

DOI: 10.33920/MED-12-2003-03;УДК 616.08-059

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В. Н. Егорова¹, В. И. Трофимов²

¹ ООО «НПК «Биотех»

² Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье представлен опыт и клиничко-иммунологическая эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 в лечении пневмонии и профилактического использования с целью снижения риска развития пневмонии при церебральных инсультах и тяжёлых экзогенных отравлениях. Накопленный клинический опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 у больных различных возрастных групп указывает на обоснованность и целесообразность включения препарата в базисную терапию тяжёлых пневмоний одновременно с антимикробными химиопрепаратами с целью нормализации иммунологических показателей, улучшения клинического течения заболевания, своевременного и полного разрешения воспалительного процесса.

Ключевые слова: пневмония, интерлейкин-2, иммунитет.

DOI: 10.33920/MED-12-2003-03;
UDC 616.08-059

RECOMBINANT CYTOKINES IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA. CLINICAL EXPERIENCE

Egorova V. N.¹, Trofimov V. I.²

¹ Development and Production Company Biotech, LLC, Saint Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Summary. The article presents experience and clinical and immunological effectiveness of the use of recombinant interleukin-2 (rIL-2) in the treatment and prevention of pneumonia in order to reduce the risk of pneumonia in cerebral strokes and severe exogenous poisoning. Accumulated clinical experience on the use of recombinant interleukin-2 in patients of various age groups indicates the validity and feasibility of including the drug in the basic therapy for severe pneumonia along with antimicrobial chemotherapy in order to normalize immunological parameters, improve clinical course of the disease, achieve timely and complete resolution of the inflammatory process.

Keywords: pneumonia, interleukin-2 (IL-2), immunity.

For correspondence: Egorova V. N., <http://biotech.spb.ru/m/pub>

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания дыхательных путей приводят к длительной нетрудоспособности, а их высокая распространённость — к снижению качества жизни, что ведёт к большой социальной значимости указанной патологии [1]. Пневмонии в структуре заболеваемости органов дыха-

ния и смертности от этих заболеваний играют лидирующую роль [2]. Лечение пневмоний — одна из наиболее актуальных проблем в пульмонологии. Характерными особенностями нозокомиальной и внебольничной пневмоний являются:

- увеличение доли заболеваний с тяжёлым и затяжным течением как у пожилых людей, так и у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующей патологии;
- возрастание частоты лёгочных осложнений [3, 4].

У 100 % пациентов с пневмонией различной степени тяжести при клинико-иммунологическом обследовании выявлено нарушение иммунологической реактивности [5]. Неосложнённые формы пневмонии с очаговым поражением характеризуются дезактивацией клеточных и гуморальных механизмов как врождённого, так и адаптивного иммунитета [6]. Дисбаланс цитокинов, развитие системного воспалительного ответа и изменения в системе клеточных и гуморальных иммунных механизмов характерны для осложнённой формы внебольничных и госпитальных пневмоний, развивающиеся на фоне системной бактериальной инвазии [7]. Период перехода микробной агрессии в стадию начала стабилизации процесса воспаления характеризуется снижением абсолютного количества лимфоцитов и функциональной активности клеток с фенотипом CD3+CD4+ при тяжелых формах внебольничной пневмонии с лейкопеническим синдромом [8].

Антимикробная химиотерапия лежит в основе лечения пневмоний. Назначение антибактериальных препаратов не всегда обеспечивает успех лечения вследствие развивающейся в процессе заболевания вторичной иммунной недостаточности и стремительного роста приобретённой антибиотикорезистентности [9]. Данные факты указывают на необходимость разработки схем лечения пневмоний, направленных на активацию защитных и приспособительных реакций организма, а также существенно ограничивают селекцию устойчивых штаммов микроорганизмов. Патогенетически обоснованным будет включение препаратов, устраняющих цитокиновый дисбаланс и незавершённый фагоцитоз, в схему комплексной терапии при тяжёлых формах пневмонии и её осложнениях. Ускоренному и полному разрешению синдромов воспаления и поражения лёгочной ткани способствует применение рекомбинантных цитокинов указанной патогенетической направленности (рекомбинантного интерлейкина-2). Для лечения гнойно-воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваний рекомбинантный интерлейкин-2 применяется в клинической практике с 1995 г. Фармакодинамические эффекты препарата включают:

- активацию клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов;
- усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров;
- усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток;
- увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов;
- уменьшение апоптоза мононуклеаров и нейтрофильных гранулоцитов [9].

В комплексной терапии острой пневмонии в постоперационном периоде и на фоне раневого сепсиса [9, 10], тяжёлых внебольничных и госпитальных пневмоний [10–12] различной этиологии, в т. ч. у пожилых людей [9], атипичной пневмонии хламидийной и микоплазменной этиологии [13] с 1995 г. накоплен опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2. Имеются данные об эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 для пре-

дупреждения развития пневмонии при острых отравлениях [2, 3] и церебральных инсультах [14]. Клинические исследования эффективности рекомбинантного интерлейкина-2 проведены в медицинских центрах Москвы [2, 3], Санкт-Петербурга [9], Саратова [4], Знаменска Астраханской области [5], Благовещенска [12] и др.

Цель исследования — оценить эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии пневмоний различной этиологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования по оценке применения рекомбинантного интерлейкина-2 для лечения тяжёлых вариантов острой пневмонии были получены в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в Санкт-Петербурге [14]. В них доказана эффективность 0,25 мг рекомбинантного интерлейкина-2 на внутривенную инфузию в лечении пневмонии, возникающей на фоне раневого сепсиса. Курс лечения пациентов включал 2–4 ежедневные внутривенные инфузии рекомбинантного интерлейкина-2 по 0,125–0,25 мг. Обязательным условием начала лечения рекомбинантным интерлейкином-2 являлась хирургическая санация первичных и вторичных метастатических гнойных очагов.

На 1–3-и сутки отмечалось уменьшение симптомов интоксикации, снижение температуры тела на фоне лечения рекомбинантным интерлейкином. Отмечены уменьшение одышки и положительная динамика рентгенологических проявлений респираторного дистресс-синдрома на 3–5-е сутки от начала лечения.

Кроме того, наблюдали позитивную динамику лабораторных показателей: снижение лейкоцитарного индекса интоксикации, возрастание абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови параллельно с клиническим улучшением состояния больных. Снизилась сроки антибактериальной терапии, в среднем, на 7 дней, ускорился процесс выздоровления на 14 дней и уменьшилась летальность на 28 % при применении рекомбинантного интерлейкина-2 (табл. 1) [10, 14].

Таблица 1

Клиническая эффективность Ронколейкина® в лечении острой пневмонии, развившейся на фоне раневого сепсиса [14]

Показатели	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 47)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 30)
Сроки антибактериальной терапии (сокращение)	Сокращение на 7 дней по сравнению с контролем	
Общая летальность, % (снижение)	8,58	36,74*
Выздоровление, сутки (ускорение)	15,04 ± 2,85	29,26 ± 5,27*

* Достоверность различий между группами

Голофеевским В. Ю. с соавт. проведено исследование с участием 29 больных с тяжёлым течением крупозной и очаговой полисегментарной пневмонии с выраженной лейкопенией с

целью выявления оптимальных сроков начала иммунотерапии. Рекомбинантный интерлейкин-2 вводили по 1 мг в разное время от начала инфекционного процесса: на 4–6-й день клинических проявлений и 7–9-й день по клинико-рентгенологическим признакам стабилизации процесса [9]. При введении препарата в фазе стабилизации инфильтрации достигнут максимальный клинико-лабораторный эффект иммунотерапии [9].

В Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) С. Л. Юрловым проведена оценка эффективности включения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексную терапию больных с тяжёлым течением внебольничной пневмонии (ВП) [10, 15]. В исследовании участвовало 99 пациентов, из которых у 67 диагностирована ВП с признаками иммунодефицита, выраженного достоверным повышением уровня клеток с фенотипом CD16+ на 19,23%, содержания IgA и IgM в сыворотке крови на 117% и 194,4%, соответственно. Кроме того, выявлено снижение количества лимфоцитов на 67,7%, а также клеток с фенотипом CD3+ — на 33,14% и клеток с фенотипом CD3+CD4+ — на 43,21%.

Таблица 2

Клинико-лабораторная эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 в лечении тяжёлой внебольничной пневмонии с лейкопеническим синдромом [15]

Клинико-лабораторная эффективность лечения	Величина показателей по группам		
	лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 37)	лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 30)	
Нормализация показателей термометрии, пульсометрии и частоты дыхания	На 4-5-й день	На 7-9-й день	
Стабилизация процесса на 9–10-й день лечения по данным рентгенологического исследования (% больных)	86,31	63,42	
Изменение иммунологических показателей на 18–21-й день лечения, %	↑ CD3 ⁺	На 19,63	На 11,91
	↑ CD3 ⁺ CD4 ⁺	На 72,44	На 38,99
	↓ CD16 ⁺	На 17,36	На 13,51
	↓ IgM	На 111,57	На 24,32
	↓ IgA	На 46,58	На 24,67
Изменение интегральных показателей телеметрического исследования качества здоровья пациентов на 18–21-й день лечения	Индекс здоровья	↑ на 17,75%	↑ на 148,55%
	Индекс вегетативного равновесия	↓ 3,93 раза	↓ 3,35 раза
	Индекс напряжённости	↓ 3,6 раза	↓ 3,0 раза
	Фрактальный индекс	↑ на 99,6%	↑ на 70,1%

* Достоверность различий между группами.

Дополнительно к стандартной терапии пациенты получали рекомбинантный интерлейкин-2 по 0,5–1 мг внутривенно. После проведения терапии рекомбинантным интерлейкином-2 процесс выздоровления при тяжелых формах пневмоний с лейкопеническим синдромом протекал более благоприятно, что подтверждалось динамикой клинической картины заболевания и результатами иммунологического исследования (табл. 2).

Ускорение процесса нормализации температуры тела, частоты сердечных сокращений и дыхания, улучшение рентгенологической картины и нормализация воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови свидетельствуют о позитивной клинической динамике. Активирующее влияние на компоненты клеточного иммунитета оказывал рекомбинантный интерлейкин-2, способствуя повышению фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, количества и функциональной активности Th-лимфоцитов.

В Чувашском государственном университете (г. Чебоксары) Мусалимовой Г. Г., Карзаковой Л. М., Саперовым В. Н. были проведены клинические исследования эффективности цитокинотерапии [10, 16, 17]. Обследованы 46 больных тяжелой ВП. Возраст – от 15 до 60 лет. У больных основной группы стандартная терапия была дополнена двукратным внутривенным введением рекомбинантного интерлейкина-2 по 0,5 мг с интервалом 48 ч, начиная с 3-го дня стационарного лечения. Эффектом применения рекомбинантного интерлейкина-2 явилась нормализация значений основных количественных и функциональных параметров клеточных и гуморальных факторов адаптивного иммунитета. Положительная клиническая динамика сочеталась с улучшением значений параметров иммунного статуса. Это проявлялось уменьшением длительности лихорадочного периода в 2 раза, более ранней нормализацией температуры, уменьшением проявлений дыхательной недостаточности, четкой положительной рентгенологической динамикой к шестнадцатому дню. Включение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексную терапию ВП позволило снизить летальность в 2 раза (14% против 28% в контроле) и сократить сроки лечения в стационаре в среднем на $3,5 \pm 1,2$ койко-дня (табл. 3).

В Чувашском государственным университетом (г. Чебоксары) предложен метод использования рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении ВП, ассоциированной с хламидийной и микоплазменной инфекцией. Он состоит в двукратном внутривенном введении препарата с интервалом 72 ч. [18]. При хламидийной пневмонии применяли 10 подкожных инъекций рекомбинантного интерлейкина-2 по 0,5 мг через день. Быстрая санация слизистой оболочки дыхательных путей от хламидий и сокращение сроков лечения больных явились клиническим эффектом рекомбинантного интерлейкина-2. Мусалимова Г. Г., Саперов В. Н. и Корзакова Л. М. провели рандомизированное сравнительное исследование, в котором участвовало 60 человек (по 30 больных в основной и контрольной группах) [10, 19]. Стандартную антибактериальную, дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию в течение 14 дней назначали всем больным. Наряду с этим перед традиционной терапией больным основной группы вводили рекомбинантный интерлейкин-2 дважды по 0,5 мг с интервалом 72 ч.

Сравнительный анализ результатов показал преимущество комплексного лечения. Уже после первой инфузии препарата наблюдалось улучшение состояния больных. Более чем у 80% больных, получавших рекомбинантный интерлейкин-2, ко 2–3-му дню не определялись симптомы интоксикации, в 2,2 раза быстрее нормализовалась температура по сравнению с

Таблица 3.

**Клиническая эффективность рекомбинантного интерлейкина-2
в лечении тяжелой внебольничной пневмонии [16,17]**

Показатели	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 23)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 23)
Длительность лихорадочного периода	Уменьшение в 2 раза по сравнению с контролем	
Купирование симптомов интоксикации к 3–5-му дню лечения (% больных)	76,92	38,99*
Нормализация температуры	На 5-й день	На 9-й день
Положительная рентгенологическая динамика к 14–16-му дню лечения (% больных)	69,98	42,97
Уровень летальности, %	14	28*
Сроки госпитализации	Сокращение на 3,5±1,2 койко-дня по сравнению с показателями пациентов, пролеченных без рекомбинантного интерлейкина-2	

* Достоверность различий между группами.

Таблица 4.

**Клинико-лабораторная эффективность Ронколейкина®
в лечении внебольничных пневмоний микоплазменной
и хламидийной этиологии [19]**

Показатели	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 23)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 23)
Купирование симптомов интоксикации ко 2–3-му дню лечения (% больных)	80,0	16,75*
Нормализация температуры	На 3-й день	На 6-й день
Уменьшение кашля и мокроты	На 8-й день	На 14-й день
Положительная рентгенологическая динамика к 12-му дню лечения (% больных)	86,79	26,71*
Длительность госпитализации (сутки)	14,91±0,55	17,94±0,93*
Рецидивы в течение 6 месяцев (% больных)	3,35	26,76*
Отсутствие через 3 месяца специфических IgG к <i>M. pneumoniae</i> и <i>C. pneumoniae</i> (% больных)	93,35	40,0*

* Достоверность различий между группами.

базовым курсом терапии, быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. К 12-му дню лечения у 86,7% больных наблюдалась положительная рентгенологическая динамика против 26,7% в контроле. Сроки лечения больных с применением рекомбинантного интерлейкина-2 сократились в условиях стационара на 3,5 суток (табл. 4).

Одновременно с положительной клинической динамикой наблюдалось восстановление иммунологических показателей. У 98,89% больных повысилось количество Т-лимфоцитов, возросло относительное и абсолютное количество CD3+CD4+ лимфоцитов, абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, повысилась плотность рецепторов к IL-2, превышая аналогичные значения в контрольной группе в 2 раза ($8,22 \pm 1,33\%$ против $4,25 \pm 0,56\%$) на фоне комплексной терапии с использованием рекомбинантного интерлейкина-2. Иммунологические показатели остались на исходном уровне в контрольной группе [19].

Способ ингаляционного введения рекомбинантного интерлейкина-2 доступен и прост. Романченко Е. А. с соавт. в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания СО РАМН проведено исследование, посвящённое эффективности ингаляционного введения Ронколейкина® больным ВП [10, 20, 21]. Традиционную терапию, включающую этиотропное антибактериальное лечение, отхаркивающие и нестероидные противовоспалительные средства, получали все пациенты. С использованием компрессионного небулайзера больные основной группы дополнительно получали ингаляции рекомбинантного интерлейкина-2 в дозе 0,25 мг/сут. через день (курс 5 ингаляций). Ингаляционное применение рекомбинантного интерлейкина-2 позволило сократить сроки разрешения инфильтрации лёгочной ткани на 4,35 дня, минимизировать количество остаточных явлений после клинкорентгенологического выздоровления, уменьшить длительность госпитализации на $3,89 \pm 0,5$ дня на фоне восстановления иммунометаболического статуса, проявляющегося нормализацией показателей иммунитета и сбалансированной работой системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (табл. 5).

Таблица 5.

Клиническая эффективность ингаляционного применения рекомбинантного интерлейкина-2 у пациентов с внебольничной пневмонией [20, 21]

Показатели	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 22)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 24)
Сроки разрешения инфильтрации лёгочной ткани (сут.)	$15,99 \pm 1,0$ сут.	$21,23 \pm 0,9$ сут.*
Вероятность развития пневмофиброза	Снижение в 2,3 раза по сравнению с лечением без использования рекомбинантного интерлейкина-2	
Остаточные явления перед выпиской: слабость, кашель с мокротой, субфебрильная температура	0	$9,55-18,35\%$ *
Сроки госпитализации	Сокращение сроков лечения на 4,55 койко-дня	
Нормализация цитокинового статуса	Нормализация	Отсутствует

* Достоверность различий между группами.

В Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания СО РАМН Калининой Е. П. с соавт. по результатам проведённого исследования оформлен патент «Способ иммунокоррекции при пневмонии» [22]. Е. П. Заворуевой (Благовещенск) также исследована эффективность ингаляционного применения рекомбинантного интерлейкина-2 больным ВП. На фоне базисного лечения назначали препарат интерлейкина-2 ингаляционно через небулайзер по 0,5 мг на ингаляцию ежедневно 1 раз в день в течение трёх дней. Дисбаланс в иммунной системе устраняется при включении рекомбинантного интерлейкина-2 в терапию ВП больных средней и тяжёлой степени, что выражается в отсутствии гиперпродукции провоспалительных цитокинов и повышении уровня сывороточного ИФН-γ [12].

Таблица 6.

Клинико-лабораторная эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении нозокомиальной пневмонии [4, 5]

Госпитальная пневмония [4]		
Показатель	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 26)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 30)
Длительность лихорадки (дни)	3,25±0,36*	6,37±0,68
Продолжительность кашля (дни)	5,51±1,22*	9,13±1,94
Длительность АБТ (дни)	6,13±0,44	7,35±0,91
Сроки разрешения инфильтрации лёгочной ткани (сутки)	14,61±1,63	18,75±1,31
Частота нарушений функции внешнего дыхания, %	на 1-е сутки	51,24
	на 8-е сутки	2,26*
	на 14-е сутки	0
Лейкоцитоз $\geq 9,0 \times 10^9/\text{л}$ (%)	0*	8,8
Ускоренная СОЭ — более 10 мм/ч. (%)	2,12*	29,34
Наличие С-реактивного белка в сыворотке крови (%)	0*	11,72
Серомукоид — более 0,20 ед. (%)	0*	8,82
Увеличение уровня α2-глобулинов в сыворотке крови (%)	0*	11,74
Содержание фибриногена в сыворотке крови более 11,7 мкмоль/л (%)	0*	14,78
Среднее число лимфоцитов в периферической крови (%)	22,61±2,45*	15,25±2,81
Послеоперационная пневмония [5]		
Показатель	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 15)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 15)
Уровень летальности, % (снижение)	13,43	46,75

* Достоверность различий между группами.

И. М. Борисов с соавт. на клинических базах 19-го военного госпиталя РВСН г. Саратова [4] и военного клинического госпиталя № 1602 г. Знаменска Астраханской области [5] провёл оценку эффективности цитокинотерапии в лечении нозокомиальных пневмоний. Более раннему (на 3–4-е сутки) купированию основных клинических симптомов и объективных физических признаков заболевания, ускорению рентгенологического разрешения госпитальной пневмонии способствовало внутривенное введение рекомбинантного интерлейкина-2 по 2,0 мг на курс (по 0,5 мг через 2 суток) в дополнение к стандартной терапии. Продолжительность антибактериальной терапии в опытной группе не превысила 5–6 суток (6–8 суток в контроле). На 14-й день лечения полное разрешение инфильтративных изменений было выявлено у 96,26% больных в группе, получавших лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 по сравнению с 85,35% в контроле, по данным рентгенологического исследования органов грудной полости. Существенное влияние на восстановление показателей внешнего дыхания оказало комплексное лечение с включением рекомбинантного интерлейкина-2. Достоверно отмечалась нормализация показателей функции внешнего дыхания (при исходно равных показателях) вследствие увеличения вентиляции лёгких, преимущественно за счёт улучшения бронхиальной проходимости у больных, получавших лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2. Более быстрому регрессу исходно повышенных лабораторных показателей активности воспалительного процесса (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, серомукоид, содержание α 2-глобулинов и фибриногена), начиная с пятого дня заболевания, достоверно ($p < 0,05$) способствовало введение рекомбинантного интерлейкина-2 в схему терапии больных госпитальной пневмонией (табл. 6).

Таблица 7.

Эффективность профилактического применения рекомбинантного интерлейкина-2 для снижения риска развития пневмонии при церебральных инсультах [23]

Клиническая эффективность лечения	Лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 26)	Лечение без использования рекомбинантного интерлейкина-2 (n = 30)
Частота развития пневмонии (%) – снижение	10,55	28,67*
Уровень летальности (%) – снижение	7,12	23,24*
Степень инвалидизации по Рэнкину (%) – уменьшение	2-я степень	3-я степень

Примечание. * Достоверность различий между группами; степень инвалидизации по Рэнкину: 2-я — лёгкие признаки инвалидизации; 3-я — умеренно выраженные признаки инвалидизации.

Доказано снижение риска развития пневмонии при профилактическом применении рекомбинантного интерлейкина-2. Л. Н. Кашаевой в проведённом в Чувашском государственном университете (г. Чебоксары) исследовании оценена эффективность профилактического применения рекомбинантного интерлейкина-2 у больных с церебральными инсультами (ЦИ) [23]. Пациентам основной группы, начиная с 3–4-го дня ЦИ, вводили дополнительно по две подкожные инъекции рекомбинантного интерлейкина-2 в дозе 0,5 мг с интервалом 2–3 дня в наружную поверхность здоровой руки, кроме базовой терапии, которую получали все боль-

ные с ЦИ. У больных с ЦИ на фоне цитокинотерапии наблюдали снижение частоты пневмонии в 2,18 раза, общей летальности — в 3,15 раза, ускорение восстановления неврологических функций и, как следствие, уменьшение степени инвалидизации. Положительная динамика показателей иммунного статуса, снижение количества циркулирующих иммунных комплексов сопровождали клинический эффект (табл. 7).

Иммуномодулирующая терапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 является безопасной и обеспечивает полное восстановление больных, в том числе, и нормализацию иммунного статуса, что показало динамическое наблюдение реконвалесцентов. Снижению количества побочных эффектов терапии, уменьшению потенциала селекции резистентных штаммов микроорганизмов и стоимости лечения способствовало уменьшение в процессе лечения количества назначаемых антибактериальных препаратов.

Следующие схемы применения с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 для лечения пневмонии предлагаются на основе накопленного клинического опыта:

- от 2 до 5 внутривенных или подкожных введений по 0,5 мг с интервалом 48–72 ч. в фазе стабилизации инфильтрации на 7–9-е сутки заболевания взрослым пациентам;
- дважды подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки по 0,5 мг с интервалом 2–3 дня, начиная с 5-го дня инсульта, с целью предотвращения развития пневмонии при церебральном инсульте;
- подкожно по 0,5 мг сначала через 48 ч. (3 введения), а затем через 72 ч. (2 введения) при острых экзогенных отравлениях.

ВЫВОДЫ:

1. У больных тяжёлыми формами пневмонии с использованием комплексной терапии рекомбинантным интерлейкином-2 сокращаются сроки достижения клинико-лабораторной ремиссии, купируются проявления дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, сокращается продолжительность лихорадочного периода, наблюдается чёткая положительная рентгенологическая и лабораторная динамика у большинства больных.

2. По иммунологическим данным, нормализация воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови и восстановление ранее сниженных показателей клеточного звена иммунитета коррелирует с клиническими эффектами иммунокоррекции.

3. Клинический опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 доказал эффективность внутривенного, подкожного и ингаляционного введения препарата у больных различных возрастных групп

4. При введении препарата в фазе стабилизации инфильтрации наиболее выражены эффекты иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2.

5. Накопленный клинический опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 указывает на обоснованность и целесообразность включения препарата в базисную терапию тяжёлых пневмоний одновременно с антимикробными химиопрепаратами с целью нормализации иммунологических показателей, улучшения клинического течения заболевания, своевременного и полного разрешения воспалительного процесса у больных различных возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Азнабаева Л. Ф.* Иммунологические особенности у больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость. / Л. Ф. Азнабаева, В. И. Никуличева, Л. С. Козырева. // Успехи современного естествознания. 2010; 2: 71.
2. *Алехнович А. В.* Клиническая эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 при острых отравлениях психотропными веществами. / А. В. Алехнович, В. Б. Иванов, К. К. Ильяшенко, А. Н. Ельков. // Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. – М.: Ваш полиграфический партнер. 2010. – 300 с.
3. *Белоногов М. А.* Эффективность ронколейкина в профилактике пневмоний при острых экзогенных отравлениях. / М. А. Белоногов, В. Б. Иванов, А. В. Алехнович. // 2-й съезд токсикологов России: Тезисы докладов. М. 2003. – С. 311–313.
4. *Борисов И. М.* Эффективность отечественного цитокинового иммуномодулятора Ронколейкин® в лечении госпитальной пневмонии. / И. М. Борисов, Т. Г. Шаповалова, П. Е. Крайнюков, Е. Г. Телешев. // III Нац. конгр. терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». М. 2008. Материалы. – С. 28.
5. *Борисов И. М.* Терапия госпитальной пневмонии. / И. М. Борисов, А. А. Серговец. // Главный врач юга России. 2013; 5 (36): 51–54.
6. *Боровская Т. Ф.* Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией. Т. Ф. Боровская, Е. П. Когут, Э. Х. Курпас. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004; 17: 77.
7. Внутренние болезни: учеб. в 2 т./ Под ред. Н. А. Мухина, В. С. Моисеева, А. И. Мартынова. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
8. *Гельцер Б. И.* Система цитокинов при нозокомиальных пневмониях. / Б. И. Гельцер, Е. В. Маркелова, Е. В. Силич, И. В. Корявченкова, В. Е. Красников. // Пульмонология. 2003; 4: 30.
9. *Голофеевский В. Ю.* Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин) в лечении тяжелых вариантов острой пневмонии. / В. Ю. Голофеевский, А. Б. Смолянинов, В. В. Пчелин и др. // V Всерос. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». СПб. 2001. – С. 48–49.
10. *Егорова В. Н.* Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин®) в лечении тяжелой пневмонии. / В. Н. Егорова, В. И. Трофимов. // Рецепт. 2012; 2 (82): 90.
11. *Жидов И. В.* Иммунокоррекция Ронколейкином у пациентов старше 70 лет. / И. В. Жидов, В. А. Ваховский. // Медицина в Кузбассе. 2005; 4: 42.
12. *Заворуева Д. В.* Клинико-иммунологическая оценка эффективности иммунотропной терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. / Д. В. Заворуева // Дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток. 2006. – 146 с.
13. *Зубков М. Н.* Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов. / М. Н. Зубков // Пульмонология. 2007; 5: 5–13.
14. *Лейчинский С. В.* Опыт применения интерлейкина-2 при терапевтических осложнениях боевой травмы. / С. В. Лейчинский, М. Н. Смирнов, П. Е. Сурмиевич, Н. В. Ефимов. // Научно-практ. конф., посвящ. 15-летию госпиталя ГУВД СПб и ЛО «Актуальные проблемы практической медицины». – Санкт-Петербург, 2000. Материалы. – С. 219–221.

15. Юрлов С. Л. Клинико-иммунологические особенности тяжелых форм пневмоний, возможности коррекции иммунологических нарушений Ронколейкином и телеметрический контроль эффективности лечения. / С.Л. Юрлов // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – СПб. 2002. – 20 с.

16. Мусалимова Г. Г. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином): методические рекомендации. / Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Л. М. Карзакова. – Чебоксары. 2003. – 52 с.

17. Мусалимова Г. Г. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных тяжелой внебольничной пневмонией. / Г. Г. Мусалимова, Л. В. Белоглазова, В. Н. Саперов. // Иммунология Урала. 2005; 1 (4): 142–143.

18. Мусалимова Г. Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ронколейкина при микоплазменной и хламидийной пневмониях. / Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Л. М. Карзакова, В. А. Кичигин. // Пульмонология. 2004; 14 (3): 25.

19. Мусалимова Г. Г. Внебольничные пневмонии (этиология, патогенез, диагностика и лечение): пособие для врачей. / Под общ. ред. А. Г. Чучалина, Г. Г. Мусалимова, Л. М. Карзакова, В. Н. Саперова. СПб.: Новости правопорядка, 2006. – 60 с.

20. Романченко Е. А. Применение ингаляций Ронколейкина у больных внебольничной пневмонией юношей. / Е. А. Романченко, Е. П. Калинина, Н. С. Журавская и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2006; 5: 15–19.

21. Романченко Е. А. Особенности и терапия нарушений резистентности организма военнослужащих при внебольничной пневмонии (ВП). / Е. А. Романченко // Дис. ... канд. мед. наук. – Благовещенск. 2006. – 161 с.

22. Калинина Е. П. Способ иммунокоррекции при пневмонии. / Е.П. Калинина, Н.С. Журавлевская, Е.А. Романченко // Патент № 2305555. Приоритет от 16.02.2006. Опубликовано 10.09.2007.

23. Кашаева Л. Н. Иммунологические нарушения и роль их коррекции в профилактике пневмонии при острых церебральных инсультах. / Л. Н. Кашаева // Автореферат. дис. ... канд. мед. наук. М. 2005. – 21 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егорова В. Н., старший научный сотрудник ООО «НПК «Биотех», Санкт-Петербург, Россия;

Трофимов В. И., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого, Первый медицинский Санкт-Петербургский государственный университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; тел.: +7 (812) 338-71-32.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Aznabaeva L. F., Nikulicheva V. I., Kozyreva L. S. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya (Advances in current natural sciences). 2010; 2: 71.

2. Alekhnovich A. V., Ivanov V. B., Il'yashenko K. K., El'kov A. N. Kompensatornye mekhanizmy i prispособitel'nye protsessy pri ostrykh otravleniyakh psikhotroponymi preparatami (Compensatory mechanisms and adaptive processes in acute poisoning with psychotropic drugs). Moscow: Vash poligrafii cheskie partner Publ. 2010, p. 231–239.
3. Belonogov M. A., Ivanov V. B., Alekhnovich A. V. Abstracts to the reports of the 2nd Congress of Toxicologists of Russia. Moscow/ 2003, p. 311–313.
4. Borisov I. M., Shapovalova T. G., Kraynyukov P. E., Teleshev E. G. Collection of materials: III Nacional'nyj kongress terapevtov «Novyj kurs: konsolidacija usilij po ohrane zdorov'ja natsii» (III National Congress of Internists "The New Objective: consolidation of efforts to protect the health of the nation" in Moscow, 2008). St. Petersburg, p. 28.
5. Borisov I. M., Sergoventsev A. A. Glavnyy vrach yuga Rossii (Chief physician of the South of Russia). 2013; 5 (36): 51–54.
6. Borovskaya T. F., Kogut E. P., Kurpas E. Kh. Byulleten' fi fiziologii i patologii dykhaniya (Bulletin Physiology and Pathology of Respiration). 2004; is. 17: 77.
7. Textbook: Vnutrennie bolezni v 2 t. (Internal diseases in 2 vol. Edited by N. A. Mukhin, V. S. Moiseev, A. I. Martynov. M.: GEOTAR-Media Publ. 2006.
8. Geltser B. I., Markelova E. V., Silich E. V., Koryavchenkova I. V., Krasnikov V. E. Pul'monologiya (Russian Pulmonology). 2003; Is. 4: 30.
9. Golofeevskiy V. Yu., Smolyaninov A. B., Pchelin V. V. et al. V Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya v mnogoprofi l'nom lechebno-muchrezhdenii» (V All-Russian scientific practical conference «Actual issues of diagnosis and treatment in a multidisciplinary medical institution»). St. Petersburg. 2001, p. 48–49.
10. Egorova V. N., Trofimov V. I. Retsept (Recipe). 2012; 2 (82): 90.
11. Zhidov I. V., Vakhovskiy V. A. Meditsina v Kuzbasse (Medicine in Kuzbass). 2005; 4: 42.
12. Zavorueva D. V. Thesis: Kliniko-immunologicheskaya otsenka eff ektivnosti immunotropnoy terapii vnebol'nichnoy pnevmonii u lits molodogo vozrasta (Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of immunotropic therapy for community-acquired pneumonia in young people). Vladivostok. 2006, 146 p.
13. Zubkov M. N. Pul'monologiya (Pulmonology). 2007; Is. 5: 5–13.
14. Leychinskii S. V., Smirnov M. N., Surmievich P. E., Efimov N. V. Materials of the Scientific and Practical Conference dedicated to 15th Anniversary of the Hospital of Central Internal Affairs Directorate of St. Petersburg and Leningrad region "Actual problems of practical medicine". St. Petersburg. 2000, p. 219–221.
15. Yurlov S. L. Abstract to the thesis: Kliniko-immunologicheskie osobennosti tyazhelykh form pnevmoniy, vozmozhnosti korreksii immunologicheskikh narusheniy Ronkoleykinom i telemetricheskii kontrol' eff ektivnosti lecheniya (Clinical and immunological features of severe forms of pneumonia, the possibility of correction of immunological disorders by Roncoleukin and telemetric monitoring of treatment effectiveness). St. Petersburg. 2002, 20 p.
16. Musalimova G. G., Saperov V. N., Karzakova L. M. Methodological guidelines: Mikoplazmennye i khlamidiynye pnevmonii (etiopatogenez, kliniko-immunologicheskie osobennosti, diagnostika, lechenie i immunoterapiya Ronkoleykinom) (Mycoplasma and chlamydia pneumonia (etiopathogenesis, clinical and immunological features, diagnosis, treatment and immunotherapy with Roncoleukin)). Cheboksary. 2003, 52 p.
17. Musalimova G. G., Beloglazova L. V., Saperov V. N. Immunologiya Urala (Immunology of the Urals region). 2005; 1 (4): 142–143.
18. Musalimova G. G., Saperov V. N., Karzakova L. M., Kichigin V. A. Pul'monologiya (Pulmonology). 2004; 14 (3): 25.
19. Musalimova G. G., Karzakova L. M., Saperov V. N. Guidebook for physicians: Vnebol'nichnye pnevmonii (etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie) (Community-acquired pneumonia (etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment). Edited by A.G. Chuchalin). St. Petersburg: Novosti pravoporyadka Publ. 2006, 60 p.

20. Romanchenko E. A., Kalinina E. P., Zhuravskaya N. S. et al. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya (Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation). 2006; 5: 15–19.

21. Romanchenko E. A. Thesis: Osobennosti i terapiya narusheniy rezistentnosti organizma voennosluzhashchikh pri vnebol'nichnoy pnevmonii (VP) [Features and therapy for impaired resistance of the body of military personnel with community-acquired pneumonia (CAP)]. Blagoveshchensk. 2006, 161 p.

22. Kalinina E. P., Zhuravlevskaya N. S., Romanchenko E. A. Patent No 2305555: Sposob immunokorreksii pri pnevmonii (Method for immune correction in pneumonia). Published September 10, 2007.

23. Kashaeva L. N. Abstract to the thesis: Immunologicheskie narusheniya i rol' ikh korrek tsii v profi laktike pnevmonii pri ostrykh tserebral'nykh insul'takh (Immunological disorders and importance of their correction in the prevention of pneumonia in acute cerebral strokes). M. 2005, 21 p.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Egorova V.N. — candidate of biological Sciences, senior researcher of LLC Research and Production Company Biotech, Saint Petersburg, Russia

Trofimov V. I., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia; tel.: +7 (812) 338-71-32.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.