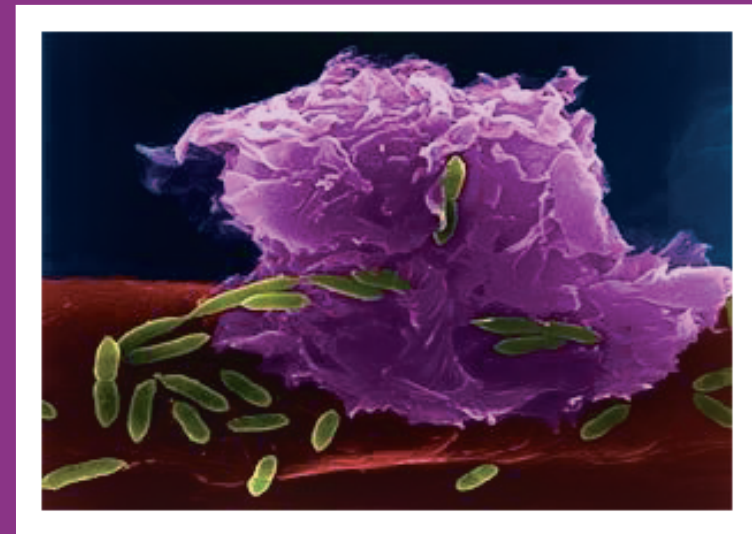


Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

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



**Пособие для врачей**

Санкт-Петербург  
2016

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

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

*Пособие для врачей*

Санкт-Петербург  
СИНЭЛ  
2016

ББК 55.6  
УДК 616

Авторы: Н. А. Бубнова, В. Н. Егорова

Бубнова, Н. А.

Обобщённый опыт применения Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний: пособие для врачей. 2-е издание, обновлённое и исправленное. / Бубнова Н. А., Егорова В. Н.; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 102 с.

ISBN 978-5-9908187-5-0

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

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

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

ББК 55.6  
УДК 616

ISBN 978-5-9908187-5-0

## Содержание

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ .....	7
Сепсис .....	7
Перитонит .....	19
Острый деструктивный панкреатит .....	27
Множественная, сочетанная травма .....	44
Ожоговая травма .....	53
Хронический остеомиелит .....	57
Диабетическая стопа .....	59
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки .....	68
Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений .....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	78
ЛИТЕРАТУРА .....	79

## ВВЕДЕНИЕ

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

Как правило, воспаление развивается локально, но в его реализации участвуют, в той или иной степени, практически все системы организма, прежде всего, иммунная и нейроэндокринная. Характерные черты воспалительного процесса и его динамика в настоящее время детально охарактеризованы [62, 100, 101, 103, 132, 168]. Несмотря на универсальность основополагающих механизмов воспаления, продолжительность и выраженность отдельных фаз воспалительного процесса относительно и сильно зависят от характера повреждения, его органной локализации и сопутствующих ему условий, включая, прежде всего, развитие иммунодефицитного состояния. Несостоятельность противoinфекционного иммунитета в условиях иммунодепрессии различной природы имеет ведущее значение при тяжёлой хирургической патологии, характеризующейся высоким уровнем летальности. Наличие многочисленных иммунных расстройств и преимущественно их депрессивная направленность является патогенетическим обоснованием для применения иммунокоррекции при комплексном лечении хирургических больных.

В настоящее время иммунотерапия препаратами рекомбинантных цитокинов рассматривается как необходимый компонент комплексного лечения больных хирургического профиля. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека (препарат Ронколейкин®), включаясь в естественные механизмы иммунорегуляции как аналог эндогенного интерлейкина-2, проявляет многофакторную иммунокорректирующую активность. Под влиянием рИЛ-2 восстанавливается структурная архитектура иммунной системы, нормализуется соотношение субпопуляций иммунных клеток за счёт стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов и подавлении апоптоза мононуклеаров. рИЛ-2, отменяя иммунологическую толерантность, стимулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток: усиливает эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, активность фагоцитирующих мононуклеаров и антигенпрезентирующих

клеток, а также синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов большинства изотипов (таблица 1).

Таблица 1.

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

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

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

Следует отметить универсальность рИЛ-2 как иммунокорректора, поскольку его воздействие на иммунную систему не зависит от биологической организации инфекционного агента, а определяется характером и особенностями возникающих иммунных нарушений. Ронколейкин®, восполняя дефицит эндогенного ИЛ-2, одновременно способен избирательно активировать специфический противoinфекционный иммунитет. Благодаря указанным особенностям, рИЛ-2 может рассматриваться как средство активной и пассивной (заместительной) иммунотерапии [59]. Достоверная клиническая эффективность применения Ронколейкина® у хирургических больных подтверждена его способностью снижать уровень летальности, предупреждать развитие инфекционных осложнений, прежде всего, сепсиса, а также возможностью купирования проявлений эндотоксикоза. Ярко выраженные детоксикационный и иммунокорректирующий эффекты рИЛ-2 усиливают возможности противoinфекционной защиты. Патогенетические эффекты адекватной цитокинотерапии рИЛ-2 при лечении тяжёлой хирургической патологии представлены на *рис. 1*.



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

Цели использования Ронколейкина® при хирургической патологии различны. Иммунопротективный эффект препарата выявляется при его профилактическом применении. Цитокинотерапия рИЛ-2 позволяет предохранять иммунную систему от возможности развития острой иммунной дисфункции. При тяжёлой механической травме и остром деструктивном панкреатите включение Ронколейкина® в состав опережающей интенсивной терапии оказывается средством профилактики развития инфекционных осложнений. В то же время, при уже развившейся вторичной иммунной недостаточности, Ронколейкин® используют в составе комплексного лечения септических больных как мощный иммунокорректор патогенетической направленности. Потенциальные возможности Ронколейкина® в качестве иммунокорратора в наибольшей степени реализуются при тяжёлых иммунных дисфункциях, которые формируются в условиях эндотоксикоза и выраженной антигенемии и являются отличительной чертой генерализованных форм инфекционной патологии у хирургических больных [58, 60]. Иммунореставрационный эффект препарата в отношении иммунных клеток и иммунной системы в целом достигается при его курсовом применении [62]. За период двадцатилетнего применения Ронколейкина® в различных стационарах России и стран ближнего зарубежья накоплен положительный клинический опыт при лечении пациентов с сепсисом различной этиологии, острым деструктивным панкреатитом, разлитым перитонитом, множественными и сочетанными травмами, ожогами, гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета (диабетическая стопа), остеомиелитом, рожистым воспалением и некротизирующим фасциитом, хроническим фурункулёзом,

язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка. Также эффективно профилактическое применение Ронколейкина® перед операцией. Иммунотерапия препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 является необходимым компонентом современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов с тяжёлой хирургической патологией.

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

### **СЕПСИС**

Накопленный клинический опыт в хирургии и реаниматологии указывает на наличие непосредственной связи частоты развития сепсиса и уровня летальности со способностью иммунной системы больного противостоять патогенным и нозокомиальным микроорганизмам.

Современные представления о патогенезе сепсиса указывают, что «неадекватное функционирование противоинфекционной защиты, обеспечиваемой факторами врождённого (конституционного) иммунитета и механизмами приобретённого (адаптивного) иммунитета, – неотъемлемая составляющая сепсиса» [9, 171]. Иммунные дисфункции в условиях генерализации инфекции и эндотоксикоза приводят к выраженной иммунодепрессии, для которой характерно:

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

Углубление этих иммунных расстройств приводит к развитию лимфопении, функциональной несостоятельности клеток естественной резистентности и клеток, презентующих антигены. Весьма значителен вклад иммунных расстройств и в развитие синдрома полиорганной недостаточности. Вторичная иммунная недостаточность, обусловленная, среди прочих причин, и уменьшением продукции ИЛ-2 мононуклеарными клетками, характерна для



большинства хирургических пациентов с тяжёлыми формами госпитальных инфекций и является тем прогностическим фактором, который определяет выживаемость пациентов. Неблагоприятная прогностическая значимость абсолютной лимфопении (снижение абсолютного количества лимфоцитов менее  $2 \times 10^9/\text{л}$  крови) показана также и при неонатальном сепсисе [9-11].

Таким образом, патогенетическая структура иммунных дисфункций, наблюдаемая при гнойно-септической патологии не только у взрослых, но и у детей (в том числе, раннего возраста), требует использования препаратов, способных воздействовать на различные звенья иммунитета. Заместительная терапия рекомбинантными цитокинами является одним из направлений иммуноориентированной терапии. Существенное значение дефицита продукции эндогенного ИЛ-2 [98] в происхождении и развитии дисфункций системы иммунореактивности при сепсисе указывает на патогенетическую оправданность и клиническую целесообразность применения Ронколейкина® в качестве адекватного средства иммунотерапии [59, 103, 131, 170]. В условиях проведения иммунотерапии в ранние сроки развития септического процесса существенно снижается летальность пациентов от полиорганной недостаточности и от последствий глубокой иммунодепрессии в отдалённые сроки.

В России исследования по клиническому применению Ронколейкина® у взрослых при сепсисе проводятся с 1993 года [30]. Первые данные об эффективности применения Ронколейкина® у септических больных были получены в нескольких клиниках Санкт-Петербурга, включающих ГМУ им. И.П. Павлова, Городскую клиническую больницу № 4 Великомученика Святого Георгия, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Эффективность и безопасность применения Ронколейкина® при лечении тяжёлых и генерализованных форм хирургической инфекции были оценены в исследованиях различного формата. К настоящему моменту накоплен значительный опыт применения препарата при лечении сепсиса любой этиологии: абдоминального, посттравматического, раневого, общехирургического, ожогового, ангиогенного, урологического и акушерско-гинекологического. В 1995 году получен патент на способ лечения иммуносупрессии при сепсисе с помощью Ронколейкина® (дата приоритета 28.03.1995) [166].

В соответствии с постановлением ГКФК от 24.03.1993 в 1993-1994 гг. была проведена оценка клинической эффективности цитокинотерапии рИЛ-2 на базе трёх клиник Санкт-Петербурга: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Городской клинической больницы № 4 Великомученика Святого Георгия. Проведённые клинические испытания, в котором участвовало 83 больных сепси-

сом (33 пациента в опытной и 50 больных в контрольной группах), оказались первыми по данным отечественной и зарубежной литературы по применению интерлейкина-2 в лечении сепсиса. В общей сложности больным проведено 66 введений препарата по схеме пятичасовых внутривенных капельных инфузий в разовых дозах 1 млн. МЕ (1 мг) с интервалом в 2-3 дня. Подавляющему большинству больных для выздоровления оказалось достаточным не более двух введений препарата. Выявлен отчётливый положительный клинический эффект препарата после первого и последующих введений. Уже на следующие сутки после первой инфузии наблюдалось снижение интоксикации и улучшение состояния здоровья. Во всех трёх клиниках была выявлена статистически высокозначимая ( $P < 0,0001$ ) тенденция к снижению до нормы интегрального показателя тяжести состояния по шкале SAPS, что является объективным критерием лечебного действия препарата. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> позволило добиться статистически достоверного снижения уровня летальности до 21% в группе испытуемых по сравнению с 52% в практически идентичной (по показателю SAPS) контрольной группе септических больных ( $P < 0,005$ ). Вся совокупность наблюдений, проведённых в трёх клиниках, позволила сделать заключение о практической безвредности действия препарата для септических больных в изученных дозах и подтвердила выводы о его безопасности [31, 32, 106-108].

Рандомизированные сравнительные, в том числе и плацебоконтролируемые, клинические исследования, проведённые с 1995 по 2000 гг. в Санкт-Петербурге – в ГМУ им. И. П. Павлова, НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург), в г. Владивостоке – во Владивостокском медицинском университете, в г. Новосибирске – в Институте клинической иммунологии СО РАМН, подтвердили, что Ронколейкин<sup>®</sup>, обладая выраженным иммунокорригирующим эффектом, усиливает противoinфекционный иммунитет и приводит к достоверному снижению частоты летальных исходов у септических больных (таблица 2).

Динамическое наблюдение за течением сепсис-синдрома было проведено у 54 больных, проходивших лечение в 1993-1995 гг. в Санкт-Петербурге в клинике общей хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова и клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Ронколейкин<sup>®</sup> применяли на фоне интенсивной терапии в виде 2-х в/в инфузий по 1 г с интервалом 1-2 суток. В результате анализа, проведённого С. А. Шляпниковым, Н. А. Бубновой и И. А. Ерюхиным, установлено по завершении курса лечения достоверное снижение тяжести состояния пациентов по величине показателя SAPS – с 15,3 до 6,1 балла (рис. 2); по-

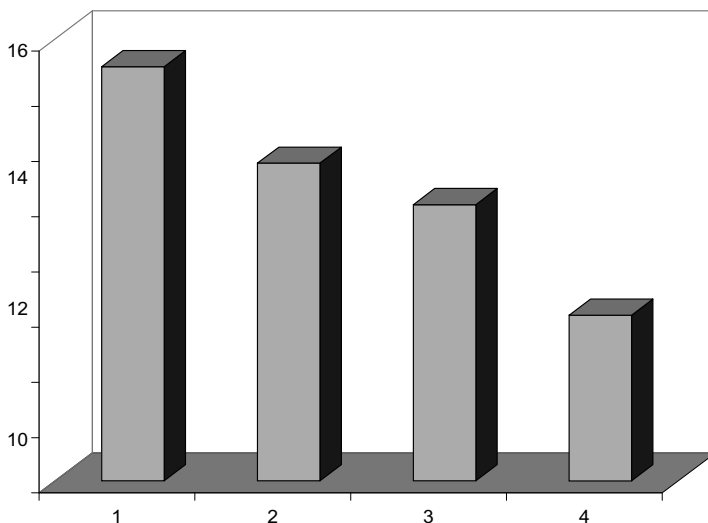
вышение общего количества лимфоцитов – с  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$  (рис. 3); нормализация субпопуляционного состава лимфоцитов (таблица 3) [177]; резкое возрастание содержания индуцированного фитогемагглютинином эндогенного ИЛ-2 – с 1,2 МЕ/мл до 6,36 МЕ/мл. У большинства больных отмечалась стабилизация состояния и переход в фазу восстановления [177].

Таблица 2.

**Сравнительная оценка эффективности цитокинотерапии  
Ронколейкином® хирургического сепсиса  
(по данным различных клинических исследований)**

№	Ди- зайн	N	Способ введения Доза/интервал/ число введений	Клинико-иммунологическая эффек- тивность цитокинотерапии рИЛ-2			Ис- точ- ник
				Снижение летальности	Динамика показателей		
					иммунологи- ческих	лабора- торных	
1	Р, С	54 О:24 К:30	внутривенное введение 0,5-1 мг/72 ч. /1-3	О: 7/24 (33%) К: 20/30 (63%)	↑Т-звено ↑фагоцитоз	↓SAPS	31
2	Р, С	61 О:31 К:30	внутривенное введение 0,5-1 мг/48- 72 ч. /1-3	О: 10/31 (32,3%) К: 20/30 (63,3%)	↑фагоцитоз	↓SAPS	140
3	Р, С	62 О:32 К:30	внутривенное ведение 0,5-1 мг/48- 72 ч./1-3	О: 11/32 (34,4%) К: 19/30 (63,3%)	↑фагоцитоз ↑абс. число ЛФ ↑Т-звено	↓ЛИИ	33
4	ДС, Р,С	30 О:15 К:15	внутривенное ведение 1 мг/48 ч./2	О: 1/15 (6,7%) К: 3/15 (20%)	↑абс. число ЛФ ↑отн. число ЛФ ↑фагоцитоз ↑Ig M и G	↓SAPS	116 117 80
5	Р,С	38 О:17 К:21	экстра- корпоральная иммунотерапия	О: 2/17 (13%) К: 6/21 (29%)	↑пролифера- ция Т-клеток ↓апоптоз ЛФ	↓SAPS	97

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



**Рис. 2. Влияние Ронколейкина® на динамику показателя тяжести состояния пациентов по шкале SAPS**

[С. А. Шляпников и соавт., 1997]

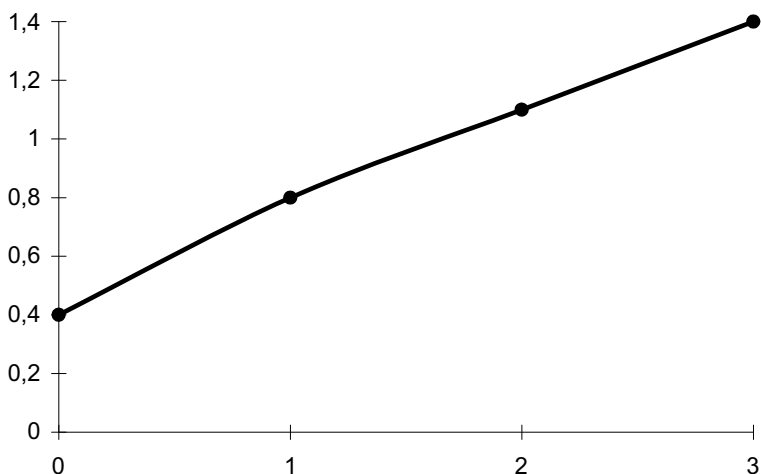
По оси ординат: значения SAPS в баллах. По оси абсцисс: 1 и 2 – до и после 1-ой инфузии Ронколейкина®; 3 и 4 – до и после 2-ой инфузии Ронколейкина®.

*Таблица 3.*

**Влияние Ронколейкина® на иммунные показатели у больных сепсисом**

[С. А. Шляпников, Н. А. Бубнова, И. А. Ерюхин, 1997]

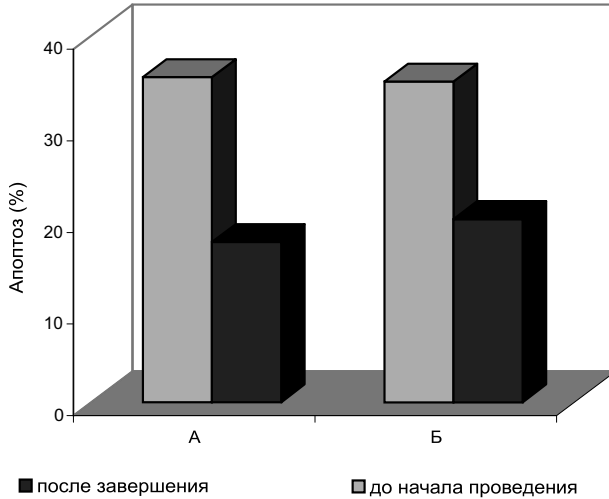
Время исследования	Показатели				
	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+	ЦИК
До введения Ронколейкина®	0,32±0,12	0,23±0,14	0,63±0,12	0,27±0,16	2±1,5
После курса лечения	1,72±0,29	0,81±0,22	1,15±0,32	0,92±0,32	27±16
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05



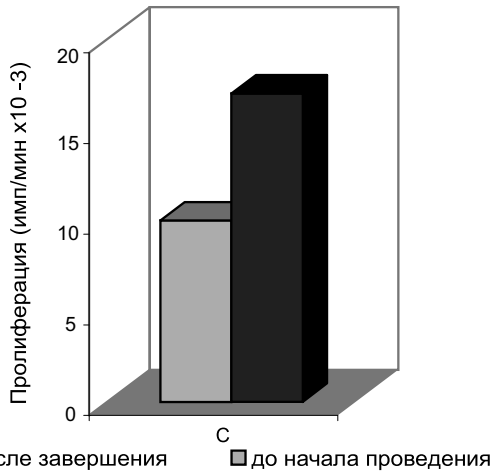
**Рис. 3. Влияние Ронколейкина® на динамику количества лимфоцитов в периферической крови**  
[С. А. Шляпников и соавт., 1997]

*По оси ординат: абсолютное количество лимфоцитов. По оси абсцисс: 0 – до начала иммунотерапии, 1 – после 1-ой инфузии Ронколейкина®, 2 – перед 2-ой инфузией Ронколейкина®, 3 – после завершения курса лечения.*

Ретроспективный анализ клинико-иммунологических сопоставлений между проявлениями негативного ответа Т-клеток и характером течения и исходом хирургических инфекций проведён в **Институте клинической иммунологии СО РАМН** (г. Новосибирск) [97]. Исследование включало 79 больных различной степени тяжести в соответствии с оценкой по модифицированной шкале АРАСНЕ – от лёгкой и средней (1 группа, 11-15 баллов, n=11) до тяжёлой (2 группа, 16-20 баллов, n=48) и крайне тяжёлой (3 группа, более 20 баллов, n=18). Т-лимфоциты всех пациентов характеризовались повышенной готовностью к активационному апоптозу и сниженным пролиферативным ответом при стимуляции через Т-клеточный рецептор, что свидетельствовало о развитии состояния анергии Т-клеток при хирургической инфекции. Наиболее чётко с тяжестью состояния сопряжены показатели апоптоза активированных Т-клеток, которые у больных 1, 2 и 3 групп превышали аналогичный показатель у здоровых доноров в 1,8, 3,0 и 4,1 раза, соответственно. Нарастание степени тяжести общего состояния также сопровождалось снижением средних показателей пролиферативной активности Т-лимфоцитов и увеличением частоты развития анергии Т-клеток.



**Рис. 4. Показатели апоптоза до и после проведения экстракорпоральной иммунотерапии РИЛ-2**  
[М. Н. Норкин и соавт., 2000]



**Рис. 5. Показатели пролиферативной активности до и после проведения экстракорпоральной иммунотерапии РИЛ-2**  
[М. Н. Норкин и соавт., 2000]

Проявления негативного ответа Т-клеток являются неблагоприятными факторами развития гнойно-септических заболеваний, определяющими их исход: апоптоз Т-клеток на позднем этапе, и

анергия как на раннем, так и позднем этапе хирургической инфекции были достоверно выше в группе умерших пациентов. Применение Ронколейкина® в поздние сроки течения хирургической инфекции в режиме экстракорпоральной иммунотерапии приводило к достоверному ( $P < 0,05$ ) снижению доли апоптотических клеток (рис. 4, А), ослаблению активационного апоптоза Т-клеток (рис. 4, Б) и усилению их пролиферативной активности (рис. 5, С) [97]. Следствием этого было снижение уровня летальности: 13% в опытной группе (Ронколейкин®+ базисная терапия, n=17) против 29% в контроле (базисная терапия, n=21) [92].

В исследовании, проведенном С.М. Шевченко с соавторами в **Курской областной клинической больнице**, была продемонстрирована эффективность применения малых доз Ронколейкина® в комплексном лечении септических больных. Курс лечения 31 пациента опытной группы включал в дополнение к традиционному лечению 4-8 ежедневных в/в инфузий Ронколейкина® при средней разовой дозе 0,125-250 тыс. МЕ. Пациенты контрольной группы (n=48) получали только традиционное лечение. Использование Ронколейкина® в низких дозировках позволило достичь быстрой положительной динамики (уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры тела), сокращению сроков антибактериальной терапии, в среднем, на 9 дней ( $14,1 \pm 3,2$  против  $23,4 \pm 5,4$  дней в контроле) и уровня летальности – на 8% (9,68% (3/31) против 16,67% (8/48) в контроле). Гемограммы демонстрировали снижение ЛИИ с 6,1 до 3,4 в течение первых 5-7 дней и возрастание абсолютного количества лимфоцитов с  $0,86 \times 10^9/\text{л}$  (до лечения) до  $1,74 \times 10^9/\text{л}$  (спустя 7 суток) [172].

В 2001-2002 гг. в **Институте клинической иммунологии СО РАМН** (г. Новосибирск) А. А. Останиным, Е. Р. Черных с соавторами проведены рандомизированные, двойные-слепые, плацебоконтролируемые клинические исследования эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении больных хирургическим сепсисом. В исследованиях участвовали 100 пациентов, проходивших лечение на 4-х клинических базах [99,109], и 104 пациента, госпитализированных в 6-ти клинических базах г. Новосибирска [102]. Ронколейкин® применяли в виде 2 п/к инъекций по 0,5 мг с интервалом 3 дня или в режиме экстракорпоральной иммунотерапии. Цитокинотерапию проводили как на ранних этапах инфекционно-воспалительного процесса (<5 сут.), так и в более поздние сроки заболевания (т.е. уже при развившихся гнойно-септических осложнениях).

Данные клинические исследования, проведенные в соответствии с требованиями доказательной медицины, продемонстрировали высокую эффективность Ронколейкина® в лечении пациентов с хирургическим сепсисом. Включение Ронколейкина® в комплекс-

ное лечение этих больных приводило к клиническому улучшению в 83% случаев (таблица 4), что сопровождалось двукратным снижением среднего балла по шкалам SAPS и APACH-II, ослаблением тяжести эндотоксикоза, достоверным снижением ЛИИ, улучшением биохимических показателей крови (таблица 5). В группе «плацебо» клиническое улучшение наблюдали только у 33,4% больных, у большинства пациентов либо вообще не отмечалось заметной клинической динамики (47%), либо она была отрицательной (19,6%).

Таблица 4.

**Влияние Ронколейкина® на динамику патологического процесса у больных хирургическим сепсисом**

[А. А. Останин, 2002]

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

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

Таблица 5.

**Влияние Ронколейкина® на динамику лабораторных показателей**

[А. А. Останин, 2002]

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

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

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



Ронколейкина® при практически равных значениях прогнозируемой летальности позволило снизить уровень 28-суточной летальности больных с хирургическим сепсисом в 3,8 раза: до 5,7% при 21,5% в группе «плацебо», в том числе среди больных с наиболее тяжёлой формой сепсиса, осложнённой развитием полиорганной дисфункцией, - до 13,6% vs 50% в группе «плацебо» [6, 99, 102, 109].

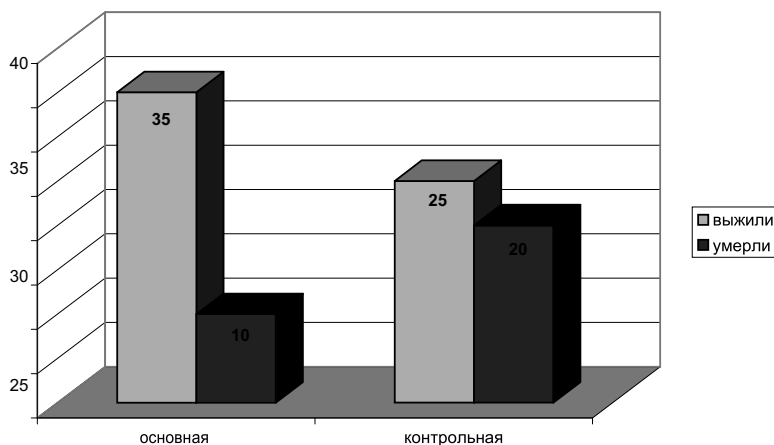
Проспективное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое клиническое исследование в формате GCP «Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса» было проведено в 2003-2005 гг. Клинические базы исследования включали 6 крупных клинических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

- Северный государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии-реаниматологии (Архангельск);
- Алтайский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии (Барнаул);
- Уральский государственный медицинский университет, кафедра хирургии факультета повышения квалификации (Екатеринбург);
- Институт клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск);
- Пермская государственная медицинская академия, факультет усовершенствования врачей(Пермь);
- Российская Военно-Медицинская академия, кафедра и клиника военно-полевой хирургии (Санкт-Петербург) [82, 110].

Общее число обследованных пациентов составило 90 человек (по 45 больных в основной группе и группе «плацебо»). Курс цитокинотерапии включал 2 в/в инфузии Ронколейкина® в дозе 0,5 мг с интервалом 24 часа между инфузиями, который назначали в течение 24 час. после завершения первого этапа хирургического лечения. По лабораторным показателям (абсолютное количество лимфоцитов менее  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или относительное количество лимфоцитов менее 20%) определялась необходимость следующего курса цитокинотерапии, который проводили спустя 48 час. после завершения предыдущего. Суммарно больные по показаниям получали от одного до трёх курсов цитокинотерапии. Динамическое наблюдение за пациентами опытной и контрольной групп с благоприятным исходом продемонстрировало значимое снижение частоты ССВО при использовании Ронколейкина® до 20% по сравнению с 71,4% в группе «плацебо», что свидетельствует о 80%-ной вероятности позитивного влияния препарата на показатели SIRS III, SAPS II и SOFA и указывает на наличие опосредованного детоксикационного эффекта. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение

сепсиса сокращает потребность в антибактериальных препаратах и способствует увеличению абсолютного количества лимфоцитов. Фактическая 28-суточная летальность у пациентов, в комплексную интенсивную терапию которых входил Ронколейкин<sup>®</sup>, была в 2 раза ниже, чем у пациентов группы «плацебо» – 22,2% против 44,4% в контроле (рис. 6) [82, 110].

Известно, что соотношение  $IFN\gamma/IL-10$  отражает баланс Th1/Th2 и имеет большое прогностическое значение при сепсисе. При адекватной терапии оно возрастает, что является признаком преодоления иммунологической толерантности. Динамика этого соотношения, как следствие, отражает течение системной воспалительной реакции и степень выраженности органной дисфункции. Подтверждению этого важного положения посвящено исследование В. А. Лазанович с соавт. (Владивостокский государственный медицинский университет) [74, 75].



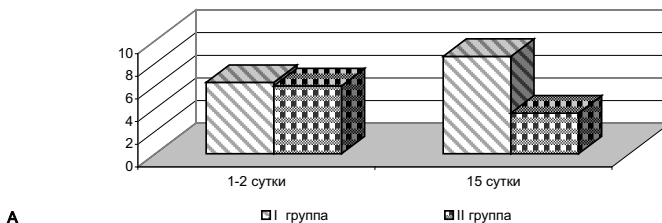
**Рис. 6. Летальность в анализируемых группах ( $p < 0,05$ )**  
[по данным многоцентрового исследования в формате GCP]

Было обследовано 130 хирургических больных с признаками системной воспалительной реакции, наличием очага инфекции и синдромом полиорганной недостаточности. Пациенты были разделены на две группы. Больные I группы (86 человек) получали традиционное лечение, включающее хирургическую санацию и интенсивную терапию. Больные II группы (44 человека), помимо традиционного лечения, получали дополнительно иммуноориентированную терапию рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин<sup>®</sup>) в дозе 1 мг внутривенно с интервалом 48 часов (от 3 до 5 введений). Результаты исследования суммированы в *таблице 6* и *рис. 7*.

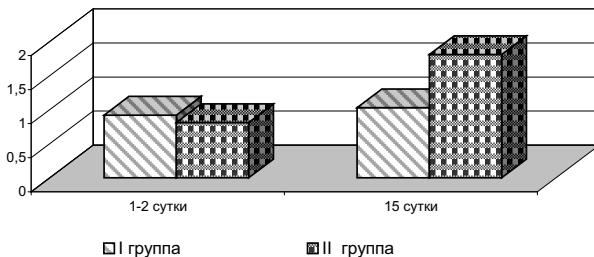
*Таблица 6.*

**Динамика патологического состояния хирургических больных  
после оперативного вмешательства**  
[по данным В. А. Лазанович, 2005-2006]

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



**А**



**Б**

**Рис. 7. Тяжесть органной дисфункции (А) и соотношение IFN $\gamma$ /ИЛ-10 (Б) по группам**

(I группа – контроль, II группа – Ронколейкин)  
[по данным В. А. Лазанович с соавт., 2006]

Результаты проведённого исследования показали, что развитие патологического состояния после оперативных вмешательств у хирургических больных, особенно при сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности (СПОН), связаны с нарушением иммунорегу-

ляторных процессов на уровне дифференцировки Т-лимфоцитов, приводящих к нарушению баланса Тхелперов 1-го и 2-го типов. Использование Ронколейкина® при сепсисе с СПОН позволяет позитивно влиять на иммунопатогенез данной патологии, что, в конечном итоге, отражается на клинических результатах лечения [74, 75].

В **Амурской государственной медицинской академии** В.В. Гребенюк с соавт. для повышения эффективности лечения больных хирургическим сепсисом предложен способ, включающий сочетанное применение Ронколейкина®, сандостатина и гипербарической оксигенации [Патент № 2400247]. Ронколейкин® по этому способу вводили подкожно по 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 2-х дней до операции, 3-х дней после операции и через 1-2 недели послеоперационного периода. По данным авторов предложенный способ лечения в сочетании с рациональной хирургической тактикой способствовал уменьшению частоты летальных исходов в послеоперационном периоде на 24% [29].

В 2008 г. Ронколейкин® после проведения многоцентровых испытаний разрешён к применению у детей с первого дня жизни. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения Ронколейкина® при гнойно-септической патологии у детей [9-11, 23, 24, 111, 146, 147]. Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям Ронколейкин® рекомендован для лечения неонатального сепсиса [135].

На основании накопленного опыта клинического применения Ронколейкина® при гнойно-септической патологии выявляется актуальность разработки новых методов иммунотерапии, направленных на коррекцию количества и функциональных свойств лимфоцитов при данных патологических состояниях. Ронколейкин® рекомендуется назначать у взрослых при наличии инфекционного синдрома, а также абсолютной лимфопении (содержание лимфоцитов в периферической крови менее  $1,4 \times 10^9/\text{л}$ ) и снижении абсолютного количества CD3-позитивных лимфоцитов в периферической крови. В педиатрической практике критерием для назначения Ронколейкина® при неонатальном сепсисе и тяжёлых гнойно-воспалительных заболеваниях является абсолютная лимфопения, при наличии которой содержание лимфоцитов в периферической крови не должно превышать  $2 \times 10^9/\text{л}$  крови.

## **ПЕРИТОНИТ**

Перитонит – гнойное воспаление брюшины – занимает доминирующее положение в структуре тяжёлых хирургических заболеваний и продолжает оставаться основной причиной смерти больных с острой хирургической патологией и травмами органов брюшной

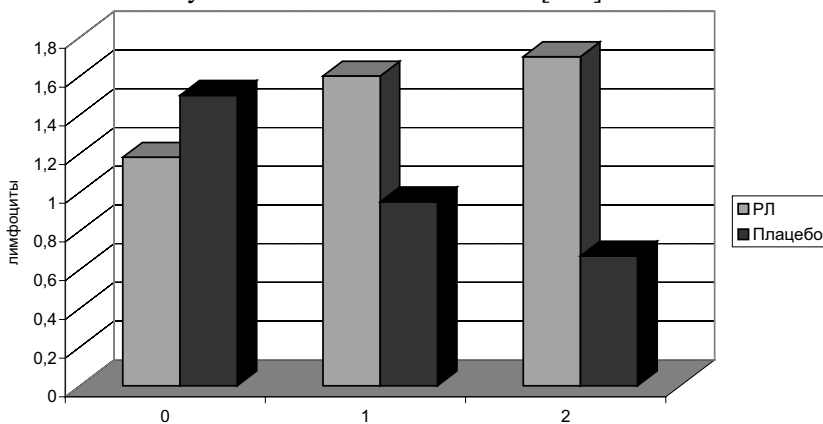
полости. Избыточное поступление в биологические среды организма при перитоните микробных антигенов и бактериальных токсинов сопровождается быстрым прогрессированием эндогенной токсемии, развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности, обуславливая, в конечном итоге, исход заболевания. Летальность при перитоните может достигать 60-80% [15,133].

Течение перитонита, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений определяется не только тяжестью основного патологического процесса, адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимого послеоперационного лечения, но, во многом, зависит от характера происходящих изменений в системе иммунитета. Формирующийся вторичный иммунодефицит в значительной степени усугубляет течение болезни. Возникающие иммунные нарушения, прежде всего, в Т-клеточном звене иммунитета, являются одной из ведущих причин прогрессирования перитонита и развития гнойно-септических осложнений, а степень уменьшения Т-хелперов – неблагоприятным прогностическим фактором. Успех лечения больных перитонитом обеспечивается комплексом мероприятий, включающих полноценную санацию очага инфекции, адекватную антимикробную и дезинтоксикационную терапию и, безусловно, патогенетически обоснованную иммунокоррекцию [169].

Многолетний опыт системного применения Ронколейкина® в лечении больных перитонитом убедительно продемонстрировал выраженные иммуностимулирующие и клинические эффекты препарата, а также его детоксикационные свойства, включающие нормализацию функционального состояния антиоксидантной системы и мембран [64].

В исследованиях 1995-1999 гг., проведённых Н. А. Бубновой, С. В. Петровым, М. В. Прокофьевой и др. в **Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова** и на базе **Городской больницы №4 Св. Великомученика Георгия** (Санкт-Петербург), показана эффективность как внутривенных, так и эндолимфатических инфузий Ронколейкина®. Введение препарата в лимфатические сосуды нижних конечностей двукратно по 0,5 мг через 2-3 суток способствовала быстрому улучшению состояния пациентов и снижению уровня интоксикации, что проявлялось снижением величины SAPS (с  $7,95 \pm 1,14$  до  $0,75 \pm 0,21$ ) и лейкоцитарного индекса интоксикации (с  $7,15 \pm 1,92$  до  $0,80 \pm 0,21$ ). Под воздействием препарата в 1,5-2 раза возрастала скорость миграции гранулоцитов и моноцитов, двукратно – абсолютное количество Т-лимфоцитов и в 2-3 раза – содержание иммуноглобулинов. В итоге, применение цитокинотерапии Ронколейкином® приводило к снижению частоты послеоперационных гнойных осложнений на 2,3% и летальности на 4,9-9,2% [18, 115, 116, 127].

Аналогичные эффекты Ронколейкина® были продемонстрированы в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании на 30 пациентах (по 15 человек в основной и контрольной группах), проведённом С.В. Петровым, Н.А. Бубновой и др. в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова [117]. Препарат вводили внутривенно дважды по 1 мг с интервалом 48 часов. На фоне введения Ронколейкина® отмечен рост абсолютного количества лимфоцитов, прежде всего, за счёт Т-лимфоцитов (рис. 8), рост относительного числа лимфоцитов примерно на 50%, нормализация субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, HLA-DR+, соотношения CD4+/CD8+. В контрольной группе наблюдали снижение количества лимфоцитов, что свидетельствовало о прогрессировании недостаточности иммунной системы у септических больных. Ронколейкин® способствовал поддержанию длительное время стабильного уровня фагоцитоза, в группе «плацебо» наблюдали снижение уровня фагоцитоза примерно на 30%. При введении препарата возрастало содержание IgA на 40% (в контроле – без изменений), IgM – в 2,5 раза (в контроле – на 30%) и IgG (в контроле – без изменений). Отчётливые изменения иммунного статуса, наблюдаемые при цитокинотерапии Ронколейкином®, определяли исход заболевания, приводя к достоверному снижению летальности с 20% до 6,7%. Показательно, что у погибших пациентов во всех случаях наблюдалась отрицательная динамика со стороны практически всех иммунологических показателей [119].



**Рис. 8. Динамика абсолютного количества лимфоцитов (10<sup>9</sup>/л) на фоне введения Ронколейкина® и плацебо**  
[С.В. Петров и соавт., 1999]

В 2001-2002 гг. в **Институте клинической иммунологии СО РАМН** (г. Новосибирск) А. А. Останиным, Е. Р. Черных с соавторами проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении хирургических инфекций, в котором участвовало 100 пациентов, среди которых разлитой перитонит был зарегистрирован у 55,5% больных [99]. Ронколейкин® применяли в виде 2 п/к инъекций по 0,5 мг с интервалом 3 дня. Проведённые клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность Ронколейкина® в лечении разлитого перитонита. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение этих больных сопровождалось двукратным снижением среднего балла по шкалам SAPS и APACH- II, ослаблением тяжести эндотоксикоза, достоверным снижением ЛИИ и улучшением биохимических показателей крови, в целом, клиническое улучшение наблюдали в 83% случаев против 33,4% в группе «плацебо». Иммунокорректирующий эффект Ронколейкина® наблюдали у 60% больных группы «ронколейкин» и у 7,5% пациентов группы «плацебо» (таблицы 7, 8).

Таблица 7.

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

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

О – опытная группа (Ронколейкин), n=53, К – контрольная группа (Плацебо), n=51

Таблица 8.

**Клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином® разлитого перитонита [А. А. Останин, 2002]**

Показатели	Клиническая эффективность			
	Ронколейкин		Плацебо	
	До лечения	после лечения	до лечения	после лечения
APACH II (баллы)	9,8±0,7	4,8±0,6**	9,3±0,6	7,3±0,7
SAPS (баллы)	10,5±0,6	5,5±0,5**	9,8±0,5	8,2±0,6
ЛИИ (усл. ед.)	8,0±1,0	3,3±0,3**	6,5±0,6	4,1±0,7*
Летальность	5,7%		21,5%	

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

Под влиянием Ронколейкина® происходило достоверное возрастание абсолютного количества основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), усиление пролиферативного ответа Т-клеток на митоген, а также двукратное снижение уровня спонтанного и активационного апоптоза лимфоцитов. У большинства пациентов группы «плацебо» наблюдали отсутствие какой-либо динамики параметров иммунитета (54%) или их снижение (35,5%) (таблица 7). В итоге, использование Ронколейкина® при практически равных значениях прогнозируемой летальности позволило снизить уровень 28-суточной летальности больных с разлитым перитонитом в 3,8 раза – до 5,7% против 21,5% в группе «плацебо» (таблица 8) [99, 109].

Данные по эффективности применения Ронколейкина® при разлитом перитоните (абдоминальный сепсис) также представлены в результатах многоцентрового, проспективного, рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного-слепого клинического исследования в формате GCP «Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса», проведённом на базе 6 крупных клинических центров в 2003-2005 гг. [82, 110]. Тяжесть состояния у этих больных в баллах по шкале SAPS II составила  $35,7 \pm 1,7$ , по шкале SOFA –  $5,4 \pm 0,4$ , фактическая летальность – 30,9%. Применение Ронколейкина® в режиме двукратных в/в инфузий в дозе 0,5 мг с интервалом 24 часа позволило снизить уровень 28-суточной летальности пациентов с перитонитом практически в 2 раза.

В 2003-2004 гг. на кафедре медицины катастроф и скорой медицинской помощи **Казанской государственной медицинской академии** А. Ю. Анисимовым проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности Ронколейкина® в лечении больных разлитым перитонитом [2]. В исследовании участвовало 64 пациента, 44 из них составили контрольную группу, 20 – опытную. Сумма баллов по шкале APACHE II у 87,5% больных колебалась от 15 до 24, у 1,9% была ниже 15 баллов и у 10,9% превышала 25 баллов. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, хирургическому диагнозу, анатомической локализации первичного очага инфекции, степени тяжести исходного состояния, структуре клинических симптомов, а также уровню прогнозируемой летальности. Кроме того, обе группы были равноценны по общему комплексу хирургических и медикаментозных воздействий: всем больным было выполнено хирургическое пособие с однотипным решением хирургического доступа и ликвидацией источника воспаления с сохранением естественных ограничивающих структур, проведена адекватная интраоперационная санация брюшины, и их лечение включало равноценный общий медикаментозный комплекс, детоксикационную и антибактериальную терапию. Больным опытной



группы дополнительно в послеоперационном периоде назначали Ронколейкин® внутривенно в дозе 0,5 мг дважды с интервалом 48 часов. Включение Ронколейкина® в схему лечения больных разлитым перитонитом снижало интегральный показатель степени тяжести заболевания по шкале АРАСНЕ II с 21,3 до 10,1 баллов и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) с 8,2 до 3,4. У большинства больных имело место благоприятное течение послеоперационного периода [8]. При этом регистрировалось ослабление тяжести эндотоксикоза в виде обрыва лихорадки, нормализации гемодинамики, улучшения показателей общеклинического исследования крови. Зарегистрирован положительный эффект Ронколейкина® на динамику патологического процесса. Так, при градации всей выборки больных по характеру течения заболевания улучшение и благоприятный исход наблюдали у 45% больных против 9% в контроле; тяжёлое течение послеоперационного периода, завершившееся выздоровлением, у 40% в опытной и у 68,2% в контрольной группе; ухудшение состояния с неблагоприятным исходом – у 15% больных против 22,7% в контроле (таблица 9).

Таблица 9.

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

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

БИ – благополучный исход; НБИ – неблагоприятный исход, О – опытная группа; К – контрольная группа

Для цитокинолтерапии Ронколейкином® установлена клиническая эффективность по двум основным критериям: снижению количества осложнений ближайшего послеоперационного периода – 35% против 68,2% в контроле – и уровню фактической летальности – 15% против 22,7% в контроле (таблица 10). Системная иммунолтерапия Ронколейкином® позволила сократить сроки госпитализации у больных с благоприятным исходом с 29,4 до 19,7 суток [8].

Применение Ронколейкина® также характеризовалась иммунолкорректирующим эффектом, способствовала нормализации изменённых показателей иммунитета уже на 3-и сутки после завершения иммунолтерапии [8].

Таблица 10.

**Клиническая эффективность цитокинотерапии  
Ронколейкином® разлитого перитонита**

[А. Ю. Анисимов, 2004]

Показатель	Клиническая эффективность	
	Опытная группа	Контрольная группа
Осложнения послеоперационного периода	35% (7/20)	68,2% (30/44)
Фактическая летальность	15% (3/20)	22,7% (10/44)
Количество койко-дней	19,7±3,7 суток	29,6±4,6 суток

Схема комплексного лечения разлитого перитонита с применением Ронколейкина® включена в 2004 г. в Протоколы неотложной помощи и интенсивной терапии, рекомендованные 9-ым съездом федерации анестезиологов и реаниматологов [128].

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® в комплексном лечении больных перитонитом проведено под руководством Е. С. Карашурова в **Петрозаводском государственном университете** (г. Петрозаводск) в период 2001-2009 гг. Под наблюдением находилось 52 больных перитонитом: 28 пациентов основной группы и 24 пациента группы сравнения. Все больные получали интенсивную комплексную терапию, пациентам основной группы дополнительно назначали Ронколейкин®, который применяли в виде 1-3 подкожных инъекций по 1 мг с интервалом 48 часов, препарат вводили под кожу плеча в три разные точки. У больных основной группы под влиянием Ронколейкина® наблюдали значительное уменьшение тяжести интоксикации, нормализацию иммунологических показателей, в том числе, снижение показателей лейкоцитоза, повышение содержания лимфоцитов, а также иммуноглобулинов Ig A и Ig G. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных перитонитом приводило к достоверному снижению летальности до 14,3% против 50% в контроле, а также сокращению длительности пребывания в стационаре на 4 суток (количество койко-дней уменьшилось с 23,6±3,0 до 19,8±3,4 суток) [53].

С целью улучшения результатов лечения больных с распространённым перитонитом различной этиологии Ронколейкин® применяли также в **Волгоградском государственном медицинском университете**. А. А. Климентовым проведено рандомизированное сравнительное контролируемое исследование с участием 43 пациентов (основная группа – n=21, контрольная группа – n=22), проходивших лечение в хирургической клинике ВГМУ с 2004 по 2008 годы

[54]. Обе группы сравнения были сопоставимы по тяжести состояния, по выраженности перитонита, по лабораторно-иммунологическим показателям исходного иммунодефицитного состояния. Больным обеих групп выполнялись программные санации брюшной полости, пациентам основной группы назначали дополнительно Ронколейкин® в режиме в/в инфузий по 1 мг от 1 до 3 раз в зависимости от количества программных санаций с интервалом в 48 час. Каких-либо осложнений или побочных действий от введения Ронколейкина® отмечено не было. В основной группе на фоне прогрессирующего эндотоксикоза умерло 8 (38,1%) больных от полиорганной недостаточности, в контрольной – 10 пациентов (45,5%). У умерших пациентов существенных положительных сдвигов в системе клеточного и гуморального иммунитета не наблюдалось. У всех выздоровевших больных наблюдалась более быстрая положительная динамика клинико-лабораторных показателей (нормализация температуры и гемодинамики, улучшение биохимических показателей крови, снижение лейкоцитоза и лейкоцитарного индекса интоксикации) и иммунологических параметров. У выздоровевших больных группы контрольной группы, нормализация иммунологических показателей происходила значительно медленнее (в среднем, на 1-1,5 недели) [54].

Методика экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) Ронколейкином® для лечения больных с распространённым гнойным перитонитом применена В.К. Кострюковым, В.М. Женило и др. в **Ростовском государственном медицинском университете** (г. Ростов-на-Дону) в 2010 году. По данным рандомизированного сравнительного исследования с участием 47 человек (16 пациентов – группа контроля) включение в комплексную терапию больных в токсической стадии распространённого перитонита ЭИФТ с использованием Ронколейкина® приводит к достоверно более быстрому уменьшению уровня эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома по сравнению с группой контроля. Наблюдали снижение значений по показателям: ЛИИ (с  $6,8 \pm 1,2$  до  $3,1 \pm 0,3$ ); АРАСНЕ II (с  $6,2 \pm 0,5$  до  $3,2 \pm 0,4$ ); лейкоцитоз (с  $12,8 \pm 1,1$  до  $8,4 \pm 0,5$ ). Иммунокорректирующий эффект проявлялся повышением относительного содержания лимфоцитов с  $13,1 \pm 1,2\%$  до  $22,3 \pm 1,3\%$ , включая все субпопуляции клеток [43, 65, 66].

Следует также отметить, что А.Ю. Анисимовым (**Казанская государственная медицинская академия**) получены данные о стимулирующем влиянии Ронколейкина® на моторную функцию кишечника [8], а в экспериментальном исследовании перитонита у кроликов В.А. Косинец (**Витебский государственный медицинский университет**) показано, что внутривенное введение Ронколейкина® предотвращало развитие деструктивных процессов в тканях тонкой кишки и пареза кишечника [64].

Таким образом, анализ проведённых клинических исследований, в том числе многоцентровых, указывает на высокую иммунокорригирующую и клиническую эффективность Ронколейкина®. Включение цитокинотерапии рИЛ-2 в комплексное лечение больных перитонитов способствует коррекции иммунодефицита, снижению тяжести эндотоксикоза, уменьшению частоты послеоперационных гнойно-септических осложнений и достоверному сокращению уровня летальности.

## **ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ**

К настоящему моменту считается установленным, что центральным звеном патогенеза острого деструктивного панкреатита (ОДП) является иммунодефицит (ИД). Наличие и выраженность ИД находится в прямой зависимости от тяжести панкреатита. При лёгкой (отёчной) форме панкреатита иммунная дисфункция практически не наблюдается, но при ОДП выраженный ИД развивается практически у всех пациентов [156, 160]. Сопряжённость деструктивных изменений в поджелудочной железе и проявлений ИД регистрируются на самых ранних фазах развития ОДП и касаются преимущественно Т-звена. Наблюдается падение абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Сниженные значения популяций CD3+ и CD4+ являются критерием выраженности панкреонекроза и соответственно маркёром тяжёлого панкреатита. Образование суперантигена в ходе панкреонекроза – основной патологический процесс, определяющий повреждение иммунного ответа у пациентов с ОДП. Результатом такого повреждения является развитие несостоятельности как неспецифического, так и специфического (преимущественно, клеточного) звеньев иммунитета. В итоге, происходит нарушение механизмов противоинфекционной защиты, а наличие большого числа повреждённых клеток и тканей приводит к массивной аутоагрессии иммунной системы. Дисбаланс цитокинов с преобладанием избыточной и генерализованной продукции провоспалительного пула приводит к развитию симптомов эндотоксикоза, органных дисфункций и, в конечном итоге, к ранним летальным исходам ОДП на 1-ой неделе заболевания, на их долю приходится около 22% [160]. В ответ на системный воспалительный ответ происходит ранний запуск стадии компенсаторного противовоспалительного ответа, для которой характерно преобладание цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, снижение выработки иммуноглобулинов, массовый апоптоз иммунных клеток и катастрофическое снижение уровня регуляторного цитокина ИЛ-2.

По данным С. В. Салиенко (2006) содержание ИЛ-2 в сыворотке крови может быть снижено до 23 раз [134]. Клинически последствия ИД выражаются в частом развитии гнойных осложнений, в первую очередь, гнойно-некротического парапанкреатита. Доля летальных исходов вследствие гнойных осложнений составляет 60% [154]. Последующее развитие панкреатогенного сепсиса у пациентов, перенёсших множественные оперативные вмешательства, приводит к 18% летальных исходов на 7-8 неделе заболевания [154]. Особенности иммунной дисфункции при остром деструктивном панкреатите представлены в *таблице 11* [159].

*Таблица 11.*

**Особенности иммунной дисфункции при остром деструктивном панкреатите**

[А. Д. Толстой, 2001]

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

Высокий уровень летальности, обусловленной, прежде всего, рано развивающейся при ОДП вторичной иммунной недостаточностью, указывает на необходимость включения в комплексное лечение ОДП иммуноориентированной терапии, цель которой состоит в восполнении дефицита клеточных и гуморальных компонентов иммунного ответа и реставрации собственной иммунореактивности [159].

Многолетними исследованиями, проведёнными А. Д. Толстым с соавт. с 1997 по 2004 гг. в **Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе**, была клинически обоснована и доказана необходимость применения терапии Ронколейкином® при ОДП. Наиболее демонстративным оказалось применение Ронколейкина® в стадии перипанкреатического инфильтрата, т.е. в реактивной фазе ОДП. Именно на стадии инфильтрата различные медикаментозные воздействия, направленные на достижение

асептического течения процесса (иммуотропная, антибактериальная терапия), способствуют благоприятному исходу ОДП. Разработанная А. Д. Толстым с соавт. методика лечения ОДП на основе «обрывающей» интенсивной терапии с последующей коррекцией иммунодефицита Ронколейкином® достоверно обеспечивала асептическое течение процесса и значительно улучшала результаты лечения [158]. В реактивную стадию ОДП Ронколейкин® применяли в/в на фоне антибактериальной терапии в дозе 0,25 мг (при весе больного менее 70 кг) или 0,5 мг (при весе больного более 70 кг) на 6-7 и 8-9 сутки от начала заболевания. Результаты ряда рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности Ронколейкина®, проведённых А. Д. Толстым с соавт. в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, представлены в таблице 12.

Таблица 12.

**Результаты применения Ронколейкина® в реактивной фазе ОДП**  
[по данным клинических исследований, проведённых  
в СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе]

№	Дизайн	N	Способ введения Доза /интервал/ число введений	Клиническая эффективность цитокинотерапии рИЛ-2			Источ- ник
				Снижение частоты ГО	Снижение частоты сепсиса	Снижение летальности	
1	Р, С	75 О: 35 К: 40	внутривенное введение 0,5 мг/24 ч./2	О: 8,6% (3/35) К: 22,5% (9/40)	-	О: 2,9% (1/35) К: 10% (4/40)	151
2	Р, С	268 О: 47 К: 221	внутривенное введение 0,25-0,5 мг/ 24 ч./2	О: 14,9% (7/47) К: 45,2% (100/221)	О: 8,5% (4/47) К: 13,1% (29/221)	О: 4,3% (4/47) К: 29,4% (65/221)	152 154
3	Р, С	219 О: 74 К: 145	внутривенное введение 0,25-0,5 мг/ 24 ч./2-3	О: 16,2% (12/74) К: 32,4% (47/145)	О: 8,1% (6/74) К: 11% (16/145)	О: 6,8% (5/74) К: 18,6% (27/145)	155
4	Р, С	92 О: 40 К: 52	внутривенное введение 0,25-0,5 мг/ 24-48 ч/2	О: 15% (6/40) К: 51,9% (27/52)	О: 12,5% (5/40) К: 19,2% (10/52)	О: 5,0% (2/40) К: 32,7% (17/52)	159

*Р – рандомизированное исследование; С – сравнительное исследование; О – основная группа (Ронколейкин®); К – контрольная группа; ГО – гнойные осложнения*

Результаты рандомизированного «двойного слепого» плаце-

бо-контролируемого исследования также подтвердили высокую клиническую эффективность Ронколейкина® (А. Д. Толстой с соавт., Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе) [153]. В исследовании участвовало 30 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым ОДП. У всех пациентов ранее лечение было стандартным, консервативным и включало: лапароскопическое дренирование брюшной полости, антисекреторную и антиферментную терапию и лечебный плазмаферез. На второй неделе болезни всем пациентам в/в дважды назначались инфузии 0,5 мг Ронколейкина® (опытная группа, n=15) или Плацебо (контрольная группа, n=15). Базисной терапией в этом периоде служил доксициклин. В большинстве наблюдений (11 из 15) введение Ронколейкина® приводило к клиническому улучшению: у больных снижалась температура тела, улучшалось самочувствие и аппетит, а инфильтрат уменьшался в размерах уже после первой инфузии препарата. Процесс рассасывания инфильтрата сопровождался нормализацией лейкоцитарной формулы, уменьшением СОЭ, концентрации фибриногена и среднемолекулярных пептидов в плазме крови. Положительный клинический эффект в группе «плацебо», наблюдавшийся у 5 нетяжёлых больных, скорее всего, обусловлен влиянием базисной антибактериальной терапии (таблица 13).

Таблица 13.

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

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

Применение Ронколейкина® в реактивной фазе ОДП приводит к статистически достоверному увеличению благоприятных исходов перипанкреатических инфильтратов (рассасывание) и снижению частоты гнойных осложнений (в группе «Ронколейкин» она ока-

залась нулевой). Также очевидна тенденция уменьшения частоты кистообразования под влиянием Ронколейкина®. Отсутствие достоверных различий по этому показателю объясняется различиями в степени тяжести пациентов. В группе «Ронколейкин» исходы в кисту наблюдали у очень тяжёлых больных в отличие от группы «плацебо», что при отсутствии нагноения следует считать благоприятным исходом (таблица 13) [153].

Показано, что клинический эффект Ронколейкина® выражается в быстром улучшении самочувствия, рассасывании перипанкреатического инфильтрата и нормализации показателей воспаления. Терапия Ронколейкином® приводит к достоверному снижению в 2-3 раза частоты гнойных осложнений, в 1,5 раза частоты развития сепсиса и в 3-7 раз фактической летальности. Достоверно возрастал удельный вес случаев рассасывания перипанкреатического инфильтрата, в том числе и в группе пациентов с тяжёлым течением ОДП. Клиническая эффективность Ронколейкина® также подтверждается иммунологическими исследованиями. После лечения Ронколейкином® наблюдается полная нормализация иммунограммы по исходно сниженным показателям CD3+, CD4+, CD8+ (таблица 14) [152, 154, 157, 161, 163].

Таблица 14.

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

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

Показатели	Абсолютное количество Т-лимфоцитов (x10 <sup>9</sup> /л)			P
	Нормальные значения (1)	До лечения (2)	После лечения (3)	
CD3+	0,7-1,7	0,33±0,12	0,92±0,19	p1-2<0,05 p 2-3<0,05 p 1-3>0,05
CD4+	0,4-1,1	0,23±0,05	0,62±0,09	p 1-2<0,05 p 2-3<0,05 p 1-3>0,05
CD8+	0,3-0,7	0,21±0,07	0,65±0,12	p 1-2<0,05 p 2-3<0,05 p 1-3>0,05



Сравнительная оценка различных схем комплексного лечения больных с ОДП, проведённая в **Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе** А.Д. Толстым с соавт., представлена в *таблице 15*.

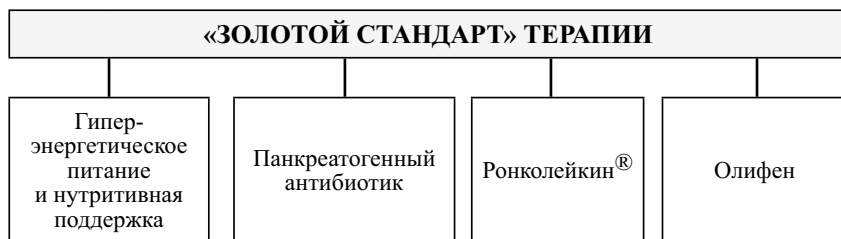
По мнению А.Д. Толстого: «Комплексное лечение панкреатогенными антибиотиками, Ронколейкином<sup>®</sup> и олифеном в условиях гиперэнергетического питания пациентов патогенетически наиболее обосновано, и в настоящее время позволяет считать описанный комплекс медикаментозных воздействий «золотым стандартом» терапии перипанкреатического инфильтрата» [159] (*рис. 9*)

Таблица 15.

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

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

ГО – гнойные осложнения; С – сепсис; УФО – ультрафиолетовое облучение крови; \* – абсолютные значения для «сепсиса» и «летальности» равны 0.



**Рис. 9. «Золотой стандарт» терапии перипанкреатического инфильтрата при ОДП**  
[Толстой А. Д., 2002]

Терапия перипанкреатического инфильтрата Ронколейкином<sup>®</sup> способствует сокращению длительности и, соответственно, стоимости лечения у больных с благоприятным исходом.

Схема комплексного лечения ОДП с применением Ронколейкина<sup>®</sup> включена в Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита, утверждённые Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга в 2004 г. [13], и в Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, утверждённые Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга в 2007 г. [129].

Схема консервативного лечения больных в реактивной стадии ОДП, разработанная в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, была использована в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании А.Н. Сушко в **Российском университете дружбы народов (РУДН)** [150]. В исследовании участвовало 151 больной ОДП, проходивший лечение на кафедре госпитальной хирургии РУДН с 2000 по 2003 гг. В процессе лечения все больные были разделены на 3 группы: пациенты 1 группы (n=40) получали общепринятое лечение, в терапию остальных пациентов были включены дополнительно сандостатин (2 группа, n=66) и сандостатин с Ронколейкином<sup>®</sup> (3 группа, n=45). Сравнительные результаты лечения больных по группам представлены в *таблице 16*.

В группе больных, где использовался Ронколейкин<sup>®</sup>, удалось достичь наилучших результатов лечения, что отразилось в динамике средних показателей температуры, в динамике показателей УЗИ-исследований, в количестве осложнений и оперированных больных, а также уровне летальности (*таблица 16*) [150].

*Таблица 16.*

**Сравнительные результаты лечения больных с острым деструктивным панкреатитом**

[А. Н. Сушко, 2004 с модификацией]

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

Рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> в реактивной фазе ОДП было проведено в 2003-2006 гг. В.В. Ворончихиным и А.Н. Волковым в **Чувашском государственном университете им. И.Н. Ульянова** (г. Чебоксары) [21, 22, 25, 26]. В исследование вошли 214 больных ОДП: 118 человек в первой (контрольной) группе и 96 человек во второй (основной) группе. Больным первой группы проводилась стандартная терапия с панкреатогенным антибиотиком, пациентам второй группы к комплексному лечению был добавлен Ронколейкин<sup>®</sup>. Иммунотерапию Ронколейкином<sup>®</sup> проводили дважды на 6-7 и 8-9 сутки от начала ОДП по 0,25-0,5 мг в/в. Включение Ронколейкина<sup>®</sup> в программу комплексного лечения ОДП позволило в короткие сроки добиться детоксикационного и иммунокорригирующего эффекта, что сопровождалось положительной клинической динамикой. В основной группе наблюдали достоверное снижение более, чем в 2 раза частоты гнойных осложнений – от 74,6% до 31,2% и уровня летальности – от 33,9% до 15,6% [21]. Дальнейшие исследования, проведенные А.Н. Волковым с соавт. (2009 г.), продемонстрировали позитивное влияние сочетанного применения иммунокоррекции Ронколейкином<sup>®</sup> и озонотерапии [22]. Последний использовали в качестве антиоксиданта и антигипоксанта.

Позитивный клинический эффект применения Ронколейкина<sup>®</sup> в сочетании с традиционной терапией и реамбирином выявлен в сравнительном контролируемом клиническом исследовании, проведенном Н.М. Маркеловой в **Красноярской государственной медицинской академии**. Набор клинического материала (78 больных ОДП) проводился в период с 2001 по 2005 годы. Ронколейкин<sup>®</sup> применяли по 0,5 мг в виде 2-4 внутривенных инфузий с интервалом 1-3 дня. Показано, что использование комбинированной терапии позволяет снизить частоту ранних и поздних осложнений, количество повторных санаций, летальность, а также продолжительность госпитализации, в среднем, на 10 суток [89].

Эффективность комплексной иммуноориентированной терапии, включающей совместное использование Ронколейкина<sup>®</sup> и нутригона для профилактики гнойных осложнений ОДП, подтверждена в клиническом исследовании А.В. Шилиева, выполненном в **Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова** (Санкт-Петербург) [175]. В работе проанализированы данные о лечении 202 больных ОДП. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили при реактивном типе по 0,5 мг подкожно каждые 24 часа, N3 и при ареактивном типе – подкожно по 0,5 мг (при массе тела <70 кг) и по 1 мг (при массе тела >70 кг) каждые 48 часов до положительного клинического эффекта, подкреплённого лабораторными показателями. Показано, что комплексная терапия снижает частоту леталь-

ных исходов тяжёлого ОДП с 79,3% до 45,3% за счёт уменьшения числа и тяжести гнойных осложнений [175].

Результаты комплексного лечения ОДП с применением Ронколейкина® в период с 2001 по 2009 гг. представлены в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, проведённом Е. С. Карашуровым и соавт. в **Петрозаводском государственном университете** (г. Петрозаводск) [53]. Под наблюдением находилось 27 больных ОДП: 13 пациентов основной группы и 14 пациентов группы сравнения. Все больные получали интенсивную комплексную терапию, пациентам основной группы дополнительно назначали Ронколейкин®, который применяли в виде 1-3 подкожных инъекций по 1 мг с интервалом 48 часов, препарат вводили под кожу плеча в три разные точки. У больных основной группы под влиянием Ронколейкина® наблюдали: значительное уменьшение тяжести интоксикации – снижение ЛИИ в 2,9 раза в основной группе при отсутствии изменений показателя в группе сравнения; нормализацию иммунологических показателей (снижение показателей лейкоцитоза, повышение содержания лимфоцитов) – в основной группе у 84,6% больных (11/13), в группе сравнения – у 28,6%(4/14).

Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных ОДП приводило к достоверному снижению летальности более чем в 2 раза 23,1% против 50% в контроле, а также длительности госпитализации (практически на 4 койко-дня) – с 32,8±6,6 до 29,1±6,3 суток (таблица 17).

Таблица 17.

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

Группы пациентов	Клинико-иммунологическая эффективность Ронколейкина® в сравнении с контролем				
	Снижение ЛИИ (усл. ед.)		Нормализация иммунных показателей (%; n)	Снижение летальности (%; n)	Сокращение койко-дней (сут.)
	до лечения	после лечения			
Опытная группа, n=13	6,6±1,2	2,3±1,2	84,6% (11/13)	23,1% (3/13)	29,1±6,3
Группа сравнения, n=14	9,5±2,4	9,6±2,4	28,6% (4/14)	50% (7/14)	32,8±6,6

Выраженный позитивный эффект цитокинотерапии Ронколейкином® также зарегистрирован в рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом во **Владивостокском государственном медицинском университете** в 2006 г. С. В. Салиенко с соавт. [134]. под наблюдением находилось 59 больных ОДП: 39 пациентов основ-

ной группы и 20 пациентов группы сравнения. Лечение всех больных проводилось по общепринятым схемам, пациентам основной группы дополнительно назначали Ронколейкин<sup>®</sup>, который применяли в виде в/в инфузий по 0,25 мг дважды с интервалом 48 часов. Заместительная терапия Ронколейкином<sup>®</sup> способствовала восстановлению регуляции цитокинового баланса, возрастанию численности основных субпопуляций Т-лимфоцитов, усилению пролиферативного ответа мононуклеаров, снижению уровня спонтанного и индуцированного апоптоза. Компенсация проявлений иммунной недостаточности под влиянием Ронколейкина<sup>®</sup> клинически выражалась в уменьшении более чем в 2 раза частоты гнойно-септических осложнений и более чем в 5 раз – уровня летальности [134].

По данным сравнительного клинического исследования, проведенного А.З. Гусейновым с соавт. на базе **Тульского государственного университета**, включение Ронколейкина<sup>®</sup> (по 0,5 мг, курсовая доза – 5 мг) в комплексную терапию больных острым панкреатитом позволило изменить течение патологического процесса и в короткие сроки добиться детоксикационного и иммунокорригирующего эффекта. Обследование и консервативное лечение проведено у 58 больных: 43 пациента в основной группе и 15 больных в контрольной. Под влиянием Ронколейкина<sup>®</sup> на 5,4 койко-дня раньше в сравнении с контролем ( $p < 0,001$ ) происходила нормализация лабораторных показателей, уменьшилось на 20,3% количество осложнений, сроки госпитализации сократились на 4,1 койко-дня [35].

Оценка эффективности комплексной терапии, усиленной применением Ронколейкина<sup>®</sup>, в сравнении с базисной терапией проведена в **Санкт-Петербургском государственном университете** с участием 196 пациентов [174]. При реактивном типе течения ОДП препарат вводили 1-2 раза в дозе 0,5 мг внутривенно или в дозе 1 мг подкожно с интервалом 2-3 суток. При ареактивном типе течения ОДП рИЛ-2 вводили в тех же дозировках, как минимум, трижды. Сравнение показателей лечения показал, что использование только базисной терапии сопровождалось максимальным количеством неблагоприятных результатов лечения – практически у всех больных были зарегистрированы гнойно-септические осложнения. Доля благоприятного течения (рассасывание и образование кист) под влиянием иммунотерапии возросло практически до 70%. Развитие гнойно-септических осложнений служило абсолютным показанием к оперативному лечению. В этом случае при реактивном типе ответа Ронколейкин<sup>®</sup> вводили двукратно по 0,5 мг внутривенно или по 1 мг подкожно, а при ареактивном варианте осуществляли одно введение до операции и два – после. Усиленный комплекс консервативных мероприятий в послеоперационном периоде, включающих иммунотропную поддержку, ока-

зался намного эффективней базисного режима и способствовал понижению уровня летальности более, чем в 2 раза ( $p < 0,01$ ), причём в старшей возрастной группе выжило 63,6% пациентов [174].

Позитивное влияние Ронколейкина<sup>®</sup> на функциональное состояние антиоксидантной системы и перекисное окисление липидов (ПОЛ) у больных с панкреонекрозом продемонстрировано в рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом в 2010 г. В. К. Кострюковым с соавт. в **Областном центре острого гемодиализа** (г. Ростов-на-Дону). Проведённое исследование показало, что комплексная интенсивная терапия с включением Ронколейкина<sup>®</sup> способствовала нормализации состояния мембран, уменьшению количества окислительной модификации липидов и белков, вызывающих формирование эндогенной интоксикации [67].

По данным исследования, проведённого Ю. С. Винник с соавт. в **Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого** с участием 41 пациента с ОДП, заместительная терапия Ронколейкином<sup>®</sup> с первых суток после операции (в/в инфузии по 0,5 мг, N2–4 с интервалом 1–3 сут.) позволила предотвратить развитие тяжёлого вторичного иммунодефицита, что приводило к уменьшению количества как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений и летальности [20].

Необходимость включения Ронколейкина<sup>®</sup> в состав комплексной интенсивной терапии на стадии инфильтрата ОДП для обеспечения его асептического развития и предупреждения гнойно-септических осложнений подтверждена исследованием, проведённым Э. А. Дикой с соавт. в **Луганском государственном медицинском университете** с участием 31 пациента (17 и 14 больных в контрольной и опытной группах, соответственно). Этот вывод согласуется с ранее высказанным утверждением Д. А. Толстого [36].

Сочетанное применение стандартной терапии вместе с серийным лечебным мембранным плазмаферезом и введением Ронколейкина<sup>®</sup> применяли Д. Х. Маракаев и И. В. Мидленко с соавт. при консервативном лечении ОДП в **Ульяновском государственном университете** [88, 93]. В проведённые рандомизированные клинические исследования были включены больные ОДП тяжёлой степени, у которых продолжительность заболевания до госпитализации не превышала 48 часов. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили внутривенно по 0,5 мг на 6–7 и 8–9 сутки от начала заболевания [140] или по 0,25 мг на 3 сутки и по 0,5 мг на 6 сутки от начала заболевания [88]. Было обследовано 182 [93] и 206 [88] пациентов.

Сочетание селективной порталной экстракорпоральной детоксикации с иммунокорригирующей терапией позволило снизить уровень эндогенной интоксикации, вероятность развития гнойно-септических осложнений, а также уровень летальности (*таблица 18*).

Проведённые в различных клинических центрах исследования продемонстрировали возможность применения Ронколейкина® не только в реактивной, но и наиболее поздних стадиях ОДП. Профилактика позднего септического шока при уже имеющемся нагноении в зоне поджелудочной железы, на третьей и более неделе ОДП, может достигаться как хирургическими, так и медикаментозными методами. По мнению А. Д. Толстого (2004 г.): «Центральным моментом современных представлений о шоке у пациентов с ОДП является приоритет иммунологической версии его развития. Это заставляет признать иммуноориентированный подход к терапии шока ведущим.» [162]. Применение Ронколейкина® в этом случае показано как в дооперационном, так и послеоперационном периоде в режиме в/в введений по 0,25-1,0 мг препарата каждые 24-48 часов, иммунотерапию проводят до восстановления показателей клинического анализа крови и лейкоцитарной формулы. Рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности Ронколейкина® при развившихся гнойных осложнениях ОДП проведено А. Д. Толстым и соавт. в 1997-2000 гг. в **Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе** (Санкт-Петербург). В исследование было включено 70 больных, которые составили 2 группы: основная – 24 пациента и контрольная – 46 пациентов. Больным основной группы вводили Ронколейкин® при развившихся гнойно-септических осложнениях как в до-, так и в послеоперационном периоде в/в по 0,5 мг 2-3 раза через сутки в сочетании с антибиотиками. Цитокиноterapia Ронколейкином® при развившихся ГО ОДП приводила к сокращению летальности более, чем в 8 раз (8,3% vs 67,4% при базисной терапии) [155].

Таблица 18.

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

Показатель		Лечение больных тяжёлым ОДП по группам			
		Плазмаферез из центральной вены		Плазмаферез из пупочной вены	
		1 группа, n=75 без Ронколейкина	2 группа, n=45+ Ронколейкин	3 группа, n=55 без Ронколейкина	4 группа, n=31+ Ронколейкин
ЛИИ	исходно	6 ± 0,8	5,7 ± 0,7	6,1 ± 0,6	5,9 ± 0,6
	на 7 сут.	4,2	3,1 *	2,9 *	2,2 *
Частота ГСО		42,2%	21,6% *	28,3%	16,7% *
Летальность		34,7%	24,4%	21,8%	9,7%

ГСО – гнойно-септические осложнения; \*  $p < 0,05$  в сравнении с 1 группой

В рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом в 2004 г. в **Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе**, участвовало 88 пациентов с распространённым гнойно-некротическим парапанкреатитом. Лечение 50 больных контрольной группы было стандартным, 38 больных опытной группы дополнительно получали Ронколейкин®. Тяжесть сепсиса в обеих группах не представляла достоверных различий –  $10,5 \pm 2,2$  баллов в группе контроля и  $12,2 \pm 1,9$  баллов в группе «ронколейкин». Ронколейкин® применяли в фазе септической секвестрации панкреонекроза в/в или п/к в дозе 0,25-1 мг. При преобладании у пациентов SARS-фенотипа Ронколейкин® вводили однократно до операции в дозе 0,5 мг и в послеоперационном периоде применяли, в среднем, 5 введений по 1 мг. При преобладании у пациентов SIRS-фенотипа Ронколейкин®, как правило, не вводили, в послеоперационном периоде применяли более низкие дозировки по 0,25-0,5 мг, причём длительность курса цитокиновой иммунотерапии определялась динамикой клинико-лабораторных показателей. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение больных приводило к снижению частоты развития интра- и послеоперационного септического шока и связанной с ним летальности (таблица 19) [162].

Таблица 19.

**Профилактика позднего септического шока у больных ОДП**

[А. Д. Толстой, 2004]

Клиническая эффективность Ронколейкина в сравнении с контролем	Группы пациентов	
	Опытная n=38	Контрольная n=50
Снижение частоты септического шока	48% (18/38)	78% (34/50)
Снижение уровня летальности при наличии септического шока	50% (9/18)	82% (28/34)

Эффективность иммунотерапии в составе консервативного лечения тяжёлого ОДП оценена в клиническом рандомизированном сравнительном исследовании Д. А. Дымникова в **Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург) [37]. В состав исследуемой группы вошло 187 пациентов с ОДП, исходом которого была секвестрация с развитием распространённого гнойно-некротического парапанкреатита, из них лечение 115 больных включало иммунотерапию препаратами Ронколейкин® и Пентаглобин (группа 1), 72 пациента составили контрольную группу 2 (без иммунотерапии). Ронколейкин® вводили подкожно трижды по 0,5 мг с интервалом 1-2 суток. В результате проведённого исследования установлено, что наиболее эффективным видом иммунотерапии является сочетание стимуляции клеточного и гуморального иммунитета, что достигается



совместным применением Ронколейкина® и Пентаглобина. При этом частота развития тяжёлого сепсиса снизилась до 28,6% (в группе 2 – 88,9%), уровень летальности – до 24,5% (в группе 2 – 68,1%) [37].

Эффективность применения Ронколейкина® в улучшении результатов комплексного лечения инфицированного панкреонекроза доказана А. В. Ледневой [83]. В работе, выполненной в **Ижевской государственной медицинской академии**, проанализированы результаты лечения 100 больных с ОДП (по 50 человек в основной группе и группе сравнения). Лечение больных основной группы включало традиционную терапию, дополненную окретином (ингибитор гиперсекреции поджелудочной железы при асептическом воспалении) и Ронколейкином®. Последний применяли только при развитии гнойных осложнений (у 38 человек).

Пациенты группы сравнения получали только традиционное лечение. На фоне достоверного ( $p < 0,05$ ) улучшения показателей иммунограммы сравниваемых групп наблюдали снижение длительности госпитализации и летальности (таблица 20) [83].

Таблица 20.

**Влияние сочетанного применения окретида и Ронколейкина® на результаты лечения инфицированного панкреонекроза**  
[по данным А. В. Ледневой, 2012]

Динамика иммунологических показателей				
Показатели, норма	До лечения*		После лечения **	
	Основная группа n=38	Группа сравнения n=37	Основная группа n=38	Группа сравнения n=37
CD3, % 60-80	36,8 ± 1,2	35,9 ± 0,9	57,3 ± 2,3	39,9 ± 2,6
CD4, % 33-50	28,2 ± 0,7	27,6 ± 1,8	40,1 ± 1,4	29,3 ± 2,2
CD8, % 16-39	12,1 ± 0,5	12,6 ± 1,6	18,4 ± 1,2	13,9 ± 1,7
CD19, % 20-25	12,4 ± 0,7	11,9 ± 1,4	20,8 ± 0,9	14,5 ± 0,7
Макрофагальная активность, % 60-80	49,5 ± 2,3	50,1 ± 2,1	66,1 ± 3,1	53,4 ± 2,6

\* до операции (и иммунотерапии в основной группе)

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

Клиническая эффективность			
Показатель	Основная группа	Группа сравнения	P
Сроки госпитализации, койко-дни	44,6 ± 17,5	54,8 ± 12,9	0,02
Летальность, %	18	26	-

Опыт лечения больных с инфицированным панкреонекрозом с использованием экстракорпоральной иммунофармакотерапии представлен в исследовании Р.З. Макушкина с соавт. (**Ставропольская государственная медицинская академия**) [87]. Клинические данные получены при обследовании 123 больных распространёнными инфицированными формами панкреонекроза в возрасте от 19 до 66 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии краевой клинической больницы г. Ставрополя за период 1998-2007 гг. Пациенты были разделены на две группы: контрольная группа – 62 пациента и основная группа – 61 пациент, в комплексном лечении последних была применена экстракорпоральная иммунофармакотерапия с использованием 0,5 мг Ронколейкина®. В результате лечения в основной группе больных отмечено уменьшение частоты развития полиорганной дисфункции относительно контрольной почти в 2,2 раза, а снижение летальности пациентов – с 40,3% до 19,7% [87].

Эффективность применения Ронколейкина® в комплексной терапии родильниц с острым или деструктивным панкреатитом в сочетании с острым холециститом продемонстрирована М. В. Султановой в **Ижевской государственной медицинской академии**. Использование цитокинотерапии позволило исключить материнскую смертность, а также уменьшить длительность стационарного лечения с  $27,9 \pm 4,4$  до  $16,9 \pm 2,3$  койко-дней при остром холецистите и панкреатите и с  $58,8 \pm 8,9$  до  $36,6 \pm 6,5$  койко-дней при инфицированном панкреонекрозе [149].

Многолетние исследования, проведённые в **Кубанском государственном медицинском университете** (г. Краснодар), продемонстрировали иммунологическую и клиническую эффективность Ронколейкина® в сочетании с хирургическим лечением при тяжёлых формах ОДП. Накопленный в Кубанском государственном медицинском университете (г. Краснодар) опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении больных острым панкреатитом суммирован в *таблице 21*.

В исследованиях С.В. Авакимяна с соавт. (2010, 2013 гг.), а также в его диссертационной работе на соискание учёной степени доктора медицинских наук показано, что деструктивные формы острого панкреатита сопровождаются значительными сдвигами иммунологической реактивности организма. При этом наблюдаемая степень выраженности вторичной иммунной недостаточности непосредственно зависит от тяжести деструктивного процесса в поджелудочной железе и окружающих тканях. Анализ иммунограмм в динамике послеоперационного периода выявил, что уже после первого введения Ронколейкина® отмечается тенденция к нормализации отдельных показателей, а после третьей инфузии практически все звенья клеточного иммунитета достигали нор-

мальных величин или были близки к ним. Ронколейкин® в большей мере оказывал иммуномодулирующее влияние на клеточный иммунитет (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ клетки). При этом наблюдалось уменьшение системных воспалительных реакций путём снижения количества лейкоцитов, угнетения избыточной продукции активных форм кислорода. В целом, это препятствовало дальнейшему развитию бактериальных осложнений у больных острым панкреатитом. Клинический эффект иммунотерапии в сочетании с хирургическим лечением, а также с перманентным введением контрикала проявлялся снижением количества послеоперационных осложнений, значительным уменьшением количества повторных операций и летальных исходов, а также практически двукратным сокращением сроков госпитализации (таблица 21: № 1, 4, 5) [1-4].

В исследовании, проведённом А.Я. Коровиным в **Кубанском государственном медицинском университете** (г. Краснодар) контингент пациентов (n=335) состоял их больных с распространёнными формами панкреатогенного перитонита (ПП). Показано, что использование патогенетически оправданной хирургической тактики в сочетании с иммунотерапией Ронколейкином® в раннем послеоперационном периоде позволило уменьшить число гнойных осложнений с 41% до 13,5%, что повлекло за собой и уменьшение числа повторных оперативных вмешательств. Послеоперационная летальность снизилась с 36% до 16,3% (таблица 20: № 2). Также в более ранние сроки купировался синдром эндогенной интоксикации и происходила нормализация биохимических маркёров ОДП (амилаза сыворотки крови, мочи) [63].

Обоснованность применения Ронколейкина® при лечении ОДП для достижения иммуномодулирующего и клинического эффекта доказана результатами исследования Д.А. Жане в **Кубанском государственном медицинском университете** [42]. В основу работы положен опыт лечения 1027 больных с острым панкреатитом, находившихся на лечении с 2003 по 2009 годы в Краснодарской городской клинической больнице скорой медицинской помощи. Больные двух групп (1 гр., n=607 – контрольная; 2 гр., n=420 – основная) получали традиционную терапию ОДП. Лечение пациентов 2-й группы включало Ронколейкин®, который вводили трёхкратно внутривенно в дозе 0,5-1 мг с интервалом 48 час. У 50 больных ОДП была проведена оценка иммунного статуса в динамике: при поступлении и после каждого введения Ронколейкина® (на 2-е, 4-е и 6-е сутки пребывания в стационаре), группа сравнения включала 15 здоровых человек. Проведённое исследование показало, что трёхкратное введение Ронколейкина® способствовало снижению лейкоцитоза, возрастанию общего количества лимфоцитов и субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, нормализации ИРИ, увеличению числа активных фа-

гоцитов. Нормализации иммунного статуса сопутствовала и позитивная клиническая динамика, проявляющаяся в снижении почти в 3 раза количества проведённых повторных операций и двукратном уменьшении частоты летальных исходов (таблица 21: №3) [42].

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

Таблица 21.

**Результаты применения Ронколейкина®  
при хирургическом лечении ОДП**

[по данным клинических исследований, проведённых в Кубанском государственном медицинском университете, г. Краснодар]

№	Дизайн	N	Способ введения Доза / интервал/ число введений	Показатель	Клиническая эффективность РИЛ-2	Источник
1	Р, С	215 О: 75 К: 140	внутривенное введение 1,0 мг/24 ч./3-4 (с первого дня после операции)	Послеоперационные осложнения, %	О: 26,3 К: 45,6	1, 2
				Послеоперационная летальность, %	О: 15,7 К: 31,2	
2	Р, С	335 О: 169 К: 166	внутривенное введение 0,25 мг/48 ч./2	Послеоперационные осложнения, %	О: 13,5 К: 41,0	63
				Послеоперационная летальность, %	О: 16,3 К: 36,0	
3	Р, С	1027 О: 420 К: 607	внутривенное введение 0,5-1,0 мг/48 ч./1-3 (контрикал круглосуточно)	Повторные операции, %	О: 27,1 К: 74,5	42
				Послеоперационная летальность, %	О: 15,5 К: 30,7	
4	Р, С	402 О: 157 К: 245	внутривенное введение 1,0 мг/48 ч./3 (контрикал круглосуточно)	Повторные операции, %	О: 33,8 К: 45,7	3
				Послеоперационная летальность, %	О: 15,3 К: 30,2	
5	Р, С	157 О-Р: 24 О-РК: 53 К: 80	внутривенное введение 1,0 мг/48 ч./3 (контрикал круглосуточно)	Повторные операции, %	О-Р: 8,3 О-РК: 14,5 К: 44,5	4
				Послеоперационная летальность, %	О-Р: 8,3 О-РК: 5,7 К: 23,8	

*Р – рандомизированное исследование, С – сравнительное исследование,*

*О – основная группа (Ронколейкин), К – контрольная группа*

*О-Р – основная группа (Ронколейкин),*

*О-РК – основная группа (Ронколейкин + Контрикал круглосуточно)*

## МНОЖЕСТВЕННАЯ, СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА

В ответ на сочетанные механические повреждения в организме формируются различные адаптационные реакции. Однако потенциальные возможности защитно-приспособительных механизмов в борьбе с возникшими экстремальными воздействиями оказываются недостаточными ввиду обширности возникающих повреждений. Изменения, происходящие в очагах повреждения и во всём организме пострадавшего, утрачивают свои приспособительные функции и приобретают характер системных патологических процессов с характерными клиническими проявлениями, составляющими понятие травматической болезни [39, 125]. Накопленный клинический опыт лечения тяжёлых сочетанных травм показал, что «значимыми звеньями патогенеза травматической болезни оказываются исчерпанность или неадекватность функционирования механизмов стресса, утрата барьерной функции местного воспаления, медиаторы которого начинают действовать системно, а также многогранная иммунодепрессия» – В. К. Козлов, Е. К. Гуманенко, В. Ф. Лебедев [125].

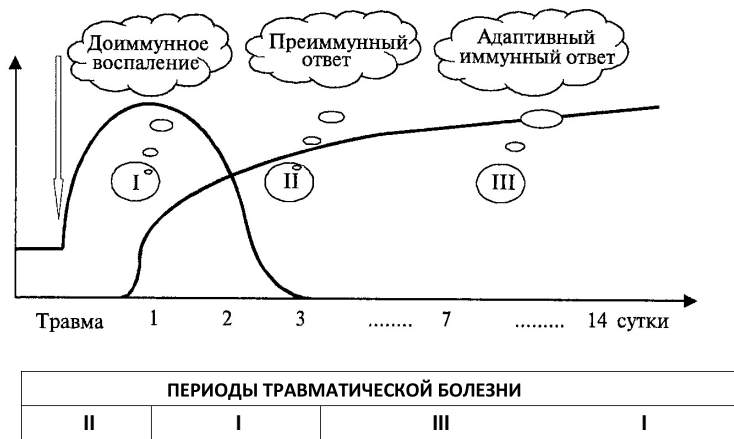
Вторичная иммунная недостаточность при травматической болезни имеет ряд особенностей, из которых определяющими являются:

- высокая скорость развития недостаточности на фоне тканевой и клеточной гипоксии в условиях прямых потерь компонентов систем иммунореактивности (регуляторные и эффекторные молекулы, клетки крови, клетки и тканевые структуры костного мозга, тимуса и лимфатических образований);
- формирование и развитие недостаточности на фоне дезорганизации и несостоятельности основных систем жизнеобеспечения, а также интегративных регуляторных систем;
- дефицит в организме пластического и энергетического материалов [76].

Посттравматический иммунодефицит возникает в момент травмы на фоне беспрецедентно высокой антигенемии и в дальнейшем усугубляется вследствие развивающейся эндотоксемии. В ранние сроки после тяжёлой травмы система врождённого иммунитета оказывается не в состоянии обеспечить эффективную адаптацию организма к повреждающим эффектам травмы и системной воспалительной реакции (СВО), а система адаптивного иммунитета ещё не мобилизована для выполнения своих функций по поддержанию гомеостаза организма. В различные периоды травматической болезни (*рис. 10*) патогенетические составляющие иммунных нарушений претерпевают значительную трансформацию [125]. Наиболее существенным и постоянным компонентом посттравматической иммунной патологии является количественный дефицит иммунорегуляторных

клеток – Т-лимфоцитов и моноцитов – и их функциональная недостаточность. Формирующийся в условиях общей иммунодепрессии вторичный комбинированный Т-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит [56, 57, 61, 62, 121] является важнейшим фактором, определяющим вероятность развития тяжёлой гнойно-септической патологии и, в конечном счёте, исход заболевания.

В совокупности выше перечисленное свидетельствует о невозможности мобилизации адаптационных ресурсов иммунной системы при тяжёлой сочетанной травме. Однако, устранение антигенемии и восстановление адекватного состояния иммунной системы, включая все звенья противoinфекционной защиты как врождённого, так и адаптивного иммунитета, является залогом успешного лечения пострадавших. Включение иммунокорректирующей терапии в комплексное лечение пострадавших с сочетанной травмой позволяет позитивно влиять на течение травматической болезни. В связи с характерными для сочетанной травмы нарушениями иммунитета и сроками их развития целесообразно применение иммунокорректирующей терапии уже в остром и раннем периодах травматической болезни. Раннее применение средств иммунокоррекции способствует предупреждению развития гнойных осложнений или уменьшению их тяжести. При развившихся гнойных осложнениях и посттравматическом сепсисе иммуноактивные препараты являются составляющей патогенетической терапии [27, 80, 81, 120, 123, 125].



**Рис. 10. Вовлечение систем иммунореактивности в адаптационный процесс при политравме в динамике травматической болезни [В. К. Козлов, 2008]**

В Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) Ронколейкин® применяют в комплексном лечении пострадавших с тяжёлой механической травмой с 1991 года. По данным клинического исследования 1992-1996 гг., проведённого С. А. Шляпниковым, В. Ф. Лебедевым и А. К. Рыбкиным, применение Ронколейкина® в режиме двух введений по 1 мг при синдроме системной воспалительной реакции эффективно. У 63 пострадавших иммунотерапия рекомбинантным ИЛ-2 приводила к общему улучшению состояния больных, уменьшению выраженности клинических признаков синдрома системной воспалительной реакции, снижению среднего балла по шкале АРАСН-II с 22,5 до 14,3, увеличению в 3,2 раза абсолютного количества и в 5,5 раз относительного количества лимфоцитов. Со стороны ран отмечалось появление живых хорошо кровоточащих грануляций [176, 179].

Рандомизированные сравнительные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования проведены в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 1999 г. по 2001 г. В. Ф. Лебедевым с соавт. Эффективность раннего применения Ронколейкина® на фоне субкомпенсированного состояния пациентов изучена на 40 пострадавших с тяжёлой травмой (средняя тяжесть повреждения в группах по шкале ВПХ-II –  $5,7 \pm 0,8$ , тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП –  $36,3 \pm 2,5$ ). Ронколейкин® вводили в/в на 2-3 сутки после травмы в дозе 0,5 мг дважды через сутки [34]. Зарегистрировано, что применение Ронколейкина® приводит:

- к двукратному снижению частоты развития генерализованных форм инфекционных осложнений травмы;
- снижению уровня летальности более, чем на 7% (с 17,4% до 10,2%);
- сокращению сроков пребывания в ОРИТ [34].

Дальнейшие исследования по оптимизации применения Ронколейкина® в комплексном лечении пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой показали, что наиболее приемлемой является схема двукратного в/в введения Ронколейкина® по 0,5 мг на 2-3 и 4-5 сутки после поступления в стационар. Эффективность указанной схемы цитокинотерапии оценена в рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 56 пациентов (26 больных в опытной группе «Ронколейкин» (Р) и 30 больных в контрольной группе «Плацебо» (П)). Обследованные группы пациентов были однородными по полу, возрасту, времени, прошедшему от момента травмы до поступления в стационар, тяжести повреждения и тяжести состояния при поступлении, объёму гемотрансфузии и продолжительности оперативных вмешательств. Средняя тяжесть повреждения по шкале ВПХ-II составила  $7,1 \pm 1,2$

баллов (повреждение тяжёлое), а средняя тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП 29,8±1,5 баллов [77-79]. В качестве основных критериев эффективности цитокинотерапии в постшоковом периоде травматической болезни оценивали частоту развития сепсиса и частоту летальных исходов. Сравнительный анализ результатов лечения в группах «Ронколейкин» и «Плацебо» показал, что раннее применение Ронколейкина® в постшоковом периоде приводило к достоверному снижению частоты развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – 38,5% (Р) против 86,5% (П) и сокращению сроков его развития – 3,6±1,5 сут. (Р) против 4,2±1,0 сут. (П). Введение Ронколейкина® способствовало общему повышению резистентности организма, что проявлялось меньшей выраженностью системной антигенемии. Предотвращалась генерализация СВО, уменьшалось не только количество инфекционных осложнений (ИО), но и их структура (таблица 22). Была отмечена тенденция к локализации воспалительного процесса на фоне иммунотерапии, что проявлялось в преобладании в общей структуре ИО местных и не тяжёлых висцеральных осложнений (раневого инфицирования и инфекции мочевыводящих путей). В то же время частота развития тяжёлых висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений достоверно снижалась (рис. 11). Пневмонии зарегистрированы в опытной группе (Р) у 35% пациентов vs 51% в контроле (П), сепсис – у 4% (Р) vs 19% (П).

Таблица 22.

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

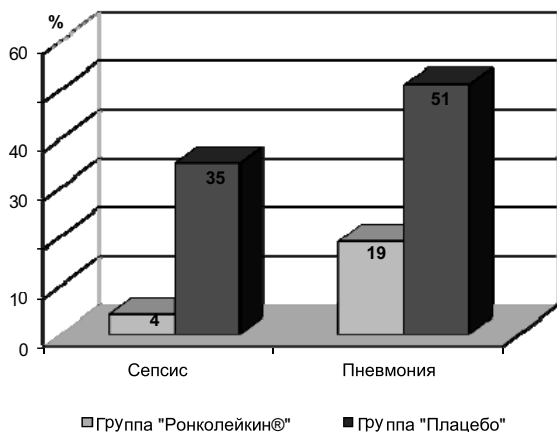
Клиническая эффективность Ронколейкина® в сравнении с контролем	Группы пациентов	
	Ронколейкин®	Плацебо
Снижение частоты развития ССВО	38,5%	86,5%
Сокращение сроков развития ССВО (сут.)	3,6±1,5	4,2±1,0
Уменьшение общего количества ИО	50	74
Сокращение числа ИО на 1-го пострадавшего	1,8±0,3	2,7±0,4
Снижение частоты развития пневмоний	35%	51%
Снижение частоты развития сепсиса	4%	19%
Снижение уровня общей летальности	15,4% (4/26)	46,7% (14/30)
Снижение летальности от сепсиса	0% (0/4)	85,7% (12/14)
Уменьшение койко-дней в стационаре	31,5±9,6	49,9±10,8
Уменьшение койко-дней в ОРИТ	5,5	6,1

ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
ИО – инфекционные осложнения

Ронколейкин®, назначенный в раннем постшоковом периоде по описанному протоколу применения, обеспечил достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение уровня летальности на 30% (рис. 12): в группе Р она рав-



нялась 15,4% (из 26 человек умерли 4), в группе П летальный исход был отмечен в 46,7% случаев (из 30 человек умерли 14). При этом ни у одного из пациентов опытной группы (Р) сепсис не был причиной смерти, в контрольной группе (П) у 12 из 14 умерших (85,7%) смерть наступила на фоне сепсиса. Отмеченные клинические эффекты применения Ронколейкина® отразились на времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также длительности пребывания пострадавших в стационаре, обеспечивая её сокращение, в среднем, на 18 суток. По этим показателям группы «Р» и «П» достоверно различались (таблица 22).

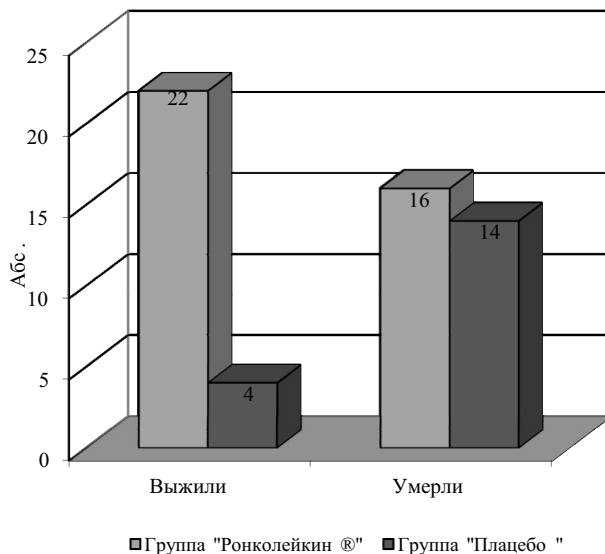


**Рис. 11. Структура инфекционных осложнений по группам у пострадавших с тяжёлой механической травмой**  
[В. Ф. Лебедев, 2001 с модификацией]

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

Существует положительный опыт применения Ронколейкина® в относительно невысоких дозах при лечении сепсиса, протекающего с инфильтративными очагами в лёгких [84]. В рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом С. В. Лейчинским и соавт. В 2000 г. на базе госпиталя ГУВД СПб и ЛО, участвовало 77 больных пневмонией (очаговой односторонней, очаговой двусторонней, крупозной) на фоне раневого сепсиса. Наличие пневмонии подтверждалось рентгенологически, клинически и лабораторно. 47 пациентов составили опытную группу, 30 – контрольную. Всем больным проводили рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Комплексное

лечение больных опытной группы включало дополнительно иммуно- терапию Ронколейкином®. Препарат вводили внутривенно 2-4 раза ежедневно при средней разовой дозе от 125 до 250 тыс. МЕ на инфузию. Обязательным условием к началу лечения Ронколейкином® являлась хирургическая санация первичных и вторичных метастатических гнойных очагов.



**Рис. 12. Распределение исходов у пострадавших с тяжёлой механической травмой**  
[В. Ф. Лебедев, 2001 с модификацией]

Уже на 1-3 сутки от начала цитокинотерапии отмечалось уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры тела. У раненых заметно улучшалось состояние ран, происходило усиление роста грануляционной ткани и более быстрая эпителизация. На 3-5 сутки от начала цитокинотерапии у больных зарегистрировано уменьшение проявлений дыхательной недостаточности и позитивная рентгенологическая динамика. Параллельно наблюдали положительную динамику лабораторных и иммунологических показателей: уменьшение ЛИИ, возрастание абсолютного количества лимфоцитов. Применение Ронколейкина® позволило сократить сроки антибактериальной терапии, в среднем, на 7 дней (таблица 23). Выздоровление в опытной группе наступало, в среднем, на  $15 \pm 2,8$  день от начала антибиотикотерапии и иммунотерапии Ронколейкином®. В контрольной группе у выживших пациентов выздоровление было отмечено на  $29 \pm 5,2$  сутки (таблица 23). Летальность в опытной группе составила 8,5% (4/47), при этом смерть от септического шока насту-

пила только у 1-го больного. У оставшихся 3-х больных были иные причины летального исхода (у 2-х – в результате ранений головы, несовместимых с жизнью, у 1-го – вследствие ожогового поражения 80% кожного покрова). Летальность в контрольной группе достигла 36,7% (11/30) и во всех случаях была связана с полиорганной недостаточностью и септическим шоком (таблица 23) [84].

Таблица 23.

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

Клиническая эффективность Ронколейкина® в сравнении с контролем	Группы пациентов	
	Опытная	Контрольная
Ускорение выздоровления на 14 дней	15±2,8 сут.	29±5,2 сут.
Снижение уровня летальности на 28%	8,5% (4/47)	36,7% (11/30)
Снижение летальности от сепсиса в 4 раза	25% (1/4)	100% (11/11)
Сокращение сроков антибактериальной терапии в опытной группе на 7 дней		

На основании проведённого исследования можно заключить, что включение Ронколейкина® в комплексное лечение раневого сепсиса у пациентов, имеющих очаги инфильтрации в лёгких, способствует быстрой положительной динамике процесса и достоверно улучшает исходы заболевания.

Данные по эффективности применения Ронколейкина® при посттравматическом сепсисе также представлены в результатах многоцентрового, проспективного, рандомизированного, плацебоконтролируемого, двойного слепого клинического исследования в формате GCP «Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса», проведенном на базе 6 крупных клинических центров в 2003-2005 гг. [82, 110]. Тяжесть состояния у пострадавших в баллах по шкале SAPS II составила 33,3±2,8, по шкале SOFA – 6,9±0,8, фактическая летальность – 30,0%. Применение Ронколейкина® в режиме двукратных в/в инфузий в дозе 0,5 мг с интервалом 24 часа позволило снизить уровень 28-суточной летальности пациентов с тяжёлыми травмами практически в 2 раза.

С целью повышения эффективности интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) тяжёлой сочетанной травмы в Кемеровской государственной медицинской академии Е. А. Каменевой с соавт. применён метод инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2 человека (Ронколейкин®) [55 – Патент № 2326687]. Курс лечения с использова-

нием Ронколейкина® включал 2 сеанса через сутки. Обследовано 100 человек, которые были разделены на 3 группы. Контрольную группу (n=30) составили практически здоровые лица (доноры), значения показателей которых были приняты за норму. 70 пациентов были рандомизированы методом генерации случайных чисел на 2 группы (основную – n=38 и группу сравнения – n=32), все пациенты которых получали специфическую превентивную интенсивную терапию лёгочных ГСО. Больным группы сравнения проводили специфическую превентивную интенсивную терапию ГСО с использованием инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2 человека (Ронколейкин®).

Все исследования и вмешательства начинали после проведения первичной противошоковой терапии. По результатам исследования наибольшие межгрупповые различия выявлены в отношении лёгочных инфекционных осложнений: частота вентилятор-ассоциированных пневмоний составила 45% против 90% при стандартной терапии, также достоверно снизилось время респираторной поддержки (9 суток против 12) и длительность нахождения в отделении реанимации (11 суток против 16). Таким образом, раннее использование инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2, начиная со вторых суток терапии тяжёлой сочетанной травмы, позволило повысить эффективность интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений [51-52].

При тяжёлых черепно-мозговых травмах (ЧМТ) апробация Ронколейкина® была осуществлена Б.В. Мартыновым в **Военномедицинской академии им. С.М. Кирова** (Санкт-Петербург) в 1995-1997 гг. и Г.К. Ивановым с соавт. (2004 г.) и А.В. Леоновым (2006-2008 гг.) в **ГОУ «Институт усовершенствования врачей»** (Чебоксары) (таблица 24).

Таблица 24.

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

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

Проведённые исследования показали, что Ронколейкин® хорошо переносится больными с ЧМТ и оказывает положительное влияние на течение заболевания. Наблюдается улучшение общего состояния, нормализация сердечных сокращений, температуры тела, усиление мозгового кровотока, отмечается регресс воспалительных изменений в ликворе [50, 85, 86, 90,91].

Применение Ронколейкина® у больных с развившимися внутричерепными гнойно-воспалительными осложнениями обеспечивает восстановление системы неспецифической резистентности: отмечается снижение лейкоцитоза, нормализуется бактерицидная активность нейтрофильных лейкоцитов, снижается уровень ЦИК. Клиническое улучшение сопровождается нормализацией Т-клеточного звена иммунитета: возрастает абсолютное и относительное количество Тлимфоцитов, в том числе, активированных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, снижается уровень апоптоза Т-лимфоцитов. Благоприятное влияние Ронколейкина® на течение и прогноз тяжёлой ЧМТ приводило к сокращению сроков лечения. Отмечено снижение количества койко-дней в ОРИТ на 3-4 суток и сроков пребывания в стационаре на 2-3 суток [27]. Проведённые исследования показали, что раннее использование Ронколейкина® в комплексном лечении тяжёлой ЧМТ является эффективным средством патогенетической иммунотерапии посттравматических внутричерепных инфекционных осложнений [148].

По данным исследования, проведённого В. Л. Павленко в **Ростовском государственном медицинском университете** (2003-2007 гг.), положительные результаты применения Ронколейкина® были получены при лечении детей с тяжёлой сочетанной травмой [112]. Обследовано 58 детей (38 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 7 до 14 лет с сочетанной травмой, полученной в мирных условиях вследствие дорожно-транспортного происшествия и минно-взрывной травмой, полученной в условиях террористического акта. Все больные были разделены на 3 группы: в 1 группу (n=30, 52%) и 2 группу (n=20, 34%) вошли дети, пострадавшие в дорожно-транспортном происшествии, 3-ю группу составили 8 детей (14%), получивших минно-взрывную травму в условиях террористического акта. В качестве контрольной группы для оценки иммунного статуса были выбраны 20 условно здоровых детей обоего пола в возрасте от 7 до 14 лет. У обследованных детей чаще всего наблюдали черепно-мозговую травму (ЧМТ), которая сочеталась либо с повреждением опорнодвигательного аппарата, либо с повреждением органов брюшной или грудной полости, либо мягких тканей.

Комплексная терапия с включением Ронколейкина® способствовала восстановлению иммунного статуса пациентов, значительному увеличению CD3+, CD4+, CD25+ клеток, улучшению показа-

телей гуморального иммунитета. После проведённого лечения с включением рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) у больных с сочетанной травмой отмечалось быстрое восстановление сознания, снижение частоты возникновения инфекционных осложнений, улучшение показателей гемодинамики, восстановление функциональной деятельности различных органов, а также сокращение сроков пребывания детей в стационаре по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. При этом у пациентов, получивших травму в условиях мирного времени вследствие дорожно-транспортного происшествия формирование противовоспалительных механизмов имело более благоприятное течение на фоне иммунотерапии рИЛ-2 в отличие от детей, получивших минно-взрывную травму на фоне дистресса, в этом случае наблюдали замедленное формирование противовоспалительных реакций [112].

Позитивное влияние Ронколейкина® на посттравматическую регенерацию ран кожи показано в экспериментальном исследовании М. А. Куцоля (**Тверская государственная медицинская академия**). Установлено, что Ронколейкин® приводит к сокращению продолжительности первой фазы раневого процесса – экссудации, интенсифицирует течение пролиферативной фазы заживления, стимулирует онтогенез фибробластов грануляционной ткани, сокращает сроки заживления ран [72].

Таким образом, высокая клиническая эффективность Ронколейкина® при травме связана с ярко выраженным детоксикационным и иммунокорригирующим действием препарата, что резко увеличивает возможности противoinфекционной защиты и общей адаптации организма в условиях травмы. Кроме того, применение Ронколейкина® положительно влияет на процессы регенерации в организме, что способствует ускорению заживления ран.

## **ОЖОГОВАЯ ТРАВМА**

По данным многочисленных исследований тяжёлая ожоговая травма сопровождается повреждением практически всех звеньев специфического и неспецифического иммунитета. В большей степени резкое угнетение иммунного ответа при обширных ожоговых поражениях происходит за счёт Т-клеточного звена. В результате развивается вторичная иммунная недостаточность, что создаёт предпосылки для развития инфекционного процесса и его генерализации. В связи с этим включение в комплексную терапию ожоговой болезни иммунокорригирующих препаратов является обоснованным и необходимым [44].

Пилотные исследования эффективности цитокинотерапии Ронколейкином® при ожоговых поражениях, проведённые в 1997-1999 гг. К. М. Крыловым, Л. П. Пивоваровой и др. в **Санкт-Петербурге**

**НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе** (Санкт-Петербург), показали, что при ожоговой травме введение Ронколейкина® предпочтительно в стадии септикотоксемии с явными признаками иммунной недостаточности (снижение количества Т- и В-лимфоцитов, подавление фагоцитоза). Применение Ронколейкина® у больных с ожоговыми поражениями (индекс тяжести травмы – 93±16 баллов (Франк, 1960) способствовало восстановлению иммунного статуса, уменьшению лихорадки, ускорению заживления ран и улучшению результатов дерматоластики [178]. По данным Л.П. Пивоваровой с соавт. (1999 г.) [122] применение Ронколейкина® (в/в по 125-250 тыс. МЕ) в комплексном лечении 10 больных с ожоговым сепсисом, развившимся на 4-30 сутки после термической травмы, характеризовалось отчётливым клиническим эффектом. У всех пациентов нормализовалась температурная кривая, уменьшались признаки эндогенной интоксикации, улучшалось течение раневого процесса. Иммунологическое обследование показало, что введение Ронколейкина® способствует восстановлению показателей клеточного иммунитета (увеличение абсолютного количества лимфоцитов в 2,6 раза, зрелых Т-лимфоцитов – в 2 раза, Т-хелперов – в 2,6 раза, ЦТТЛ – в 1,5 раза) и повышению эффективности внутриклеточного фагоцитоза [122]. Наблюдаемые положительные изменения приводили к значительному снижению частоты летальных исходов.

А. А. Алексеевым с соавт. в **Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН** (Москва) в 1999 г. проведено рандомизированное плацебо-контролируемое открытое исследование эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении обожжённых. Под наблюдением находилось 36 больных (31 пациент получали Ронколейкин® – опытная группа, 5 пациентов получали плацебо – контрольная группа). Ожоговое поражение затрагивало от 6 до 60% поверхности тела при площади глубокого поражения от 2 до 50%. Ронколейкин® применяли в период острой ожоговой токсемии и септикотоксемии в/в по 1 г 1 раз (13 больных), 2 раза (8 больных) и 3 раза (10 больных). Положительный клинический эффект Ронколейкина® зарегистрирован у 100% больных [7].

Клиническую эффективность препарата считали: а) хорошей – при улучшении общего состояния больного, уменьшении симптомов интоксикации, тенденции к нормализации клинических анализов крови, не осложнённом течении ожоговой болезни вплоть до полного восстановления кожного покрова, а также выздоровление при развившихся осложнениях ожоговой болезни; б) удовлетворительной – при сохранении гипертермии, характерных для ожоговой болезни изменений в клиническом анализе крови, но при отсутствии осложнений ожоговой болезни; в) неудовлетворительной – при развитии инфекционных осложнений, отсутствии

эффекта от терапии по клинико-лабораторным данным, и, тем более, при неблагоприятном исходе ожоговой болезни.

Исходя из перечисленных выше критериев, клиническая эффективность оценена как хорошая в 33,3% случаев и удовлетворительная в 66,7% случаев. Клиническая эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> отмечена в комплексном лечении пневмоний у обожжённых в 87,5% наблюдений [7]. При сравнении показателей иммунитета основной и контрольной групп отмечена на фоне лечения Ронколейкином<sup>®</sup> отчетливая тенденция к увеличению общего количества лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), увеличению количества иммуноглобулинов основных классов. В целом, иммунологическая эффективность препарата оценена как хорошая и удовлетворительная у 83,3% больных, получавших его в период острой ожоговой токсемии, и у 66,6% в период септико-токсемии [7, 141]. Иммуномодулирующий эффект Ронколейкина<sup>®</sup> особенно отчётливо проявлялся при его двукратном введении.

Положительный клинический эффект Ронколейкина<sup>®</sup> продемонстрирован в рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом О.В. Скороходкиной с соавт. в 2000 г. на базе ожогового отделения **Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан (Казань)** [136]. В исследовании принимали участие 25 больных с ожоговой травмой. В основную группу вошли 15 пострадавших с площадью повреждения до 45%, в контрольную группу – 10 больных с площадью повреждения до 30%. В комплексном лечении пациентов основной группы дополнительно применяли Ронколейкин<sup>®</sup> в стадии токсемии и септикотоксемии двукратно по 0,5 мг с интервалом 2 дня. Эффективность препарата оценивали по динамике клинических проявлений и показателям иммунного статуса. Улучшение общего состояния и уменьшение проявлений интоксикации уже после 1-го введения Ронколейкина<sup>®</sup> наблюдали в 53,3% случаев (8/15). В итоге, неосложнённое течение ожоговой болезни зарегистрировано у 66,6% (10/15) больных, у оставшихся 33,3% (5/15) пациентов, несмотря на развившиеся осложнения, наступило выздоровление. В контрольной группе у всех больных наблюдались инфекционные осложнения ожоговой травмы, более длительное время сохранялись симптомы интоксикации и лихорадки. По показателям иммунного статуса отмечено увеличение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов (53,3% 8/15), возрастание уровня иммуноглобулинов А, М, G (93,3% 14/15); у 8 пациентов контрольной группы зарегистрировано прогрессирующее снижение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов [136].

Апробация Ронколейкина<sup>®</sup> у 8 септических больных с ожоговой травмой проведена Б. А. Парамоновым в 2001 г. в **Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова** (Санкт-Петербург). Рон-



колейкин® применяли однократно в дозе 1 мг. У 6 из 8 больных введение препарата приводило к отчётливому уменьшению интоксикации и выраженности ССВО.

При иммунологическом обследовании установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня лейкоцитоза (с  $13,7 \times 10^9/\text{л}$  до  $9,1 \times 10^9/\text{л}$ ), количества ЦИК (с 59 ед. до 10 ед.), снижение значений РТМЛ на фитогемагглютанине (с 94% до 62%) и конканавалине А (с 90% до 60%), повышение абсолютного и относительного количества CD3+ клеток [113].

Анализ результатов лечения ожогов с использованием Ронколейкина® проведён Е. В. Зиновьевым с соавт. в 2008-2013 гг. в экспериментальных и клинических исследованиях (**Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова**). В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании под наблюдением находилось 40 обожжённых, госпитализированных в ожоговое отделение Ленинградской областной клинической больницы. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек: основную (Ронколейкин® + базисная терапия сепсиса) и контрольную (базисная терапия сепсиса). Препарат вводили внутривенно однократно в дозе 1 мг. Включение Ронколейкина® в базисную терапию сепсиса приводило к улучшению состояния поражённых, уменьшению выраженности клинико-лабораторных показателей интоксикации: достоверно снижалась температура тела с  $38,7^\circ\text{C}$  до  $37,1^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ), частота дыхания с 25,1 до 21,6 в минуту, частота сердечных сокращений в минуту со 107 до 96 ( $p < 0,05$ ) у 76% поражённых. Через сутки после введения препарата также отмечалось уменьшение уровня лейкоцитов крови с  $17,2 \times 10^9$  г/л до  $14,4 \times 10^9$  г/л. Реакции гиперчувствительности у тяжело обожжённых на внутривенное введение Ронколейкина® не выявлено [45, 46].

Эффективность применения малых доз Ронколейкина® в лечении ожогового сепсиса показано С. М. Шевченко и соавт. в 2000 г. Исследование проведено на базе **Курской областной клинической больницы** (Курск). Препарат вводили 1 раз в сутки в дозе 125-250 тыс. МЕ, N4-8. Клинический эффект цитокинотерапии проявлялся снижением уровня интоксикации, нормализации общего состояния и ускорением выздоровления больных [172].

Изучение эффективности Ронколейкина® в профилактике гнойно-воспалительных осложнений у больных с термическими ожогами проведено А. Н. Горшеевым с соавт. в 2006 г. в **Дальневосточном областном медицинском центре** (г. Владивосток) [28]. В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании принимали участие 86 больных с тяжёлой термической травмой (индекс Франка – 31-60), которые образовали 2 равноценные группы – опытную (стандартное лечение + ронколейкин) и контрольную (стандартное

лечение). Ронколейкин® применяли на фоне стандартной терапии в/в по 0,5 мг на 2-е и 5-е сутки после травмы. По данным проведенного исследования у пациентов опытной группы отмечено достоверное снижение степени проявлений СВО, уменьшение уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы. Гнойно-воспалительные осложнения термической травмы, включающие вторичный некроз раны, сепсис, пневмонию, гепатит, пиелонефрит, развились в опытной группе у 12,8% больных и у 36,2% – в контроле [28].

Таким образом, иммунотерапия Ронколейкином® в составе комплексного лечения ожоговой болезни показана уже на ранних этапах её развития при выраженной антигенемии и эндотоксикозе, которые возникают из-за некроза покровных тканей и инфицирования раневых поверхностей. Цитокинотерапия с использованием Ронколейкина® позволяет предотвратить развитие тяжёлой иммунной недостаточности или купировать её проявления, что предупреждает развитие гнойно-воспалительных осложнений термической травмы.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ**

Изучение клиники и состояния иммунитета у больных хроническим остеомиелитом выявило наличие иммунологического дисбаланса, который характеризуется количественно-функциональными изменениями со стороны CD4+ и CD8+ лимфоцитов, снижением содержания CD3+ лимфоцитов, отсутствием ожидаемого повышения В-лимфоцитов и снижением бактерицидной активности нейтрофилов [130]. Учитывая наблюдаемые иммунологические нарушения у больных с гнойными заболеваниями костей и суставов, изменение противoinфекционной резистентности и появление значительного количества антибиотикоустойчивых форм возбудителей, применение иммунотерапии в комплексном лечении указанного контингента больных вполне обосновано.

Ронколейкин® применяют в комплексном лечении хронических остеомиелитов различной этиологии с 1997 г. в **Санкт-Петербургском государственном университете им. И. П. Павлова и Государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова**.

В клиническом исследовании 1997-1999 гг., проведенном В. В. Хайминым с соавт. в **Государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова**, с целью коррекции иммунного статуса был использован Ронколейкин® у 55 больных гематогенным и посттравматическим остеомиелитом с длительностью заболевания от 1 года до 29 лет. Препарат вводили в/в по 0,5 мг за 1 день до операции и на 2-е и 3-е сутки после операции. В результате лечения отмечено достоверное возрастание абсолютного и относительно количества лимфоцитов. Практически у всех больных на фоне

улучшения и стабилизации общего состояния отмечено исчезновение очагов остеомиелита и первичное заживление ран [165].

Эффективность Ронколейкина® при хроническом посттравматическом остеомиелите была оценена в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании 2001-2004 гг. Т.Ж. Султабаевым, Г.М. Курмановой и Б.А. Жанкиным в **Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова** [41, 71]. Под наблюдением находилось 46 пациентов с посттравматическим остеомиелитом, который сформировался после открытых переломов и после операции по поводу закрытого перелома (остеосинтез). 20 больных составили основную группу, 26 – контрольную. Обе группы были сопоставимы по характеру травмы, характеру и длительности костно-гнойного процесса, а также возрасту и полу. В комплекс лечебных мероприятий у всех больных входило антибактериальное, дезинтоксикационное и хирургическое лечение. Пациенты основной группы дополнительно получали Ронколейкин® в/в по 0,5 мг 2-3 раза: за 1 сутки до операции и на 2-е и при необходимости на 3-и сутки после операции. В результате включения Ронколейкина® в комплексное лечение больных с посттравматическим остеомиелитом нормализовались показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+), в 2,8 раза выросло количество клеток, несущих рецептор к ИЛ-2, увеличилось количество клеток с Fas-рецептором. Цитокинотерапия Ронколейкином® значительно улучшила результаты лечения, способствуя ликвидации костно-гнойного процесса у 95% больных и ускорению заживления послеоперационной раны, в среднем, на 7 дней (таблица 25).

Таблица 25.

**Влияние Ронколейкина® на заживление послеоперационной раны у больных хроническим остеомиелитом**

[Г.М. Курманова и др., 2004]

Группа	Заживление послеоперационной раны у больных		Средние сроки заживления
	первичным натяжением	вторичным натяжением	
Основная, n=20	75% (15/20)	24% (6/26)	через 14,5 дней
Контрольная, n=26	25% (5/20)	76% (20/26)	через 21,5 дней

Таким образом, восстановление содержания иммунокомпетентных клеток и их функциональной активности после цитокинотерапии Ронколейкином® способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода, ускорению процессов заживления послеоперационной раны, полному купированию костно-гнойного процесса и консолидации переломов. Указанная схема применения может быть также использована для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при переломах и ортопедических операциях [71].

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА

Синдром диабетической стопы является одним из наиболее часто встречающихся проявлений сахарного диабета. Патогенез развития диабетической стопы сложен: в его основе лежат полинейропатия, ангиопатия, остеоартропатия, повышенная восприимчивость к инфекции, в том числе и вследствие вторичного иммунодефицита, что в совокупности создаёт условия для формирования тяжёлых гнойно-некротических процессов [92].

Ронколейкин® применяют в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС) у больных сахарным диабетом с 1996 г. Первая клиническая апробация препарата была проведена М. В. Егоренковым на 167 больных, проходивших лечение с 1996 по 2000 гг. в **1-ом Военно-морском клиническом госпитале и Центре по лечению хирургической инфекции Санкт-Петербурга**. В качестве базы сравнения (контрольная группа) были взяты истории болезни 100 больных с гнойно-некротическими формами СДС, в отношении которых применялась стандартная схема лечения. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, диабетическому стажу, а также тяжести гнойно-некротического процесса. У 16,8% больных основной группы и 16,0% больных контрольной группы гнойно-некротический процесс имел форму глубокого абсцесса или флегмоны (III стадия СДС). Во всех остальных случаях имело место обширное гнойно-некротическое поражение нижних конечностей с тенденцией к дальнейшему расширению и утяжелению процесса (IV-V стадии СДС) [38].

Схема иммунокоррекции включала 2 в/в введения Ронколейкина® по 1 мг: в составе предоперационной подготовки (первые сутки с момента поступления пациента в стационар) и послеоперационного лечения (3-и сутки после оперативного вмешательства). Данные иммунологических исследований и клинические результаты подтвердили эффективность применения Ронколейкина®. У больных основной группы отмечено возрастание относительного количества лимфоцитов с 42% до 56,4%, CD4+ – с 23,8% до 40,4%, CD8+ – с 9,1% до 23,1%. Также наблюдалась тенденция к увеличению числа В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов. На фоне проводимой иммунотерапии происходило снижение ЛИИ, в среднем, на 30-45% по сравнению с изначальным его значением и улучшение показателей по шкале SAPS (при V стадии снижение SAPS с 12,1 до 6,1 баллов). Клинические проявления положительного результата иммунотерапии выражались в уменьшении болевого синдрома и более быстром отграничении участка гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны, что позволило повысить частоту органосберегающих операций у больных III-IV стадии СДС

до 62%. Цитокиноterapia Ронколейкином® способствовала уменьшению количества выполненных повторных ампутаций, проявлялась практически трёхкратным снижением (6,6% vs 18% в контроле) частоты послеоперационных осложнений, отсутствием случаев диабетической комы и летальных исходов [36]. У больных, перенёвших операцию в любом виде, ни в одном случае не отмечалось несостоятельности культи. Не возникало таких частых осложнений течения раневого процесса, как рожистое воспаление, тромбоз, формирование обширных зон некроза кожи. Сроки лечения при выполнении ампутаций на уровне бедра и голени сократились на 5-7 суток, при малых ампутациях – на 9-11 суток. У 93% больных основной группы сроки госпитализации не превысили 30 суток. В контрольной группе более половины больных (52,2%) находились в стационаре 45 суток и более (таблица 26) [38].

Таблица 26.

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

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

\* Для группы сравнения представлены данные только для больных с благоприятным исходом (92 пациента).

К – группа сравнения (контрольная); О – основная группа (Ронколейкин).

В клиническом рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом с 1998 по 2000 гг. К. В. Пучковым, Д. В. Селивестровым и В. В. Ивановым в **Рязанском государственном медицинском университете** (г. Рязань), участвовало 112 больных сахарным диабетом 2-го типа с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. В комплексную терапию 36 больных (основная группа) было включено применение Ронколейкина®, препарат вводили в по 0,5 мг 2-3 раза. 76 больных группы сравнения проходили лечение в клинике за этот же период, но без применения иммунокорригирующей терапии цитокиновыми препаратами [105]. Гнойно-воспалительный процесс у больных был локализован в дистальной трети нижних конечностей: у 71 больного (59%) он был ограничен стопой, у 46 больных (41%) отмечалось распростра-

нение на голень. Включение Ронколейкина® в традиционную терапию СДС позволило достоверно ( $p < 0,05$ ) повысить эффективность хирургического лечения: опорная функция нижних конечностей (ОФНК) была сохранена у 80,5% больных (в контроле – 52,6%), что было достигнуто за счёт операций без органонуносящих вмешательств (36,1% vs 26,3% в контроле) или за счёт ампутацией на уровне стопы (44,4% vs 26,3% в контроле). Существенно снизилось количество ампутаций на уровне бедра – 8,3% vs 38,2% при традиционном лечении. Значимым итогом цитокинотерапии Ронколейкином® было достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение уровня летальности с 19,7% до 3,3% (таблица 27).

Таблица 27.

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

Нозологические формы	Исходы лечения (количество больных)										
	Сохранение ОФНК				Ампутации на уровне				Смерть		
	Без ОУВ		Ампутации на стопе		голень		бедра				
	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	
Остеомиелит пальца и костей стопы	-	-	4	6	-	1	1	-	-	-	
Сухая гангрена стопы	-	-	7	7	-	-	6	-	2	-	
Влажная гангрена стопы	-	5	4	1	2	1	11	1	5	-	
Флегмона стопы, в том числе, с переходом на голень	20	8	5	3	5	2	11	2	8	2	
Всего:	n	20	13	20	16	7	4	29	3	15	2
	%	26,3	36,1	26,3	44,4	9,2	11,1	38,2	8,3	19,7	3,28

*ОФНК – опорная функция нижних конечностей;*

*ОУВ – органонуносящие вмешательства;*

*К – контрольная группа; О – основная группа*

При проведении цитологической диагностики показано, что после применения Ронколейкина® отмечается не последовательная смена фаз раневого процесса, а более раннее наступление следующей фазы, когда предшествующая ещё не завершилась. Отмечается уменьшение количества патогенных микроорганизмов в фазу гнойно-некротических изменений и уменьшение колонизации ран условно патогенной и госпитальной микрофлорой. Также Ронколейкин® способствует компенсации течения сахарного диабета: на фоне лечения и неизменной суточной дозы инсулина зарегистрировано снижение среднего уровня и амплитуды колебаний глюкозы [105].

Анализ влияния Ронколейкина® на результаты хирургического лечения больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы, находившихся на лечении в Медико-санитарной части № 3 г. Самары за период с 1996 по 2004 годы, проведён А. А. Боклиным (Самарский государственный медицинский университет) [16]. Рандомизированное сравнительное исследование включало 144 пациента с различной степенью поражения нижней конечности, чаще всего наблюдали III степень СДС – 56,9% (n=82). Лечение больных включало: в 1-й группе (n=54) – хирургическое лечение, этиотропная антибактериальная и симптоматическая терапия, во 2-й группе (n=90) – хирургическое лечение, этиотропная антибактериальная, симптоматическая терапия и системная иммунокоррекция Ронколейкином®, который вводили 2-3 раза по 0,5 мг с интервалом 2-3 дня. Основные клинические результаты лечения больных I, II и III степенью СДС по группам представлены в *таблице 28*.

*Таблица 28.*

**Основные клинические результаты лечения больных с I, II и III степенью распространённости гнойно-некротического поражения стопы**  
[А. А. Боклин., 2005]

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

У больных 1-й группы отмечали значительное увеличение длительности I фазы раневого процесса, высокую частоту повторных некрэктомий и высоких ампутаций, что приводило к удлинению сроков стационарного лечения. У пациентов 2-й группы отмечали сокращение сроков очищения раны от некрозов, длительности I фазы раневого процесса и полного заживления раны.

Причём у пациентов 2-й группы наблюдали улучшение не только непосредственных, но и отдалённых (через 6 месяцев) результатов лечения. Следует заметить, что включение Ронколейкина® в лечение больных СДС позволило уменьшить число микроорганиз-

мов, участвующих в микробных ассоциациях, снизить в ране долю стафилококков, ускорить процесс очищения ран от анаэробных неклостридиальных бактерий и синегнойной палочки и достигнуть полной элиминации метаболитов анаэробов из ран, где преобладающей стала убиквитарная микрофлора. Применение Ронколейкина® положительно влияло на динамику иммунологических показателей и предотвращало развитие септических осложнений [16].

Рандомизированное сравнительное исследование эффективности иммунотерапии Ронколейкином® при СДС проведено в 2005-2007 гг. в **Казанской государственной медицинской академии** (Казань) О. В. Скороходкиной, Л. Е. Славиным и Н. В. Крепкогорским [67-69, 137-139]. Под наблюдением находилось 118 больных сахарным диабетом 2-го типа с гнойно-некротическими осложнениями СДС III-IV степени по классификации Вагнера. Длительность заболевания сахарным диабетом у пациентов колебалась от 5 до 29 лет. Методом случайной выборки пациенты были разбиты на 2 группы: 52 пациентам 1-й группы в дополнение к базовой терапии была назначена иммунотерапия – 2 в/в введения Ронколейкина® по 0,5 мг с интервалом 5 дней; 66 пациентов 2-й группы получали исключительно базовое лечение. На фоне терапии Ронколейкином® зарегистрировано более благоприятное клиническое течение заболевания, что проявлялось в 1-й группе: а) снижением среднего балла шкалы SAPS до  $3 \pm 0,5$  (отсутствие динамики во 2-й группе); б) снижением на 16% количества пациентов с состоянием декомпенсации и субкомпенсации основных жизнеобеспечивающих систем по шкале А. Б. Шилова (во 2-й группе – на 2%); в) уменьшением на 32% количества пациентов с явлениями субкомпенсации и декомпенсации СД (во 2-й группе – на 11%); г) меньшей летальностью – 3,3% (во 2-й группе – 4,9%; прогнозируемая летальность – 8,3%) (таблица 29).

Сравнение динамики раневого процесса в 1-й и 2-й группах показало, что при включении Ронколейкина® в базовое лечение пациентов происходило существенное сокращение сроков очищения ран на 16 дней, ускорение появления зрелых грануляций на 15 дней и эпителизации ран на 16 дней (таблица 30). Количество осложнений в 1-й группе снизилось на 11%, рецидивов гнойно-некротических процессов в очаге воспаления – на 22%. Применение Ронколейкина® позволило уменьшить на 6% количество вынужденных ампутаций на уровне голени или бедра. В итоге удалось сократить сроки пребывания больных в стационаре на 10 дней (таблица 30) [67-69, 137-139].

Благоприятное клиническое течение заболевания сопровождалось положительной динамикой иммунологических показателей. Разрешению воспалительного процесса сопутствовала нормализация абсолютного количества лейкоцитов.



Таблица 29.

**Влияние Ронколейкина® на клиническое течение заболевания у больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС**

[О. В. Скороходкина и др., 2007]

Клиническая эффективность	Величина показателей			
	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=66)	
	до лечения	через 21 день	до лечения	через 21 день
Снижение SAPS (баллы)	9±2	3±0,5	7±3	7±0,6
Снижение показателя по шкале А. Б. Шилова* (%)	30±3,4	14±3	31±2,5	29±2
Компенсация течения СД** (%)	77±5	45±4	68±8	57±3
Снижение уровня летальности (%)	3,3		4,9	

Оценка достоверности различий проводили с использованием критерия Хи-квадрат СД – сахарный диабет; 1-я группа – базовое лечение + Ронколейкин;

2-я группа – базовое лечение;

\* Показатель указывает на относительное количество больных с субкомпенсацией и декомпенсацией основных жизнеобеспечивающих систем

\*\* Снижение количества больных с субкомпенсацией и декомпенсацией СД

После завершения курса Ронколейкина® отмечалось достоверное увеличение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, преимущественно за счёт Т-лимфоцитов, число которых возросло почти в 2 раза (с 703±65,2 до 1260±96,8). Наиболее значительно изменились количественные параметры Т-хелперов: абсолютное количество выросло с 379±98,1 до 673,85±54,2; относительное количество – с 25,13±5,6% до 29±1,3%. Следствием этого явилась нормализация иммунорегуляторного индекса, который достиг величины 2,23±0,3. Также зарегистрировано изменение параметров фагоцитоза, указывающее на нормализацию поглотительной активности нейтрофилов и стимуляцию резервных возможностей фагоцитов. В частности, уровень индуцированного индекса активации нейтрофилов вырос почти в 4 раза (с 0,5±0,01 до 1,91±0,3). Динамика параметров иммунного статуса у пациентов, получавших исключительно базовую терапию, в целом, отражала картину гнойно-воспалительного процесса и не имела существенных изменений в ходе проводимого лечения [67-69, 137-139].

Эффективность использования регионарной лимфотропной терапии Ронколейкином® в комплексном лечении гнойно-некротических форм СДС подтверждено результатами рандомизированного сравнительного исследования, проведённого в **Читинской государственной медицинской академии** Д. Г. Болотовой, С. Л. Лобановым, И. Н. Номоконовой [17]. Пациентам основной группы (n=24) на фоне комплексной терапии вводили Ронколейкин®: подкожно в

1-2 межпальцевые промежутки стоп, а также в ряде случаев подкожно в области задней поверхности голени, 2-3 раза в дозе 0,25 мг с интервалом 3-5 дней. Контрольная группа (без Ронколейкина®) включала 41 пациента. Показано, что регионарная лимфотропная терапия при лечении гнойно-некротических форм СДС технически проста, не требует микрохирургического инструментария и сопровождается положительной клинико-лабораторной динамикой, проявляющейся в уменьшении гнойного отделяемого (14-16 день vs 25-27 день в контроле), ускорении процесса очищения язв (21-24 день vs 30-32), образования грануляций (27-29 день vs 35-37) и эпителизации язв (33-35 день vs 42-45) [17].

Таблица 30.

**Влияние Ронколейкина® на динамику раневого процесса у больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС**

[О. В. Скороходкина и др., 2007]

Показатели	Величина показателей	
	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=66)
Очищение (сутки)	16±2,1	32±1,5
Гранулирование (сутки)	33±3,1 (у 70±4% больных)	48±4,3 (у 64±4% больных)
Эпителизация (сутки)	43±8 (у 72±2% больных)	59±6 (у 39±3% больных)
Осложнения (%)	28±2	39±3
Рецидивы (%)	28±3	50±4
Ампутации на стопе (%)	66±4	62±4
Ампутации на уровне голени и бедра (%)	17±1,4	23±2
Срок госпитализации (сутки)	48±2	58±4

*Достоверность оценивали с использованием критерия Стьюдента и непараметрического критерия Хи-квадрат; во всех случаях, за исключением показателя «Ампутации на стопе», различия были достоверны.*

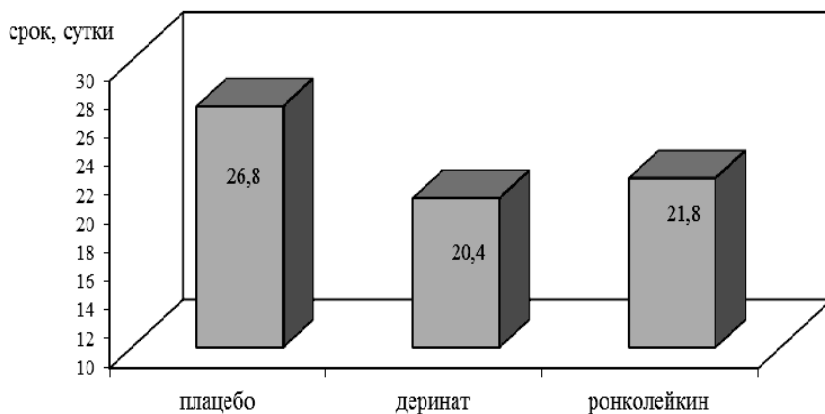
**В Ростовском государственном медицинском университете** А. М. Трандофиловым и И. И. Кательницким проведена сравнительная оценка 154 законченных случаев лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС в возрасте от 32 до 85 лет, находившихся на лечении в сосудистом отделении хирургического центра РГМУ за период с 2000 по 2007 год [164]. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольная – 76 боль-

ных (традиционное лечение) и основная – 78 человек, которым в составе комплексного лечения применяли Ронколейкин® трижды по 0,5 мг с интервалом 2 дня. Результаты проведённого сравнительного контролируемого клинического исследования показали, что включение Ронколейкина® в комплексное лечение СДС способствует сохранению опорной функции стопы у 66 (84,6%) больных против 28 (36,8%) в контроле. Большие ампутации в основной группе произведены у 4 (5,1%) человек, в контрольной – у 31 (40,7%) пациента. Также существенные различия имелись между группами и по летальным исходам: в основной группе умер 1 (1,3%) больной, в контрольной – 9 (11,8%) человек [164].

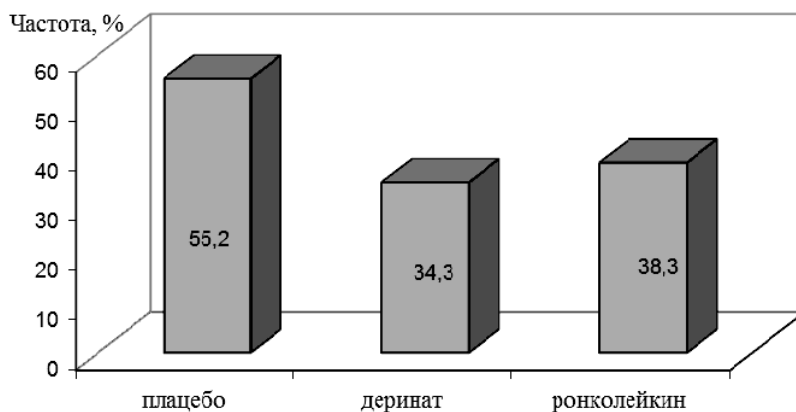
По данным Р. В. Еселевич и А. Н. Липина (**Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ**, Санкт-Петербург) включение Ронколейкина® в программу комплексного лечения больных сахарным диабетом 2 типа с гнойно-некротическими осложнениями СДС (n=33) способствует более благоприятному течению воспалительного процесса, увеличению доли пациентов с компенсацией сахарного диабета, снижению частоты высоких ампутаций и сокращению сроков лечения наряду с положительной динамикой иммунологических показателей [40].

Т. О. Лагвилава в **Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ** (Санкт-Петербург) проведено открытое ретро- и проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, в котором продемонстрирована необходимость включения Ронколейкина® в комплексное лечение гнойно-некротических форм СДС у лиц старших возрастных групп (ветераны вооружённых сил (ВС) пожилого и старческого возраста) [73]. На фоне применения Ронколейкина® (по 1 мг в/в дважды через сутки) у пациентов наблюдали сокращение сроков очищения ран от некроза (*рис. 13*) и частоты рецидивов гнойно-некротических поражений при СДС (*рис. 14*) [73].

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



**Рис. 13. Сроки очищения ран от некроза при СДС у ветеранов вооруженных сил пожилого и старческого возраста**  
[Т. О. Лагвилава, 2013 с модификацией]



**Рис. 14. Частота рецидивов ГНП при СДС у ветеранов вооруженных сил пожилого и старческого возраста**  
[Т. О. Лагвилава, 2013 с модификацией]

## ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь – общее полиэтиологическое заболевание, склонное к рецидивированию, характерной морфологической особенностью которого является возникновение язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки. По статистическим данным различных стран, язвенной болезнью страдают в течение жизни от 10 до 15% населения. Женщины болеют реже, чем мужчины. Язва двенадцатиперстной кишки наблюдается в 3-4 раза чаще, чем язва желудка.

К факторам, способствующим реализации язвенной болезни, относят нарушение гуморальных и нейрогормональных механизмов, регулирующих пищеварение и регенерацию тканей, в том числе, сезонные изменения уровня интестинальных гормонов и состояние иммунной системы; расстройства местных механизмов пищеварения; изменения структуры слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; периоды физиологического сезонного десинхроноза (весна, осень); наличие *Helicobacter pylori*.

Важной особенностью современной фармакотерапии язвенной болезни является отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Ввиду полиэтиологичности заболевания, лечение больных должно быть комплексным, индивидуальным, направленным на различные звенья патогенеза, ликвидацию обострения и профилактику рецидивов. При язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, основной задачей является использование комбинированной терапии, способной уничтожить бактерию, как минимум, в 80% случаев.

Первый опыт применения Ронколейкина® в дополнение к базовой терапии в лечении больных с осложнёнными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, был получен в 1998-1999 гг. в **Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова** (Санкт-Петербург) [144, 145, 167].

Эффективность локальной иммунотерапии Ронколейкином® в лечении осложнённой язвенной болезни исследована В. Е. Назаровым с соавт. (**Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова**, Санкт-Петербург) [94-96]. У 82 больных с различными вариантами течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с целью коррекции иммунологических нарушений дополнительно к базовой терапии применяли Ронколейкин®: трижды через день по 0,25 мг эндоскопически в слизистую луковицы двенадцатиперстной кишки и антрального отдела желудка. Контрольную группу составили 56 пациентов, которым проводилась стандартная противоязвенная терапия.

У 65 из 82 исследуемых больных, имеющих положительный тест на *H. pylori*, оценили влияние Ронколейкина® на эффективность эрадикационной терапии. В зависимости от тактики применения Ронколейкина® больные были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы (n=23) получали Ронколейкин® одновременно с антибиотиками; во 2-й группе (n=21) Ронколейкин® вводили за 1-3 недели до эрадикационной терапии; в 3-й группе (n=21) Ронколейкин® применяли по окончании эрадикационной терапии. Контрольные обследования элиминации *H. pylori* после успешного проведения эрадикационной терапии проводили через 1, 3 и 6 месяцев (таблица 31).

Таблица 31.

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

Группа	Схема применения Ронколейкина®	Частота элиминации <i>H. pylori</i> при обследовании (%)		
		через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.
1 n=23	Одновременно с эрадикационной терапией	52,2	18,2	10,5
2 n=21	За 1-3 недели до эрадикационной терапии	90,5	80,9	78,9
3 n=21	После окончания эрадикационной терапии	90,5	80,0	72,2

Проведённые исследования показали, что наиболее часто повторное инфицирование *H. pylori* наблюдалось при введении Ронколейкина® одновременно с эрадикационной терапией (группа 1). Данные по повторному инфицированию больных 2-й и 3-й групп не имели достоверных отличий [96]. Полученные результаты указывают на целесообразность назначения Ронколейкина® до или после эрадикационной терапии.

У 47 из 82 пациентов оценивали влияние Ронколейкина® на содержание в крови лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и фагоцитарную активность нейтрофилов у больных язвенной болезнью как при язвенной болезни без осложнений (n=15), так и при наличии кровотечений или стенозом привратника (n=32). Наиболее отличающимся от нормы в обеих группах больных на стадии обострения оказались показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, в результате чего, несмотря на активный захват нейтрофилами *H. pylori*, их полного уничтожения не происходило. Применение Ронколейкина® сопровождалось тенденцией к увеличению процента фагоцитоза выше нормы через 2 и 4 недели после иммуноте-

рапии ( $p < 0,05$ ). Достоверно возросло фагоцитарное число ( $p < 0,05$ ) и количество активных фагоцитов ( $p < 0,05$ ), также к 4-й неделе выросла величина абсолютного фагоцитарного показателя ( $p < 0,05$ ). Нормализация показателя завершенности фагоцитоза наблюдали спустя одну неделю по завершении иммунотерапии, после периода его снижения [96,126].

Применение Ронколейкина® способствовало коррекции иммунных нарушений, проявляющихся у больных в период обострения ( $p < 0,5$ ), ускоряло заживление язвенного дефекта, снижало частоту рецидивов, удлиняло период ремиссии, а у некоторых больных позволило отказаться от оперативного лечения. Динамику клинических и эндоскопических показателей оценивали в течение 1-3 лет.

Эффективность Ронколейкина® в предоперационной подготовке больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой стенозом и пенетрацией, исследована С. С. Платоновым и Н. И. Белоноговым в **Ульяновском государственном университете** в ходе проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 36 пациентов, которые были разделены на основную ( $n=19$ ) и контрольную ( $n=17$ ) группы [14, 124]. Все больные в предоперационный период получали стандартную комплексную медикаментозную терапию. Пациентам основной группы дополнительно назначали 0,5 мг Ронколейкина®. Препарат вводили эндоскопически в три точки периульцерозной зоны на расстоянии не более 1,0 см от краёв язвы в объёме по 1 мл на каждую точку. Эндоскопическое лечение проводилось на протяжении всего периода предоперационной подготовки (10 дней) с интервалом в 3 дня. Локальное предоперационное лечение с использованием Ронколейкина® позволило снять болевой синдром и диспепсические явления, уменьшить сроки купирования воспалительного процесса в параульцерозной зоне и улучшить местный иммунитет. В итоге, использование разработанного авторами лечебно-диагностического алгоритма предоперационной подготовки с включением в него эндоскопического введения Ронколейкина® привело к снижению частоты осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, сокращению длительности стационарного лечения и уменьшению летальности [14, 124].

Системное и местное (параульцеральное) введение Ронколейкина® было использовано в **Кубанской государственной медицинской академии** (с 2005 года – **Кубанский государственный медицинский университет**) Т. А. Смирновой для лечения язвенной болезни желудка [142, 143].

Под наблюдением находилось 108 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет, которые были разделены на 2 группы: основную (I группа,  $n=43$ ) и контрольную (II группа,  $n=65$ ). Пациенты I группы на фоне лечения

ингибиторами протонной помпы получали Ронколейкин®. Стандартное противоязвенное лечение пациентов II группы включало ингибиторы протонной помпы в сочетании с семидневной антибактериальной терапией. Начиная с 4-й недели, больные обеих групп получали антисекреторную терапию H2-блокаторами в течение 4-6 недель. Референтную III группу составили 30 здоровых добровольцев.

Введение раствора Ронколейкина® осуществлялось с интервалом 72 часа по 3 инъекции на курс. В трёх случаях (при диаметре язвенных дефектов более 2 см и неполного заживления после трёх инъекций) количество процедур было увеличено до 5. Ронколейкин®, растворённый в 0,9% растворе хлорида натрия, вводили параульцерально в подслизистую в 4-6 точек. В каждую точку вводили 0,3-0,5 мл раствора препарата. Суммарная доза Ронколейкина® на одну процедуру составляла 0,1 мг. Одновременно внутривенно (медленно, капельно в течение 4-5 часов) вводили 0,4 мг Ронколейкина®, растворённого в 400 мл 0,9% NaCl с добавлением 4-8 мл 10% альбумина. Больные обеих групп и волонтеры подвергались идентичному комплексному клинико-лабораторному и инструментальному обследованию в динамике: через 1, 3 месяца и 3 года после окончания терапии [177, 178].

Сравнение результатов лечения двух исследуемых групп пациентов представлено в *таблице 32*. Применение комплексного лечения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, включающего системное и местное (параульцеральное) применение иммуномодулятора Ронколейкина®, позволило добиться заживления язвенного дефекта у 93,1% больных, ускорило сроки лечения в 3,3 раза, снизило частоту рецидивов за 3 года в 2,6 раза и привело к эрадикации *H. pylori* без применения антибактериальных препаратов у подавляющего числа пациентов [142, 143].

В исследовании А. П. Парахонского и С. С. Цыганок (**Кубанский государственный медицинский университет**) Ронколейкин® применяли с использованием метода внутриорганного электрофореза в комплексном лечении 49 больных с язвенной болезнью и эрозивными поражениями желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, контрольная группа (традиционная терапия) включала 47 пациентов [114].

Результаты проведённого исследования показали, что используемый метод является безопасным и безболезненным, способствует быстрой регрессии клинических симптомов. Наблюдали более раннее исчезновение синдромов: болевого синдрома – на  $4,7 \pm 0,5$  дней ( $p < 0,05$ ), диспепсического синдрома – на  $6,3 \pm 0,6$  дней ( $p < 0,05$ ), астеновегетативного синдрома – на  $10,9 \pm 0,4$  дней раньше ( $p < 0,05$ ). Сроки эпителизации эрозий и рубцевания язвенного дефекта под воздействием Ронколейкина® сократились почти в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) [114].



Таблица 3.2.

**Клиническая эффективность Ронколейкина® в комплексной терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori***  
[Т. А. Смирнова, 2005, 2007]

Показатели	Клиническая эффективность терапии на фоне лечения ингибиторами протонной помпы	
	I группа (Ронколейкин)	II группа (антибиотики)
Заживление язвы, % больных	93,1	72,3
Сроки заживления язвы, сут.	10,79±0,46*	35,23±1,58*
Купирование болевого и диспепсического синдромов	на 5,25±0,42 день*	на 10,45±0,83 день*
Воспалительные изменения СОЖ через 3 мес., % больных	4,65	26,15
Кишечная метаплазия эпителия, % больных	18,6	36,9
Фиброз по краю язвы, % больных	0	81,5
Рубцовые изменения на месте язвы, % больных	44,2	84,6
Эрадикация <i>H. pylori</i> , % больных:		
через 1 месяц	95,4	81,5
через 3 месяца	86,1	75,4
через 3 года	83,7	56,9
Рецидивы ЯБЖ, % больных:		
через 3 месяца	0	10,7
через 3 года	13,9	36,9

\* достоверность различий –  $p < 0,001$ ; СОЖ – слизистая оболочка желудка

Введение Ронколейкина® посредством внутриорганного электрофореза было использовано также Л. Н. Журавлёвой и В. И. Новиковой (Витебский государственный медицинский университет) в комплексе традиционного лечения эрозивно-язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, у детей [181]. Для анализа эффективности лечения были сформированы 2 группы, сходные по исходным клинико-иммунологическим и возрастно-половым показателям, в группу контроля вошло 40 детей, в основную группу – 35 детей. Пациентам основной группы назначали на фоне традиционной терапии 0,5 мг Ронколейкина® в 20 мл кипячёной воды внутрь, после чего через 10 мин. проводился внутриорганый электрофорез в течение 20 мин. Процедуры выполнялись ежедневно натошак, курс лечения составил 3 сеанса. Лечение пациентов контрольной группы включало только традиционную терапию.

Применение Ронколейкина® способствовало достоверно ( $p < 0,05$ ) более быстрой регрессии клинических признаков заболевания: болевого синдрома – на 4,5 дня, диспепсического синдрома – на 6,25 дней, астеновегетативного синдрома – на 11,6 дней (таблица 33).

Таблица 33.

**Клинико-эндоскопическая эффективность терапии Ронколейкином® детей, страдающих *H. pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологией**

[Л. Н. Журавлёва и В. И. Новикова, 2004]

Показатели	Продолжительность лечения по группам	
	Традиционное лечение, n=40	Иммунокоррекция Ронколейкином, n=35
Болевой синдром, дни	6,8±2,1	2,3±1,8*
Диспепсический синдром, дни	10,7±1,15	4,45±1,22*
Астеновегетативный синдром, дни	16,7±1,14	5,1±1,35*
Сроки эпителизации и рубцевания язв, дни	15,9±1,2	6,75±1,32*
Длительность лечения в период обострения, дни	18,1±2,17	8,23±1,9**
Сроки выхода в ремиссию, дни	16,54±3,28	7,3±1,5**
Длительность ремиссии, месяцы	8,96±1,1	23,47±2,67**

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

По данным эндоскопического исследования сроки эпителизации эрозий и рубцевания язвенного дефекта у детей, получавших Ронколейкин®, сократились почти в 2,5 раза по сравнению с традиционным лечением ( $p < 0,01$ ). Кроме того, заживление язв у детей основной группы в 78,5% случаев происходило путём эпителизации слизистой без образования рубца. Сроки ремиссии после иммунокоррекции Ронколейкином® увеличились более чем в три раза (таблица 33) [181].

Таким образом, применение Ронколейкина® в предоперационной подготовке и комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет улучшить клиническое течение заболевания и результаты оперативного лечения, ускорить процесс выздоровления и снизить частоту рецидивов заболевания.

## ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Оперативное вмешательство, общая анестезия, острая кровопотеря, интенсивная терапия, выступая в качестве составляющих хирургического стресса, неблагоприятно влияют на иммунную систему. Под влиянием факторов стресса происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению уровня симпатических медиаторов, участвующих в формировании послеоперационной иммуносупрессии. Послеоперационные иммунологические сдвиги по степени выраженности чётко коррелируют с тяжестью операционной агрессии, сохраняются длительное время и могут способствовать возникновению вторичных иммунодефицитов, которые проявляются развитием острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов. В связи с этим является обоснованным профилактическое применение иммунотерапии с целью снижения вероятности возникновения послеоперационных осложнений.

Данные об эффективности применения Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде были получены практически на первых этапах применения препарата. В клиническом исследовании 1998 г., проведённом С. В. Петровым с соавт. в **Санкт-Петербургском государственном университете и Государственном медицинском университете им. И. П. Павлова** (Санкт-Петербург), были обследованы 43 пациента с различными заболеваниями органов брюшной полости [118]. Иммунокоррекцию в раннем послеоперационном периоде проводили дважды: Ронколейкин® вводили по 0,5-1 мг в/в или эндолимфатически на 2-е и 5-е сутки после операции. К 8-м суткам послеоперационного периода отмечена выраженная положительная динамика общего состояния и явлений интоксикации: снижение SAPS с  $7,95 \pm 1,14$  до  $0,75 \pm 0,21$  балла; уменьшение ЛИИ с  $7,15 \pm 1,92$  до  $0,80 \pm 0,21$  ед. Иммунологическое обследование показало достоверное улучшение исходно угнетённого иммунологического статуса: нормализация абсолютного и относительного количества лимфоцитов, рост CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, повышение активности фагоцитоза, скорости миграции клеток, а также повышение IgG.

Эффективность иммунопрофилактики постхирургических инфекций на примере больных с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта была продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях с двойным «слепым» контролем, проведённых в 2003-2004 гг. А. А. Останиным и соавт. в **НИИ клинической иммунологии**

**СО РАМН** (г. Новосибирск). В исследовании принимали участие 109 онкологических больных, оперированных по поводу рака желудка (n=59) и колоректального рака (n=50). Больные, включённые в исследование, попадали в основную («Ронколейкин», n=55) или контрольную группу («Плацебо», n=54) на основании случайного распределения. Пациентам основной группы вводили Ронколейкин® в/в по 0,5 мг на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства [19, 104]. Использование Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде характеризовалось выраженным детоксикационным и иммунокорректирующим действием. Достоверное ослабление тяжести послеоперационного эндотоксикоза наблюдали у 58% больных, получавших Ронколейкин®, против 28% в группе «Плацебо» (p=0,001). Коррекция изменённых показателей клеточного звена иммунитета в основной группе происходила уже через 3 дня после завершения курса иммунопрофилактики Ронколейкином®. В группе «Плацебо» на фоне традиционного лечения, выявленные иммунные дисфункции сохранялись, при этом нарастание тяжести иммунодепрессии было выявлено у 36% больных против 7% в основной группе «Ронколейкин». Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина® позволила в 3 раза снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у радикально оперированных онкологических больных: с 20,4% (11/54) в группе «Плацебо» до 7,3% (4/55) в группе «Ронколейкин». Наиболее ярко иммунокорректирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных с колоректальным раком: у больных основной группы послеоперационный период протекал без осложнений, в группе «Плацебо» инфекционные осложнения возникали с частотой 23,8% (p=0,005) [19, 104].

С целью профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом II типа Ронколейкин® применяют с 2007 года в **Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны РФ**. По методике, разработанной В. Ф. Зубрицким, Е. М. Фоминых, Р. А. Кулезнёвым и др. 0,5 мг Ронколейкина® вводят дополнительно к антибиотику подкожно за 30 мин. до операции, а затем в той же дозировке на 3 и 5 сутки послеоперационного периода. В рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании участвовало 60 пациентов, которые составили 2 группы (основную и контрольную) по 30 человек в каждой из них. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, тяжести состояния [47, 48, 70].

Проведённое исследование показало, что иммуностропная профилактика при ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом II типа способствует нормализации исходно

сниженного количества популяций лимфоцитов, увеличению фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя, в результате чего сокращается число инфекционных осложнений послеоперационного периода: в контрольной группе после антибиотикотерапии инфекционные осложнения возникли у 6 пациентов из 30 (20%), после терапии Ронколейкином<sup>®</sup> в сочетании с антибиотиками – у 1 больного (3,3%). Характер послеоперационных инфекционных осложнений в контрольной группе включал нагноение послеоперационной раны (3/30-10%), пневмонию (2/30-6,7%) и восходящий пиелонефрит (1/30-3,3%). Висцеральных послеоперационных осложнений у больных основной группы не было, в единичном случае зарегистрировано нагноение послеоперационной раны. Меньшее количество инфекционных осложнений в результате применения Ронколейкина<sup>®</sup> сокращает сроки нахождения больных в стационаре, в среднем, на  $8,4 \pm 0,9$  сут., а также способствует более быстрой реабилитации больных [47, 48, 70].

Послеоперационные гнойно-септические осложнения продолжают оставаться важной медицинской проблемой. Это во многом связано с широким распространением в стационарах полиантибиотикорезистентных бактерий, а также относительным увеличением доли пациентов с иммуносупрессивными состояниями. С целью предупреждения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных с ампутациями нижних конечностей на уровне бедра В. Ф. Зубрицким с соавторами (**Медицинский институт усовершенствования врачей «МГУПП», МГУ им. М. В. Ломоносова, Медицинский учебно-научный центр**) разработана схема сочетанного применения бактериофагов («Бактериофаг Пио поливалентный», ОАО «Микроген») и иммуномодулирующей терапии Ронколейкином<sup>®</sup> [49].

Обследовано 90 пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и диабетической ангионейропатией с декомпенсированной ишемией дистальных отделов конечностей. Больные были распределены на три группы по 30 человек (контрольная и две основные). Всем больным проводилась предоперационная антибиотикопрофилактика цефазолином в дозе 2,0 г внутримышечно за 30–40 минут до операции. В основных группах, с целью профилактики нозокомиальной инфекции, пациенты принимали внутрь по 20 мл «Бактериофаг Пио поливалентный» дважды: за 30–40 мин. до операции и на 5 сутки после неё. Больным второй основной группы, кроме бактериофага, за 30–40 мин. до операции, а также на 3 и 5 сутки после операции вводили 0,5 мг Ронколейкина<sup>®</sup>.

Воспаление с образованием гноя развилось у трёх пациентов (10%) контрольной группы и одного больного 1-й основной группы (антибиотики + бактериофаг). При одновременном исполь-

зовании антибиотика, бактериофагов и Ронколейкина<sup>®</sup> случаев гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде отмечено не было [49].

Выполнение оперативного вмешательства приводит к закономерной активации гипоталамо-гипофизарной системы, что сопровождается увеличением уровня стресс-индикаторных гормонов и нарушением суточного ритма их секреции. В клиническом рандомизированном сравнительном исследовании, проведённом с 1998 по 2000 гг. К. В. Пучковым, Д. В. Селивестровым и В. В. Ивановым в **Рязанском государственном медицинском университете** (г. Рязань), показано, что предоперационная терапия Ронколейкином<sup>®</sup> уменьшает интраоперационную степень активации стрессовых механизмов. Выявлены достоверные изменения в экскреции продуктов метаболизма катехоламинов, что отражает меньшую выраженность хирургического стресса при предоперационном назначении Ронколейкина<sup>®</sup>. По результатам проведённого исследования, терапия Ронколейкином<sup>®</sup> позволяет корригировать иммунодепрессию, возникающую за счёт хирургического стресса, у 84% больных [105].

Таким образом, цитокиноterapia Ронколейкином<sup>®</sup> является высоко эффективным средством профилактики послеоперационных осложнений. Использование Ронколейкина<sup>®</sup> особенно актуально в случаях высокого риска их развития: у иммунокомпromетированных больных, при выполнении контаминированных или инфицированных, а также объёмных и продолжительных оперативных вмешательств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжёлые иммунные расстройства, в патогенезе которых весьма значительную роль играет недостаток продукции мононуклеарными клетками интерлейкина-2, являются одним из ключевых компонентов патогенеза заболеваний, требующих хирургического вмешательства. При развитии гнойно-воспалительных процессов иммунодепрессия отмечается у 70% больных хирургического профиля. У пациентов с тяжёлым сепсисом она наблюдается в 100% случаев, что указывает на необходимость включения иммуноориентированной терапии в комплексное лечение хирургических больных. Клиническая эффективность цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> при хирургической патологии является следствием патогенетической направленности препарата на восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, уменьшение антигенемии и эндотоксикоза, снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, регуляцию процессов апоптоза клеток [62]. В дополнение к сказанному, способность препарата купировать проявления хирургического стресса и активировать процессы репарации и регенерации тканей приводит к достоверному возрастанию эффективности проводимого лечения. Тактика иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> при хирургической патологии характеризуется отсутствием противопоказаний, побочных токсических реакций, а также фармакоэкономической доступностью. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> позволяет значительно улучшить результаты лечения широкого контингента хирургических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакимян С.В. Ронколейкин в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом./С.В. Авакимян, Д.А. Жане, М.Т. Дидигов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2010. — №9 (123). — С. 11-13.
2. Авакимян С.В. Наш опыт лечения острого деструктивного панкреатита Ронколейкином./С.В. Авакимян, Г.К. Карипиди, В.А. Авакимян, М.Т. Дидигов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — № 3 (138). — С. 21.
3. Авакимян И.В. Прогноз и хирургическая тактика при остром деструктивном панкреатите./С.В. Авакимян // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — № 3 (138). — С. 11-16.
4. Авакимян С.В. Прогноз и тактика лечения острого панкреатита в зависимости от тяжести патологического процесса./С.В. Авакимян // Диссертация ... докт. мед. наук. — Краснодар, 2015. — 285 с.
5. Авакимян В.А. Патогенез и лечение язвенной болезни./В.А. Авакимян, А.С. Багдасарьян — Краснодар: Краснодар. известия, 2004. — 248 с.
6. Агеев Н.Л. Обоснование использования и оценка эффективности рекомбинантного интерлейкина-2 в лечении больных с гнойно-хирургической патологией. / Н.Л. Агеев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 21 с.
7. Алексеев А.А. Опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении обожжённых. / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, Л.В. Елагина, А.Э. Бобровникова // Симп. “Иммунотерапия в хирургической практике”. СПб, ВМА, 1999. Материалы. — С. 7-11.
8. Анисимов А.Ю. Иммуноterapia Ронколейкином® в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом. Пособие для врачей. / А.Ю. Анисимов — Казань, 2004. — 28 с.
9. Ашиткова Н.В. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией. / Н.В. Ашиткова, И.Г. Солдатова, М. В Дегтярёва, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — Том 3, № 5. — С. 9.
10. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение



- лимфопении при неонатальных инфекциях. / Н. В. Ашиткова // Автореферат дисс. .... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 24 с.
11. Ашиткова Н. В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложнённым течением неонатального периода. / Н. В. Ашиткова, М. В. Дегтярёва, Н. Н. Володин, И. Г. Солдатова и др. // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 1. – С. 49-54.
  12. Ашиткова Н. В. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжёлых неонатальных инфекций. / Н. В. Ашиткова, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярёва, И. Г. Солдатова и др. // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 3. – С. 80-86.
  13. Багненко С. Ф. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения), МКБ-10-K85. / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой, В. Ф. Сухарев и др. – СПб.: изд. «Знаменитые универсанты», 2004-12 с.
  14. Белоногов Н. И. Клинико-морфологические аспекты язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой пенетрацией и стенозом. / Н. И. Белоногов, С. С. Платонов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.
  15. Бойко В. В. Распространённый гнойный перитонит. / В. В. Бойко, И. Л. Криворучко, С. И. Тесленко, А. В. Сивожезов. – Харьков: издательство «Прапор», 2008. – 215 с.
  16. Боклин А. А. Хирургическое лечение больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы (клинико-иммунологическое обоснование). / А. А. Боклин // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Самара, 2005. – 24 с.
  17. Болотова Д. Г. Регионарная лимфотропная терапия в лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. / Д. Г. Болотова, С. Л. Лобанов, И. Н. Номоконова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 5 (57). – С. 82.
  18. Бубнова Н. А. Роль Ронколейкина (интерлейкина-2) в лечении перитонита. / Н. А. Бубнова, С. В. Петров, Г. П. Иванова, О. Л. Панасенко, О. В. Галкина // Сб. «Современная многопрофильная клиническая больница: проблемы и перспективы». – СПб: изд. СПбГМУ, 1995. – С. 35-36.
  19. Вардосанидзе В. К. Иммунопрофилактика Ронколейкином (рекомбинантный ИЛ-2) послеоперационных инфекцион-

- ных осложнений у онкологических больных. / В.К. Вардосанидзе, К.В. Вардосанидзе, Д.Н. Егоров, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Р. Черных, А.А. Останин // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4, № 2. – С. 115-116.
20. Винник Ю.С. Особенности регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток крови при остром деструктивном панкреатите. / Ю.С. Винник, Д.В. Черданцев, А.Б. Салмина, Н.М. Маркелова, С.В. Миллер // Новости хирургии. – 2011. – Том 19, № 2. – С. 37.
21. Волков А.Н. Комплексная многокомпонентная терапия и профилактика инфицированного панкреонекроза и показания к операции при нём. / А.Н. Волков // Здравоохранение Чувашии. – 2006. – № 1. – С. 81-87.
22. Волков А.Н. Эффективная профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. / А.Н. Волков // Здравоохранение Чувашии. – 2009. – №4.
23. Володин Н.Н. Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии Ронколейкином в комплексном лечении неонатального сепсиса. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, И.Г. Солдатова и др. // VII Всеросс. научный форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Санкт-Петербург, 2003. Симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». Материалы. – С. 48.
24. Володин Н.Н. Ронколейкин® в терапии гнойно-септических заболеваний у детей. / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, В.И. Гордеев, И.А. Тузанкина и др. // БИОпрепараты. – 2008. – № 1 (29). – С. 20-26.
25. Ворончихин В.В. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. / В.В. Ворончихин // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Чебоксары, 2003. – 22 с.
26. Ворончихин В.В. Роль иммуотропной терапии в комплексном лечении острого панкреатита. / В.В. Ворончихин, А.Н. Волков, В.П. Арсютов, В.В. Оленин, И.Н. Абызов, С.А. Анюров, А.Н. Катайкин, Н.Е. Григорьев // Пленум правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Самара, 2015. Материалы. – С. 35.
27. Гаврилин С.В. Особенности интенсивной терапии сепсиса

- у раненых и пострадавших. / С.В. Гаврилин, В.Ф. Лебедев, В.В. Бояринцев, Г.А. Сегеда, В.В. Суворов // II съезд межрег. ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада. Архангельск, 2003. Сб. докладов и тезисов. – С. 146.
28. Горшеев А.Н. Изучение эффективности ронколейкина для профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных с термическими ожогами. / А.Н. Горшеев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, О.П. Беньковская, С.В. Якушин // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы докладов. – С. 513.
  29. Гребенюк В.В. Возможности иммуномодуляции у больных с хирургическим сепсисом. / В.В. Гребенюк, А.А. Назаров, И.В. Чумаченко, А.В. Роговченко // XI съезд хирургов России. – 2011. – Материалы.
  30. Гринёв М.В. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса. / М.В. Гринёв, М.И. Громов, Ю.Н. Цибин, М.Н. Тарелкина, Д.М. Широков, Л.П. Пивоварова, Н.К. Разумова, Т.И. Масиянская, О.Б. Арискина, О.Г. Гуйда // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 6. – С. 25-28.
  31. Гринев М.В. Целенаправленная иммунотерапия хирургического сепсиса. / М.В. Гринев, М.И. Громов, М.Н. Тарелкина, Л.П. Пивоварова, Г.М. Фролов, Д.М. Широков, Н.К. Разумова, О.Б. Арискина // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». СПб, 1997. Материалы. – С. 43.
  32. Громов М.И. Ронколейкин – новое средство для лечения иммуносупрессии при сепсисе. / Л.П. Пивоварова, М.Н. Тарелкина, Н.К. Разумова, Т.И. Масиянская, Д.М. Широков, Ю.Н. Цибин, М.В. Гринёв, Н.А. Бубнова, Р.В. Тоне, С.А. Шляпников, М.Н. Смирнов, Н.Н. Хромов-Борисов // 4-я научная конф. «Нейроиммунология, нейроинфекции, нейроимидж». СПб, 1995. Материалы. – С.16-18.
  33. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия). / М.И. Громов // Автореферат дисс....докт. мед.

- наук. – Санкт-Петербург, 1998. – 46 с.
34. Гуманенко Е. К. Иммунопатогенез и возможности иммунокоррекции при тяжёлой травме. / Е. К. Гуманенко, В. Ф. Лебедев, С. В. Гаврилин // III научно-практ. конф. хирургов Северо-Запада России и XXIV конф. хирургов Республики Карелия. СПб, 2001. Материалы. – Том 1. – С. 35-36.
  35. Гусейнов А. З. Ронколейкин в лечении больных острым панкреатитом. / А. З. Гусейнов, Д. А. Истомин, Мир Абу Захид // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Том XIV, №1. – С. 146.
  36. Дикая Э. А. Иммунологический аспект профилактики гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. / Э. А. Дикая, Е. М. Никонова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 52.
  37. Дымников Д. А. Диагностика и лечение гнойно-некротического парапанкреатита. / Д. А. Дымников // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011. – 25 с.
  38. Егоренков М. В. Иммунокоррекция при хирургическом лечении осложнённых форм синдрома диабетической стопы. / М. В. Егоренков // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2002. – 20 с.
  39. Ерюхин И. А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы. / И. А. Ерюхин, А. С. Шляпников. – СПб.: Эскулап, 1997. – 296 с.
  40. Еселевич Р. В. Применение иммуномодуляторов при лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. / Р. В. Еселевич // «Раны и раневые инфекции». 2-й междунар. конгр., посвящ. 70-летию Института хирургии им. А. В. Вишневского. Москва, 2014. Материалы. – С. 133.
  41. Жанкин Б. А. Клинико-иммунологическая характеристика хронического остеомиелита и его иммунокоррекция. / Б. А. Жанкин // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2004. – 26 с.
  42. Жане Д. А. Тактика лечения острого деструктивного панкреатита. / Д. А. Жане // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2012. – 22 с.

43. Женило В.М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия ронколейкином при лечении больных перитонитом. / В.М. Женило, В.К. Кострюков, И.В. Дударев // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 5, приложение. – С. 19-20.
44. Земсков В.М. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе, при массовых катастрофах. / В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, М.Г. Лагвилава, М.Н. Козлова, А.А. Барсуков, М.С. Соловьева, М.А. Ахмадов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Том VI, № 1. – С. 9.
45. Зиновьев Е.В. Пути улучшения результатов оказания медицинской помощи при обширных глубоких ожогах населению, проживающему вне региональных административных центров. / Е.В. Зиновьев // Автореферат дисс.... докт. мед. наук. – Великий Новгород, 2008. – 37 с.
46. Зиновьев Е.В. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулирующей терапии при обширных глубоких ожогах. / Е.В. Зиновьев, А.В. Попов, Ю.В. Нестеров // Исследования на евразийском научном пространстве: современные представления о межсистемных взаимодействиях в норме и патологии (международный научный симпозиум) / Под ред. проф. О.В. Леонтьева, С.А. Парцерняка, В.С. Черного. — СПб.: МИЭП при МПА ЕврАзЭС, 2013. – 92 с. (С. 10-17).
47. Зубрицкий В.Ф. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. / В.Ф. Зубрицкий, П.Г. Брюсов, Е.М. Фоминых, А.В. Низовой, Р.А. Кулезнёв, Р.Н. Исламов, О.А. Самойлов // БИОпрепараты. – 2011. – № 3 (43). – С. 27.
48. Зубрицкий В.Ф. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. / В.Ф. Зубрицкий, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых, Р.А. Кулезнёв, О.А. Самойлов, Р.Н. Исламов // Кубанский научный вестник. – 2011. – № 2 (125). – С. 70.
49. Зубрицкий В.Ф. Оптимизация антибиотикопрофилактики

- нагноений ран с помощью поливалентных бактериофагов в условиях иммуноориентированной терапии. / В. Ф. Зубрицкий, А. Н. Ивашкин, А. И. Ковалев, А. В. Низовой, Е. М. Фоминых // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2015. – № 2. – С. 87.
50. Иванов Г. К. Иммунокоррекция при черепно-мозговых травмах. / Г. К. Иванов, А. В. Леонов, Е. П. Бабюк // V междунар. научно-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке». Москва, 2004. Материалы. – С. 216.
51. Каменева Е. А. Профилактика и интенсивная терапия лёгочных гнойно-септических осложнений при тяжёлой сочетанной травме. / Е. А. Каменева, С. С. Коваль, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов, О. Н. Егорова // Общая реаниматология. – 2008. – Том IV, № 3. – С. 44.
52. Каменева Е. А. Гемостазиологический компонент септических осложнений тяжелой сочетанной травмы. / Е. А. Каменева, С. С. Коваль, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов, О. Н. Егорова // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 5 (18).
53. Карашуров Е. С. Иммунокоррекция ронколейкином в экстренной абдоминальной хирургии. / Е. С. Карашуров, Н. А. Ларина, А. Г. Островский, А. В. Ванюков, К. А. Островский – СПб: Альтер Эго, 2009. – 256 с.
54. Климентов А. А. Программная санация брюшной полости при распространённом перитоните. / А. А. Климентов // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2010. – 28 с.
55. Коваль С. С. Способ профилактики гнойно-септических осложнений тяжёлой сочетанной травмы. / С. С. Коваль, Ю. А. Чурляев, Е. В. Григорьев, Г. А. Ли, Г. В. Вавин, А. С. Разумов // Патент № 2326687. Дата приоритета 23.10. 2006. Опубликовано 20.06.2008.
56. Козлов В. К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса. / В. К. Козлов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2002. – Том 2, № 8. – С. 12-22.
57. Козлов В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики. / В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Том 5, № 2. – С. 15-29.
58. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция

- современной иммунотерапии. / В. К. Козлов – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
59. Козлов В. К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: патогенетическое обоснование применения. / В. К. Козлов // ОНСПВ. – 2008. – № 4.
60. Козлов В. К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: клиническая эффективность. / В. К. Козлов // ОНСПВ. – 2008. – № 5.
61. Козлов В. К. Иммунопатогенез сепсиса. Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции. / В. К. Козлов // ОНСПВ. – 2008. – № 6.
62. Козлов В. К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. Руководство для врачей. / В. К. Козлов; ГОУВПО С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова и др. – Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
63. Коровин А. Я. Иммунотерапия в комплексном лечении nekрозирующего панкреатита, осложнённого перитонитом. / А. Я. Коровин, С. А. Залесный, В. А. Кулиш, А. Н. Лищенко, Е. Н. Балаклеец, С. В. Авакимян, В. В. Нарсия // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 124.
64. Косинец В. А. Влияние интерлейкина-2 на структурное состояние тонкой кишки при экспериментальном распространённом гнойном перитоните. / В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2014. – Том 22, № 6. – С. 643.
65. Кострюков В. К. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при комплексной интенсивной терапии с применением ронколейкина у больных перитонитом. / В. К. Кострюков, В. М. Женило // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 5, приложение. – С. 35.
66. Кострюков В. К. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при комплексной интенсивной терапии с включением иммунофармакотерапии ронколейкином у больных с панкреонекрозом. / В. К. Кострюков, М. Ю. Каминский, Н. Н. Денщикова, В. А. Зыков, И. А. Миронова, Н. А. Петренко // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 5. – С. 23-24.

67. Крепкогорский Н.В. Иммунотропная терапия в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. / Н.В. Крепкогорский // Аллергология и иммунология. – 2006. – Том 7, № 1. – С. 117.
68. Крепкогорский Н.В. Динамика показателей иммунного статуса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне лечения рекомбинантным ИЛ-2. / Н.В. Крепкогорский, О.В. Скороходкина, Л.Е. Славин // Медицинская иммунология. – 2006. – Том 8, № 2-3. – С. 112.
69. Крепкогорский Н.В. Применение цитокинотерапии рекомбинантным ИЛ-2 в хирургическом лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. / Н.В. Крепкогорский // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. – Казань, 2007. – 24 с.
70. Кулезнёв Р.А. Рекомбинантный интерлейкин-2 в профилактике послеоперационной хирургической инфекции у больных сахарным диабетом при ампутации нижних конечностей на уровне бедра. / Р.А. Кулезнёв // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Москва, 2010. – 40 с.
71. Курманова Г.М. Ронколейкин® в комплексном лечении хронического остеомиелита. Методические рекомендации. / Г.М. Курманова, Т.Ж. Султанбаев, Б.А. Жанкин – Алматы, ЦАО «Достижения молодых»: 2004. – 16 с.
72. Куцоля М.А. Влияние иммуномодулятора “Ронколейкин” на посттравматическую регенерацию ран кожи. / М.А. Куцоля // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Старая Купавна, 2008. – 19 с.
73. Лагвилава Т.О. Патогенетическое обоснование выбора ранозаживляющих и иммуномодулирующих средств у ветеранов вооруженных сил пожилого и старческого возраста при синдроме диабетической стопы. / Т.О. Лагвилава // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2013. – 23 с.
74. Лазанович В.А. Динамика цитокинов как один из факторов патогенеза хирургического сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности. / В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №. 4. – С. 50-52.



75. Лазанович В.А. Изучение уровня сывороточных цитокинов IFN $\gamma$ /IL-8 у больных с сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности. / В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5 (51). – С. 115.
76. Лебедев М. Ф., Гаврилин С. В., Козлов В. К., Егорова В. Н. Опыт применения Ронколейкина® в раннем периоде травматической болезни. // Terra Medica. – 2001. – № 3. – С. 35-37.
77. Лебедев М. Ф. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжёлых ранений и травм. / М.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин, А.В. Степанов, В.М. Добрынин – СПб.: изд-во С.-Петербур. ун-та, 2001. – 72 с.
78. Лебедев В.Ф. Иммунопатогенез тяжёлых ранений и травм: возможности иммунокоррекции. / М.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин // Вестник хирургии. – 2002. – Том 161, № 4. – С. 85-90.
79. Лебедев В. Ф. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2. / М. Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 46.
80. Лебедев В. Ф. Иммуноориентированная терапия инфекционных осложнений ранений и травм. / В.Ф. Лебедев // II съезд межрегион. ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада. Архангельск, 2003. Сб. докладов и тезисов. – С. 246-247.
81. Лебедев В.Ф. Посттравматический сепсис: хирургические и реаниматологические аспекты проблемы. / В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, В.В. Бояринцев // IV всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием «Раны и раневая инфекция». Ярославль, 2007. Материалы. – С. 149-150.
82. Лебедев В. Ф. Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса. / В.Ф. Лебедев, С.В. Гаврилин, М.Ю. Киров, М.И. Неймарк, А.Л. Левит, О.Г. Малкова, А.А. Останин, Е.Р. Черных, Е.И. Стрельцова, Е.М. Конь, А.В. Николенко, М.Ф. Лебедев, М.В. Чернышкова, В.В. Ващенко, А.А. Рудь // Интенсивная терапия. – 2007. – № 3.

83. Леднева А.В. Оптимизация комплексного хирургического лечения панкреонекроза в Удмуртской Республике. / А.В. Леднева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2012. – 22 с.
84. Лейчинский С.В. Опыт применения интерлейкина-2 при терапевтических осложнениях боевой травмы. / С.В. Лейчинский, М.Н. Смирнов, П.Е. Сурмиевич, Н.В. Ефимов // Научно-практ. конф., посвящ. 15-летию госпиталя ГУВД СПб и ЛО «Актуальные проблемы практической медицины». СПб, 2000. Материалы. – С. 219-221.
85. Леонов А.В. Апоптоз при тяжёлой черепно-мозговой травме и его изменения при иммуномодуляции ронколейкином. / А.В. Леонов, Г.К. Иванов // Иммунология. – 2006. – Том 27, № 4. – С. 246-248.
86. Леонов А.В. Мозговой кровоток при тяжёлых черепно-мозговых травмах. / А.В. Леонов // Общая реаниматология. – 2008. – Том IV, № 2. – С. 9-13.
87. Макушкин Р.З. К вопросу о применении детоксикационной терапии у пациентов с инфицированными формами панкреонекроза. / Р.З. Макушкин, Э.Х. Байчоров, Б.Б. Хациев, Г.А. Денисенко, А.Н. Кузьминов // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2010. – № 2. – С. 14.
88. Маракаев Д.Х. Оптимизация лечения больных острым деструктивным панкреатитом. / Д.Х. Маракаев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Ульяновск, 2013. – 24 с.
89. Маркелова Н.М. Профилактика и лечение инфицированного панкреонекроза. / Н.М. Маркелова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2005. – 26 с.
90. Мартынов Б.В. Патогенетическое обоснование иммунотерапии внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений. /Б.В. Мартынов // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 22 с.
91. Мартынов Б.В. Клиническая эффективность препарата Ронколейкин при внутричерепных гнойно-воспалительных осложнениях черепно-мозговой травмы. / Б.В. Мартынов, В.С. Яковлева, М.Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. “Человек и лекарство”. Москва, 1999. Тезисы докладов. – С. 440.
92. Международное соглашение по диабетической стопе. – М.:

- Издательство «Берег», 2000. – 12 с.
93. Мидленко В.И. Возможности использования иммунокорригирующей терапии в сочетании с селективным порталным мембранным плазмаферезом при остром деструктивном панкреатите. / В.И. Мидленко, Д.Х. Маракаев, С.К. Лонская, А.П. Зубарев, А.В. Зайцев // Медицинский альманах. – 2012. – № 1 (20). – С. 60.
  94. Назаров В.Е. Иммуноterapia осложнений дуоденальной язвы с применением Ронколейкина®. / В.Е. Назаров, А.В. Москалёв, И.А. Ермолаев // Научная конф. “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000”. Симп. “Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний”. СПб, 2000. Материалы. – С. 40-46.
  95. Назаров В.Е. Влияние Ронколейкина на эффективность эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / В.Е. Назаров, И.А. Ермолаев // Научная конф. «Клинические перспективы в инфектологии». СПб, 2001. Материалы. – С.137-138
  96. Назаров В.Е. Фармакотерапия в комплексном лечении осложнённой дуоденальной язвы. / В.Е. Назаров – СПб.: «Человек», 2002. – 96 с.
  97. Норкин М.Н. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний. / М.Н. Норкин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, И.Н. Тюрин, А.А. Останин, Е.Р. Черных // Медицинская иммунология. – 2000. – Том 2, № 1. – С. 35.
  98. Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты и цитокиноterapia хирургических инфекций. / А.А. Останин // Автореферат дисс. .... докт. мед. наук. – Новосибирск, 1999. – 44 с.
  99. Останин А.А. Эффективность цитокиноterapia Ронколейкина® в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей. / А.А. Останин, Е.Р. Черных – СПб.: изд. С.-Петербург ун-та, 2001. – 28 с.
  100. Останин А.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией. / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Я. Шевела, Е.В. курганова, Е.И. Стрельцова, Е.Р. Черных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1,

№ 1. – С. 38-45.

101. Останин А. А. Хирургический сепсис. Часть I. Иммунологические маркёры системной воспалительной реакции. / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, Ю. Г. Зайнутдинов, Е. И. Стрельцова, А. В. Овечкин, Е. Р. Черных // Вестник хирургии. – 2002. – Том 161, № 3. – С. 101-107.
102. Останин А. А. Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2. / А. А. Останин, Ю. Г. Зайнутдинов, Е. И. Стрельцова, А. В. Овечкин, Н. Л. Агеев, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, Е. Р. Черных // Вестник хирургии. – 2002. – Том 161, № 4. – С. 79.
103. Останин А. А. Изменение цитокинового баланса при развитии и утяжелении системной воспалительной реакции у больных с хирургической инфекцией. / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, Е. Я. Шевела, Е. В. Курганова, Черных Е. Р. // Медицинская иммунология. – 2003. – Том 5, № 3-4. – С. 438-439.
104. Останин А. А. Ронколейкин® в иммунопрофилактике постхирургических инфекций. Пособие для врачей. / А. А. Останин, Е. Р. Черных, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, В. К. Вардосанидзе, Д. Н. Егоров, К. В. Вардосанидзе – Новосибирск: ЗАО «Издательство «Скиф». – 2005. – 31 с.
105. Отчёт о результатах клинических испытаний: Иммунотерапия с использованием Ронколейкина® режиме внутривенных инъекций в лечении больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. // г. Рязань, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 2000. – 10 с.
106. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // СПб, НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 1994. – 15 с.
107. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // СПб, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 1994. – 16 с.
108. Отчёт о результатах клинических испытаний Ронколейкина (рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека). // СПб, Городская клиническая больница № 4 Великомученика Святого Георгия, 1994. – 14 с.

109. Отчёт о результатах клинических испытаний по оценке эффективности цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 человека Ронколейкином® в комплексном лечении хирургических инфекций. // г. Новосибирск, ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, 2001. – 22 с.
110. Оценка эффективности Ронколейкина® в комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса. – Отчёт о результатах многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования. / Составитель: В. Ф. Лебедев. // ООО «Биотех». – СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 52 с.
111. Оценка эффективности и безопасности иммунотерапии Ронколейкином® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями. – Отчёт о результатах многоцентрового исследования клинических испытаний 3 фазы. / Составитель: И. В. Бабаченко. // ООО «Биотех». – СПб: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 41 с.
112. Павленко В. Л. Оптимизация иммунотерапии при минно-взрывной и сочетанной травмах у детей. / В. Л. Павленко // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007. – 25 с.
113. Парамонов Б. А. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии ожогового сепсиса. / Б. А. Парамонов, Е. В. Зиновьев, В. О. Сидельников и др. // Всерос. научная конф. «Актуальные проблемы современной тяжёлой травмы». СПб, 2001. Тезисы. – С. 90-91.
114. Парахонский А. П. Клинико-иммунологическое обоснование применения ронколейкина при геликобактер-ассоциированной патологии. / А. П. Парахонский, С. С. Цыганок // Современные наукоёмкие технологии. – 2005. – № 9 – С. 91-92.
115. Петров С. В. В. Эндолимфатическая терапия с коррекцией лимфотока и иммуностимуляция в лечении перитонита. / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, Р. В. Тоне, О. В. Галкина // Сб.: Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита. – СПб, 1995. – С. 119-120.
116. Петров С. В. Клиническая эффективность применения препарата Ронколейкин у септических больных. / С. В. Петров, О. В. Фионик, А. А. Крылов, А. Ю. Семенов, Д. А. Морозов // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные

- осложнения в хирургии». СПб, 1997. Материалы. – С. 45-46.
117. Петров С.В. Иммунокоррекция Ронколейкином у больных с сепсисом и тяжелой хирургической инфекцией по результатам двойного слепого метода исследования. / С.В. Петров, Н. А. Бубнова, А. А. Тотолян, М. Н. Смирнов // V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. – С. 516.
  118. Петров С.В. Коррекция Ронколейкином иммунного статуса в раннем послеоперационном периоде. / С.В. Петров, Н. А. Бубнова, М. В. Прокофьева, О. В. Галкина, М. Н. Смирнов // V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. – С. 516.
  119. Петров С.В. Иммунокоррекция Ронколейкином® у больных сепсисом и тяжёлыми формами перитонита. / С.В. Петров, Н. А. Бубнова, О. В. Фионик, М. В. Прокофьева, О. В. Галкина // Симп. “Иммунотерапия в хирургической практике”. СПб, ВМА. 1999. Материалы. – С. 12-17.
  120. Пивоварова Л.П. Оценка эффективности иммунотерапии у пострадавших с тяжелой механической травмой. / Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, Н.А. Кладухина, И.В. Осипова, Е.В. Сорокина // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 41-42.
  121. Пивоварова Л.П. Нарушения функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции. / Л.П. Пивоварова // Автореферат дисс..... докт. мед. наук. – СПб., 1999. – 34 с.
  122. Пивоварова Л.П. Иммуноотерапия сепсиса у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой. / Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, М.В. Ассур и др. // Медицинская иммунология. – 1999. – Том 1, № 3-4. – С. 126-127.
  123. Пивоварова Л.П. Иммуноотерапия гнойных и септических осложнений механических травм. Пособие для врачей. / Л.П. Пивоварова, М.В. Ассур, М.П. Логинова, О.Б. Арискина и др. – СПб, 2000. – 22 с.
  124. Платонов С.С. Алгоритм предоперационной подготовки больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой стенозом и пенетрацией. / С.С. Платонов, Н.И. Белоногов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4, часть 1. – С. 101.

125. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения /под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 608 с.
126. Попов Е. А. Влияние применения Ронколейкина® на показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных с различными вариантами течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Е. А. Попов, В. Е. Назаров // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 37.
127. Прокофьева М. В. Результаты применения Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде у больных перитонитом. / М. В. Прокофьева, Н. А. Бубнова, А. Ю. Дубикайтис, О. В. Галкина // Научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». СПб, 1997. Материалы. – С. 10-11.
128. Протоколы неотложной помощи и интенсивной терапии, рекомендованные 9-ым съездом федерации анестезиологов и реаниматологов (перитонит). Иркутск, 2004. – СПб: «Альтернативная полиграфия», 2005. – 47 с.
129. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. / Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. – СПб., 2007. – 58 с.
130. Рак А. В. Остеомиелит таза, остеоартрит тазобедренного сустава и их ортопедические последствия. Хирургическое лечение. / А. В. Рак, Г. Д. Никитин, С. А. Линник и др. – СПб.: Изд-во Липатова, 2007. – 504 с.
131. Ребенок Ж. А. Септические заболевания – сепсис: природа болезни. / Ж. А. Ребенок // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. СПб, 2003 г. Материалы. – С. 319-320.
132. Руднов В. А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии. / В. А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2006. – № 1.
133. Савельев В. С. Перитонит. Практическое руководство. / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов – Издательство: Литтера, 2006. – 195 с.

134. Салиенко С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным ИЛ-2. / С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. – 2006. – Том 5, № 4. – С. 46-50.
135. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и переработанное. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 352 с.
136. Скороходкина О.В. Отечественный препарат Ронколейкин® в комплексной терапии ожоговой болезни. / О.В. Скороходкина, Н.В. Горбунова, А.В. Дычек // Медицинская иммунология. – 2000. – Том 2, № 2. – С. 233.
137. Скороходкина О.В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 («Ронколейкин») у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Пособие для врачей. / О.В. Скороходкина, Л.Е. Славин, Н.В. Крепкогорский – СПб.: «Новая Альтернативная Полиграфия», 2007. – 40 с.
138. Скороходкина О.В. Исследование эндогенного ИЛ-2 и показателей иммунного статуса у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. / О.В. Скороходкина, Н.В. Крепкогорский, Л.Е. Славин // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 163.
139. Скороходкина О.В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 («Ронколейкин») гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом. Методическое пособие. / О.В. Скороходкина, Л.Е. Славин, Н.В. Крепкогорский – Казань, 2007. – 24 с.
140. Смирнов М.Н. Цитокиновая терапия хирургического сепсиса Ронколейкином. / М.Н. Смирнов, М.В. Гринев, М.И. Громов, М.Н. Тарелкина, Л.П. Пивоварова, Д.М. Широков, Н.К. Разумова // V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. Тезисы докладов. – С. 197.
141. Смирнов М.Н. Иммунологические эффекты Ронколейкина при лечении обожжённых. / М.Н. Смирнов, А.А. Алексеев,



- М. Г. Крутиков, Л. В. Елагина, А. Э. Бобровников // VI Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". Москва, 1999. Тезисы докладов. – С. 233.
142. Смирнова Т. А. Helicobacter pylori-ассоциированная язвенная болезнь желудка: микробиологическая и клинико-иммунологическая эффективность терапии без антибиотиков. / Т. А. Смирнова, О. В. Боровиков, Е. П. Пономарёва, Р. Я. Ханферян // Медицинская иммунология. – 2005. – Том 7, № 4. – С. 397-404.
143. Смирнова Т. А. Влияние ронколейкина на морфологию слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*. / Т. А. Смирнова, Е. П. Пономарёва, Р. А. Ханферян, О. В. Боровиков, В. А. Авакимян, А. В. Авакимян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 4-5. – С. 123.
144. Смолянинов А. Б., Противорецидивное применение ронколейкина у больных язвенной болезнью, сочетанной с сахарным диабетом. / А. Б. Смолянинов, В. А. Новицкий, К. Н. Мовчан, В. В. Козлов, Г. В. Парфёнов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Том VIII, № 5, приложение № 5. – С. 29.
145. Смолянинов А. Б. Применение ронколейкина у больных часто рецидивирующей формой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / А. Б. Смолянинов, В. А. Новицкий, Н. А. Майстренко, К. Н. Мовчан, Д. А. Кириллов // Научно-практ. конф. «Неотложная медицинская помощь. Состояние, проблемы, перспективы развития». Москва, 1998. Материалы. – С. 74-75.
146. Солдатова И. Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина-1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей. / И. Г. Солдатова // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Москва, 2003. – 26 с.
147. Солдатова И. Г. Применение Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса. / И. Г. Солдатова, М. В. Дегтярёва, Н. Н. Володин, Е. А. Гордеева, А. С. Симбирцев, А. М. Ищенко, А. В. Жахов, С. А. Синева // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. – Том 2, № 1. – С. 62-65.

148. Старченко А. А. Иммуноterapia в клинике нервных болезней и нейрохирургии. / А. А. Старченко, С. А. Комарец // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. – СПб: изд. «Диалог», 2002. – С. 372-391.
149. Султанова М. В. Комплексное лечение женщин в период беременности и послеродовом периоде при остром холицистите и панкреатите. / М. В. Султанова // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – Пермь, 2015. – 23 с.
150. Сушко А. Н. Комплексное лечение острого деструктивного панкреатита с применением ронколейкина. / А. Н. Сушко // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 14 с.
151. Толстой А. Д. Применение Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) для профилактики гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. / А. Д. Толстой, М. И. Андреев, В. Р. Гольцов, В. Н. Егорова, М. Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. “Человек и лекарство”. Москва, 1999. Тезисы докладов. – С. 245.
152. Толстой А. Д. Результаты применения Ронколейкина при остром деструктивном панкреатите. / А. Д. Толстой, М. Н. Смирнов, Л. П. Пивоварова, М. А. Андреев, Р. Я. Сопия, А. В. Пирогов // Симп. “Иммуноterapia в хирургической практике”. СПб, ВМА, 1999. Материалы. – С. 3-5.
153. Толстой А. Д. Ронколейкин в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. / А. Д. Толстой, М. Н. Смирнов, Р. Я. Сопия, М. А. Андреев, А. В. Пирогов // Конф. “Ронколейкин – новые аспекты клинического применения”. СПб, МАПО, 1999. Материалы. – С. 5-8.
154. Толстой А. Д. Место Ронколейкина<sup>®</sup> в лечении тяжелого острого панкреатита. / А. Д. Толстой, М. Н. Смирнов, Л. П. Пивоварова, М. А. Андреев, М. Ф. Лебедев, В. Н. Егорова, О. В. Летягина // Научно-практ. конф. “Современная фармакотерапия: цитокины”. Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. – С. 20-25.
155. Толстой А. Д. Эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> при остром деструктивном панкреатите. / А. Д. Толстой, Р. Я. Сопия, М. А. Андреев, В. П. Панов, Л. П. Пивоварова, О. Б. Арискина // Научная конф. “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000.” Симп. “Ронколейкин<sup>®</sup> – рекомбинантный интерле-

- кин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний”. СПб, 2000. Материалы. – С. 4-7.
156. Толстой А. Д. Острый панкреатит как иммунологическая проблема. / А. Д. Толстой, Д. С. Шеянов, Е. В. Захарова, Л. П. Пивоварова, М. П. Логинова // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 51.
157. Толстой А. Д. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. Учебное пособие для врачей. / А. Д. Толстой, В. Б. Красногоров, В. Р. Гольцов, В. Г. Двойнов, М. И. Андреев, Д. С. Шеянов, В. П. Панов – С.-Петербург, СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2002. – 23 с.
158. Толстой А. Д. «Обрыв» деструктивного процесса при остром панкреатите. Пособие для врачей. / А. Д. Толстой, В. Б. Красногоров, Р. В. Вашетко, В. П. Панов, В. Р. Гольцов, В. Г. Двойнов, Д. С. Шеянов – С.-Петербург, СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2002. – 23 с.
159. Толстой А. Д. Лечение перипанкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите. Пособие для врачей. / А. Д. Толстой, М. А. Андреев, С. Г. Супаташвили, В. К. Козлов, Ю. В. Медведев – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2002. – 32 с.
160. Толстой А. Д. Иммунные нарушения и методы иммуноинтерированной терапии при остром деструктивном панкреатите. / А. Д. Толстой, А. М. Попович // Tera Medica. – 2003. – № 4. – С. 28-31.
161. Толстой А. Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. / А. Д. Толстой, В. П. Панов, В. Б. Красногоров, Р. В. Вашетко, А. В. Скородумов – СПб: Издательство «Ясный свет», 2003. – 256 с.
162. Толстой А. Д. Шок при остром панкреатите. / А. Д. Толстой, В. П. Панов, Е. В. Захарова, С. А. Бекбауов – СПб.: Изд-во «Скиф», 2004. – 64 с.
163. Толстой А. Д. Клиническая эффективность цитокиновой иммунотерапии панкреатогенного сепсиса. / А. Д. Толстой, В. П. Панов, В. Г. Двойнов, Л. Н. Попенко, Е. В. Захарова // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. – Russian J. Immunol. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 272.

164. Трандофилов А.М. Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. / А.М. Трандофилов, И.И. Кательницкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 4 (139). – С. 112-113.
165. Хаймин В.В. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных с хроническими гнойными заболеваниями костей и суставов. / В.В. Хаймин, М.Л. Рухман, А.В. Рак, В.Н. Егорова, М.Н. Смирнов // VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1999. Тезисы докладов. – С. 484.
166. Цибин Ю.Н. Способ лечения иммуносупрессии при сепсисе у человека. / Ю.Н. Цибин, М.И. Громов, Л.П. Пивоварова, Н.К. Разумова, М.Н. Тарелкина, Т.И. Масиянская, Д.М. Широков, Н.А. Бубнова, Р.В. Тоне, С.А. Шляпников, М.Н. Смирнов, Н.Н. Хромов-Борисов // Патент № 2115428. Дата приоритета 28.03.1995.
167. Цыган В.Н. Оценка эффективности использования Ронколейкина в лечении больных длительно рубцующимися язвами двенадцатиперстной кишки. / В.Н. Цыган, В.В. Пчелин, А.Б. Смолянинов, И.В. Галенко // Научная конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». СПб, ВМА, 1999. Тезисы докладов. – С.257.
168. Черешнев В.А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. Цитокины и воспаление. / В.А. Черешнев, Е. Ю, Гусев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 17.
169. Чернов В.Н. Иммунологические аспекты абдоминального сепсиса. / В.Н. Чернов, Д.В. Мареев // Инфекции в хирургии. – 2011. – № 3. – С. 12.
170. Черных Е.Р. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в развитии иммунной недостаточности при инфекционно-воспалительных и онкологических заболеваниях. / Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, Е.Я. Шевела, И.Ф. Фридлянд, В.В. Ступак, М.И. Центнер, С.Д. Никонов, И.Г. Соловьёва, Е.И. Стрельцова А.А., Останин // Медицинская иммунология. – 2003. – Том 5, № 3-4. – С. 365-366.
171. Черных Е.Р. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе. / Е.Р. Черных,

- Е. В. Курганова, В. В. Сеньюков и др. // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4, № 2. – С. 45-53.
172. Шевченко С. М. Ронколейкин® (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) против сепсиса. Клиническая и экономическая эффективность применения малых доз. / С. М. Шевченко, С. Н. Нестеренко, Ю. Е. Бурда, А. Б. Чирвин, С. Н. Долженко // Мир медицины. – 2000. – № 5-6. – С. 21.
173. Шелепень К. Г. Опыт использования препарата «Ронколейкин» для профилактики гнойно-септических осложнений в онкологии. / К. Г. Шелепень, В. А. Хомич, С. В. Попов, В. В. Шейко // Terra Medica. – 2004. – № 1. – С. 33-34.
174. Шеянов Д. С. Клинические проявления и тактика лечения острого деструктивного панкреатита в стадии перипанкреатического инфильтрата и гнойно-септических осложнений у пациентов различных возрастных групп. / Д. С. Шеянов, С. Д. Шеянов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Серия 11, вып. 1. – С. 77-92.
175. Шилаев А. В. Прогнозирование гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите с учётом иммунных нарушений и их коррекция. / А. В. Шилаев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2007. – 16 с.
176. Шляпников С. А. Синдром системной воспалительной реакции и сепсис при тяжёлой механической травме. / С. А. Шляпников // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 1994. – 37 с.
177. Шляпников С. А. Принцип цитокиновой терапии сепсис-синдрома (предварительное сообщение). / С. А. Шляпников, Н. А. Бубнова, И. А. Ерюхин // Вестник хирургии. – 1997. – Том 156, №2. – С. 51-54.
178. Krylov K. M. Roncoleukin® in the treatment of severe burned patients. / K. M. Krylov, L. P. Pivovarova, M. N. Smirnov, U. M. Tunik, O. B. Ariskina, V. N. Egorova // 5th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997. Abstracts. – P. 56 (R004).
179. Shiyapnikov S. A. Cytokine therapy for traumatic sepsis syndrome. / S. A. Shiyapnikov, V. F. Lebedev, A. K. Rybkin // 5th Sci. Meeting of Europ. Soc. of chemotherapy inf. diseases. S.-Petersburg, 1997. Abstracts book. – P. 59 (R009).

180. Totolian A. Clinical and immunological effects of IL-2 (Roncoleukin) therapy in patients with surgical sepsis (the double-blind study results). / A. Totolian, O. Galkina, Ye. Zueva, S. Petrov, M. Smirnov, E. Alekseeva, L. Aleshina, N. Buravtsova, I. Molchanova, N. Marficheva // 6th Intern. Expert Forum on Immunotherapy and Gene Therapy. Florence, 1998. Proceedings. – P. 60.
181. Журавлёва Л.Н. Клинико-иммунологическое обоснование применения ронколейкина при геликобактер-ассоциированной патологии у детей. / Л.Н. Журавлёва, В.И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 4. – С. 48-52.

ООО «НПК «БИОТЕХ»  
+7 (812) 603-27-98  
biotech@biotech.spb.ru

Подписано в печать 07.11.16  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл. Печ. л. 6,375  
Тираж 1000 экз. Заказ №2505/1  
Издательство «СИНЭЛ»  
Отпечатано в типографии «СИНЭЛ»  
194223, г. Санкт-Петербург, ул. Курчатова, д.10