

РОНКОЛЕЙКИН® : ИММУНОТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю. В. Лобзин - Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
В. К. Козлов - Санкт-Петербургская академия последипломного образования
А. Т. Журкин, В.Н. Тимченко - Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия
А.В. Елькин - Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ
М.Н. Смирнов - ООО "БИОТЕХ", Санкт-Петербург

Введение.

Хорошо известно, что инфекционный процесс любой этиологии отражает сложные взаимоотношения, складывающиеся между этиопатогеном (возбудителем) и макроорганизмом. Характер течения инфекционного процесса и его последствия обусловлены балансом между патогенными потенциями возбудителя и состоянием защитных систем макроорганизма. [13, 51, 62]. При этом факторы внешней среды оказывают разнообразное влияние как на патоген, так и на макроорганизм.

Итогом инфекционного процесса может быть или полное освобождение организма от возбудителя, или невозможность освобождения. Клиническими эквивалентами описанной ситуации окажутся: выздоровление, формирование кратковременного или длительного носительства без явных клинических проявлений патологии (субклиническая или латентная форма болезни), хроническая форма инфекционного заболевания или же летальный исход (рис.1). Какой клинический итог будет зафиксирован, определяется видом возбудителя, вирулентностью конкретного штамма, исходным состоянием систем иммунореактивности и адекватностью лечения, которое должно сдвигать баланс в системе взаимоотношений между этиопатогеном и макроорганизмом в желательную для пациента сторону [13, 34].



Рис.1. Исходы острой инфекционной патологии

Стратегия применения лекарственных средств при инфекционных заболеваниях традиционно ориентирована на использование всего арсенала современных химиотерапевтических препаратов в качестве средств этиотропной терапии [15, 27]. Повсеместное использование этих лекарственных средств, широко и не всегда адекватно применяемых на протяжении нескольких последних десятилетий, привело к существенной трансформации сообщества инфекционных патогенов, резкому снижению резистентности к их воздействию как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях, возрастанию количества и выраженности осложнений (табл. 1).

Сегодня ситуация в области инфекционной патологии кардинально изменилась по сравнению с временем начала применения химиотерапевтических средств: выявляются новые нозологические формы инфекционных заболеваний, наблюдается возвращение ранее редко встречавшихся инфекционных болезней и форм клинического течения, регистрируются эпидемические вспышки особо опасных инфекционных болезней, сохраняется высокая заболеваемость многими вирусными и бактериальными инфекциями, увеличивается частота выявления антибиотикорезистентных штаммов возбудителей [34]. Для инфекционной патологии характерна тенденция к широкому и быстрому распространению, что объясняет нарастающую тревогу общества и специалистов.

Таблица 1.
Наиболее существенные проблемы инфекционной патологии

А. Адекватность и эффективность применения принципов и средств современной этиотропной терапии в условиях:

- появления новых этиопатогенов;
- изменчивости возбудителей известных инфекций;
- патогенности классической условно-патогенной флоры;
- формирования патогенных вирусно-бактериальных ассоциаций, появления смешанных (микст) и дополнительных инфекций;
- увеличения общего количества устойчивых штаммов.

Б. Снижение общей популяционной резистентности и резистентности конкретных индивидуумов человеческой популяции к инфекционным патогенам, предшествующее инфекционному

В. Возрастание количества и выраженности осложнений инфекционного процесса и нежелательных эффектов применяемой терапии:

- аллергические реакции;
- аутоиммунные реакции;
- токсические реакции;
- другие неблагоприятные реакции.

Г. Повышение стоимости лечения.

Попытки преодоления обозначенных проблем путем оптимизации только этиотропной терапии не приводят к однозначным результатам [30]. Поэтому предпринимаются соответствующие усилия, предусматривающие разработку принципов и способов лечения

инфекционных больных с использованием комбинаций этиотропных и патогенетических средств. Одно из активно разрабатываемых и практически реализуемых направлений - воздействие на реактивность организма с целью повышения его устойчивости к потенциальным этиопатогенам, так как неизбежным следствием инфекционного процесса, а часто и предшествующим состоянием макроорганизма, является та или иная форма иммунной недостаточности [13, 18, 20, 44, 45, 51]. Описаны различные пути компенсации дисфункции иммунореактивности: фитотерапия и другие способы немедикаментозного воздействия, лечебные вакцины и варианты неспецифической иммунотерапии, а также методы коррекции дисбиоза [13, 20, 28, 40, 43, 51]. В каждом конкретном клиническом случае разнообразие возможных подходов и методов создает трудности в их практической реализации. Альтернативой может быть иммунотерапия с использованием универсальных средств медикаментозной коррекции [20, 29, 46, 47, 48, 51]. Наиболее перспективным вариантом иммунотерапии являются средства иммунореабилитации, позволяющие восстанавливать способность иммунной системы осуществлять регуляторные и защитные функции [20, 23, 35, 36, 44, 48]. Удачным примером подобных средств оказались рекомбинантные препараты семейства цитокинов [5, 16, 18, 20, 23, 29, 44, 51].

Рекомбинантные цитокины - интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы - достаточно широко применяются в комплексе с этиотропными лекарственными препаратами в качестве средств иммунотерапии при различных патологических состояниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью [8, 16, 18, 20, 32, 33, 39, 44, 51, 53, 56, 60, 61, 64]. Выполняя функции регуляторных биомолекул (табл. 2), цитокины обеспечивают дистантные межклеточные взаимодействия как внутри самой иммунной системы, так и между основными интегративными системами организма: иммунной, нервной, эндокринной (рис. 2).

При иммунной недостаточности позитивные иммунокорректирующие эффекты вводимых цитокинов предопределены их биологической функцией эндогенных регуляторов, и основным становится вопрос об адекватной формулировке клинических показаний к их использованию. Второй, не менее важный вопрос - выбор конкретного цитокина для иммунокоррекции и разработка стратегии его применения при соответствующей нозологической форме той или иной патологии.

Рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 (IL-2) - препарат Ронколейкин® (Биотех, Санкт-Петербург) в течение ряда лет успешно применяют на клинических базах кафедр инфекционных болезней ведущих медицинских учреждений Санкт-Петербурга в качестве средства иммунотерапии при инфекционной патологии: сепсис различной этиологии, микотические инфекции, острые кишечные инфекции, иерсиниозы, генерализованная хламидийная инфекция, рецидивирующий герпес, туберкулез [7, 8, 26, 31, 32, 33, 41, 42, 50].

Целью данной публикации является ретроспективный анализ опыта использования Ронколейкина®. Дополнительно в статье освещаются некоторые общие проблемы

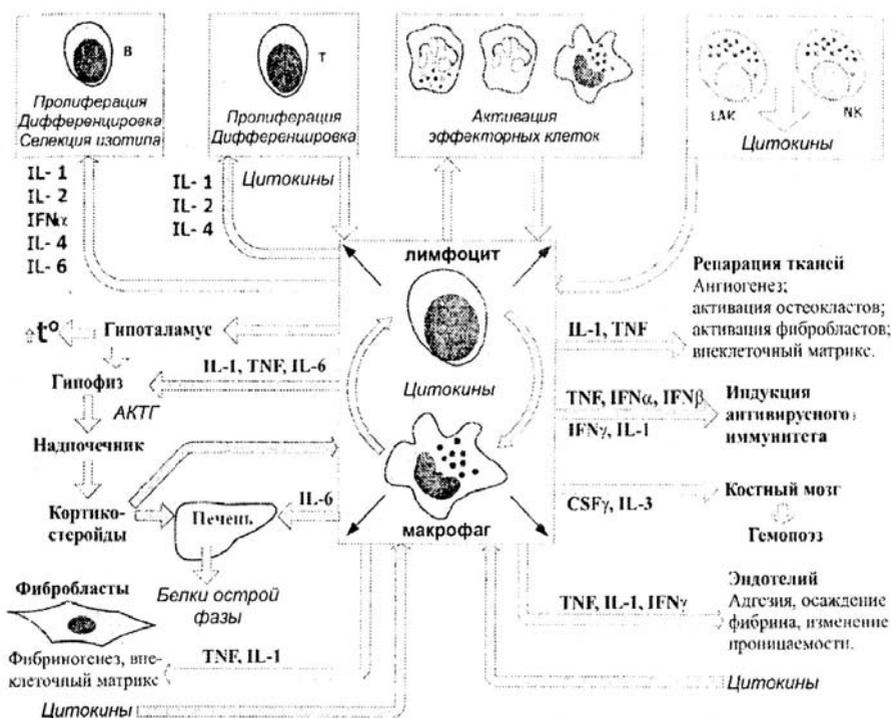


Рис.2. Система цитокинов - соединительное звено иммунной, нервной и эндокринной систем (11).

применения цитокиновой терапии при инфекционной патологии, описываются основные компоненты иммуностропной активности Ронколейкина®. Кроме того, обобщаются результаты использования иммунотерапии Ронколейкином® при хроническом гепатите С и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких - заболеваниях, имеющих крайне неблагоприятный клинический прогноз и отличающихся низкой эффективностью применения традиционных средств лечения. Обсуждаются также перспективы применения Ронколейкина® при других формах инфекционной патологии, распространенность которых неуклонно возрастает: генерализованной хламидийной инфекции и острых кишечных диарейных инфекциях.

Все клинические наблюдения сопровождались оценкой параметров иммунореактивности, которые тестировались в динамике.

Таблица 2.

Характеристика биологической активности цитокинов

Цитокины - белковые и полипептидные продукты активированных клеток, как правило, клеток иммунной системы.

Цитокины: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, ростовые, супрессорные и колониестимулирующие факторы, хемокины.

Цитокины совместно с клетками продуцентами формируют регуляторную систему - цитокиновую сеть - имеющую следующие особенности:

- минимум системных проявлений в состоянии покоя;
- постоянная готовность к интенсификации в ответ на активацию ключевых клеточных компонентов (основное условие функционирования);
- многоуровневость взаимосвязей;
- способность к ауто- и паракринной регуляции;
- плейотропность влияний на различные биологические системы макроорганизма с дублированием и перекрыванием эффектов отдельных компонентов сети для обеспечения ее надежности;
- каскадность при активации продукции отдельных цитокинов и каскадность вызываемых эффектов;
- быстротечность действия компонентов сети;
- короткодистантность действия компонентов с локальностью вызываемых эффектов и суммацией результата на системном уровне при чрезмерной активации.

Цитокины в системе иммунореактивности:

- вырабатываются клетками, различными по морфологии и функциональной активности;
- имеют клеточные мишени, которые циркулируют, следовательно, через локальные зоны продукции цитокинов могут мигрировать, активироваться и затем системно распределяться очень обширные массивы клеток;
- лишены специфичности по отношению к конкретному антигену, хотя вырабатываются, в том числе в ответ на антигенную стимуляцию;
- отличаются универсальностью позитивных эффектов при нормальной продукции и способностью вызывать тяжелую системную патологию при избыточной активации цитокиновой сети.

СПЕКТР ИММУНОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ РОНКОЛЕЙКИНА®

Ронколейкин® - полный структурный и функциональный аналог эндогенного IL-2, обладает тем же спектром биологической активности.

IL-2 - один из ключевых звеньев цитокиновой сети, которая обеспечивает всю гамму межклеточных взаимодействий при реализации иммунореактивности [4, 6, 8, 13, 18, 19, 32, 44, 45, 51, 54, 62, 63, 66, 67].

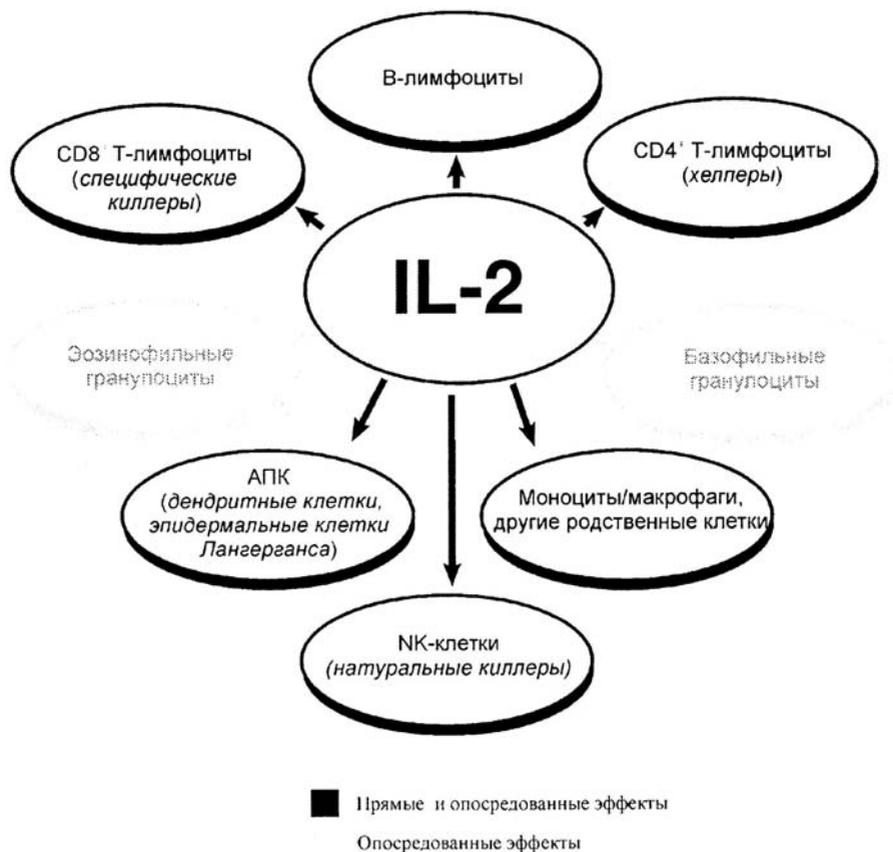


Рис. 3. Спектр регуляторных эффектов ИЛ-2: клеточные компоненты иммунореактивности

При инфекционном процессе цитокиновая сеть резко активируется, реализуя механизмы естественной резистентности сначала в месте внедрения патогена (местная воспалительная реакция), а при их неэффективности - на системном уровне (системный острофазный ответ). Несколько позднее включаются специфические факторы и механизмы иммунореактивности, в запуске и координации которых решающее значение также имеют цитокины, в частности ИЛ-2 [11, 13, 17, 18, 45, 49, 51, 52, 54, 62, 66, 67]. Многократно возрастает и нагрузка на цитокиновую сеть, связанная с обеспечением адекватного гемопоэза и функций интегративных систем [11, 51, 58, 59, 66].

ИЛ-2 продуцируется CD4-позитивными лимфоцитами: TH0 и TH1 в ответ на антигенную стимуляцию или под влиянием активационного сигнала со стороны ИЛ-1. ИЛ-2 является прежде всего Т-клеточным ростовым фактором. Данный цитокин активирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и естественных киллеров, регулирует экспрессию на цитоплазматических клеточных мембранах рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2R) и других молекул и рецепторов клеточной адгезии, а также продукцию самого ИЛ-2, IFN- γ и других цитокинов [6, 8, 18, 51, 52, 62, 66, 67]. Он проявляет разнообразные прямые и опосредованные эффекты в отношении функциональной активности различных клеток: Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, моноцитов, В-лимфоцитов, гранулоцитов (рис. 3). Как результат влияния ИЛ-2 на перечисленные типы клеток обеспечиваются его основные регуляторные эффекты.

Спектр иммунотропной активности ИЛ-2 привлекает внимание к этому цитокину как потенциальному средству коррекции иммунной недостаточности, сопутствующей инфекционной патологии. Причем ИЛ-2 оказывается не только мощным эндогенным индуктором процесса восстановления количества расходуемых при борьбе с инфекцией клеток, но и биорегулятором, имеющим определяющее значение для повышения их функциональной активности: цитотоксичности специфических и естественных киллеров, активированных моноцитов, а также способности активированных В-лимфоцитов секретировать иммуноглобулины всех изотипов.

В условиях вторичного иммунодефицита (воздействие патогенов с повышенной вирулентностью, генерализация инфекции в ослабленном организме, хронизация процесса или особые варианты биологической организации патогенов) продукция эндогенного ИЛ-2 может оказаться недостаточной или же не будет обеспечена необходимая скорость наработки данного цитокина. В этих обстоятельствах вводимый с целью заместительной терапии рекомбинантный ИЛ-2 оказывает иммуностимулирующий эффект, что компенсирует проявления иммунной недостаточности. Кроме того, очень важна способность ИЛ-2 в качестве регуляторного цитокина восстанавливать нарушенные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, в частности между TH1 и TH2 лимфоцитами [54, 63], что в итоге регулирует баланс противо- и провоспалительных цитокинов. Результатом будет оптимизация всей системы иммунореактивности, отвечающей на

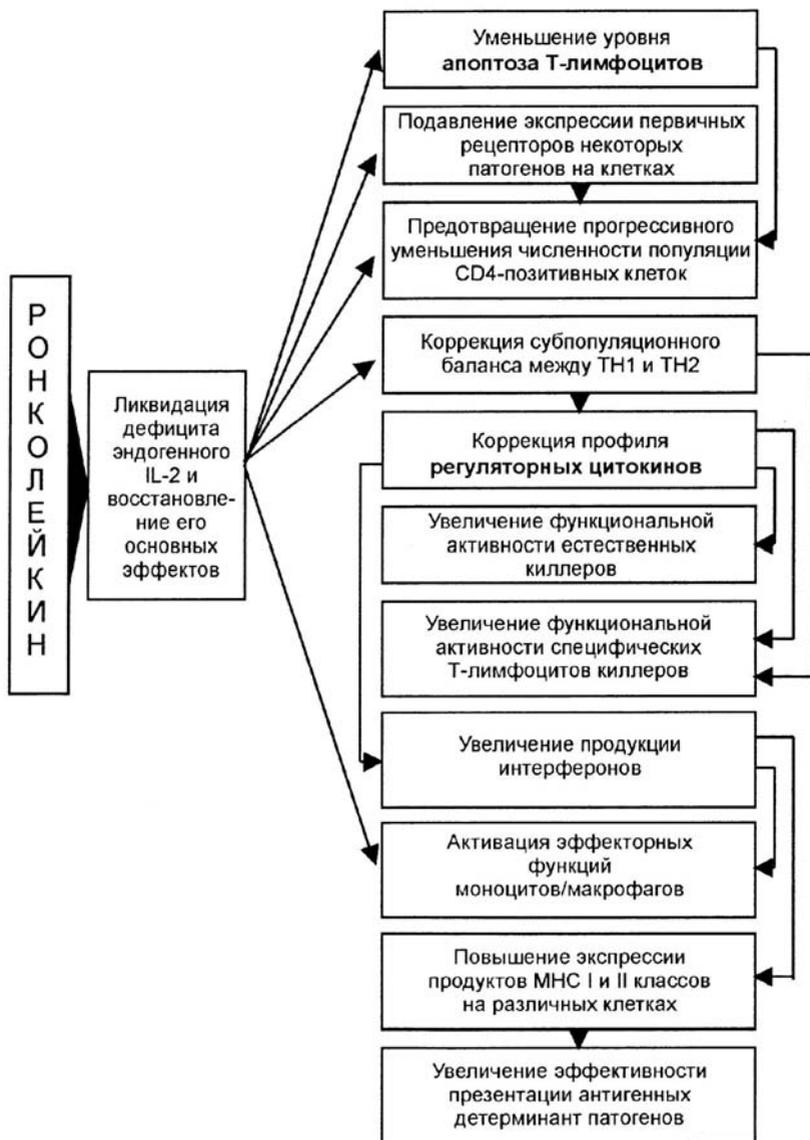


Рис.4. Спектр иммунотропных эффектов Ронколейкина®

инфекционный патоген и ограничение таких нежелательных проявлений инфекционного процесса, как гипер- и аутоенсибилизация.

Особое значение иммунокорректирующие эффекты Ронколейкина® будут иметь при инфекциях с тропностью патогена к структурам самой иммунной системы, что характерно для иммунотропных вирусов, таких, как вирус иммунодефицита человека, а также при инфекциях, возбудители которых способны длительно переживать в мононуклеарных фагоцитах.

Иммунотропные эффекты Ронколейкина®, потенциально значимые в условиях инфекционной патологии, иллюстрирует рис. 4.

Видно, что структурный и функциональный аналог человеческого эндогенного IL-2 - препарат Ронколейкин® - имеет спектр иммунотропной активности, который диктует его чрезвычайную привлекательность при инфекционной патологии. В особенности, если патогенетический процесс сопровождается развитием иммунной недостаточности, связанной как с уменьшением количества клеток с фенотипическими маркерами тех или иных субпопуляций, так и снижением их функциональной активности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ® ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Патогенез хронического гепатита С в деталях неизвестен, хотя очевидно, что не имеющая прецедентов вариабельность флавивирусов, циркуляция вируса гепатита С в минимальных концентрациях и реализация цикла репликации в цитоплазме инфицированных клеток позволяет возбудителю длительно персистировать в организме на фоне сохраняющихся возможностей клеточно-опосредованной иммунореактивности.

Возбудитель фактически ускользает от эффекторных механизмов иммунитета, сохраняя вирулентность, что объясняет прогрессирующее хроническое поражение клеток печеночной паренхимы с исходом либо в цирроз, либо в рак печени. У больных хроническим гепатитом С выявляют нарушения как в регуляторном, так и в эффекторном звеньях иммунитета, в частности, отмечается дефицит продукции цитокинов: интерферонов и IL-2, что считают основанием для применения цитокиновой терапии: препаратов альфа-интерферона, рекомбинантных IL-2, IL-1 и индукторов интерферона [8, 14, 20, 22, 33, 37, 38, 51, 55, 57, 65].

Таблица 3.

Хронический гепатит С. Важнейшие диагностические критерии

1. Анамнез, эпидемиология, клиника, биохимические показатели функции печени.
2. Отсутствие серологических маркеров гепатита А, В.
3. Наличие антител к вирусу гепатита С.
4. Наличие антител к core- и ns-4 антигенам вируса.
5. Выявление РНК вируса в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Ронколейкин® был использован для иммунотерапии 20 больных хроническим гепатитом С [9, 10]. Возраст больных варьировал от 18 до 39 лет, длительность заболевания (по данным эпидемиологического анамнеза) составляла от 6 до 122 месяцев. Диагноз хронического гепатита С был подтвержден совокупностью диагностических критериев (табл. 3). У 16 больных диагноз был дополнительно документирован на основании результатов морфологического изучения прижизненных биоптатов печени. Ронколейкин® вводили по 500 000 МЕ в/в капельно 2 раза в неделю в течение 8 недель. Ронколейкин® использовали в качестве средства монотерапии. Тестирование параметров иммунореактивности проводили до введения препарата, после 2, 8, 16 введения. Биохимические показатели контролировали еженедельно.

В процессе лечения установлена допустимая переносимость Ронколейкина®, в начале лечения у 80% больных отмечали только развитие гриппоподобного синдрома, в последующем частота развития реакций на введение препарата уменьшалась до 20%.

Основным результатом, свидетельствующим об эффективности препарата, оказалась нормализация биохимических показателей функциональной активности печени по критериям выраженности цитолиза гепатоцитов, холестаза и повреждения митохондрий гепатоцитов. Нормализация биохимических показателей соотносилась с исчезновением клинических симптомов и негативацией обнаружения РНК вируса в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Максимально выраженный положительный эффект достигался к 10-му введению препарата. У больных, получивших Ронколейкин®, наблюдали также уменьшение лимфоцитоза и увеличение содержания гемоглобина. Полученные в результате исследования показатели эффективности монотерапии Ронколейкином® представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Монотерапия Ронколейкином® хронического гепатита С. Показатели эффективности

Нормализация биохимических показателей:	
а) активности АЛТ - аланинаминотрансферазы, критерия выраженности цитолиза гепатоцитов	
до начала лечения	183,0 ± 43,0 Ед/л,
по окончании лечения	54,0 ± 18,3 Ед/л
(t = 2,79, P = 0,0104).	
б) активности щелочной фосфатазы, критерия выраженности холестатического компонента	
до начала лечения	2,4 ± 4,36 Ед/л,
по окончании лечения	59,6 ± 5,53 Ед/л
(t = 2,23; P = 0,036),	
в) активности гамма-ГТП - гамма-глутамилтранспептидазы, критерия выраженности повреждения митохондрий гепатоцитов	
до начала лечения	6,0 ± 8,47 Ед/л,
по окончании лечения	17,7 ± 2,38 Ед/л
(t = 3,25, P = 0,0039).	
Негативация полимеразной цепной реакции (ПЦР).	
Уменьшение лимфоцитоза:	
до начала лечения	38,1 ± 2,54 × 10 ⁹ клеток/л,
после 16-го введения	32,6 ± 3,14 × 10 ⁹ клеток/л.
Увеличение содержания гемоглобина:	
до начала лечения	126 ± 4,07 г/л,
по окончании лечения	138 ± 6,97 г/л.
(P = 0,036).	

Рассматривая полученные данные, необходимо, помимо нормализации биохимических показателей, особо отметить ключевой критерий эффективности проводимой терапии - освобождение организма от возбудителя (негативация ПЦР). Причем санация организма от возбудителя достигалась в условиях иммуотропной цитокиновой терапии без использования химиотерапевтических средств.

Таким образом, по двум важнейшим критериям эффективности (нормализация биохимических показателей функциональной активности печени, негативация ПЦР) при 2-месячном курсе лечения Ронколейкином® отсутствие эффекта на проводимую терапию наблюдали у 30% больных, частичный ответ - у 30% и полный ответ у 40% больных. Через год после окончания лечения полный ответ констатировали у 80% больных и частичный - у 10%. Лечение Ронколейкином® больных хроническим гепатитом С сопровождалось также активацией исходно сниженного клеточного звена иммунитета (нормализация числа CD3, CD4, CD8, CD25 позитивных лимфоцитов, восстановление нормальных значений иммунорегуляторного индекса, повышение содержания CD16 позитивных лимфоцитов). Увеличивалась также функциональная активность нейтрофилов и моноцитов (бактерицидность, фагоцитоз). Ронколейкин® у данной категории больных оказывал также иммуномодулирующее воздействие на гуморальное звено иммунитета (снижение исходно высокого уровня CD20 позитивных лимфоцитов, нормализация содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов).

Таким образом, полученные предварительные результаты свидетельствуют об эффективности монотерапии Ронколейкином® больных хроническим гепатитом С в репликативной фазе. При заместительной терапии рекомбинантным человеческим ИЛ-2 освобождение организма от возбудителя сопровождается активацией клеточного звена иммунитета, нормализацией биохимических показателей функциональной активности печени и исчезновением клинической симптоматики, что свидетельствует о благоприятном клиническом прогнозе для пациентов с репликативной фазой хронического гепатита С низкой и средней активности. Цитокиновая терапия рекомбинантным человеческим ИЛ-2 - препаратом Ронколейкин® - может рассматриваться как альтернатива стандартной дорогостоящей терапии хронического гепатита С препаратами интерферонов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ® **В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ** **ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Туберкулезная микобактерия длительно переживает в фагоцитах, которые неспособны осуществлять завершённый фагоцитоз палочки Коха. Фагоциты (чаще альвеолярные и легочные макрофаги) переносят возбудитель в регионарные лимфатические узлы. Клетки, способные к фагоцитозу, обеспечивают также диссеминарование и формирование очагов отсева. Воспалительный ответ обычно не выражен, что связывают со способностью палочки Коха тормозить миграцию полиморфноядерных фагоцитов. Развивающаяся при прогрессировании туберкулеза иммунная недостаточность в большей степени затрагивает клеточное звено иммунитета. Постепенно нарастающий клеточный иммунодефицит и резистентность микобактерий к обычно применяемым лекарственным препаратам - ведущие факторы прогрессирования специфического процесса. При фиброзно-кавернозной форме туберкулеза нарушения иммунитета настолько очевидны, что необходимость эффективной иммунокоррекции не вызывает сомнений. При прогрессировании туберкулезной инфекции также резко изменяется образование цитокинов и экспрессия их рецепторов. Это в полной мере относится к ИЛ-2. Дефицит эндогенного ИЛ-2 приводит к изменению соотношения между клеточной и гуморальной составляющими иммунитета: клеточная супрессирована, а гуморальная активирована, что является одним из признаков дефицита ИЛ-2.

На основании перечисленных доводов иммунотерапия Ронколейкином® была включена в комплекс предоперационной подготовки больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [2, 3, 12, 21].

Таблица 5.

*Иммунотерапия Ронколейкином® больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в комплексном лечении на этапе предоперационной подготовки (n=30 человек)**

Критерии отбора больных

1. Прогрессирование специфического процесса в легких на фоне проводимой комплексной химиотерапии несколькими препаратами.
2. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к двум и более туберкулостатическим препаратам.
3. Проявления иммунологической недостаточности преимущественно в Т-клеточном звене иммунитета.

Комплексная предоперационная подготовка

- Специфическая полихимиотерапия 4-5 препаратами, к которым чувствителен возбудитель;
- Ронколейкин® в/в, капельно в дозе 1 000 000 МЕ, трехкратно с интервалами в 48 часов.

** - Контрольная группа (n=15 человек):
больные вместо Ронколейкина® получали плацебо по той же схеме.*

Обследование и лечение больных с данной формой патологии на этапе предоперационной подготовки проводили двойным слепым методом: 30 больных помимо плановой специфической антибактериальной терапии получали курс Ронколейкина® и 15 больных - плацебо. Все больные на момент поступления имели массивное бактериовыделение и полирезистентность туберкулезных микобактерий к основным противотуберкулезным препаратам. У 87% больных обеих групп на момент поступления отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика (инфильтрация, обсеменение), а у 13% - относительно стабильная рентгенологическая картина.

До начала лечения у большинства больных определяли повышенный уровень иммуноглобулинов класса А и G. Одновременно отмечался дефицит клеточного звена иммунитета (снижение количества CD3, CD4, CD8 позитивных лимфоцитов, угнетение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митогены в реакции бласттрансформации). Содержание CD 16, CD 25 позитивных лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR, было или несколько повышено, или в пределах нормальных значений. Число CD20 позитивных лимфоцитов в подавляющем большинстве случаев было повышенным. Критерии отбора больных, а также характеристика комплексной предоперационной подготовки приведены в таблице 5.

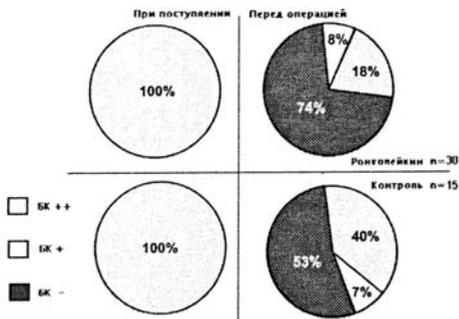
Клиническая и рентгенологическая динамика у больных оценивалась через месяц после окончания лечения Ронколейкином®, а иммунологические и гематологические показатели - непосредственно после завершения курса иммунотерапии.

При оценке эффективности иммунотерапии Ронколейкином® в комплексе с предоперационным туберкулостатическим лечением ориентировались прежде всего на объективные клинические показатели: интенсивность бактериовыделения и рентгенологическую динамику (рис.5).

Видно, что включение Ронколейкина® в комплексную предоперационную подготовку больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких способствовало прекращению бактериовыделения (абацилировано 73% больных, получавших Ронколейкин®, и 40% - плацебо), что сопровождалось положительной рентгенологической динамикой (закрытие полостей распада, рассасывание инфильтратов): у 80% больных, получавших Ронколейкин®, у 33% больных - плацебо. Достигнутые при иммунотерапии Ронколейкином® позитивные результаты коррелировали с послеоперационными инфекционными осложнениями и частотой развития рецидивов туберкулеза: после лечения Ронколейкином® выраженность и частота послеоперационных осложнений были существенно ниже, чем в контрольной группе. Одновременно с прекращением бактериовыделения и положительной рентгенологической динамикой отмечали уменьшение туберкулезной интоксикации (симптомы интоксикации исчезли у 44% больных и у 36% уменьшились) и нормализацию клинической картины заболевания.

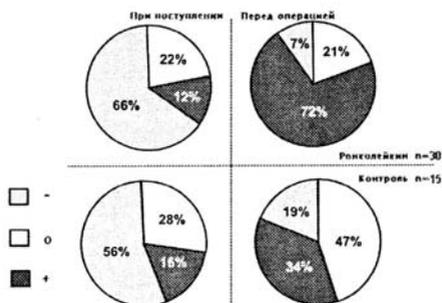
Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о несомненной клинической эффективности применения Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке

Эффективность предоперационной подготовки по критерию бактериовыделения



BK ++ - Массивное бактериовыделение
 BK + - Олигобациллярность
 BK - - Отсутствие бактериовыделения

Эффективность предоперационной подготовки по критерию R₀



+ - положительная рентгенологическая динамика
 0 - без динамики
 - - отрицательная рентгенологическая динамика

Послеоперационные плеврально-легочные осложнения



Рис.5 Иммунотерапия Ронколейкином® в комплексе предоперационной подготовки больных фибрознокавернозным туберкулезом легких

больных фибрознокавернозным туберкулезом легких, что сказывается и на результатах последующего хирургического лечения. Иммунотерапия Ронколейкином® способствовала также продукции противотуберкулезных антител, неспецифических сывороточных иммуноглобулинов IgM класса, снижению исходно высокого уровня IgA и IgG иммуноглобулинов.

Ронколейкин® влиял на экспрессию лимфоцитарных дифференцировочных антигенов (CD4, CD16, CD20, CD25) как иммуномодулятор. Однако, как распределение субпопуляций лимфоцитов по фенотипу, так и изменение их функциональной активности не носило одностороннего характера. При этом четко прослеживалась лишь тенденция к усилению процессов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ, ИЕРСИНИОЗОВ, ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Известно, что существенным фактором патогенеза инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, и острых кишечных инфекций оказывается развивающаяся иммунная недостаточность, в частности вторичный Т-иммунодефицит. Именно недостаточность клеточных звеньев иммунореактивности и резистентность этиопатогена к средствам химиотерапии способствуют длительной персистенции и репродукции возбудителя, а в итоге - хронизации инфекции. При названных формах инфекционной патологии Ронколейкин® использовали как дополнительное средство к основной стандартной химиотерапии [1, 24, 25].

А. Генерализованная хламидийная инфекция

У 51 пациента с генерализованными формами хламидийной инфекции [24, 25] применяли 4 различные схемы использования Ронколейкина® одновременно с проведением базисной терапии: только внутривенно по стандартной схеме введения, многократно на протяжении 20-дневного курса (5 инъекций по 500 000 МЕ); в/в по аналогичной схеме в комбинации с ежедневными инсталляциями Ронколейкина® в уретру (50 000 МЕ); ежедневные подкожные инъекции в дозе 100 000 МЕ в течение 20 суток; ректально (в свечах) ежедневно в дозе 100 000 МЕ в течение 20 суток.

Отмечено отсутствие реакций на местное применение Ронколейкина® и общая хорошая переносимость больными препарата. Основные клинические эффекты применения Ронколейкина® как дополнительного средства иммунотерапии: сокращение сроков

санации от хламидийна 5-6 суток, более раннее (на 3-4 суток) купирование воспалительных явлений в урологических очагах, уменьшение в 1,5 - 2 раза числа отдаленных рецидивов. Использование Ронколейкина® позволяло также добиться увеличения абсолютного количества лимфоцитов в крови и увеличения значений иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8 позитивные лимфоциты), на 7-12 суток сокращались сроки нормализации концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF), увеличивалась фагоцитарная активность нейтрофилов.

Б) Иерсиниозы

Ронколейкин® был применен как дополнительное средство иммунотерапии у 34 пациентов с псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом [25]. Все пациенты в дополнение к стандартной этиотропной терапии левомецитином получали Ронколейкин® в дозе 2 500 000 МЕ внутрь 2-х или 3-хкратно (1, 3 или 1, 3, 14 день заболевания). Группа сравнения (53 пациента) - только левомецитин (по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 14 дней).

Частота выявления основных клинических симптомов и синдромов в обеих группах была сопоставима, не обнаружено также существенных различий в длительности лихорадочного периода и выраженности симптомов общеинфекционной интоксикации. Однако в течение первых суток после приема Ронколейкина® уменьшалась интенсивность проявления основных синдромов заболевания. Более существенным оказалось уменьшение продолжительности катаральных явлений в носоглотке, быстрее восстанавливался аппетит. Достоверно раньше исчезали синдром капюшона и экзантемы. *В более короткие сроки проходили* клинические проявления мезаденита, нормализовались размеры печени и селезенки. У пациентов, получавших Ронколейкин®, не отмечено ни одного случая рецидива заболевания (5 рецидивов в группе сравнения).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии иерсиниозов.

В) Острые кишечные диарейные инфекции

Ронколейкин® как средство дополнительной иммунотерапии был применен у 10 взрослых больных с острым энтероколитом [24, 25] и 29 детей в возрасте от 2-х месяцев до 15 лет с острой дизентерией Флекснера и Зонне, стафилококковым энтероколитом и энтероколитом неустановленной этиологии [1].

В качестве этиотропной терапии у взрослых использовали ципрофлоксацин (0,25 г 2 раза в сутки), у детей применяли антибактериальную терапию (гентамицин, ампициллин, ампиокс, клафоран, полимиксин М), а также средства дезинтоксикационной и симптоматической терапии (ферменты, спазмолитики, адсорбенты, аскорутин).

Ронколейкин® больные получали однократно внутрь в первые часы поступления в отделение: взрослые - в дозе 2 500 000 МЕ, дети первого года жизни - 500 000 МЕ, дети до 7 лет - 1000 000 МЕ, старше 7 лет - 2 000 000 МЕ.

В качестве критериев эффективности проводимой терапии использовали следующие клинические показатели: длительность гемоколита, а также динамика копроцитограммы, динамика клинического анализа крови, длительность бактериовыделения и продолжительность среднего койко-дня.

Анализ полученных результатов показал, что у больных, получавших Ронколейкин® существенно сокращались длительность периода интоксикации и длительность лихорадочного периода. В первые же сутки улучшалось общее самочувствие и снижалась интенсивность болей, уменьшался объем стула. На следующие сутки после приема препарата отмечали лишь 1-2 акта дефекации. Длительность гемоколита у детей не превышала 4 суток, быстрее нормализовались показатели клинического анализа крови: исчезал лейкоцитоз и нейтрофилез. Выраженный клинический эффект был отмечен у больных с преобладанием проявлений гастроэнтерита.

Следовательно, пероральное применение Ронколейкина® как дополнительного средства лечения в комплексной терапии острых кишечных диарейных инфекций у взрослых и детей значительно укорачивает длительность синдромов интоксикации и диареи, в том числе гемоколита, уменьшает сроки бактериовыделения и значительно сокращает время пребывания в стационаре (табл. 6).

Таблица 6.
Эффективность применения Ронколейкина®
в комплексной терапии детей, больных дизентерией Флекснера

Критерии эффективности	При использовании Ронколейкина® (сутки)	Без Ронколейкина® (сутки)
Длительность интоксикации и лихорадки	2,8	11,2
Длительность гемоколита	4,3	9,6
Длительность бактериовыделения	7,5	15,4
Длительность пребывания в стационаре (койко-день)	10,7	18,2

Таким образом, использование Ронколейкина® в комплексной терапии больных острыми диарейными кишечными инфекциями существенно изменяет динамику и характер инфекционного процесса.

Ронколейкин® при данной форме инфекционной патологии может применяться перорально, что подразумевает его местное (региональное) действие, проявляющееся в быстрой нормализации функций желудочно-кишечного тракта и санации организма от возбудителя. Препарат хорошо переносится при пероральном приеме, в том числе детьми; не вызывает токсических и аллергических реакций даже в условиях массивного воспаления слизистых, сопутствующего острым гастроэнтероколитам инфекционной этиологии. Использование Ронколейкина® значительно укорачивает продолжительность гемоколита и сроки бактериовыделения, что предотвращает хронизацию процесса и переводит заболевание в более легкую клиническую форму.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИЛ-2 – ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН® - ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Совокупность данных по эффективности использования иммунотерапии Ронколейкином® при некоторых формах инфекционной патологии свидетельствует о значительной перспективе применения данного рекомбинантного цитокина в составе комплексных схем лечения как средства компенсации недостаточности эндогенного ИЛ-2.

При инфекционных заболеваниях дефицит данного ключевого цитокина или недостаточная скорость его продукции предопределяют развитие регуляторной, а при углублении патологического процесса и структурно-функциональной вторичной иммунной недостаточности клеточного типа, что приводит к невозможности осуществления в полном объеме эффекторных функций иммунной системы, которая стремится защитить организм от экспансии возбудителя и обеспечить его санацию. В этих условиях происходит углубление инфекционного процесса и его хронизация. Вводимый ИЛ-2 восполняет дефицит эндогенного цитокина и восстанавливает способность иммунной системы адекватно осуществлять регуляторные и защитные функции (интегральный иммунореабилитационный эффект).

Значительные перспективы имеют "нетрадиционные" пути введения препарата; пероральный прием (острые кишечные диарейные инфекции, иерсиниозы) и местное (региональное) использование (генерализованные хламидийные инфекции, герпес), что диктует необходимость поиска оптимальных схем применения Ронколейкина® при конкретных нозологических формах и стадиях инфекционных заболеваний. При хроническом гепатите С длительная интенсивная иммунотерапия Ронколейкином® с использованием различных путей введения препарата, предусматривающих системное биораспределение, может быть достаточно эффективным средством иммуноrestaурации, предотвращающим неизбежную хронизацию процесса. В этом качестве рекомбинантный

IL-2 - препарат Ронколейкин® - может рассматриваться как альтернатива традиционным методам лечения (индукторы интерферона, препараты человеческих, в том числе рекомбинантных, интерферонов).

При инфекционных заболеваниях различной этиологии в зависимости от биологической организации патогена (вирусные, бактериальные с внутриклеточной локализацией, паразитарные) и особенностей патогенеза инфекционного процесса можно ожидать разных по клинической значимости эффектов Ронколейкина®:

- сокращения сроков полной санации организма;
- уменьшения в несколько раз частоты возникновения отдаленных рецидивов, связанных с сохранением возбудителя в условиях *in vivo*;
- сокращения сроков купирования воспалительных явлений в первичных очагах инфекции,
- восстановления баланса цитокиновой регуляции;
- увеличения функциональной активности клеточного звена иммунитета, предотвращения развития или компенсации уже развившейся вторичной иммунной недостаточности.

Клиническими следствиями влияния терапии Ронколейкином® на инфекционный процесс будут:

- раннее купирование основных проявлений инфекционного заболевания;
- уменьшение выраженности симптомов и синдромов инфекционной патологии;
- сокращение сроков выздоровления, а, возможно, и "обрыв" инфекционного процесса на ранней стадии его развития (наиболее вероятно для острых респираторных вирусных инфекций);
- уменьшение частоты "носительства" патогенных возбудителей, уменьшение частоты отдаленных рецидивов и случаев хронизации инфекционного процесса;
- предотвращение развития и купирование проявлений вторичной иммунной недостаточности на ранних этапах ее формирования;
- предотвращение осложнений инфекционной патологии - стойкие иммунодефициты, гипер- и аутоенсибилизация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевая роль IL-2 как регуляторного фактора адекватной иммунореактивности, дефицит эндогенного IL-2 при инфекционной патологии, позитивные эффекты иммунозаместительной терапии рекомбинантным человеческим IL-2, которые кардинально изменяют течение и исход инфекционных заболеваний, - являются основанием для рекомендации максимально раннего включения иммунотерапии Ронколейкином® в схемы комплексного лечения инфекционных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаченко И.В., Субботина М.Д., Тимченко В.Н. и соавт. Опыт применения Ронколейкина® в комплексной терапии детей, больных острыми кишечными инфекциями.// Мат. симпозиума: Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний./ Дни иммунологии в Санкт-Петербурге. 2000. - СПб., 2000 - с. 22-27.

2. Басек Т.С., Елькин А.В., Кноринг Б.Е. Результаты применения Ронколейкина® в хирургии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.// Мат. научно-практической конференции "Современная фармакотерапия: цитокины", Минск, БелГИУВ. - Минск, 2000. - с. 26-30.

3. Басек Т.С., Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Смирнов М.Н. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином® (рекомбинантный ИЛ-2 человека) больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по результатам двойного слепого метода исследования.// Мат. симпозиума: Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний./ Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000. - СПб., 2000. - с. 16-18.

4. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. - Киев: Дриа, 2000. - 224 с.

5. Бутаков А.А., Щельцына Т.Л., Патютко М.Ю. Сравнительная оценка иммуномодулирующей активности отечественных рекомбинантных цитокиновых препаратов: дрожжевого интерлейкина-2 человека (Ронколейкин®) и $\alpha_2\beta$ интерферона (Реальдирон).// Иммунология, 1996. - N 5. - с. 41-43.

6. Галактионов В.Г. Иммунология. - М.: Изд-во МГУ им. Ломоносова, 1998. - 480 с.

7. Егорова В.Н., Летягина О.В., Смирнов М.Н. Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека - эффективное средство коррекции иммунодефицитов.// Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Москва, 1998. /Тезисы докладов. - М., 1998. - с. 486.

8. Егорова В.Н., Смирнов М.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина® - рекомбинантного интерлейкина-2 человека.// Terra Medica, 1999. - N 2. - с. 15-17.

9. Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Хомченко И.В., Маркова М.В. Эффективность терапии и влияние интерлейкина-2 (Ронколейкина®) на иммунологические показатели больных хроническим гепатитом С. / Мат. симпозиума: Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний./ Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000. - СПб., 2000 - с. 18-22.

10. Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Хомченко И.В. и соавт. Эффективность терапии и влияние интерлейкина - 2 (Ронколейкина®) на иммунологические показатели больных хроническим гепатитом С.// Мат. научно-практической конференции "Современная фармакотерапия: цитокины", Минск, БелГИУВ. - Минск, 2000. - с. 3-8.

11. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. - СПб.: Элби, 1999. - 624 с.
12. Иванова Л.А., Чужова П.М., Арчакова Л.И. и соавт. Новые аспекты в лечении прогрессирующего туберкулеза легких.// Мат. научно-практической конференции "Современная фармакотерапия: цитокины", Минск, БелГИУВ. - Минск, 2000. - с. 31-37.
13. Иммунология инфекционного процесса./ Под ред. Покровского В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В. И. - М.: Медицина, 1993. - 306 с.
14. Карпов В.В. Хронический гепатит С.// Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000. – N 2. - с. 55-74.
15. Кашкин К.П., Караев З.О. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. - Л.: Медицина, 1984. - 200 с.
16. Кетлинский С.А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов. // Вестн. РАМН, 1993. - N 2, - с. 11-18.
17. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета.// Иммунология. - 1995. - N 3. - с. 30-44.
18. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. - СПб.: Гиппократ, 1998. - 156 с.
19. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992. - 256 с.
20. Клиническая иммунология./ Под. Ред. Караулова А.В. - М.: Медицинское информационное агенство, 1999. - 606 с.
21. Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Смирнов М.Н. и соавт. Иммунорекоррекция Ронколейкином® при туберкулезе легких. // Проблемы туберкулеза, 1999, - N5 - с. 26 - 29.
22. Крель П.Е. Игнатова Т.М., Апросина З.Г. и др. Опыт лечения хронического гепатита С интерфероном - α_{2b} человеческим лейкоцитарным интерфероном и комплексом цитокинов.// Клиническая фармакология и терапия., 1996. - N 1. - с. 24-27.
23. Кузнецов В.П., Беяев Д.Л., Бабаянц А.А. и соавт. Иммунореабилитация при лечении инфекционных больных - препараты, тактика применения.// Аллергология и иммунология. - 2000. - т. 1, - N2, - с. 6-7.
24. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Позняк А.Л. Лечебные эффекты Ронколейкина® при некоторых инфекционных заболеваниях.// Мат. симпозиума: Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний./ Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000. - СПб., 2000 - с. 12-15.
25. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Позняк А.Л. Опыт применения интерлейкина-2 (Ронколейкина®) в клинике инфекционных болезней.// Мат. научно-практической конференции "Современная фармакотерапия: цитокины", Минск, БелГИУВ. - Минск, 2000, - с. 8-13.

26. Материалы симпозиума: Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний./ Дни иммунологии в Санкт-Петербурге. 2000. - СПб., 2000 - 46 с.
27. Медицинская микробиология./ Гл. ред. Покровский В.И., Поздеев О.К. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. - 46 с.
28. Медуницын Н.В. Вакцинология. - М.: Триада - X., 1999.
29. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине.// Аллергология и иммунология. - 2000. - т. 1. - N 3. - с. 18-28.
30. Ребенок Ж.А. Современные тенденции антибиотикотерапии.// Иммунология, аллергология, инфектология. - 2000. - N 3. - с. 125-126.
31. Романюк Ф.П., Антонов В.Б., Смирнов М.Н., Летагина О.В. Иммунотерапия Ронколейкином® в терапии микозов./ V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", - Москва, 1998. Тезисы докладов. - М., 1998. - с. 309.
32. Ронколейкин® интерлейкин-2 человека рекомбинантный дрожжевой./ Под ред. Смирнова М. Н. - СПб, 1998. - 45 с.
33. Ронколейкин® - новые аспекты клинического применения.// Материалы конференции. СПб МАПО. - СПб, 1999. - 40 с.
34. Руководство по инфекционным болезням./ Под ред. Лобзина Ю.В. - СПб.: Фолиант, 2000. - 936 с.
35. Сепиашвили Ф.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция.// Int. J. Immunorehabilitation. - 1998. - N 10. - p. 5-7.
36. Сепиашвили Ф.И. Стратегия и комплексная тактика иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.// Int. J. Immunorehabilitation. - 1999. - N 11. - p. 5-12.
37. Симбирцев А.С. Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина-1 человека.// Медицинская иммунология, 1999. - т. 1. - N 1-2. - с. 141-146.
38. Симбирцев А.С. Клиническое применение рекомбинантного интерлейкина-1 для профилактики и лечения инфекций./ Материалы III съезда иммунологов и аллергологов СНГ.// Аллергология и иммунология, 2000. - т. 1. - N 2. - с. 31.
39. Смирнов М.Н., Малинин В.В., Кетлинский С.А. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний пептидными биорегуляторами. Иммунодефицитные состояния./ Под ред. Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. - С-Петербург: Фолиант, 2000, - с. 477-533.
40. Смирнов М.Н., Пастушенков В.Л. Фитотерапия иммунодефицитных состояний./ Под ред. Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. - С-Петербург: Фолиант, 2000, - с. 535-557.

41. Смирнов М.Н., Егорова В.Н. Ронколейкин® - эффективный иммуномодулятор для лечения иммунодефицитов различной этиологии./ Тезисы докладов III Российского национального конгресса "Человек и лекарство", - М., 1996. - с. 294.
42. Современная фармакотерапия: цитокины.// Мат. научно-практической конференции, - Минск, БелГИУВ. - Минск, 2000. - 47 с.
43. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям: Фитотерапия. М., 1993. 464 с.
44. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста./ Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 384 с.
45. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. - М.: Медицина, 2000. - 432 с.
46. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения.// Клиническая медицина, 1996. - N 8. - с. 7-12.
47. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизмы действия и клиническое применение.// Аллергология и иммунология. - 2000. - т. 1. - N 2. - с. 14-15.
48. Черешнев В.А., Кеворнов Н.Н. Иммунопрофилактика, иммунотерапия и иммунореабилитация в комплексной иммунокоррекции.// Аллергология и иммунология. - 2000. - т. 1. - N 2. - с. 8-9.
49. Шанин В.Ю. Типовые патологические процессы. - СПб.: Изд-во специальной литературы, 1996. -278 с.
50. Шляпников С.А., Бубнова Н.А. Ерюхин И.А. Принципы цитокиновой терапии сепсис-синдрома.// Вестн. хирургии имени И.И. Грекова, 1997. - Т. 156, - N 2. - с. 51-54.
51. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина, 1999. - 608 с.
52. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе.// Медицинская иммунология. - 1999. - т. 1. - N 1-2. - с. 37-46.
53. Clinical applications of cytokines: the emerging markets. Ed. by R.M. Bonney. PJB Publications LTD, 1996. P.223
54. Del Prete G., Maggi E., Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanism of regulation and role in disease. Lab.Invest. 1994. Vol 70. p.299-306.
55. Estebahn J.L., Genesca J., Alter H.J. Hepatitis C: molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical features and prevention / Progress in Liver Diseases. Chapter 12.1996., p. 253 – 282.
56. Franks C.R., Palmer P.A. Future prospects for Interleukin-2 therapy. In: Wagstaff J (ed.) The Role of Interleukin-2 in the Treatment of Cancer Patients, 1995. p. 169 – 185.
57. Fried M.W., Hoofnagle J.H. Therapy of hepatitis C. / Semin Liver Dis. 1995. Feb; v.15 (1), p. 82 - 91.
58. Hall N.R., Farah S., Spabgelo B.L. et al. Bidirectional pathways between the brain and immune system: role for thymosin peptides // Prog. Immunol. 1986. v.VI. p. 611-618.

59. Hamilton J. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages - some controversies // Immunology Today, 1993. V.14. P. 18 - 23
60. Kaplan G., Britton W.S., Hancoc G.E. et al. The systemic influence of recombinant interleukin-2 on the manifestations of lepromatous leprosy. // J. Exp. Med. 1991. Vol. 173, p. 993 - 1006.
61. Jacobson E.L., Pilaro F., Smith K.A. Rational interleukin-2 therapy for HIV positive individuals; daily low doses enhance immune function without toxicity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996. v.93, p. 10405 - 10410.
62. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The Immune system in Health and Disease (3 d ed.) Current biology Limited / Garland Publishing Inc. - 1997.
63. Mossman T. Cytokine secretion phenotypes of TH cells: how many subsets, how much regulation? // Res. Immunol, 1991. V. 142. p. 9 -15
64. Smith K.A. Rational interleukin-2 therapy // Cancer J. Sci. Am., 1997. v. 3, suppl 1, P. S137 - S140.
65. Thomas H.C., Waters J.A. Future approaches to treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection // J. Virul Hep., 1997, V.4, Suppl 2, p. 92 - 97.
66. Thomson A. (Ed.) The Cytokine Handbook. London: Acad. Press., 1992, P.418.
67. Waldmann T. The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention // Immunology Today, 1993, Vol. 14, p. 264 -270.