на протяжении определённого времени, после чего следует снижение кривой адгезии. Именно начало снижения числа коагрегатов явилось сигналом для прекращения введения Ронколейкина® большим пневмонией [31].

Установлено влияние Ронколейкина® на основные клинико-лабораторные показатели у больных пневмонией. В опытной группе нормализовалось общее число лейкоцитов и лимфоцитов на 5-е сутки, при традиционной схеме лечения лейкоцитоз сохранялся в течение более 10 дней. Применение Ронколейкина® у больных с тяжёлым течением пневмонии восстанавливало клеточный состав субпопуляций лимфоцитов, увеличивало иммунорегуляторный индекс и значительно снижало содержание ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α . Также у больных опытной группы к 20-му дню нормализовалась СОЭ, в контроле этот показатель превышал норму даже на 30-е сутки наблюдения.

Использование Ронколейкина® приводило к значительному улучшению состояния, быстрее нормализовались данные аускультации лёгких и раньше проявлялись рентгенологические признаки разрешения патологического процесса по сравнению с больными контрольных групп. Температура тела нормализовалась на 10-е сутки, а в контроле – на 17-20-е сутки, артериальное давление – на 15 сутки (у 75% больных), в контроле – на 25 сутки (88% больных). Средние сроки разрешения инфильтрации в лёгких (по данным рентгенологического исследования) для пациентов, получавших Ронколейкин®, равны $16,1 \pm 2,8$ дней, а для больных, находившихся на обычной терапии, – $30,3 \pm 3,6$ дней. Средняя продолжительность пребывания больных, получавших Ронколейкин®, в палате интенсивной терапии составляла 2,8 дней, а контрольной группы – 5,2 дней [31].

Таким образом, проведённое исследование показало, что использование рекомбинантного интерлейкина-2 при лечении тяжёлой пневмонии является патогенетически оправданным видом лечения в сочетании с базисной терапией. Применение Ронколейкина® позволяет улучшить клиническое течение тяжёлой пневмонии за счёт ускорения регрессии патологических отклонений общего состояния организма, снижает длительность пребывания больных в отделении интенсивной терапии, уменьшает сроки разрешения инфильтрации в лёгких.

Патогенетическая обоснованность применения Ронколейкина® в комплексной терапии острых внебольничных пневмоний (ВП) показана в исследовании Е.В. Маркеловой с соавт., проведённом в **Владивостокском государственном медицинском университете** [68].

Динамическому клинико-лабораторному наблюдению подвергнуто 67 пациентов с ВП. Лечение всех больных включало традиционную терапию (рациональная антибиотикотерапия, бронхолитики, другие патогенетические и симптоматические средства). Пациенты двух опытных групп в дополнение к традиционной терапии получали иммунотерапию: группа II – Лейкинферон, группа III – Ронколейкин® по 0,5 мг подкожно через 48 ч, курсом N2-5.

При проведении мониторинга клинико-рентгенологических, лабораторных и иммунологических данных установлено, что цитокиноterapia позволяет уменьшить степень выраженности иммунных нарушений, обеспечивает переключение иммунного ответа на Th1-тип, усиливая клеточно-опосредованный иммунитет, оказывает благоприятное действие на клиническое течение заболевания, улучшает прогноз (уменьшает число летальных исходов, развитие затяжных форм), снижает длительность пребывания больных в стационаре и стоимость лечения пневмонии.

Фармако-экономическая оценка эффективности разных схем терапии методами «стоимость-эффективность» и «стоимость-минимизация» позволила считать оптимальной схему лечения с применением Ронколейкина® [68].

Обоснованность и эффективность применения Ронколейкина® больным острой внебольничной пневмонией тяжёлого течения продемонстрирована в открытом контролируемом исследовании Л.В. Любавина с соавт. (**МУ Больница скорой медицинской помощи**, г. Липецк) [67].

Ронколейкин® применяли в сочетании с традиционной терапией трёхкратно по 0,5 мг внутривенно капельно с интервалом 2-3 дня. Препарат вводили после коррекции дегидратационного синдрома. С применением Ронколейкина® в ОРИТ БСМП г. Липецка в 2001 году пролечено 15 больных с острыми пневмониями тяжёлого течения, в 2002 году - 24 больных.

У всех больных после двух введений Ронколейкина[®], регистрировалось ослабление тяжести эндотоксикоза, «обрыв лихорадки», нормализация гемодинамики, снижение лейкоцитоза и ЛИИ, улучшение биохимических показателей крови. Среднее пребывание в ОРИТ сократилось до 7 суток (против 10,5 при традиционной терапии) [67].

По данным исследования, применение Ронколейкина[®] в комплексном лечении больных острой внебольничной пневмонией тяжёлого течения характеризуется быстрым детоксикационным действием и позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии.

Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Ронколейкина[®] в комплексном лечении внебольничных пневмоний проведена Г.Г. Мусалимовой в **Чувашском государственном университете им И.Н. Ульянова** (г. Чебоксары) [76-78].

Обследовано 46 пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией в возрасте от 15 до 60 лет, 30 мужчин и 16 женщин. Обследуемые больные основной (I группа) и контрольной (II группа) получали стандартное лечение, включающее антимикробную, дезинтоксикационную, антиоксидантную и бронхолитическую терапию и др. Пациентам основной группы, наряду со стандартным лечением, вводили Ронколейкин[®] по 0,5 мг внутривенно капельно двукратно с интервалом в 48 часов. До и после введения Ронколейкина[®] проводили оценку иммунного статуса.

На фоне терапии Ронколейкином[®] исчезали симптомы интоксикации уже к 3-5-му дню у 73,9% больных, при традиционной терапии на 5-ый день – у 39% и на 7-ой день – у 61% пациентов. Быстрее нормализовалась температуры тела: в I группе – на $5,2 \pm 0,2$ день, во II группе – на $8,7 \pm 0,4$ день ($P < 0,01$). У больных основной группы уже после 1-ой инъекции Ронколейкина[®] уменьшались проявления дыхательной недостаточности, становился мягче кашель, физикальные данные также имели положительную динамику. Также быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. Положительную рентгенологическую динамику к 14-16 дню лечения наблюдали у

69,6% пациентов I группы и 43% II группы (контроль). Включение Ронколейкина® в комплексную терапию позволило снизить сроки стационарного лечения на 3,2 койко-дня и в 2 раза летальность больных ВП – с 26% (группа контроля) до 13% (основная группа).

Клинический эффект сочетался с улучшением, а в ряде случаев восстановлением до нормы, ранее измененных иммунологических показателей. У всех больных в той или иной степени увеличивалось число CD3⁺-лимфоцитов (в среднем, по группе на 22% по сравнению с исходным показателем), CD4⁺-лимфоцитов (на 29,7%), CD8⁺-лимфоцитов (на 18,5%), происходило увеличение иммунорегуляторного индекса (на 12,4%). Уровни В-клеток и ЦИК в сыворотке крови снизились соответственно на 19,3% и 22,2%. У больных контрольной группы в процессе лечения существенных изменений со стороны иммунной системы не происходило.

Таким образом, проведённое исследование установило выраженный иммунологический и клинический эффект Ронколейкина®. Существенная положительная клиническая динамика, приводящая к снижению уровня летальности и сокращению сроков достижения клинико-лабораторной ремиссии, свидетельствуют о целесообразности применения Ронколейкина® в комплексной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии [76-78].

В двух открытых нерандомизированных исследованиях, проведённых В.Ю. Голофеевским с соавт. в **Военно-медицинской академии** (Санкт-Петербург), изучена эффективность применения Ронколейкина® больным острой и внебольничной пневмонией (n=29 и n=67) [32, 33].

В состав всех групп вошли пациенты с крупозной пневмонией тяжёлого течения и с очаговой полисегментарной пневмонией. Ронколейкин® применяли в дозе 1 мг на 4-6 день микробной агрессии или на 7-9 день. Проведённые исследования показали, что наилучшие клинические результаты применения Ронколейкина® больным пневмонией наблюдаются при исходной лейкопении и при начале введения препарата в фазе стабилизации инфильтрации. Более раннее назначение Ронколейкина® (на 4-6 сутки), особенно на фоне повышенной секреции IgG, способствовало более длительному сохранению

инфильтрации у ряда пациентов (2 – в исследовании острой пневмонии, 8 – в исследовании внебольничной пневмонии).

Таким образом, по результатам исследования максимальный эффект применения Ронколейкина® в составе комплексного лечения острых и внебольничных пневмоний тяжёлого течения достигается при оптимальных сроках начала терапии, для чего необходимо оценивать фазу воспалительного процесса, исходный уровень лейкоцитоза и, при возможности, иммунный статус [32, 33].

Контролируемое рандомизированное исследование эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении тяжёлых форм внебольничных пневмоний проведено С.Л. Юрловым в **Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова** (Санкт-Петербург) [110].

Под наблюдением находилось 121 человек, из них 67 – с тяжёлым течением пневмонии и лабораторными признаками иммунодефицита (группа II). В её составе была выделена группа IР (n=37), где проводили иммунокоррекцию Ронколейкином®, и группа IIА – без иммунокоррекции. Различий по стандартной терапии между группами не было. Ориентировочно по клинико-рентгенологическим признакам было выбрано 2 периода начала иммуностимуляции: 4-6 день клинических проявлений микробной агрессии (n=16 – 43,2%) и 7-9 день по клинико-рентгенологическим признакам стабилизации процесса (n=21 – 56%). Ронколейкин® вводили однократно в дозе 0,5-1 мг. Мониторинг лечебного процесса проводили с помощью телеметрической технологии «Динамика-100».

Показано, что Ронколейкин® оказывает активирующее влияние на компоненты клеточного иммунитета в комплексном лечении больных ВП. Результаты динамического обследования больных основной и контрольной групп представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Влияние Ронколейкина® на динамику клинико-лабораторных показателей у больных тяжёлой внебольничной пневмонией

Исследуемый показатель	Динамика показателей	
	Стандартная схема терапии	Стандартная схема + Ронколейкин®
<i>Нормализация клинических показателей</i>		
Температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания	на 7- 9 день	на 4-5 день
<i>Рентгенологическое исследование</i>		
Стабилизация процесса от начала проведения терапии (% больных)	на 9-10 день - 63,4%	на 7-9 день - 86,3%
<i>Биохимические показатели крови на 7-9 день лечения</i>		
Снижение значений (на %)		
СОЭ	47,4	49,6
СРБ	39,7	48,6
Фибриноген	18,6	69,7
α_1 - глобулины	5,5	35,6
α_2 - глобулины	7,6	22,1
<i>Иммунологические показатели крови на 18-21 день лечения</i>		
Увеличение значений (на %)		
CD3+	11,9	19,6
CD4+	38,9	72,4
РБТЛ на ФГА	11,3	22,3
Снижение исходно повышенных значений (на %)		
Лейкоциты	22,7%	40,7
Палочкоядерные нейтрофилы	4,0%	41,9
CD16+	13,5	17,3
IgM	24,3	115,5
IgA	24,6	46,5

В результате проведения иммунотерапии повышалось абсолютное количество лимфоцитов, количество и функциональная активность Т-лимфоцитов и Т-хелперов, фагоцитарная активность гранулоцитов. Одновременно у больных тяжёлой пневмонией с лейкопеническим синдромом улучшалось клиническое течение заболевания: наблюдали более быструю нормализацию температуры тела, урежение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений, улучшение рентгенологической картины и нормализацию воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови.

Оценка состояния пациентов по интегральным показателям телеметрического исследования состояния здоровья показала полное совпадение с клинико-лабораторным обследованием [110]. После проведения иммунотерапии процесс выздоровления при тяжёлых формах внебольничной пневмонии протекал более благоприятно.

Результаты проведённого исследования позволили заключить, что при тяжёлых формах внебольничной пневмонии с лейкопеническим синдромом наиболее оптимальным для применения иммунотерапии является период перехода фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации процесса воспаления. Этот период характеризуется снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперов (CD4⁺), фагоцитарной активности гранулоцитов, что может служить показанием к назначению Ронколейкина® [110].

Ингаляционный способ введения Ронколейкина® при ВП

В открытом контролируемом исследовании, проведённом Е.А Романченко в **Институте медицинской климатологии и восстановительного лечения** (Владивостокский филиал ГУ Далевоосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН), при внебольничной пневмонии применено ингаляционное введение Ронколейкина® с помощью небулайзера [96].

В исследовании участвовало 77 юношей (возраст от 18 до 21 года), находившихся на лечении в клиническом госпитале Тихоокеанского флота с диагнозом ВП. Из них у 46 пациентов (59,7%) выявлены неспецифические нарушения иммунорезистентности. Эти пациенты были разделены на две группы. 22 человека (опытная группа) получали в дополнение к традиционной терапии (ТТ) ингаляции Ронколейкина® с помощью компрессорного небулайзера в дозе 0,25 мг в сутки через день, N5; 24 человека (контрольная группа) проходили лечение с использованием только ТТ.

У пациентов опытной группы, наряду с иммунологической

реабилитацией, наблюдалась ускоренная положительная клиническая динамика. Средние сроки разрешения ифльтрации лёгочной ткани составили в контрольной группе $20,52 \pm 0,94$ дня, а в опытной группе на 4,3 дня меньше – $16,21 \pm 1,07$ дня. У 3 человек после ТТ исходом разрешившейся ифльтрации в лёгких стал пневмофиброз без нарушения функции внешнего дыхания, в опытной группе этого не наблюдалось.

Перед выпиской у 9,09% после ТТ сохранялся малопродуктивный кашель с отделением слизистой мокроты, субфебрильная температура, у 18,2% - слабость. После применения Ронколейкина® остаточные явления (кашель, субфебрилитет, слабость, отсутствие работоспособности) отсутствовали. Полученные результаты указывают, что традиционная терапия не способна ликвидировать полностью нарушения в основных звеньях иммунной системы, что не позволяет говорить о полноценном восстановлении иммунометаболического статуса больных ВП в процессе лечения.

Таким образом, включение Ронколейкина® в схему традиционного лечения пациентов ВП целесообразно в случае установленного состояния нарушенной резистентности организма. Применение Ронколейкина® даёт выраженный иммуномодулирующий эффект, способствует сокращению сроков разрешения воспалительного очага лёгочной ткани, минимизации количества остаточных явлений после клинко-рентгенологического выздоровления. В итоге происходит сокращение сроков лечения на 3-4 койко-дня. Ингаляционный способ введения Ронколейкина® через небулайзер обеспечивает доставку лекарственного препарата непосредственно к воспалительному очагу лёгочной ткани и является предпочтительным для данной категории больных [96].

Влияние Ронколейкина® на психофизиологические изменения при ВП

Способность Ронколейкина® влиять на психофизиологические изменения при внебольничных пневмониях показана в пилотном исследовании С.Н. Гресь с соавт. (**Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург**) [111].

При обследовании 28 больных с тяжёлым течением ВП установлено, что в острой фазе болезни больных наблюдался делириозный синдром (10,7%), различного рода вестибулопатии (17,9%), астенический синдром (60,7%). 21 пациенту на фоне антибиотикотерапии вводили Ронколейкин® в дозе 0,5 мг через 2-3 дня, N3-4.

На фоне облегчения клинического состояния проявления астенического синдрома (тревожность, депрессия) не достигали дезадаптирующих значений. Полученные данные позволили заключить, что применение Ронколейкина®, наряду с улучшением клинического течения заболевания, приводит к нормализации психофизиологического статуса лиц, страдающих тяжёлой формой ВП [111].

Ронколейкин® при лечении больных атипичной пневмонией микоплазменной и хламидийной этиологии

Известно, что наиболее частой причиной внебольничных пневмоний является *Streptococcus pneumoniae* (20-60%). Однако все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии в последние годы придаётся возбудителям атипичных пневмоний, прежде всего, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydoiphila (Chlamydia) pneumoniae*, на долю которых приходится от 8% до 25% случаев заболевания. Как правило, для микоплазменной и хламидийной пневмоний характерно затяжное рецидивирующее течение. Исследование иммунитета у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями, проведённое Г.Г. Мусалимовой с соавт. в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова**, показало, что

атипичные (микоплазменные, хламидийные) пневмонии, в отличие от бактериальных пневмоний, развивались на фоне более выраженного угнетения Т-клеточного и, в меньшей степени, фагоцитарного звена иммунитета. Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене происходили сдвиги в гуморальном звене иммунитета. При сравнении иммунологических показателей больных микоплазменной и хламидийной пневмониями были выявлены более глубокие изменения в Т-клеточном звене иммунитета при хламидийных пневмониях и менее выраженная активация гуморального звена иммунитета. В то же время у больных микоплазменной пневмонией на фоне менее выраженной Т-клеточной депрессии наблюдается более значительная напряженность гуморального звена иммунитета (увеличение В-лимфоцитов (CD20⁺) и повышение уровней IgM и ЦИК) с чем, по-видимому, связаны внелёгочные проявления рассматриваемого заболевания [69, 70, 72, 74, 78, 79].

Эффективность применения Ронколейкина® в составе комплексного лечения больных атипичными пневмониями изучена в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** Г.Г. Мусалимовой с соавт. [69-75, 78].

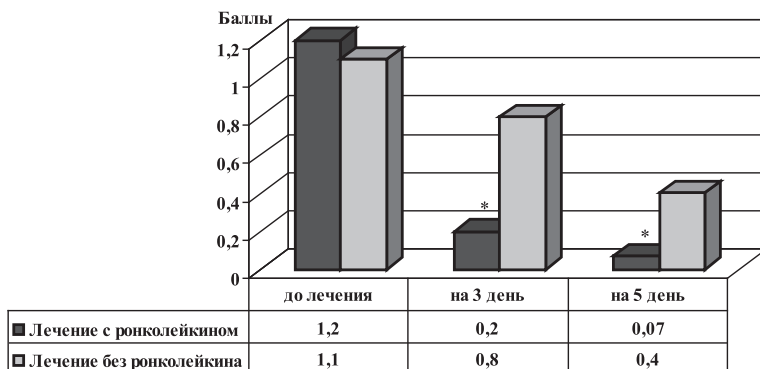
В исследовании участвовало 60 больных с атипичной пневмонией: 44 микоплазменной и 16 хламидийной этиологии. Возраст пациентов варьировал от 15 до 63 лет (средний возраст - 30,85±1,6 лет). Среди больных было 24 мужчины и 36 женщин. В опытную группу (n=30) вошли 21 больной микоплазменной и 9 больных хламидийной пневмонией. Этим пациентам на фоне антибактериального лечения применяли Ронколейкин®. Группу сравнения составили 30 больных (23 – микоплазменной и 7 – хламидийной пневмониями), терапия которых не отличалась от общепринятого стандарта. Ронколейкин® вводили с третьего дня стационарного лечения по 0,5 мг внутривенно капельно 2-5 раз с интервалом в 48 часов. Переносимость препарата была удовлетворительной. Лишь у 10% пациентов отмечалось кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр заболевания.

Результаты исследований в основной группе сравнивали с

данными, полученными при лечении больных контрольной группы. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, рентгенологической картины и иммунологических показателей. В течение 6 месяцев после выписки из стационара больные находились на диспансерном наблюдении, в процессе которого проводили общеклинические исследования и контроль титров специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydoiphila pneumoniae* в сыворотке крови.

Сравнительный анализ результатов лечения показал преимущество комплексной терапии, включающей Ронколейкин®, перед общепринятым лечением (рис. 2).

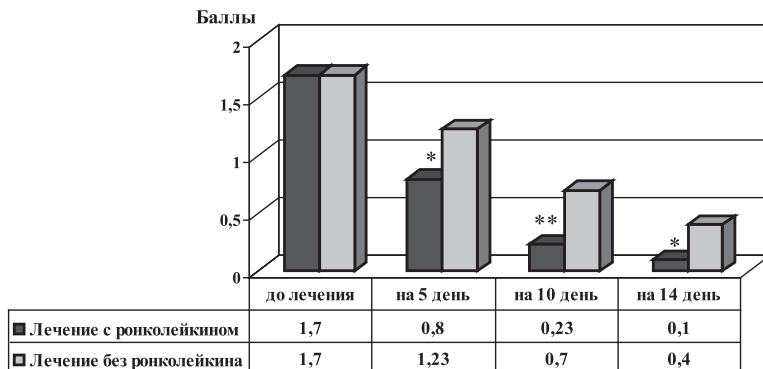
У пациентов, получавших Ронколейкин®, в два раза быстрее, чем у больных на фоне общепринятой терапии, происходило снижение температуры тела до нормальных значений; нормализация аускультативной картины со стороны лёгких – в среднем, к 5,5-му дню (в группе сравнения – к 9-му дню); исчезновение внелёгочных симптомов – к 5-му дню (в группе сравнения – к 8-9-му дню). Признаки интоксикации к 3-му дню лечения исчезали у 80 % больных, получавших Ронколейкин®, и лишь у 6,7 % пациентов в группе сравнения (рис. 2)



*- $p < 0,001$ - достоверные различия по сравнению с общепринятым лечением

Рис. 2. Динамика интоксикационного синдрома у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями на фоне различных методов лечения [78].

На фоне введения Ронколейкина[®], уже с 3-го дня от начала применения препарата, наблюдалось уменьшение кашля и отхождения мокроты с последующим их прекращением, в среднем, на 8-й день (рис. 3). В группе больных, не получавших Ронколейкин[®], кашель в течение первых 5 дней лечения существенно не менялся, затем постепенно уменьшался и проходил, в среднем, лишь к 14-му дню.



*- $p < 0,05$, **- $p < 0,001$ - достоверные различия по сравнению с общепринятым лечением

Рис. 3. Динамика кашля и отделяемой мокроты у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями на фоне различных методов лечения [78].

Помимо этого, в основной группе больных, в отличие от группы сравнения, отмечен быстрый регресс исходно повышенных лабораторных показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, количество эозинофилов, содержание α_2 -глобулинов, С-реактивного белка, фибриногена). Комплексное лечение с применением Ронколейкина[®] также оказывало более выраженное влияние на показатели внешнего дыхания. В этой группе больных прирост FEV1, FEV1/VC, PEF, MEF₅₀ и MEF₂₅ был достоверно выше, чем у пациентов, не получавших Ронколейкин[®], что свидетельствует об увеличении вентиляции лёгких преимущественно за счет улучшения бронхиальной проходимости.

Положительная рентгенологическая динамика к 14-16-му дню лечения в группе сравнения наблюдалась лишь у 26,7 % (8) больных, у 73,3 % (22) сохранялись усиление и деформация лёгочного рисунка, в

том числе в сочетании с перибронхиальной инфильтрацией. В отличие от этого, в основной группе интерстициальные и инфильтративные изменения в лёгких подвергались обратному развитию у 76,7 % (23) больных, усиление легочного рисунка сохранялось лишь у 23,3 % (7) пациентов.

На фоне комплексной терапии с включением Ронколейкина® происходила нормализация большинства изменённых показателей иммунного статуса: увеличилось количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, преимущественно за счёт Т-хелперов. В результате наблюдалась нормализация иммунорегуляторного индекса. Кроме того, повышалась экспрессия на лимфоцитах рецепторов к ИЛ-2, увеличивалось число пролиферирующих лимфоцитов (CD71⁺) и снижалось содержание клеток (CD95⁺), несущих рецепторы активированного апоптоза (таблица 13).

Наблюдалась положительная динамика и со стороны показателей гуморального иммунитета - достоверно снижались уровни IgM, IgG, ЦИК, относительное содержание В-лимфоцитов (IgM и В-лимфоциты достигли нормального уровня). Эти данные свидетельствуют о снижении напряженности гуморального иммунитета. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных основной группы не изменялась.

Анализ динамики показателей иммунного статуса у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями под влиянием различных методов лечения показал, что в группе больных, получавших стандартную терапию, к концу курса лечения наблюдалось достоверное уменьшение относительного числа Т-лимфоцитов (CD3⁺), относительного и абсолютного количества Т-хелперов (CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺). Иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺) в процессе лечения не изменялся.

В гуморальном звене иммунитета отмечалось повышение концентрации IgG, снижение уровня IgA и ЦИК. Количество В-лимфоцитов и уровень IgM сохранялись на исходных значениях. Фагоцитарное звено больных на лечение реагировало повышением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Таким образом, включение Ронколейкина® в комплексную терапию больных микоплазменной и хламидийной пневмониями приводило

Таблица 13.

**Динамика иммунологических показателей у больных
микоплазменной и хламидийной пневмониями при различных
методах лечения**

Показатели	Лечение без Ронколейкина M±m, n=30		Досто- верность различий p<	Лечение с включением Ронколейкина M±m, n=30		Достоверность различий p<		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения			
	1	2	1-2	4	5	4-5	2-5	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,5±0,3	6,2±0,3	0,01	7,2±0,3	5,7±0,2	0,001	-	
Лимфоциты	%	37,2±0,9	39,9±0,8	0,05	35,3±1,4	38,5±1,0	0,04 p _w	-
	10 ⁹ /л	1,62±0,05	1,72±0,03	-	1,68±0,11	2,07±0,09	0,01	0,001
CD3+-лимфоциты (Т-лимфоциты)	%	49,0±1,4	44,9±0,9	0,05	49,0±1,4	63,3±0,9	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	0,80±0,03	0,77±0,02	-	0,82±0,06	1,31±0,06	0,001	0,001
CD4+-лимфоциты (Т-хелперы)	%	29,0±1,1	24,6±0,9	0,01	29,1±1,0	39,0±0,8	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	0,47±0,02	0,42±0,02	0,001 p _w	0,49±0,04	0,80±0,04	0,001	0,001
CD8+-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты)	%	23,2±1,0	20,3±0,7	0,05	23,1±1,2	25,0±0,8	-	0,001
	10 ⁹ /л	0,37±0,02	0,35±0,01	0,01 p _w	0,38±0,03	0,51±0,02	0,001	0,001
CD4/CD8		1,30± 0,06	1,25± 0,005	0,01 p _w	1,34± 0,07	1,6± 0,06	0,01	0,001 m-u
CD16+-лимфоциты (NK)	%	18,5±1,1	18,7±0,6	-	18,5±1,0	19,1±1,3	-	0,04 p _{m-u}
	10 ⁹ /л	0,30±0,02	0,32±0,01	0,05 p _w	0,31±0,03	0,39±0,03	0,05	0,03
CD25+-лимфоциты (рецептор к IL-2)	%	3,7±0,4	4,2±0,5	-	3,9±0,4	8,2±1,3	0,01	0,01
	10 ⁹ /л	0,06±0,006	0,07±0,008	-	0,06±0,006	0,16±0,02	0,001	0,001
CD71+-лимфоциты (пролиферирующие клетки)	%	5,6±0,6	7,0±0,5	0,01 p _w	5,3±0,9	8,2±0,7	0,01	-
	10 ⁹ /л	0,09±0,01	0,12±0,01	0,01 p _w	0,08±0,01	0,17±0,02	0,001	0,01
CD95+-лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	1,9±0,2	1,5±0,1	-	1,8±0,2	1,1±0,1	0,01	0,01 p _{m-u}
	10 ⁹ /л	0,031± 0,004	0,026± 0,002	-	0,03± 0,003	0,02± 0,002	0,05 p _w	0,01
CD20+ (В-лимфоциты)	%	15,2±0,7	15,0±0,5	-	14,5±0,8	12,4±0,6	0,05	0,01
	10 ⁹ /л	0,25±0,01	0,26±0,01	-	0,24±0,02	0,26±0,02	-	-
Ig M, г/л		1,71±0,08	1,71±0,06	-	1,6±0,1	1,11±0,06	0,001	0,001
Ig G, г/л		13,1±0,9	14,6±0,5	0,05 p _w	13,7±0,6	10,6±0,3	0,001	0,001
Ig A, г/л		2,6±0,3	2,0±0,1	0,05	2,8±0,3	2,2±0,1	0,05 p _w	-
Фагоцитарный индекс, %		56,5±1,2	62,9±0,9	0,001	56,4±1,6	58,8±1,6	-	0,05
Фагоцитарное число		3,11±0,09	3,66±0,08	0,001	3,1±0,1	3,7±0,1	0,001	-
ЦИК, у.е.		44,2±3,7	31,3±1,2	0,01	44,2±2,1	18,8±1,2	0,001	0,001

к нормализации основных количественных и функциональных параметров адаптивного клеточного иммунитета и снижению активности гуморального звена иммунитета. Анализ результатов лечения показал, что в группе больных, получавших Ронколейкин[®], к 14-15-му дню в 76,7 % случаев наступило выздоровление и в 23,3 % - выздоровление с остаточными явлениями. При общепринятом лечении выздоровление было достигнуто лишь у 26,7 %, выздоровление с остаточными явлениями – у 73,3 % пациентов. Включение Ронколейкина[®] в комплексную терапию позволило сократить сроки лечения больных в условиях стационара с $17,93 \pm 4,99$ до $14,93 \pm 2,64$ койко/дней ($P < 0,01$).

Сравнительное катамнестическое наблюдение больных двух групп показало, что за время диспансерного наблюдения в течение шести месяцев после выписки из стационара рецидивы заболевания имели место у 6 (20 %) больных сравниваемой и лишь у 1 (3,3 %) переболевшего из основной группы. Следует отметить наличие положительной связи между выраженностью уменьшения числа Т-хелперов и частотой рецидивов заболевания ($r = 0,93$) у переболевших сравниваемой группы. По истечении трёх месяцев после лечения с использованием Ронколейкина[®] у 93,3 % (28) обследованных отсутствовали специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и/или *Chlamydophila pneumoniae* в сыворотке крови, в то время как в группе сравнения у 40 % (12) больных в сыворотке крови продолжали определяться антитела IgG к изучаемым микроорганизмам в диагностических титрах.

Таким образом, включение Ронколейкина[®] в комплексное лечение больных пневмониями микоплазменной и хламидийной этиологии демонстрирует чёткий иммунологический эффект. Он сочетается с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинко-лабораторной ремиссии, уменьшением интоксикационных симптомов, сокращением лихорадочного периода, чёткой положительной рентгенологической динамикой, значительным уменьшением вероятности развития повторных рецидивов и перехода заболевания в хроническую форму.

Ронколейкин® в комплексном лечении нозокомиальной (госпитальной) пневмонии

Оценка эффективности применения Ронколейкина® в комплексном лечении госпитальной пневмонии проведено И.М. Борисовым (19 **Военный госпиталь РВСН**, г. Саратов) [24].

В открытом контролируемом исследовании приняло участие 17 пациентов мужского пола в возрасте от 41 до 45 лет, находившихся на лечении в отделениях общего профиля военного госпиталя. 9 пациентов группы сравнения получали только базисную терапию, 8 больным основной группы дополнительно вводили Ронколейкин® в дозе 0,5 мг с интервалом 2 дня, N4.

Все основные клинические симптомы (кашель, боли в грудной клетке, лихорадка, общая слабость) и объективные физикальные признаки заболевания (укорочение перкуторного тона над зоной поражения лёгочной ткани, влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация) купировались на двое суток раньше. Продолжительность применения антибиотиков в основной группе не превысила 8 суток, тогда как в группе сравнения она составила не менее 11-12 суток. Рентгенологическое разрешение ГП у пациентов основной группы наступало на $14,2 \pm 0,8$ сут., у больных группы сравнения – на $17,7 \pm 0,3$ сут. ($P < 0,05$) [24].

Данные проведённого исследования указали на целесообразность применения Ронколейкина® в комплексном лечении госпитальной пневмонии вследствие более быстрой клинико-рентгенологической регрессии всех основных клинических симптомов ГП.

Дальнейшая оценка эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении больных госпитальной пневмонии продолжено И.М. Борисовым с соавт. на базе **ФГКУ «1602 военный клинический госпиталь»** (г. Знаменск Астраханской области) [19].

В клиническое исследование были включены 56 пациентов мужского пола (средний возраст $52,4 \pm 6,7$ года), находившихся на лечении в отделениях общего профиля военного госпиталя в период с 2007 по 2012 г. Все больные были разделены на 2 группы: основную (ОГ, n=26)

и группу сравнения (ГС, n=30). Все пациенты получали стандартную терапию, больным ОГ дополнительно вводили Ронколейкин® в режиме двух внутривенных введений по 0,5 мг с интервалом 48 часов.

Основные клинические симптомы (кашель, боли в грудной клетке, лихорадка, общая слабость) и объективные данные (укорочение перкураторного тона над зоной поражения лёгочной ткани и влажные мелкопузырчатые хрипы) купировались в ОГ на 3-4 суток раньше, чем в ГС. Также в сравнении с ГС в под влиянием иммунокоррекции (ОГ) в 1,8 раза сократилась продолжительность периодов лихорадки и интоксикации, на $4,2 \pm 0,2$ суток раньше нормализовалась температура ($p < 0,05$) и в 2,4 раза быстрее происходила регрессия кашля. Нормализация аускультативной картины над поражёнными сегментами лёгких у пациентов ОГ происходила, в среднем, к пятому дню, а у больных ГС – к седьмому дню. Продолжительность антибактериальной терапии в ОГ не превысила 5-6 суток против 6-8 суток в ГС (таблица 14).

По данным рентгенологического исследования органов грудной полости, на 14-й день лечения полное разрешение инфильтративных изменений было выявлено у 96,2% в ОГ и у 85,3% больных – в ГС. Время разрешения инфильтративных изменений в лёгких у пациентов ОГ составило $14,6 \pm 1,6$ суток против $18,7 \pm 1,3$ суток в ГС. Нормализация показателей ФВД вследствие увеличения вентиляции лёгких преимущественно за счёт улучшения бронхиальной проходимости отмечалось достоверно чаще в ОГ, чем в ГС (19).

По результатам лабораторного обследования, у пациентов ОГ, в отличие от ГС, начиная с пятого дня заболевания, отмечался более быстрый регресс исходно повышенных показателей активности воспалительного процесса (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, серомукоид, α 2-глобулины, фибриноген). Введение Ронколейкина® больным ОП оказывало стимулирующее действие на клеточное звено иммунитета, проявляющееся повышением относительного и абсолютного количества лимфоцитов у всех больных (таблица 14).

Таблица 14.

Клинико-лабораторная эффективность Ронколейкина® в комплексном лечении госпитальной пневмонии

Показатель		ОГ (n=26)	ГС (n=30)
Длительность лихорадки (дни)		3,2±0,3*	6,3±0,6
Продолжительность кашля (дни)		5,5±1,2*	9,1±1,9
Длительность АБТ (дни)		6,1±0,4	7,3±0,9
Частота нарушений ФВД в ходе терапии, %	на 1-е сутки	51,2	52,6
	на 8-е сутки	2,2*	49,7
	на 14-е сутки	0	2,9
Лейкоцитоз - более $9,0 \times 10^9/\text{л}$ (%)		0*	8,8
Ускоренная СОЭ - более 10 мм/час. (%)		2,2*	29,4
Наличие СРБ (%)		0*	11,7
Серомукоид - более 0,20 ед. (%)		0*	8,8
Увеличение уровня α_2 -глобулинов (%)		0*	11,7
Гиперфибриногенемия - более 11,7 мкмоль/л (%)		0*	14,7
Среднее число лимфоцитов (%)		22,6±2,4*	15,2±2,8

* - различие между ОГ и ГС статистически достоверно, $P < 0,05$

Таким образом, проведённое исследование показало, что включение Ронколейкина® на начальных этапах лечения ГП позволяет на фоне улучшения иммунологических показателей повысить эффективность этиотропной терапии и способствует более быстрой клинико-рентгенологической регрессии всех основных клинических симптомов заболевания. Применение Ронколейкина® позволяет ускорить инволюцию патологических изменений лёгочной ткани, стимулирует репаративные процессы, снижает вероятность формирования остаточных рентгенологических изменений. Применение терапевтических доз Ронколейкина® безопасно для человека [19].

Патогенетическая обоснованность применения Ронколейкина® в комплексной терапии острых нозокомиальных пневмоний (НП) также

показана в исследовании Е.В. Маркеловой с соавт., проведённом во **Владивостокском государственном медицинском университете** [68].

Динамическому клинико-лабораторному наблюдению подвергнуто 400 больных НП. Лечение больных всех групп (I – контроль, II, III – опыт) включало стандартную антибиотико-, патогенетическую и симптоматическую терапию. Пациентам двух опытных групп дополнительно назначали иммуностропные препараты: Лейкинферон (II гр.) и Ронколейкин® (III гр.) – по 0,5 мг подкожно через 48 ч, курсом № 2-5.

Клинико-рентгенологические, лабораторные и иммунологические данные исследования показали, что введение иммуностропных препаратов позволяет нивелировать проявления иммунных нарушений, усилить клеточно-опосредованный иммунитет, обеспечивая переключение иммунного ответа на Th1-тип, благотворно сказывается на клиническом течении заболевания, снижая частоту развития затяжных форм заболевания и уровень летальности, снижает длительность стационарного лечения и его стоимость. Фармако-экономический анализ эффективности разных схем терапии с использованием методов «стоимость-эффективность» и «стоимость-минимизация» подтвердил, что более оптимальной является схема лечения с применением рекомбинантного интерлейкина-2 [68].

Ронколейкин® в лечении пневмонии при острых экзогенных отравлениях

Тяжёлые полисегментарные пневмонии развиваются у больных с крайне тяжёлыми экзогенными отравлениями и в 50% случаев являются причиной госпитальной летальности у данной категории больных. Их течение, во многом, определяется вторичным иммунодефицитом, характеризующимся не только снижением функциональной активности системы иммунитета, но и нарушением структуры его звеньев. В это ситуации принципиально важным является применение заместительной иммунореставрационной терапии [20, 22].

Изучение эффективности применения Ронколейкина® для профилактики и лечения пневмоний, развивающихся при экзогенных отравлениях, проведено М.А. Белоноговым и А.В. Алехнович с соавт. на базе **Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского и 33 ГКБ им. А.А. Остроумова** [4, 20-22].

Эффективность профилактического применения Ронколейкина® изучена у 43 больных от 20 до 60 лет с крайне тяжёлыми экзогенными отравлениями. В зависимости от вида отравлений больные распределялись по двум группам. У пациентов 1-й группы (n=21) было установлено отравление прижигающими жидкостями (ОПЖ), с ожогами ротовой полости, пищевода и желудка 2-3 степени, с ожогами верхних дыхательных путей и аспирационным синдромом. Во 2-ю группу (n=22) вошли пациенты с острыми отравлениями психотропными веществами (ОПП), с аспирационным синдромом, тяжёлой токсической энцефалопатией и коматозным состоянием продолжительностью более 2-х суток. У всех пациентов при поступлении в клинику выявлялся лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, повышенное СОЭ (35-40 мм/час) [21].

В каждой группе с учётом проводимой терапии выделяли по 2 подгруппы: «А» – группы сравнения и «Б» – опытные группы. Все больные были распределены следующим образом:

1А (n=10) – больные с ОПЖ, получали общепринятую терапию (ОТ);
1Б (n=11) – больные с ОПЖ, получали Ронколейкин® в сочетании с ОТ;

2А (n=10) – больные с ОПП, получали ОТ; 2Б (n=12) – больные с ОПП, получали Ронколейкин® в сочетании с ОТ.

Ронколейкин® вводили подкожно в 3 точки в дозе 0,5 мг через 48 часов, а потом через 72 часа, N3 [21].

К 7-му дню стационарного лечения у пациентов подгрупп 1Б и 2Б на фоне применения Ронколейкина® улучшились и приблизились к нижней границе нормы значения иммунологических показателей, превышая аналогичные значения в подгруппах 1А и 2А на 40-47% (P<0,05).

Опытные и контрольные группы также достоверно различались по динамике развития пневмоний (таблица 15).

Таблица 15.

Эффективность Ронколейкина® в профилактике пневмонии при экзогенных отравлениях

Показатель		Эффективность лечения (% пациентов)	
		ОТ Группы 1А + 2А	ОТ + Ронколейкин® Группы 1Б + 2Б
Развитие пневмонии	1-я неделя	50	18 - 25
	2-я неделя	30 - 40	9 - 16
Смертность		30	9 - 16

При этом группы различались не только по частоте развития пневмонии, но и по её характеру. В группах 1А и 2А в 50% случаев были очаговые односторонние пневмонии, в то же время в группах 1Б и 2Б у 80% пациентов диагностированы полисегментарные пневмонии, осложнённые деструктивными процессами и экссудативными плевритами. Общая продолжительность лечения в подгруппах с иммунотерапией (1Б, 2Б) была на 5-7 дней меньше, чем при общепринятой терапии (1А, 2А). Смертность в указанных подгруппах различалась более, чем в 2 раза (таблица 15) [21].

Проведённое исследование показало, что при тяжёлых экзогенных отравлениях для профилактики пневмонии оправдано применение Ронколейкина®, который можно считать препаратом выбора.

На тех же клинических базах (**Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, 33 ГКБ им. А.А. Остроумова**) М.А. Белоноговым с соавт. Ронколейкин® применяли для лечения тяжёлых полисегментарных пневмоний, возникающих при крайне тяжёлых экзогенных отравлениях [20].

В исследовании участвовало 47 пациентов от 20 до 60 лет со следующими отравлениями: ОПЖ – 22 больных (1-я группа) и ОПП – 25 больных (2-я группа). Каждая из групп, в соответствии с особенностями лечения, включала 2 подгруппы: пациенты подгрупп 1А (n=10) и 2А (n=12) получали общепринятую терапию (ОТ), пациентам подгрупп 1Б (n=12) и 2Б (n=13) в дополнение к ОТ вводили Ронколейкин® в дозе по 1 мг внутривенно капельно. В остром периоде

пневмонии препарат вводили сначала через 24 часа, а затем через 48 часов, N4-6; в подостром периоде пневмонии интервал между введениями составлял 72 часа, N2-3.

На фоне терапии в обеих группах отмечалось улучшение состояния пациентов. В подгруппах 1Б и «Б» проявления острого периода пневмонии купировались на 6-7 дней быстрее, чем в подгруппах 1А и 2А. Смертность в остром периоде пневмонии в подгруппах 1А и 2А составила 30-33,3%, в подгруппах 1Б и 2Б – 8,3-15,4%. На 7-й день лечения показатели иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) в подгруппах 1Б и 2Б приближались к нижней границе нормы, в подгруппах 1А и 2А уровень иммунологических показателей был достоверно ниже нормы. Наиболее значительные нарушения иммунитета сохранялись у больных с отравлениями опиатами [20].

Течение подострого периода пневмонии было более благоприятным в подгруппах 1Б и 2Б, чем в подгруппах 1А и 2А: быстрее купировались остаточные проявления пневмонии, отмечена меньшая продолжительность стационарного лечения на 10-12 дней, у большинства больных происходила нормализация иммунологических показателей. В подгруппах 1А и 2А (ОТ) у большинства пациентов сохранялись проявления вторичного иммунодефицита.

Таким образом, по данным исследования сделан вывод, что применение Ронколейкина® является обязательным компонентом лечения больных с крайне тяжёлыми экзогенными отравлениями, течение которых осложняется тяжёлыми нозокомиальными пневмониями.

Оценка эффективности Ронколейкина® при острых отравлениях нейротропными веществами проведена М.А. Белоноговым на базе **Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, 33 ГКБ им. А.А. Остроумова** [22].

В исследовании участвовал 21 больной в возрасте от 20 до 60 лет. Течение пневмоний у обследованных пациентов сопровождалось деструктивными процессами в лёгких, экссудативными плевритами, дыхательной недостаточностью. 10 пациентов составили контрольную группу (общепринятая терапия - ОТ), 11 – опытную группу (ОТ +

Ронколейкин®). Ронколейкин® вводили внутривенно капельно по 1 мг в остром периоде пневмонии сначала через 24 часа, а затем через 48 часов, N4-6; в подостром периоде – через 72 часа, N2-3.

Оба вида лечения способствовали улучшению состояния пациентов, нормализовалась лейкоцитарная формула и СОЭ, но проявления острого периода купировались в опытной группе на 6-7 дней раньше. Смертность в остром периоде пневмонии составила в контрольной группе 40%, а в опытной – 18,2%. Общая продолжительность стационарного лечения при использовании Ронколейкина® сократилась на 10-12 дней [22].

Таким образом, при лечении больных с крайне тяжёлыми отравлениями нейротропными веществами, течение которых осложняется нозокомиальными пневмониями, показано применение Ронколейкина®.

Клиническая эффективность Ронколейкина® в лечении пневмоний при острых отравлениях психотропными препаратами изучена А.В. Алехнович с соавт. в **Государственном институте усовершенствования врачей МО РФ, 33 ГКБ им. А.А. Остроумова** [4].

Проведено обследование и лечение 86 больных с острыми отравлениями психотропными препаратами, из них в контрольную группу вошли 58 пациентов, в опытную (Ронколейкин®) – 28.

Показано, что применение Ронколейкина® сочеталось с уменьшением частоты развития пневмонии по сравнению с контролем в 2,5 раза ($P<0,05$), сокращением в 1,9 раза количества полисегментарных и долевых пневмоний ($P<0,05$) и в 2,3 раза двусторонних пневмоний ($P<0,05$). На этом фоне в 1,2 раза ($P<0,05$) уменьшалась длительность пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации и в 1,5 раза сократилась длительность пребывания в стационаре ($P<0,05$) (таблица 16).

Проведение иммунокоррекции сочеталось с достоверным увеличением выживаемости пациентов преимущественно в соматогенной стадии ($P<0,02$, критерий Гехана-Уилкоксона).

Применение Ронколейкина® способствовало достоверному улучшению количественных и качественных характеристик специфического и неспецифического иммунного ответа. На фоне

проведения иммунокоррекции в более ранние сроки восстанавливался субпопуляционный состав лейкоцитарной формулы, повышалась функциональная активность фагоцитирующих клеток [4].

Таблица 16.

Клиническая эффективность Ронколейкина® в лечении острых пневмоний

Критерии эффективности	Исследуемые группы	
	Контроль, n=58	Ронколейкин, n=28
Частота развития пневмонии, %	31 (53%)	6 (21%) ²
Полисегментарные и долевые пневмонии, %	46 (79%)	11 (39%) ²
Двухсторонние пневмонии, %	34 (59%)	7 (25%) ²
Пребывание в токсикологической реанимации, часы	71,5 ± 3,2	61,8 ± 2,0 ¹
Длительность стационарного лечения, сутки	10,8 ± 1,1	7,1 ± 1,2 ¹

Примечание: ¹ – P < 0,05 с использованием критерия Ньюмена-Кейлса;

² – P < 0,05 с использованием критерия χ^2 .

Таким образом, проведённое исследование показало, что использование Ронколейкина® является эффективным методом патогенетической фармакотерапии. Его применение позволяет добиться улучшения клинических и лабораторных показателей проводимого лечения.

Ронколейкин® в профилактике развития пневмонии при церебральных инсультах

Предотвращение инфекционных осложнений является одной из задач базовой терапии при ишемических и геморрагических инсультах. Обычно с этой целью профилактически используются антибактериальные препараты. Наиболее часто антибактериальная терапия назначается с целью предупреждения госпитальной пневмонии

у данного контингента больных.

Л.Н. Кашаевой в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** проведено исследование эффективности использования Ронколейкина® при церебральных инсультах (ЦИ) для профилактики развития пневмонии [47, 48].

В исследовании участвовало 88 больных: 30 больных в основной группе (16 – с ишемическими инсультами и 14 – с геморрагическими инсультами) и 58 больных в группе сравнения (38 – с ишемическими инсультами и 20 – с геморрагическими инсультами). Пациентам основной группы, независимо от вида ЦИ, вводили Ронколейкин® по 0,5 мг подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом в 2-3 дня.

Включение в комплексную терапию Ронколейкина® приводило к выраженному иммунологическому эффекту. Повышались исходно сниженные показатели Т-клеточного иммунного ответа. Параллельно увеличивалась экспрессия рецепторов к ИЛ-2 и трансферрину. На фоне стандартного лечения большинство показателей Т-системы не менялись, кроме достоверного возрастания числа Т-лимфоцитов. У больных основной группы также увеличилось число НК клеток в противоположность группе сравнения, где наблюдалась тенденция к их снижению. Достоверного влияния Ронколейкина® на фагоцитарную активность нейтрофилов не выявлено.

Применение Ронколейкина® сопровождалось, в целом, снижением частоты нозокомиальных инфекций с 40% до 17%. При этом частота пневмоний у больных с ЦИ снизилась в 2,8 раза: в основной группе пневмония зарегистрирована у 3 пациентов из 30 (10%), а в группе сравнения – у 16 из 58 (28%), различия достоверны при $P < 0,05$. Использование Ронколейкина® в 3 раза снизило общую летальность больных ЦИ: в основной группе смертельный исход наблюдался у 2 пациентов (7%), в группе сравнения – у 14 (24%), различия достоверны при $P < 0,05$ [47, 48].

Таким образом, включение Ронколейкина® в комплексную терапию церебральных инсультов сопровождается уменьшением числа нозокомиальных инфекций и, в частности, пневмоний, снижением частоты летальных исходов.

Ронколейкин® в лечении пневмонии у детей

Накоплен опыт использования Ронколейкина® у детей в лечении пневмоний бактериальной, хламидийной, микоплазменной и смешанной этиологии. Препарат применяли в комплексной терапии детей различного возраста, в том числе новорожденных (доношенных и недоношенных). Проведены пилотные и рандомизированные сравнительные исследования.

Наблюдение за детьми с затяжным течением пневмонии проведено Шейх Мухаммед Муала и В.И. Новиковым в **Витебском государственном медицинском университете** (г. Витебск, Беларусь) [106].

В пилотном исследовании приняли участие 34 ребёнка в возрасте 7-10 лет с затяжным течением пневмонии, которое характеризовалось отсутствием нормализации клинико-рентгенологической картины заболевания в течение 4-5 недель стандартной терапии. 16 детям с затяжной пневмонией вводили Ронколейкин® на фоне общепринятой комплексной терапии в дозе 0,5 мг через 2 дня, N4.

После 2-й инфузии Ронколейкина® наблюдалось уменьшение симптомов интоксикации и кашля, снижение количества мокроты, положительная динамика физикальных данных. После 4-й инфузии наступило выздоровление. Ни один из детей данной группы после проведения курса иммунотерапии не дал рецидива пневмонии, перехода её в хроническую форму [106].

О.Н. Коваленченко с соавт. в **Астраханской государственной медицинской академии** (г. Астрахань) было проведено пилотное исследование клинико-иммунологической эффективности эндобронхиального введения Ронколейкина® при затяжных и осложнённых пневмониях у детей [53].

Под наблюдением находились дети от 1 года до 18 лет (n=24), находившиеся в детском торакальном отделении ГУЗ ОДКБ г. Астрахани. В комплексном лечении применялось эндобронхиальное введение Ронколейкина® при санационной бронхоскопии по

оригинальной методике. Детям до 7 лет вводили 0,125 мг, от 7 до 18 лет – по 0,25 мг в 5 мл физиологического раствора, N1-2.

Отмечена положительная динамика в виде уменьшения/исчезновения кашля, влажных хрипов в лёгких на 5 сутки с момента начала терапии, снижения воспалительной реакции слизистой бронхов и уменьшения количества отделяемой мокроты из бронхов эндоскопически, снижения инфильтрации лёгочной ткани, уменьшения лейкоцитоза, СОЭ, СРВ и уровня сиаловых кислот. Также установлено повышение активности Т- и В-лимфоцитов. Осложнений и аллергических реакций при эндобронхиальном введении Ронколейкина® не отмечено [53].

Дальнейшее изучение эффективности эндобронхиального введения Ронколейкина® при затяжных и осложнённых пневмониях у детей продолжено О.Н. Коваленченко с соавт. в сравнительном контролируемом исследовании (**ФГУ ФЦССХ Росздрава; ГОУ ВПО АГМА Росздрава, ГУЗ ОДКБ им. Н.Н.Силищевой**, г. Астрахань) [54].

В основную группу вошло 70 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с осложнённым течением пневмонии, получавшие в комплексе лечения во время санационной бронхоскопии эндобронхиально Ронколейкин® в указанной выше возрастной дозировке. Группу сравнения составили 30 больных пневмонией с гнойно-лёгочными осложнениями, соответствующего половозрастного состава, получавшие стандартную терапию.

В основной группе отмечено быстрое купирование основных клинических симптомов заболевания, ускорение элиминации возбудителя, выраженное снижение лабораторной активности воспалительного процесса (СРБ, сиаловая кислота, СОЭ), снижение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови (IL-6), значительное снижение сроков пребывания детей в стационаре по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о клинико-иммунологической эффективности эндобронхиального применения Ронколейкина® [54].

В Кубанской государственной медицинской академии (г. Краснодар) в исследовании, проведенном Л.А. Никулиным с соавт., продемонстрирована возможность применения Ронколейкина® для лечения недоношенных детей с врожденными пневмониями [80].

Под наблюдением находились две однородные группы (по 18 человек) недоношенных детей с гестационным возрастом 32-36 недель, страдающих пневмониями бактериального генеза. Все дети получали базовую антибактериальную терапию, пациентам основной группы вводили Ронколейкин® внутривенно капельно в дозе 0,1 мг один раз в сутки с интервалом 48 часа, N2. Выраженных побочных реакций после и во время введения Ронколейкина® не наблюдалось. Иммунологическое обследование детей до и после лечения показало, что иммунотерапия rIL-2 способствует формированию адекватного реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку и её ускоренному созреванию. Применение Ронколейкина® позволяет уменьшить нагрузку антибиотиками, приводит к более быстрому снятию синдрома интоксикации и дыхательных расстройств, снижает риск осложнений [80].

Результаты исследования показали, что применение Ронколейкина® для лечения недоношенных детей с врожденными пневмониями бактериального генеза является адекватным и эффективным средством стимулирующей и заместительной терапии.

Оценка эффективности эндобронхиального применения Ронколейкина® в комплексной терапии врожденных пневмоний проведено Д.А. Каюмовой с соавт. в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) [49].

Под наблюдением находилось 46 новорожденных детей, в том числе недоношенных, страдающих врожденными пневмониями бактериального, хламидийного, микоплазменного и смешанного генеза. Дети были рандомизированно разделены на две группы. Детям основной группы применяли Ронколейкин® струйно эндотрахеально, дифференцированно вводили в правый и левый бронхи. Препарат вводили двукратно с интервалом 48 часов в суммарной дозе 0,1 мг (в 1 мл 0,9% раствора NaCl).

Через двое суток после курса Ронколейкина® отмечено увеличение концентрации лимфоцитов периферической крови (CD4⁺, CD16⁺CD56⁺, CD25⁺ и CD69⁺), а также стимуляция бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов. У детей основной группы практически не наблюдалась лейкопения. Продолжительность лечения в основной группе составила, в среднем, 17,1±0,4 дня, в контрольной - 21,5±0,6 дней (P<0,01). В группе с иммунотерапией не умер ни один ребенок, в контроле – 3 [49].

Таким образом, включение Ронколейкина® в комплексное лечение недоношенных детей с врождёнными пневмониями бактериального генеза достоверно повышает его эффективность.

Оценка эффективности комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с применением Ронколейкина® проведена Д.А. Каюмовой с соавт. в **Кубанской государственной медицинской академии** (г. Краснодар) в формате рандомизированного контролируемого исследования [50].

Под наблюдением находилось 73 доношенных новорожденных с внутриутробной пневмонией, которые были разделены на две группы: I группа – n=32, II группа – n=41. 15 здоровых доношенных новорожденных составили контрольную группу. Все дети I и II групп получали комплексное базисное лечение, включавшее дыхательную, антибактериальную, инфузионную и посиндромную терапию. В комплексную терапию детей I группы дополнительно был включен Ронколейкин®. Новорожденным детям I группы вводили Ронколейкин® эндотрахеально через интубационную трубку струйно, дробно при изменении положения тела. 0,1 мг препарата растворяли в 1 мл 0,9% раствора NaCl и вводили поочередно по 0,5 мл сначала в правый, затем в левый бронх. Одновременно препарат вводили внутривенно в дозе 0,1 мг на 0,9% растворе NaCl в объеме 20 мл. Учитывая высокую скорость клиренса молекулы IL-2 из кровотока, указанный объем вводили со скоростью 5 мл/ч так, чтобы общее время инфузии составило не менее 4 часов. Препарат вводили сразу при поступлении (в 1 сутки) и через 48 часов. Включение детей в ту или иную клиническую группу производилось методом случайной выборки. По всем основным

параметрам, в том числе, полу, сроку гестации, длине и массе тела, степени тяжести заболевания, группы были рандомизированы.

Сравнительная эффективность предлагаемого и традиционного способов лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией представлено в таблице 17.

Сочетанное, местное и системное, применение Ронколейкина® в комплексном лечении внутриутробных пневмоний привело к сокращению продолжительности ИВЛ в 3 раза, длительности антибактериальной терапии на 35%, снижению дозы внутривенных иммуноглобулинов на 75%, сокращению времени пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии на 33%, уменьшению сроков пребывания в стационаре, в среднем, на 6 суток, снижению летальности в 6 раз и заболеваемости в катамнезе в 3,7 раза.

Таблица 17.

Клиническая эффективность Ронколейкина® в лечении новорожденных с внутриутробной пневмонией

Показатель	I группа Стандартное лечение + Ронколейкин®	II группа Стандартное лечение
Длительность ИВЛ (сут.)	2,3	6,1
Длительность АБТ (сут.)	14,4	22,3
Количество курсов АБТ	1,1	2,6
Нормализация рентгенограммы (сут.)	14,7	19,6
Прибавка в весе (сут.)	5,1	7,8
Сроки пребывания в ОРИТ (сут.)	5,5	8,3
Длительность госпитализации (сут.)	17,3	23,4
Уровень летальности (%)	0,3	2,1
Хронизация заболевания (%)	0	26,8
Уровень заболеваемости в катамнезе (%)	21,8	80,5
Наличие нейтро- и лимфопении после лечения	нет	да

В условиях двухмесячного мониторинга отмечалось полная нормализация гематологических и иммунологических параметров в группе новорожденных, у которых в комплексном лечении внутриутробной пневмонии использовали системное и эндотрахеальное введение Ронколейкина®. В то же время в группе детей, находившихся на современной традиционной терапии, на этом сроке отмечалась нейтро- и лимфопения, зарегистрированы более низкое содержание CD3⁺ и CD4⁺ (P<0,05), сохранялись повышенные концентрации HLA-DR⁺ и CD16⁺ лимфоцитов, оставался низким коэффициент мобилизации в стимулированном NBT-тесте, что свидетельствовало о наличии антигенемии и формировании вторичных сочетанных дисфункциональных нарушений иммунной системы.

Сравнение клинико-лабораторных показателей лечения и катamnестического наблюдения двух групп пациентов указывает на более высокую результативность лечения новорожденных I-й группы. Ввиду однородности параметров в группах и идентичности базисного лечения разница изученных показателей была обусловлена только введением Ронколейкина® [50].

Таким образом, предлагаемый комплексный метод терапии внутриутробной пневмонии с включением в стандартную схему лечения сочетанного, системного и эндотрахеального, применения Ронколейкина® имеет достоверные преимущества как по клиническим, так и по иммунологическим параметрам.

Ронколейкин® в комплексном лечении бронхиальной астмы

У взрослых эффективность применения Ронколейкина® в комплексном лечении гормонозависимой бронхиальной астмы (БА) тяжёлого течения продемонстрирована в клинических центрах Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Петрозаводска и Чебоксар.

Впервые целесообразность включения Ронколейкина® в комплексную терапию больных БА была показана в 2000 году в **Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова** в исследовании А.Т. Перадзе с соавт. [91].

Было обследовано 34 больных БА лёгкой и средней тяжести течения в фазе затихающего обострения или ремиссии. Из них в комплексную терапию 18 пациентов был включён Ронколейкин® (однократно 0,5 мг внутривенно капельно), 16 пациентов группы сравнения получали только традиционную противовоспалительную и бронхолитическую терапию. На фоне терапии было отмечено как клиническое улучшение, так и улучшение показателей ФВД у больных БА. Значительно уменьшилась выраженность воспаления в бронхах по результатам эндоскопической картины и цитологического исследования бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ). Также под влиянием Ронколейкина® наблюдалось повышение клеточной чувствительности к глюкокортикоидным гормонам по тесту кортизолпоглощения (повышение на 11 % чувствительности лимфоцитов к кортизолу у 6 из 11 пациентов) [91, 92].

Эффективность применения иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении больных БА изучена в исследовании Н.Л Шапоровой с соавт., проведённом в **Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова** [104, 112, 113].

В исследовании участвовало 78 больных, 40 в опытной и 38 в контрольной группах. Среди 40 испытуемых у 23 больных диагностирована аллергическая БА, у 17 – стероидзависимая. Больные опытной группы, помимо традиционного лечения, получали двукратно Ронколейкин® в дозе 0,5 мг внутривенно капельно с интервалом в 3 суток.

На фоне лечения Ронколейкином® доза пероральных кортикостероидов у стероидрезистентных больных гормонозависимой БА понизилась, в среднем, на $4,00 \pm 2,60$ мг в пересчёте на преднизолон в сутки, в отличие от группы сравнения ($t=2,56$; $P=0,023$), где доза пероральных глюкокортикоидов, наоборот, увеличилась, в среднем, на $0,91 \pm 0,61$ мг в пересчёте на преднизолон в сутки.

Снижение дозы пероральных глюкокортикоидов у пациентов, получавших корригирующую терапию Ронколейкином®, одновременно сопровождалось понижением активности иммунного воспаления и выраженности обструктивных нарушений. Наблюдали существенное понижение относительного количества эозинофилов в мокроте ($td=6,66$; $P<0,01$), значительное уменьшение содержания IgE ($td=4,00$; $P<0,01$), а также достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания (по MOC_{50} : $td=2,98$; $P=0,05$). У пациентов с гормонозависимой БА иммунотерапия приводила к повышению относительного и абсолютного количества естественных киллеров ($CD16^+$). В сыворотке крови достоверно понижалось содержание IgE ($td=4,20$; $P=0,01$), уровень TNF α ($td=3,02$; $P=0,012$) и имелась тенденция к понижению сывороточной концентрации IL-8 ($td=2,05$; $P=0,058$) [104, 112, 113].

Проведённые исследования показали целесообразность применения иммунокорригирующей терапии Ронколейкином® с целью уменьшения дозы пероральных глюкокортикоидов у стероидрезистентных больных гормонозависимой БА.

Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексном лечении больных гормонозависимой БА тяжёлого течения проведена Э.В. Чурюкиной с соавт. в **Ростовском государственном медицинском университете** (г. Ростов-на-Дону) [102].

Под наблюдением находилось 32 пациента, которые составили 2 группы по 16 человек в каждой. Помимо общей для двух групп традиционной противовоспалительной и бронхолитической терапии в опытной группе пациенты получали Ронколейкин® в фазе затухающего обострения: по 0,5 мг внутривенно капельно 2 раза с интервалом 48 час. между введениями и далее – подкожно в область передней брюшной стенки по 0,5 мг в 3 мл воды для инъекций с интервалом 14

дней между введениями, N12.

В результате проведения иммунотерапии положительная динамика заболевания субъективно и объективно отмечалась у 15 больных из опытной группы. При использовании Ронколейкина® была выявлена положительная динамика спирометрических показателей у 15 больных (таблица 18); улучшение показателей уровня кортизола до и после введения Ронколейкина® (до 78%) – у 12 больных; уменьшение воспалительного процесса в бронхах – по результатам бронхоскопии и цитологического исследования мокроты.

Таблица 18.

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

Схема терапии Ронколейкином®	Динамика спирометрических показателей (%)			
	ФЖЕЛ		ОФВ1	
	О	К	О	К
в/в по 0,5 мг через 48 час., N2 и далее п/к по 0,5 мг через 14 сут., N12	↑ на 28,2	без изм.	↑ на 36,4	без изм.

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду

Применение Ронколейкина® способствовало достоверному увеличению CD8⁺, CD16⁺, Ig A, снижению Ig E.

У больных опытной группы отмечено снижение кратности либо отказ от приема β2-агонистов (от 0 до 2 раз в сутки), а также снижение поддерживающей дозы пероральных глюкокортикостероидов на 1/2–2 таблетки в сутки. За период наблюдения (4-6 мес.) в опытной группе отсутствовали обострения заболевания. В контрольной группе выше перечисленных позитивных тенденций не обнаружено.

Побочные эффекты в опытной группе отмечались у 2 больных в виде кратковременного (1-3 дня) гриппоподобного синдрома. В остальных случаях побочные эффекты отсутствовали [102].

Таким образом, использование Ронколейкина® в комплексной терапии больных с гормонозависимой бронхиальной астмой тяжёлого течения даёт положительный клинический эффект, сокращает сроки

лечения, уменьшает дозы ГКСГ и увеличивает продолжительность ремиссии.

Цикл исследований по оценке возможности применения Ронколейкина® у больных гормонозависимой БА тяжёлого течения проведен в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** (г. Чебоксары) с участием Т.А. Никаноровой, О.В. Петровой, В.Н. Сапёрова и др.

На первом этапе Т.А. Никаноровой, О.В. Петровой с соавт. (2005) была изучена динамика иммунного статуса при внутривенном введении Ронколейкина® (по 0,5 мг трёхкратно через 48 час.). В исследовании участвовало 10 больных в возрасте 49-68 лет (по 5 человек в опытной и контрольной группах), принимающих пероральные глюкокортикостероиды (ГКС). Сравнительная оценка иммунного статуса в двух группах до начала терапии и через 10-12 суток показала, что включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных БА приводило к повышению исходно сниженных показателей Т-клеточного иммунитета, снижению гиперактивности гуморального иммунитета. Одновременно отмечен положительный клинический эффект: уменьшение частоты приступов удушья и суточной потребности в β_2 -агонистах. В контрольной группе на фоне стандартной терапии выше перечисленных позитивных тенденций не обнаружено [81, 93].

Комплексное изучение динамики иммунного статуса у больных БА средней тяжести и тяжёлого течения при терапии Ронколейкином® в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** на фоне традиционного лечения проведено О.В. Петровой с соавт. (2005) [94].

С этой целью было обследовано 44 больных БА в стадии обострения. Из них 17 пациентов средней тяжести течения (1-я группа) и 27 пациентов с тяжёлой гормонозависимой формой заболевания (2-я группа). Группы рандомизированы по возрасту и сопутствующим заболеваниям. Иммунный статус оценивали по показателям клеточного иммунитета (субпопуляции лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, иммуnoreгуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺), гуморального

иммунитета (CD20⁺, IgG, IgM, IgA, IgE, ЦИК), фагоцитоза (ФИ, ФЧ), натуральные киллеры CD16⁺, рецепторы к IL-2 CD25⁺, рецепторы апоптоза CD95⁺. Иммунотерапию Ронколейкином® проводили 7 пациентам из 1-й группы (БА средней тяжести) и 17 больным из 2-й группы (тяжёлая гормонозависимая БА) по схеме: 0,5 мг внутривенно, капельно 1 раз в сутки, трёхкратно с интервалом 48 часов, через 20 дней – подкожные введения препарата по 0,5 мг в 3 мл воды для инъекций 6 раз с интервалом 14 дней между инъекциями. Остальным 20 пациентам проводилась традиционная противовоспалительная терапия (группа контроля).

Все наблюдавшиеся больные хорошо переносили лечение препаратом, осложнений со стороны клинического течения заболевания, отрицательных изменений в лабораторных показателях, местных кожных аллергических реакций при подкожном введении препарата нами не отмечено. Лишь у 4 (8%) больных наблюдалось повышение температуры тела после первой внутривенной инфузии и временное чувство заложенности в груди у 6 (12%) пациентов.

Анализ результатов исследования иммунного статуса больных БА после завершения курса лечения выявил, что применение Ронколейкина® способствовало достоверному увеличению общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, CD16⁺-лимфоцитов, нарастанию фагоцитарного индекса. Также отмечалось уменьшение рецепторов апоптоза, уровней IgM и ЦИК. При традиционной терапии, напротив, происходило дальнейшее снижение количества натуральных киллеров, фагоцитарного индекса, нарастание рецепторов апоптоза и уровня IgM [94].

Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствовал о целесообразности применения Ронколейкина® в комплексной терапии больных БА вследствие его адекватного влияния на состояние иммунной системы пациентов. Повышение исходно сниженных показателей клеточного звена иммунитета и функциональной активности Т-лимфоцитов, стабилизация гуморального иммунитета приводила к более быстрому купированию признаков воспаления.

Эффективность различных способов введения Ронколейкина® исследована Т.А. Никаноровой с соавт. в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** у 40 больных гормонозависимой БА

в возрасте 40-70 лет, которые получали общепринятую комплексную терапию (ОКТ) [82].

Были сформированы 4 группы пациентов с разным режимом лечения: I группа (n=10) – ОКТ + Ронколейкин® по 0,5 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки трёхкратно с интервалом 48 часов; II группа (n=10) – ОКТ + Ронколейкин® по 0,25 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки трёхкратно с интервалом в 48 часов; III группа (n=5) – ОКТ + Ронколейкин® по 0,5 мг ингаляционно через небулайзер 1 раз в сутки трёхкратно с интервалом 48 часов; IV группа (n=15) - без применения Ронколейкина®.

Отмечена хорошая переносимость препарата. Лишь у 3 (12%) наблюдалось повышение температуры до субфебрильных цифр, жалобы на временное чувство заложенности в груди предъявляли 6 больных (24%). Во время ингаляции препарата кратковременный сухой кашель отмечали у 4 больных. Введение препарата не сопровождалось местными кожными и аллергическими реакциями.

У больных I и II групп положительная динамика иммунологических показателей сопровождалась уменьшением частоты симптомов астмы и суточной потребности в бронхолитиках, что позволило снизить дозу системных глюкокортикоидов в 2 раза и сократить сроки лечения больных этих групп в условиях стационара, в среднем, на 5 койко-дней по сравнению с пациентами III и IV групп.

Проведённое исследование показало, что наилучший клинико-иммунологический эффект наблюдался при внутривенном введении Ронколейкина® или при сочетании внутривенного и ингаляционного способов введения.

Этот вывод был подтверждён в дальнейшем исследовании Т.А. Никаноровой с соавт. в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** при модификации сочетанного введения Ронколейкина® [83]. Эффективность лечения оценивали у 40 пациентов гормонозависимой БА, которые были распределены по трём группам:

1-я группа (n=13), помимо традиционной терапии (ТТ), получала Ронколейкин® в/в капельно в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки трёхкратно с интервалом 48 часов;

2-я группа (n=12) на фоне ТТ получала Ронколейкин® в сочетании

в/в и ингаляционного введений по 0,25 мг 1 раз в сутки трёхкратно с интервалом 48 часов, затем в сочетании п/к и ингаляционного введений по 0,25 мг 1 раз в сутки 6 раз с интервалом 14 дней;

3-я группа (n=15) получала лишь традиционную терапию.

Положительная динамика иммунологических показателей у больных 1-й и 2-й групп сопровождалась уменьшением количества отделяемой мокроты и содержания в ней лейкоцитов, уменьшением частоты симптомов астмы и суточной потребности в бронхолитиках ($P < 0,05$). При сочетании внутривенного и ингаляционного способов введения Ронколейкина® наблюдали ещё и снижение выраженности эндобронхиального воспаления. Это позволило снизить дозу системных ГКС в 2 раза и сократить сроки лечения больных этих групп в условиях стационара, в среднем, на 5 койко-дней по сравнению с пациентами 3-й группы [83].

Дальнейшая оптимизация способов введения представлена в исследовании Т.А. Никаноровой, Г.Г. Мусалимовой, О.В. Петровой (Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова) [84, 85], в котором обследовано 40 больных гормонозависимой БА тяжёлого течения в стадии обострения. В зависимости от режима проводимой терапии все пациенты были разделены на три группы:

I группа (n=13) – на фоне ТТ вводили Ронколейкин® по 0,5 мг в/в с интервалом 48 часов, N3 и далее – по 0,5 мг п/к с интервалом 14 дней, N6;

II группа (n=12) – на фоне ТТ применяли Ронколейкин® сочетанно: в/в и ингаляционно через небулайзер 1 раз в сутки по 0,25 мг с интервалом 48 часов, N3 и далее – сочетанное применение Ронколейкина® п/к и ингаляционно через небулайзер по 0,25 мг 1 раз в сутки с интервалом 14 дней, N6;

III группа (n=15) – стандартная терапия.

Проведённое исследование показало, что внутривенное и сочетание внутривенного и ингаляционного способов введения Ронколейкина® повышает исходно сниженные показатели Т-клеточного иммунитета и приводит к снижению гиперактивности гуморального иммунитета у больных гормонозависимой БА.

Иммунотерапия Ронколейкином® сопровождалась уменьшением

IgE-опосредованной активности иммунного воспаления в бронхах, что проявлялось выраженным улучшением самочувствия больных, положительной динамикой бронхоскопической картины и нормализацией лабораторных показателей крови, бронхоальвеолярной жидкости и мокроты. Наблюдалось уменьшение и (или) исчезновение гиперемии или отёчности слизистой бронхиального дерева, снижение клеточности (уменьшение количества нейтрофилов и эозинофилов) бронхоальвеолярного лаважа и мокроты. Восстановление чувствительности к глюкокортикостероидам под воздействием Ронколейкина® регистрировалось по повышению величины кортизолпоглощения клеток-мишеней (лимфоцитов).

Клинически эффективность иммунотерапии проявлялась достоверно более выраженным (в сравнении с традиционным лечением) снижением дневных и ночных симптомов БА, потребности в β_2 -агонистах, а также уменьшением суточной дозы пероральных глюкокортикостероидов (рис. 4).

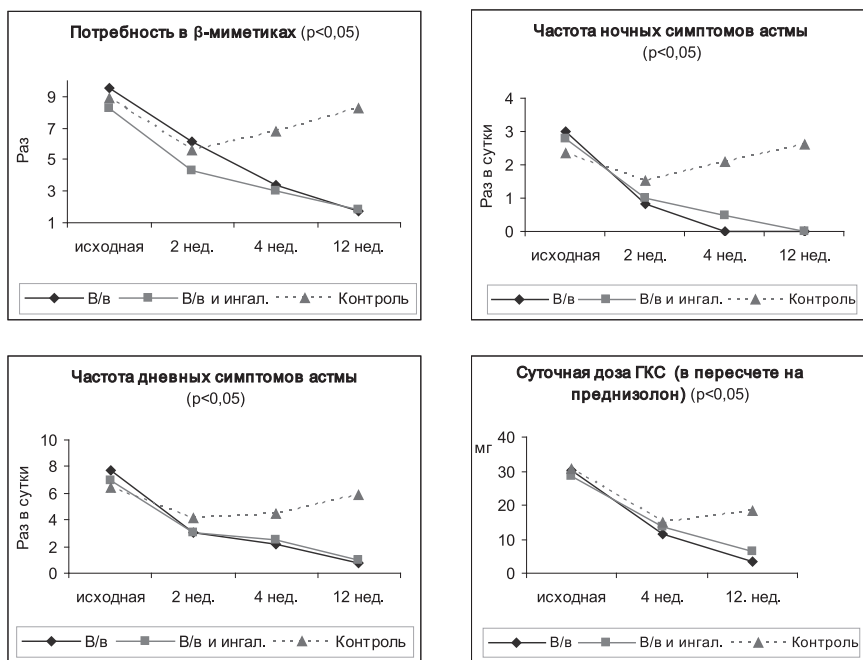


Рис. 4. Результаты применения Ронколейкина® у больных стероидзависимой бронхиальной астмой тяжёлого течения [84].

Уменьшение выраженности клинических симптомов БА в случае применения Ронколейкина® проявлялось также положительной динамикой показателей функции внешнего дыхания с достоверным увеличением скоростных показателей спирограммы. Наибольший прирост (до нижней границы «нормы») показателей спирограммы в опытных группах зарегистрирован к 6-й неделе лечения [84, 85].

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию гормонозависимой БА позволило сократить длительность пребывания в стационаре с 19 койко-дней до 14 койко-дней. За время амбулаторного наблюдения в группах с применением Ронколейкина® не возникло ни одного случая необходимости в госпитализации, значительно уменьшилась частота острых респираторных заболеваний. Ронколейкин® не вызывал осложнений со стороны клинического течения заболевания, отрицательных изменений в лабораторных показателях, общих и местных (кожных) аллергических реакций [84, 85].

Комплексная характеристика иммунологических нарушений при стероидзависимой БА и оценка возможности их коррекции при разработанных способах введения Ронколейкина® представлены в исследовании Т.А. Никаноровой с соавт. (2007) (**Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова**) [86].

В исследование были включены больные с диагнозом тяжёлой БА, установленным в соответствии с критериями GINA (2002) и требующим терапии пероральными ГКС, которые больные получали не менее 6 мес. Все пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек:

I группа – на фоне традиционной терапии Ронколейкин® по 0,5 мг в/в через 48 часов, N3, затем – п/к по 0,5 мг каждые 14 дней, N6;

II группа – на фоне традиционной терапии Ронколейкин® в/в и ингаляционно через небулайзер по 0,25 мг через 48 часов, N3, затем – п/к и ингаляционно по 0,25 мг каждые 14 дней, N6;

III группа – традиционная терапия.

Комплексная терапия с внутривенным и сочетанием внутривенного и ингаляционного способов введения Ронколейкина® приводила достоверно ($P < 0,05$) к увеличению исходно сниженного числа CD3⁺-лимфоцитов, содержания CD4⁺-лимфоцитов, уменьшению числа

CD95⁺-лимфоцитов. Параллельно с этим отмечалось снижение уровней В-лимфоцитов, IgE и увеличение фагоцитарного индекса. В контрольной группе на фоне стандартной терапии достоверно происходило дальнейшее нарастание рецепторов апоптоза (CD95⁺), уровней IgE и IgA, а также наблюдалось снижение содержания НК-клеток до $13,7 \pm 8,14 \times 10^9$ и фагоцитарного числа до $2,9 \pm 1,24$.

Наряду с улучшением показателей иммунного статуса на фоне цитокинотерапии выявлено стойкое уменьшение частоты симптомов астмы и суточной потребности в бронхолитиках более чем в 2 раза. Положительная динамика иммунологических показателей у больных I и II групп сопровождалась улучшением показателей функции внешнего дыхания. В группе контроля наблюдаемые позитивные изменения были кратковременны и незначительны [86].

Проведённое исследование показало необходимость комплексного иммунологического обследования больных со стероидзависимой БА и проведения иммунокорректирующей терапии Ронколейкином[®] при низкой эффективности базисной терапии и развитии иммунологической недостаточности.

Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Ронколейкина[®] в комплексном лечении больных стероидзависимой БА проведена В.Н. Сапёровым с соавт. в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** [99].

Исследование проходило на базе пульмонологического отделения МУЗ «Городская больница №4» г. Чебоксары в период 2004-2007 гг. В исследование было включено 100 больных (30 мужчин и 70 женщин) в возрасте $54,6 \pm 9,3$ года, страдающих БА в течение $12,9 \pm 6,9$ лет и принимающих преднизолон в течение $8,27 \pm 5,2$ лет в поддерживающей дозе 10-25 мг в сутки, ингаляционные ГКС в дозе 1500-2000 мкг/сут. в пересчёте на бекламетазона дипропинат. Исследование состояло из 4-месячного лечебного периода и 9-месячного катамнестического наблюдения. Все пациенты были распределены на 4 исследовательские группы в зависимости от схемы терапии (традиционную терапию получали больные всех групп):

I группа (n=30) – Ронколейкин[®] в/в по 0,5 мг через 48 часов, N3, затем – п/к по 0,5 мг каждые 14 дней, N6;

II группа (n=30) – Ронколейкин[®] в/в и ингаляционно через

небулайзер по 0,25 мг через 48 часов, N3, затем – п/к и ингаляционно по 0,25 мг каждые 14 дней, N6;

III гр. (n=10) – Ронколейкин® ингаляционно через небулайзер по 0,5 мг через 48 часов, N3, затем – ингаляционно по 0,5 мг каждые 14 дней, N6;

IV группа – контрольная группа без иммунотерапии.

Проведение иммунологического обследования пациентов до начала терапии показало, что особенностями иммунного статуса больных стероидзависимой БА является депрессия Т-клеточного и фагоцитарных звеньев иммунитета, повышение маркёров апоптоза (CD95⁺), уровней IgE и ЦИК.

Ронколейкин® активизировал клеточно-опосредованные реакции и факторы местной защиты у больных БА. Иммунологический эффект цитокинотерапии 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 маркёров апоптоза CD95⁺, уровней IgM и IgA. Анализ бронхоальвеолярного лаважа выявил достоверное повышение sIgA.

Сравнительный анализ результатов лечения показал преимущество комплексной терапии, включающей внутривенное и сочетание внутривенного и ингаляционного применения Ронколейкина® перед общепринятым лечением.

Снижение дозы внутривенно вводимого Ронколейкина® (а затем подкожно) до 0,25 мг и дополнительное введение 0,25 мг препарата ингаляционно через небулайзер сопровождалось более выраженной положительной динамикой местного иммунитета (по данным sIgA).

Положительная клинико-функциональная динамика позволила снизить дозу преднизолона у 93% больных с отменой препарата у 9 пациентов (30%) из I группы и у 13 больных (43%) из II группы.

В катамнезе позитивные эффекты иммунотерапии сохранялись в течение 6-9 мес., после чего показатели тяжести БА у пациентов основных групп стали сопоставимы с таковыми группы сравнения [99]. Применение только ингаляционного способа введения препарата показала свою неэффективность (сравнение с группой контроля).

Ронколейкин® в лечении бронхиальной астмы у детей

Эффективность применения Ронколейкина® у детей с различными формами БА тяжёлого течения была исследована в **Научном центре гигиены и эпидемиологии МЗ РК и в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова** (г. Алматы, Казахстан) в период с 1999 по 2003 гг. [60, 95].

В исследованиях Г.М. Курмановой с соавт. и Ш.Х Рамзановой под наблюдением находились дети от 2,5 до 6 лет с различными формами БА тяжёлого течения: смешанной формы (атопическая + инфекционно-аллергическая) и инфекционно-аллергической. Более чем у трети обследованных детей БА была гормонозависимой. У большинства детей наблюдалась дыхательная недостаточность I-II степени.

В опытную группу вошли 22 ребёнка, в контрольную – 27 детей. Смешанная форма астмы была у 18 детей в опытной группе и у 19 – в контроле; инфекционно-аллергическая форма установлена у 4 детей в опытной группе и 8 – в контроле. Все пациенты получали традиционную терапию. Дети опытной группы дополнительно к традиционной терапии получали Ронколейкин® 4 раза с интервалом 48 часов. Дети до 5 лет получали Ронколейкин® в дозе 0,25 мг, старше 5 лет – 0,5 мг. Ронколейкин® применяли на 4–14-й день после поступления подкожно или ингаляционно ультразвуковым небулайзером (в зависимости от состояния ребёнка).

Практически у всех детей после начала курса иммунотерапии в первые сутки наблюдения отмечалось улучшение состояния. В течение последующих 5-8 дней состояние детей стабилизировалось, исчезали приступы кашля, затруднение дыхания, одышка при физической

нагрузке. У 16 из 22 детей опытной группы исчезновение объективных признаков обструктивного синдрома наблюдали к 3 дню после начала курса иммунотерапии, у оставшихся 6 детей – в течение 7-10 дней. Динамика клинических симптомов тяжёлых форм БА у детей при терапии Ронколейкином® представлена на рис.5.

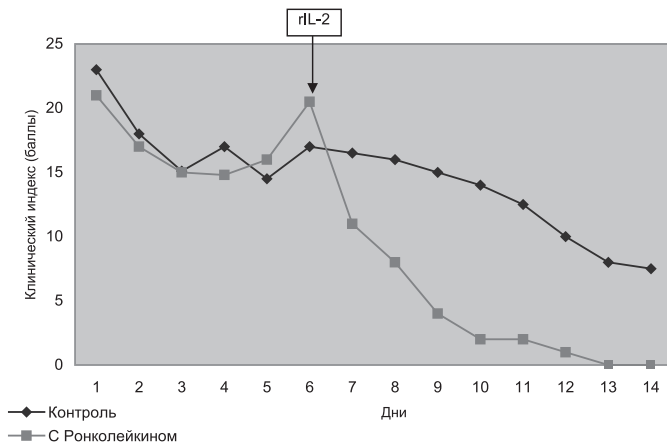


Рис. 5. Динамика клинических симптомов тяжёлых форм бронхиальной астмы у детей при терапии Ронколейкином® [95].

Быстрая стабилизация состояния детей позволила раньше, чем в контроле, отменить кортикостероиды или уменьшить их дозу. При наблюдении за детьми в период от 4 до 6 месяцев после проведённого лечения отмечалось более благоприятное течение БА: удлинение интервалов между приступными периодами, более лёгкое течение самих приступов, снижение числа 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.

Таким образом, бронхиальная астма у детей после терапии Ронколейкином® приобретает более лёгкое течение с редкими и купируемыми приступами, не требующими госпитализации и интенсивной терапии, значительно снижается потребность в β -миметиках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексные клинико-иммунологические исследования госпитальных и внебольничных пневмоний, в том числе микоплазменной и хламидийной этиологии, а также пневмоний, возникающих при тяжёлых экзогенных отравлениях, 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 сопровождается снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества CD3⁺ и CD4⁺ клеток, фагоцитарной активности гранулоцитов.

Проведённые исследования показали, что применение Ронколейкина® способствует нормализации воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови и приводит к восстановлению ранее сниженных показателей Т-клеточного звена иммунитета: наблюдается повышение абсолютного количества лимфоцитов, количества и функциональной активности Т-лимфоцитов и Т-хелперов, фагоцитарной активности гранулоцитов.

Иммунотерапия Ронколейкином® на фоне стандартного лечения больных тяжёлыми формами пневмонии сокращает сроки достижения клинико-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 перехода заболевания в хроническую форму. Показано, что эффекты иммунотерапии более существенны при назначении препарата в фазе стабилизации инфильтрации.

Особенно актуальной проблемой являются пневмонии новорожденных и недоношенных детей, иммунологически компрометированных в результате внутриутробных инфекций, перинатальной гипоксии и травматизации в родах.

Включение Ронколейкина® в комплексную терапию пневмоний у новорожденных и недоношенных детей позитивно сказывается на клиническом течении болезни, позволяет сократить длительность антибактериальной терапии, достигнуть более быстрой элиминации антигена, снизить риск осложнений и летальности, сократить продолжительность пребывания детей на ИВЛ и сроки госпитализации.

Проведёнными исследованиями была доказана эффективность ингаляционного и эндобронхиального способов введения Ронколейкина®, обеспечивающих адресную доставку лекарственного средства непосредственно к воспалительному очагу лёгочной ткани у больных пневмонией.

Увеличение частоты заболеваемости бронхиальной астмой и повышение риска возникновения стероидрезистентности связывают с изменениями в иммунной системе. Гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов у больных бронхиальной астмой сопряжено с хроническим воспалением, для развития которого характерны различные изменения функционирования систем клеточного и гуморального иммунитета. У больных бронхиальной астмой наблюдается угнетение функциональной активности Th1-хелперов и перестройкой иммунного ответа на Th2-путь, избыточная активация В-лимфоцитов, развитие IgE-зависимых реакций и снижение продукции IL-2. Снижение чувствительности клеток к глюкокортикоидным гормонам (особенно у пациентов с гормонозависимой БА) приводит к необходимости повышения дозы потребления глюкокортикостероидов.

Применение Ронколейкина® способствует восстановлению нарушенного баланса Th1/Th2-клеток, уменьшению синтеза IgE и угнетению IgE-опосредованных реакций, восстановлению чувствительности к глюкокортикостероидам и усилению их противовоспалительного эффекта.

Применение Ронколейкина® приводит к улучшению клинического состояния больных БА, позитивной динамике спирометрических показателей, способствует снижению потребности в бронхолитиках и глюкокортикостероидах, сокращению сроков госпитализации. В катамнезе Ронколейкин® снижает заболеваемость ОРВИ, увеличивает

длительность ремиссии. Благоприятный эффект иммунотерапии rIL-2 сохраняется в течение 6-9 месяцев, как у взрослых, так и детей.

Оценка эффективности различных вариантов введения Ронколейкина® больным бронхиальной астмой показало, что наиболее адекватным является парентеральный способ (в/в или п/к) либо сочетание парентерального введения с ингаляциями.

Повышение эффективности лечения пульмонологических больных, снижение уровня летальности и частоты осложнений и рецидивов, а также заболеваемости в катамнезе имеет экономическое и социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.Е. Ронколейкин в терапии экспериментального туберкулёза. / А.Е. Александрова, Н.В. Заболотных, Е.В. Антоненкова // III Росс. нац. конгр. «Человек и Лекарство». Москва, 1996. Тезисы докладов. – С. 5-6.
2. Александрова А.Е. Роль цитокинов в развитии экспериментального туберкулёза и эффективности его терапии. / А.Е. Александрова, Н.В. Заболотных, Е.В. Антоненкова, Т.И. Виноградова, С.В. Ерешко // III (XII) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Екатеринбург, 1997. Сб. резюме: изд. «Медицина». – С. 104.
3. Аленова А.Х. Результаты применения иммуномодуляторов нового поколения у фтизиатрических больных. / А.Х. Аленова, К.Д. Еримбетова, А.Т. Исмаилова // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. - С. 18-34.
4. Алехнович А.В. Клиническая эффективность рекомбинантного дрозжевого 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.
5. 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.
6. Арчакова Л.И. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулёза лёгких. / Л.И. Арчакова, Л.А. Скворцова, Б.Е. Кноринг, М.В. Павлова // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. – Российский иммунологический журнал. – 2008. – Том 2 (11), № 2-3. - С. 188.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Басек Т.С. Ронколейкин® в хирургии фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. / Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, М.Н. Смирнов // Симп. «Иммунотерапия в хирургической практике». СПб, ВМА, 1999. Материалы. - С. 18-24.
11. Басек Т.С. Ронколейкин® в комплексной предоперационной подготовке при прогрессирующем течении фиброзно-кавернозного туберкулёза. / Т.С. Басек, Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов // Конф. «Ронколейкин - новые аспекты клинического применения». СПб, МАПО, 1999. Материалы. - С. 16-23.
12. Басек Т.С. Применение иммуномодулятора Ронколейкин в комплексной предоперационной подготовке при прогрессирующем течении фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. / Т.С. Басек, Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин // IV (XIV) съезд научно-мед. ассоциации фтизиатров. Йошкар-Ола, 1999. Материалы. - С. 321.
13. Басек Т.С. Результаты применения Ронколейкина в хирургии фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. / Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг // Научно-практич. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. – С. 26-30.
14. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином® больных с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких по результатам двойного слепого метода исследования. / Т.С. Басек, Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов // Науч. конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». Симп. «Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». СПб, 2000. Материалы. – С. 16-18.
15. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. / Т.С. Басек // Автореф. дисс.....канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2000. - 20 с.

16. Басек Т.С. Иммунокоррекция Ронколейкином у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. / Басек Т.С., Елькин А.В., Кноринг Б.Е., и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Матер. симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». СПб, 2003. Материалы. – С. 41-43.
17. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. / Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг и др. // Туберкулёз. Проблемы диагностики, лечения и профилактики. Труды Всерос. науч.-практ. конф., под ред. Ю.Н. Левашова. - Санкт-Петербург, 2003. - С. 186-192.
18. 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.
19. Борисов И.М. Терапия госпитальной пневмонии. / И.М. Борисов, А.А. Серговец // Главный врач. - 2013. - №5 (36). – С. 51-54.
20. Белоногов М.А. Применение «ронколейкина» для лечения пневмоний при острых экзогенных отравлениях. / М.А. Белоногов, В.Б. Иванов, А.В. Алехнович и др. // Научно-практ. конф. «Проблемы профилактики актуальных для войск инфекций и пути их решения». Москва, 2003. Труды. - С. 103-104.
21. 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.
22. Белоногов М.А. Эффективность «Ронколейкина» в лечении пневмоний при острых отравлениях нейротропными веществами. / М.А. Белоногов, В.Б. Иванов, А.В. Алехнович и др. // Междунар. Форум «Неотложная медицина в мегаполисе». Москва, 2004. Научные материалы. - С. 33.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Будрицкий А.М. Комплексное лечение больных туберкулёзом лёгких с применением ронколейкина. / А.М. Будрицкий // Международный Евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Витебск, 2008. Материалы. – Том «Актуальные вопросы инфекционной патологии». - С. 206.
27. 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.
28. Виноградова Т.И. Оценка репаративных процессов костной ткани при использовании ронколейкина в лечении костно-суставного туберкулёза (экспериментальное исследование). / Т.И. Виноградова, А.С. Кафтырев, М.Л. Витовская, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева, Б.М. Ариэль, Е.С. Кириллова, Т.А. Новицкая, С.В. Искровский, М.С. Сердобинцев // Современное искусство медицины. – 2013. – №2-3 (10-11). – С. 59-63.
29. Виноградова Т.И. Влияние патогенетических препаратов на репаративные процессы в лёгких при экспериментальной химиотерапии лекарственно устойчивого туберкулёза. / Т.И. Виноградова, М.Л. Витовская, Н.В. Заболотных, Б.М. Ариэль, Д.С. Суханов, Р.А. Щёголева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – №7. – С. 11-15.
30. Витовская М.Л. Влияние ронколейкина на репаративные процессы костной ткани

- при экспериментальном туберкулёзном остите. / М.Л. Витовская, Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, С.Н. Васильева, А.С. Кафтырев, Б.М. Ариэль, Е.С. Кириллова, Т.А. Новицкая, С.В. Искровский, М.С. Сердобинцев // Травмотология и ортопедия России. – 2013. – №3. – С. 80-87.
31. Голодных Ю.В. Патогенетическое обоснование использования ронколейкина при тяжелом течении пневмонии. / Ю.В. Голодных // Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. - г. Чита, 2002. – 18 с.
 32. 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.
 33. Голофеевский В.Ю. Рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) в лечении тяжёлых вариантов внебольничной пневмонии. / В.Ю. Голофеевский, М.Ф. Лебедев, С.Л. Юрлов // Районная научно-практ. конф., посвящ. 90-летию районной 6-цы им. проф. В.Н. Розанова. г. Пушкино, 2003. Материалы. - С. 25-27.
 34. 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.
 35. Елькин А.В. Послеоперационные рецидивы туберкулёза лёгких: факторы риска, хирургическое лечение. / А.В. Елькин // Автореферат дисс.... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2000. - 40 с.
 36. Елькин А.В. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом 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.
 37. 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.
 38. 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, М.В. Павлова, Б.Е. Кноринг, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Д.Н. Голубев, Е.А. Егоров, Р.А. Ханферян, Н.В. Ставицкая – СПб: Альтер Эго, 2009. – 36 с.
 39. Заболотных Н.В. Ронколейкин как корректор иммунодепрессивного эффекта преднизолона в терапии туберкулёзной инфекции. / Н.В. Заболотных, Е.В. Антоенкова // 9-ый национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 1999. Сб. резюме. – С. 179.
 40. Заболотных Н.В. Эффективность ронколейкина при остро прогрессирующих формах экспериментального туберкулёза. / Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, Н.В. Пигарева // Туберкулёз в северо-западном регионе России: современные проблемы. Научные труды СПб НИИ фтизиопульмонологии. – СПб, 2001. – С. 106-111.
 41. Заболотных Н.В. Цитокины в патогенезе и лечении экспериментального туберкулёза. / Н.В. Заболотных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 113.
 42. Заболотных Н.В. Способ лечения остро прогрессирующего туберкулёза лёгких. / Н.В. Заболотных, Е.В. Антоенкова, Т.И. Виноградова, А.Е. Александрова // Патент № 2188034. Дата приоритета: 09.07.1999. Изобретение опубликовано 27.08.2002.
 43. Заболотных Н.В. Репаративный остеогенез при включении ронколейкина в терапию экспериментального туберкулёзного остита. / Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, М.Л. Витовская, С.Н. Васильева, А.С. Кафтырев, Б.М. Ариэль, Т.А. Новицкая // Архив патологии. – 2014. – Том 76, №1. – С. 45-49.
 44. 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.
 45. Интерлейкины: клинко-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулёза. Пособие для врачей. // Санкт-Петербург, 2005. – 31 с.
 46. Карашуров Е.С. Иммунокоррекция ронколейкином в экстренной абдоминальной хирургии. / Е.С. Карашуров, Н.А. Ларина, А.Г. Островский, А.В. Ваноков, К.А. Островский – Санкт-

- Петербург: Альтер Эго, 2009. – 256 с.
47. Кашаева Л.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция ронколейкином. Методические рекомендации. / Л.Н. Кашаева, Л.М. Карзакова, В.Н. Саперов. – Чувашский государственный университет им.И.Н. Ульянова. Чебоксары, 2005. – 27 с.
 48. Кашаева Л.Н. Иммунологические нарушения и роль их коррекции в профилактике пневмонии при острых церебральных инсультах. // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 21с.
 49. 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.
 50. Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантно интерлейкина-2 (ронколейкина). // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. - Краснодар, 2004. – 22 с.
 51. 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.
 52. 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. Журавлёв // Проблемы туберкулёза. – 1999. - № 5. - С. 26-29.
 53. Коваленченко О.Н. Рекомбинантный интерлейкин-2 в комплексном лечении осложнённых пневмоний у детей. / О.Н. Коваленченко, О.А. Башкина, В.В. Курдюков и др. // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. – Российский иммунологический журнал. – 2008. - Том 2 (11), № 2-3. - С. 196.
 54. Коваленченко О.Н. Клинические перспективы эндобрахиального 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Кроткова Е.Н. Применение Ронколейкина лимфотропно у больных распространёнными формами туберкулёза лёгких и его влияние на показатели клеточного иммунитета. / Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг // Журнал Гродненского государственномедицинского университета. – 2004. - №3 (7). – С. 62-64.
 58. Кроткова Е.Н. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у больных распространёнными формами туберкулёза лёгких по данным отдалённых результатов. / Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. - №4 (8). – С. 45-48.
 59. Кроткова Е.Н. Комплексное лечение больных туберкулёзом лёгких с применением рекомбинантного интерлейкина-2. / Е. Н. Кроткова // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Минск, 2005. – 24 с.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Лысов А.В. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, Ю.В. Редькин, С.Д. Никонов, А.В. Казаков, Г.Е. Гапоненко, И.В. Буркова, О.Ю. Анфилофьева // Научно-практич. конф. врачей и работников, посвящ. 85-летию

- фтизиатрической службы Омской области. Омск, 2008. Материалы. - С. 34-40.
63. Лысов А.В. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, С.Д. Никонов, А.В. Казаков, Ю.В. Редькин, Г.Е. Гапоненко, И.В. Буркова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. - Том 86, № 7. – С. 28-34.
 64. Лысов А.В. Эффективность эндолимфатического введения Ронколейкина с комплексом противотуберкулёзных препаратов при лечении больных прогрессирующим туберкулёзом 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.
 65. Лысов А.В. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулёзных препаратов и ронколейкина в комплексном лечении подростков, больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, С.Д. Никонов, А.В. Казаков, Ю.В. Редькин, Е.А. Мерко, Ю.М. Мирюк // Омский научный вестник. - 2009. - № 1 (84). – С. 79-81.
 66. Лысов А.В. Опыт применения лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии с использованием ронколейкина у больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / А.В. Лысов, А.В. Казаков // XVI Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. – С. 327.
 67. Любавин Л.В. Цитокинотерапия острых пневмоний тяжёлого течения. / Л.В. Любавин, Ю.В. Богданов // Межрегиональная науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения». г. Липецк, 2003. Материалы. - Часть I. - С. 138-139.
 68. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Корявченкова И.В., Кондрашова Н.М. Цитокинотерапия острых пневмоний. // Цитокины и воспаление. – 2002. - Том 1, № 2. - С. 35.
 69. 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.
 70. 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.
 71. Мусалимова Г.Г. Иммунокоррекция ронколейкином при микоплазменной и хламидийной пневмониях. / Г.Г. Мусалимова, В.Н. Саперов, Л.М. Карзакова // Объединённый иммунологический форум, тезисы докладов. Екатеринбург, 2004. Тезисы. - Russian J. Immunol. – 2004. - Vol. 9, suppl. 1. - P. 259.
 72. 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.
 73. Мусалимова Г.Г. Внебольничные пневмонии микоплазменной и хламидийной этиологии в практике семейного врача. / Г.Г. Мусалимова, В.Н. Сапёров, Л.М. Карзакова // Здравоохранение Чувашии. – 2004. - №2.
 74. Мусалимова Г.Г. Оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями. / Г.Г. Мусалимова // Опортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Выпуск 2. / Под общ. ред. проф. Ю.В. Редькина, канд. мед. наук О.А. Мирошнича – Омск: Изд-во «Полиграфический центр», 2005. – с. 163-177.
 75. Мусалимова Г.Г. Иммунологические нарушения у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями и их коррекция ронколейкином. / Г.Г. Мусалимова, В.Н. Саперов, В.Л. Щербань, Л.Б. Сергеева // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. - С. 479-480.
 76. 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.
 77. Мусалимова Г.Г. Иммунологические нарушения у больных тяжёлой внебольничной пневмонией и их коррекция ронколейкином. / Г.Г. Мусалимова, В.Л. Щербань // 41-я научно-практич. межрегион. конф. врачей «Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения». г. Ульяновск, 2006. Материалы. – С. 300-302.
 78. Мусалимова Г.Г. Внебольничные пневмонии (этиология, патогенез, диагностика и лечение). Пособие для врачей. Под общей ред. А.Г. Чучалина. / Г.Г. Мусалимова, Л.М. Карзакова, В.Н.

- Саперов // Санкт-Петербург: Издательский дом «Новости правопорядка», 2006. – 60 с.
79. Мусалимова Г.Г. Ронколейкин в комплексном лечении микоплазменной и хламидийной пневмоний. / Г.Г. Мусалимова // Здоровоохранение Чувашии. – 2007. - №2.
80. Никулин Л.А. Эффективность Ронколейкина в комплексной терапии врождённых пневмоний у недоношенных детей. / Л.А. Никулин, О.В. Боровиков, Л.А. Левченко, Е.В. Боровикова, Р.А. Ханферья // Медицинская иммунология. – 2001. - Том 3, № 1. - С. 95-98.
81. Никонорова Т.А. Иммуноterapia 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.
82. Никонорова 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.
83. Никонорова Т.А. Результаты применения ронколейкина с целью коррекции иммунных нарушений у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. / Т.А. Никонорова, 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.
84. Никонорова 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.
85. Никонорова Т.А. Особенности иммунного статуса у больных гормонально-зависимой бронхиальной астмой и значение иммунокорректирующей терапии в их комплексном лечении. / Т.А. Никонорова, О.В. Петрова, Г.Г. Мусалимова, В.Н. Сапёров // Качество жизни. Медицина. – 2007. - № 1 (18). - С. 66-68.
86. Никонорова Т.А. Иммунологические нарушения при стероидзависимой бронхиальной астме и возможности их коррекции рекомбинантным интерлейкином-2 человека. / Т.А. Никонорова, О.В. Петрова, Г.Г. Мусалимова, В.Н. Сапёров // Здоровоохранение Чувашии. – 2007. - №3. – С. 28-33.
87. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких. – Отчёт о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем. Составитель А.В. Елькин. // ООО «Биотех». Санкт-Петербург, 2008. – 32 с.
88. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. – Отчёт о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем. Составитель А.В. Елькин. // ООО «Биотех». Санкт-Петербург, 2008. – 32 с.
89. Павлова М.В. Иммуноterapia ронколейкином в комплексном лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких. Медицинская технология. / М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, М.Н. Кондакова, Н.В. Сапожникова - СПб.: изд-во «Альтер Эго». - 2010. - 27 с.
90. 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.
91. Перадзе А.Т. Иммунологическое обоснование клинического применения Ронколейкина у больных атопической бронхиальной астмой. / А.Т. Перадзе, Н.Л. Шапорова, К.А. Малышкин, В.И. Трофимов и др. // Медицинская иммунология. – 2000. - Том 2. № 3. - С. 311-320.
92. 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.
93. Петрова О.В. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных персистирующей бронхиальной астмой средней тяжести. / О.В. Петрова, Т.А. Никонорова, А.М. Свеклов и др. // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2005. Тезисы докладов. - С. 507-508.
94. 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.
95. Рамазанова Ш.Х. Оптимизация лечения тяжёлых форм бронхиальной астмы у детей. / Ш.Х. Рамазанова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. Алматы, 2004. - 32 с.

96. Романченко Е.А. Применение ингаляций Ронколейкина у больных внебольничной пневмонией юношей. / Е.А. Романченко, Е.П. Калинин, Н.С. Журавская и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2006. - № 5. - С. 15-19.
97. Сагинтаева Г.Л. Ронколейкин в комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких. / Г.Л. Сагинтаева, Г.А. Смаилова, А.Х. Аленова // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. - С. 11-15.
98. Сагинтаева Г.Л. Опыт лечения ронколейкином больного с казеозной пневмонией. / Г.Л. Сагинтаева, Г.А. Смаилова, А.Х. Аленова // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. - С. 15-18.
99. Сапёров В.Н. Стероидзависимая бронхиальная астма: иммунологические нарушения и возможности их коррекции ронколейкином. / В.Н. Сапёров, Т.А. Никонорова, Г.Г. Мусалимова // Здоровоохранение Чувашии. – 2009. – №2. – С. 27-33.
100. Стаханов В.А. Клиническая и иммунологическая эффективность применения ронколейкина у больных остро прогрессирующим туберкулёзом лёгких. / В.А. Стаханов, Е.Н. Данькевич, А.В. Симонова // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы докладов. - С. 293.
101. Стаханов В.А. Определение клинических и иммунологических показаний к назначению ронколейкина у больных туберкулёзом лёгких. / В.А. Стаханов, Н.Д. Медунцина, М.В. Захарова, А.М. Шибанов, М.В. Мезенцева, А.В. Симонова, Е.Н. Данькевич, Н.А. Ивашенко // XVI Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2010. Тезисы докладов. – С. 333.
102. 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.
103. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – №1. – С. 7-36.
104. Шапорова Н.Л. Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидрезистентности у больных бронхиальной астмой. / Н.Л. Шапорова // Автореферат дисс....доктора мед. наук. – Санкт-Петербург, 2002. – 31 с.
105. 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.
106. 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.
107. Шурыгин А.А. Эффективность лимфотропного применения ронколейкина при лекарственно-устойчивых формах туберкулёза. / А.А. Шурыгин, И.М. Пеленева, Л.В. Бурухина, П.В. Кузнецов, Н.А. Бармина, Е.А. Цгоева // Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулёзных мероприятий в современных эпидемиологических условиях. – Екатеринбург, 2008. – С. 138-140.
108. Шурыгин А.А. Лимфотропное применение ронколейкина при лекарственно-устойчивом инфильтративном туберкулёзе у подростков. / А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина, Л.В. Бурухина // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Том XV. - № 3. – С. 50-51.
109. 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.
110. 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.
111. Гресь С.Н. Влияние иммуномодулирующей терапии на психофизиологические изменения при внебольничных пневмониях. / С.Н. Гресь, А.Ш. Розентул// Медицинская иммунология. – 2003. - Том 5, № 3-4. - С. 292.
112. Shapороva N.L. Immunological mechanisms of intravenous roncoleukin (IL-2) clinical effect in asthmatic patients. / N.L. Shapороva, V.I. Trofimov, A.S. Ziad et al. // 12th ERS Annual Congress. Abstracts. – Eur. Respiratory J. – 2002. - Vol. 20, suppl. 38. - 512s (abstr. No: P3197).
113. Ziad A.S. IL-2 intravenous application as one of the new ways of immunomodulative therapy of the asthmatic patients. / A.S. Ziad, V.I. Trofimov, N.L. Shapороva et al. // 12th ERS Annual Congress. Abstracts. – Eur. Respiratory J. – 2002. - Vol. 20, suppl. 38. - 589s (abstr. No: 3686).

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

**Обобщённый опыт применения
Ронколейкина®
(рекомбинантного интерлейкина-2)
в пульмонологии и фтизиатрии**

Пособие для врачей

Подписано в печать 17.03.2015

Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная. Формат 60х90/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 7,25

Тираж 1000 экз. Заказ № 1703

ООО "НПК "БИОТЕХ"
198516, Санкт-Петербург, г. Петергоф,
Санкт-Петербургский пр., д. 60, лит. Л
Тел.: +7 (812) 313-29-48
e-mail: roncoleukin@mail.ru
www.biotech.spb.ru

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