

DOI 10.33920/MED-12-2008-04

ЛИМФОПЕНИЯ КАК ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

В. Н. Егорова¹, И. В. Бабаченко², О. А. Гизингер³, К. С. Титов³

¹ООО «НПК «Биотех», Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме. Рассмотрены патогенетические аспекты лимфопений при различных патологических состояниях. Приведена статистическая оценка встречаемости лимфопении в мире. Показано, что длительные лимфопении повышает риск развития заболеваний инфекционного генеза и неблагоприятного исхода. Продолжительно существующее снижение лимфоцитов приводит к активации оппортунистических инфекций и становится основой для развития злокачественных новообразований и аутоиммунной патологии. Рекombинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин®), восполняя дефицит эндогенного интерлейкина-2, является средством не только заместительной, но и индуктивной терапии. Восстанавливая регуляторные эффекты интерлейкина-2, Ронколейкин® нивелирует проявления лимфопении и позитивно влияет на динамику и исход заболевания.

Ключевые слова: рекомбинантный интерлейкин-2, лимфопении, лимфоциты.

Для корреспонденции: Егорова В. Н., <http://biotech.spb.ru/m/publ>, babachenko-doc@mail.ru

Information about author:

О. А. Гизингер, ORCID 0000-0001-9302-0155,

И. В. Бабаченко ORCID 0000-0002-1159-0515

DOI 10.33920/MED-12-2008-04

LYMPHOPENIA AS AN INDICATION FOR THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2

V. N. Egorova¹, I. V. Babachenko², O. A. Gisinger³, K. S. Titov³

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

²Children's research and clinical center for infectious diseases of Russia's Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Pathogenetic aspects of lymphopenia in various pathological conditions are studied. A statistical assessment of the incidence of lymphopenia in the world is given. It is shown that prolonged lymphopenia increases the risk of developing diseases of infectious genesis and an adverse outcome. A long-existing decrease in lymphocytes leads to the activation of opportunistic infections and becomes the basis for the development of malignant neoplasms and autoimmune pathology. Recombinant interleukin 2 (Roncoleukin®), filling the deficiency of endogenous interleukin 2, is a means of not only substitution, but also of inductive therapy. Restoring the regulatory effects of interleukin 2, Roncoleukin® levels the manifestations of lymphopenia and positively affects the dynamics and outcome of the disease.

Keywords: recombinant interleukin 2, lymphopenia, lymphocytes

For correspondence: V. N. Egorova, <http://biotech.spb.ru/m/publ>, babachenko-doc@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с традиционным определением, лимфопения (или лимфоцитопения) рассматривается как состояние, при котором в крови уменьшается число лимфоцитов ниже определённой возрастной нормы. Снижение общего количества лимфоцитов в крови характеризуется как абсолютная лимфопения; снижение процентного содержания лимфоцитов в лейкоцитарной формуле при нормальном уровне общего количества лимфоцитов в крови представляет собой относительную лимфопению. Нормальные значения как абсолютного, так и относительного содержания лимфоцитов меняются в зависимости от возраста. Также наблюдаются определённые этнические колебания этих показателей.

Лимфопения может возникать при целом ряде заболеваний и патологических состояний, поэтому условно её подразделяют на наследственную (вследствие генетических нарушений – первичные иммунодефициты), приобретённую (сопутствующую инфекционным вирусным и бактериальным заболеваниям, злокачественным новообразованиям, сепсису, ожогам, травмам и ранениям), ятрогенную (наблюдаемую при лучевой терапии, цитотоксической химиотерапии, при использовании глюкокортикоидов и некоторых препаратов), аутоиммунную (при системных заболеваниях) [11] и идиопатическую (при отсутствии выше перечисленных причин).

Статистическая оценка встречаемости лимфопении, проведённая в новозеландской больнице Castelino D.J. (1997 г.), показала, что наибольшие значения частоты лимфопении характерны для хирургической патологии, включая сепсис. Суммарно эти значения приближаются к 50% (рис. 1, таблица 1).

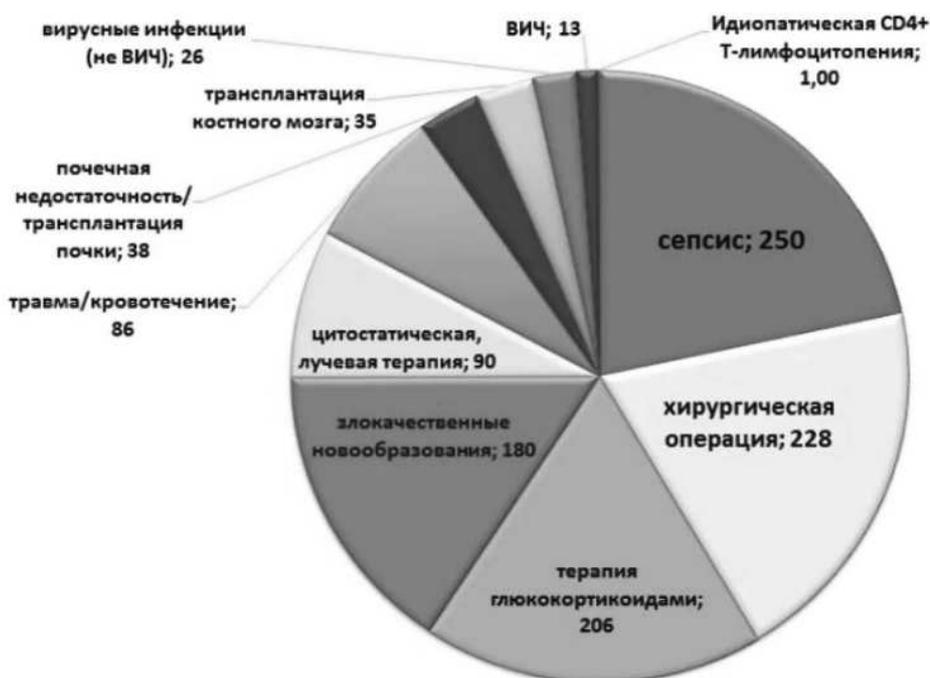


Рис. 1. Количество больных с тяжелой лимфопенией ($< 0,6 \times 10^9/l$) [57; <https://www.leukoformula.com>]

Таблица 1

**Распределение больных с лимфопенией
в зависимости от наблюдаемой патологии [57]**

Зарегистрированная патология среди 1153 пациентов	Доля пациентов с лимфопенией (< 0,6 × 10⁹/л), %
Сепсис (n = 250)	21,7
Хирургические операции (n = 228)	19,8
Применение глюкокортикоидов (n = 206)	17,9
Злокачественные новообразования (n = 180)	15,6
Лучевая и цитостатическая терапия (n = 90)	7,8
Травмы и ранения с кровотечением (n = 86)	7,5
Трансплантация почки и костного мозга (n = 38 + 35)	3,3 + 3,0
Вирусные инфекции /не ВИЧ/ (n = 26)	2,3
ВИЧ (n = 13)	1,1
Идиопатическая CD4+ Т-лимфоцитопения (n = 1)	0,08

Ретроспективный анализ методом случайной выборки 279 историй болезни новорожденных детей, проведённый М.В. Дегтярёвой, И.Г. Солдатовой и Н.В. Ашитковой [4-6, 16, 42-44], показал, что при патологии неонатального периода абсолютная лимфопения (<2,0 × 10⁹/л) регистрируется с частотой от 51,5% до 85%. При этом абсолютная лимфопения статистически значимо чаще регистрируется при генерализованных инфекциях (неонатальный сепсис), чем при локализованных инфекционных очагах, и она встречается чаще при инфекционных заболеваниях, чем при неинфекционной патологии (таблица 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости абсолютной лимфопении
при осложненном течении неонатального периода [4, 6]**

Сравнение частоты абсолютной лимфопении (< 2,0 × 10⁹/л)		p
Неонатальный сепсис — 85 % (17 из 20)	Локализованные бактериальные инфекции — 69,4 % (75 из 108)	0,27
Неонатальный сепсис — 85 % (17 из 20)	Внутриутробные герпесвирусные инфекции — 54,5 % (6 из 11)	0,095
Неонатальный сепсис — 85 % (17 из 20)	Неинфекционная патология — 51,5 % (70 из 136)	0,004
Локализованные бактериальные инфекции — 69,4 % (75 из 108)	Неинфекционная патология — 51,5 % (70 из 136)	0,003
Инфекционная патология — 70,5 % (98 из 139)	Неинфекционная патология — 51,5 % (70 из 136)	< 0,001

К основным причинам развития лимфопении относят угнетение лимфоцитопоэза, ускоренную гибель лимфоцитов (апоптоз), нарушение их миграции или сочетание этих факторов.

Длительное течение лимфопении повышает риск развития заболеваний инфекционного генеза и неблагоприятного исхода. Продолжительно существующее снижение лимфоцитов приводит к активации оппортунистических инфекций и становится основой для развития злокачественных новообразований и аутоиммунной патологии [11].

При патологии неонатального периода развитие абсолютной лимфопении является неблагоприятным прогностическим признаком [16], в случаях с летальным исходом абсолютная лимфопения развивалась в 100% [95% ДИ; 72–100%], и она регистрировалась по общему анализу крови два и более раз.

Популяции В- и Т-лимфоцитов в периферической крови не равновелики. На долю В-лимфоцитов приходится 25%, и 75% составляют Т-лимфоциты, среди которых почти 65% являются CD4+ клетками, – Т-хелперные клетки. При лимфопении страдает, прежде всего, наиболее многочисленная клеточная популяция – снижается абсолютное количество Т-лимфоцитов и, в особенности, – CD4+ Т-клеток. Было показано, что Th1-лимфоциты обладают повышенной чувствительностью к активационному апоптозу [63].

В настоящее время популяция хелперных CD4+ Т-клеток (Th) насчитывает несколько субпопуляций: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, которые дифференцируются из активированных Th0-лимфоцитов после распознавания лиганда (антигенный пептид + МНС II класса) [25, 54]. К числу CD4+ Т-клеток также относятся и индуцибельные регуляторные Т-клетки – iTreg. Каждый из этих типов Т-лимфоцитов отвечает за свой комплекс реакций, которые наиболее полно изучены для субпопуляций Th1 и Th2.

Пролиферация активированных Т-лимфоцитов контролируется интерлейкином-2, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и далее, в основном, Т-хелперами 1-го типа. Способствуя пролиферации указанных Т-клеток, ИЛ-2 выступает в роли аутокринного регулятора пролиферации. Соответственно при возникновении лимфопении наблюдается как дефицит Т-лимфоцитов, так недостаточная продукция интерлейкина-2. Это является патогенетическим обоснованием применения препаратов интерлейкина-2 с целью заместительной иммунотерапии.

Целью данного обзора является демонстрация клинической эффективности иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (препарат Ронколейкин®) заболеваний, патогенез которых характеризуется снижением абсолютного количества Т-лимфоцитов.

Рекомбинантный интерлейкин-2 человека (рИЛ-2, препарат Ронколейкин®) является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного интерлейкина-2. рИЛ-2, включаясь в естественные механизмы иммунорегуляции, как аналог эндогенного ИЛ-2, проявляет многофакторную иммунокорректирующую активность (таблица 3). Под влиянием рИЛ-2 за счёт стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов и подавления апоптоза мононуклеаров нормализуется количество и соотношение субпопуляций иммунных клеток. 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 [27]. Оптимизация иммунного ответа обеспечивает восстановление противоинфекционной защиты.

Таблица 3

Основные иммуноориентированные эффекты Ронколейкина® [27]

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

Примечание: CTL — цитотоксические Т-лимфоциты. NK — натуральные киллеры.

В условиях лимфопении продукции эндогенного ИЛ-2 может оказаться недостаточной. В этих условиях вводимый с целью заместительной терапии рекомбинантный ИЛ-2 оказывает иммуностимулирующий эффект и компенсирует проявления иммунной недостаточности [26, 56].

КОРРЕКЦИЯ ЛИМФОПЕНИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**Клинические результаты**

При тяжёлой хирургической патологии иммунные дисфункции в условиях генерализации инфекции и эндотоксикоза приводят к выраженной иммунодепрессии [11, 17-18, 20, 28-29, 36-37, 41, 46, 51-52]. По определению В.К. Козлова, Т-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный иммунодефицит с преобладанием проявлений системной иммунодепрессии является значимым звеном патогенеза тяжелого сепсиса, разлитого перитонита, острого деструктивного панкреатита и травматической болезни [27].

Углубление иммунных расстройств приводит к развитию лимфопении, функциональной несостоятельности клеток естественной резистентности и клеток, презентующих антигены. Вторичная иммунная недостаточность, обусловленная среди прочих причин и уменьшением продукции ИЛ-2 мононуклеарными клетками, характерна для большинства пациентов с тяжёлыми формами хирургических инфекций и является одним из тех прогностическим фактором, которые определяют выживаемость пациентов (рис. 2).

К настоящему моменту накоплен значительный опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 (препарат Ронколейкин®) при лечении сепсиса любой этиологии: абдоминального, посттравматического, раневого, хирургического, ожогового, ангиогенного, урологического, акушерско-гинекологического и неонатального. С момента регистрации препарата в 1995 г. проведено более 20 клинических исследований в различных научно-исследовательских и клинических центрах РФ, в которых приняло участие около 2300 взрослых пациентов и 348 детей. В 1995 году получен патент на способ лечения иммуносупрессии при сепсисе с помощью Ронколейкина® (дата приоритета 28.03.1995) [53].

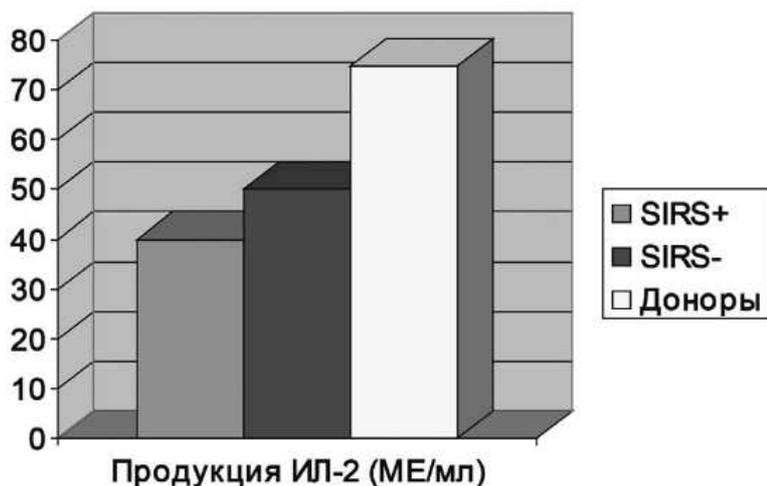


Рис. 2. Уровень продукции ИЛ-2 (МЕ/мл) мононуклеарными клетками больных с хирургической инфекцией [28] (SIRS — синдром системной воспалительной реакции)

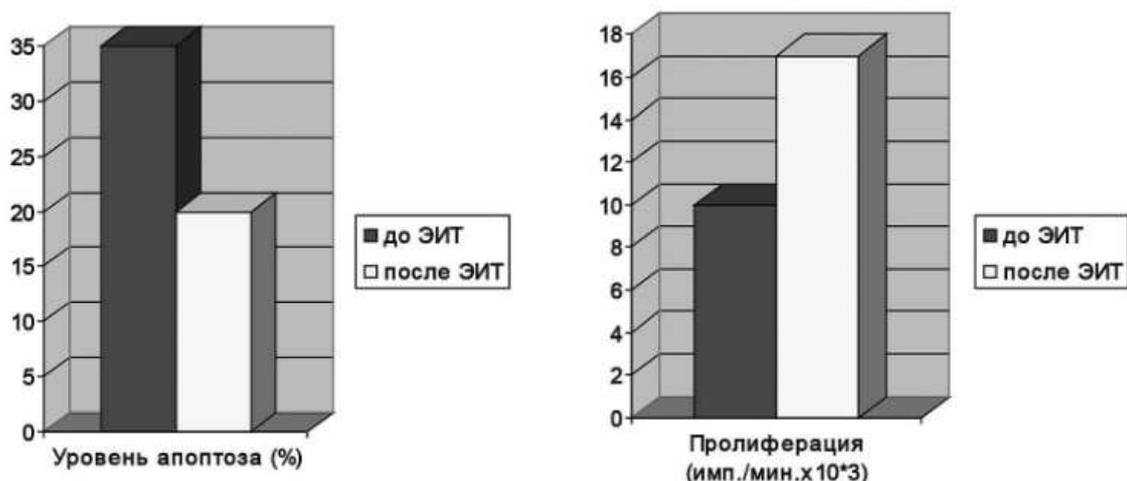


Рис. 3. Влияние экстракорпоральной иммунотерапии (ЭИТ) с ИЛ-2 на пролиферацию и уровень апоптоза в культурах мононуклеаров септических больных [38]

Применение Ронколейкина® у септических больных способствует усилению пролиферации Т-лимфоцитов, повышению их количества, нормализации субпопуляционного состава, снижению частоты апоптоза (рис. 3).

На этом фоне наблюдается позитивная клиническая динамика, сопровождающаяся ослаблением эндотоксикоза, уменьшением вероятности осложнений и снижением уровня летальности.

При лечении тяжёлых и генерализованных форм хирургической инфекции Ронколейкин® применяют в виде 1-3 внутривенных (в/в) или подкожных (п/к) введений по 0,5-1 мг (млн. МЕ) у взрослых и в возрастных дозировках у детей. При сохраняющейся лимфопении рекомендовано повторение курса иммунотерапии.

Эффективность и безопасность применения Ронколейкина® на фоне развивающейся лимфопении были оценены в исследованиях различного формата, некоторые из них представлены в таблице 4. Показано, что цитокиноterapia Ронколейкином® характеризуется достовер-

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ным клиническим, детоксикационным и иммунокорректирующим эффектом и приводит к снижению уровня 28-дневной летальности у взрослых пациентов на 10-31% [9].

Таблица 4.

Сравнительная оценка эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении сепсиса

Дизайн исследования	Число клинических баз	Обследовано пациентов	Летальность, %	Лабораторные показатели
Р С	3	83 О: 33 К: 50	О: 21,2 К: 52,0	↓ ЛИИ ↓SAPS
Р С	1	54 О: 24 К: 30	О: 33,0 К: 63,0	↓SAPS
Р С	1	61 О: 31 К: 30	О: 32,3 К: 63,3	↓SAPS
Р С	1	62 О: 32 К: 30	О: 34,4 К: 63,3	↓ ЛИИ
Д С, Р С	1	30 О: 15 К: 15	О: 6,7 К: 20,0	↓SAPS
Р С	1	38 О: 17 К: 21	О: 13,0 К: 29,0	↓SAPS
Д С, Р С	4	100 О: 50 К: 50	О: 2,0 К: 12,0	↓SAPS ↓APACHE II ↓ ЛИИ
Д С, Р С	6	104 О: 53 К: 51	О: 5,7 К: 21,5	↓SAPS ↓APACHE II ↓ ЛИИ
Д С, Р С	6	90 О: 45 : 45	О: 22,2 К: 44,4	↓SAPS ↓ SIRS III ↓ SOFA

Примечание: Р – рандомизированное исследование; РС – рандомизированное сравнительное исследование; ДС – двойное слепое исследование; О – основная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; SAPS - упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (баллы); APACHE II - шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II (баллы); SOFA – шкала для оценки полиорганной недостаточности (баллы)

Характерная для **острого перитонита** Т-лимфопения с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций наиболее выражена на высоте интоксикации. Затем при адекватном комплексном лечении по мере улучшения состояния больного степень Т-иммунодефицита уменьшается. Но при летальном исходе перитонита у пациентов обнаружены нарушения пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов [3, 30-32, 36].

Применение Ронколейкина® в комплексном лечении больных с разлитым перитонитом сопровождается более быстрым снижением степени интоксикации и нормализации иммунологических показателей, почти двукратным снижением частоты послеоперационных осложнений и уровня летальности на 4,9-13,3%, а также сокращением сроков госпитализации на 4-10 суток по сравнению с традиционным интенсивным лечением. Ронколейкин® применяют в виде 1-3 в/в или п/к введений по 0,5-1 мг (млн. МЕ). К настоящему моменту суммарно в различных научно-исследовательских и клинических центрах РФ про-

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ведено 14 клинических исследований, в которых приняло участие 1680 пациентов. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 5 [9].

Таблица 5.

Сравнительная оценка эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении перитонита

Дизайн исследования	Обследовано пациентов	Летальность, %	Лабораторные показатели	Сроки госпитализации
Р С	64 О: 20 К: 44	О: 15,0 К: 22,7	↓ ЛИИ, у.е. О: на 4,8 К: на 2,2 ↓ АРАСНЕ, баллы О: на 11,2 К: на 8,8	Сокращение на 9,7 койко-дней
Р С	84 О: 58 К: 26	О: 11,4 К: 33,3	↓ ЛИИ, у.е. О: на 4,5 К: на 2,4	↓
Р С	52 О: 28 К: 24	О: 14,3 К: 50,0	↓ ЛИИ, у.е. О: на 7,4 К: без изм.	Сокращение на 3,8 койко-дней
Д С, Р С	30 О: 15 К: 15	О: 6,7 К: 20,0	–	↓
Р С	43 О: 21 К: 22	О: 38,1 К: 45,5	↓ ЛИИ, у.е. О: на 6,4 К: без изм.	↓
Р С	57 О: 42 К: 15	О: 9,5 К: 22,0	↓ ЛИИ, у.е. О: на 5,6 К: на 3,3	Сокращение на 6,1 койко-дней

Примечание: Р – рандомизированное исследование; РС – рандомизированное сравнительное исследование; ДС – двойное слепое исследование; О – основная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; АРАСНЕ II – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II (баллы)

«Центральным звеном патогенеза **острого деструктивного панкреатита** (как было отмечено в работах А.Д. Толстого) является иммунодефицит (ИД), наличие и выраженность которого находится в прямой зависимости от тяжести панкреатита: при лёгкой (отечной) его форме ИД практически не наблюдается, тогда как при остром деструктивном панкреатите (ОДП) он развивается, как правило, практически у 100% пациентов» [50].

Ещё в работах 90-х годов прошлого столетия рядом авторов было отмечено, что постоянным ранним маркёром развивающегося иммунодефицита является абсолютная лимфопения ($<1,2 \cdot 10^9/\text{л}$), проявляющаяся снижением лимфоидных субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+ [58, 60], рис.4.

Современные исследования подтвердили, что неблагоприятное течение острого панкреатита сопровождается лимфопенией, снижением относительной популяции Т-хелперов, НК-клеток, Т-лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25+), увеличением относительной популяции клеток, маркированных CD95+, выраженным снижением иммунорегуляторного индекса, повышением уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа в периферической крови [1-2, 12-15, 37, 47].

Начиная с первых суток развития ОДП, наблюдается несколько параллельно протекающих и взаимозависимых процессов: формирование панкреонекроза с развитием блокады полноценного иммунного ответа и дисбаланса цитокинов в сторону резкого преобладания провоспалительного пула, вызывающего ряд симптомов эндотоксикоза, а также участвующего в генезе полиорганной недостаточности и «ранних» летальных

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 исходов (эндотоксиновый шок) [50]. Ранняя характеристика цитокинового дисбаланса, наблюдаемого у пациентов с ОДП, проявляется в резком дефиците интерлейкина-2.

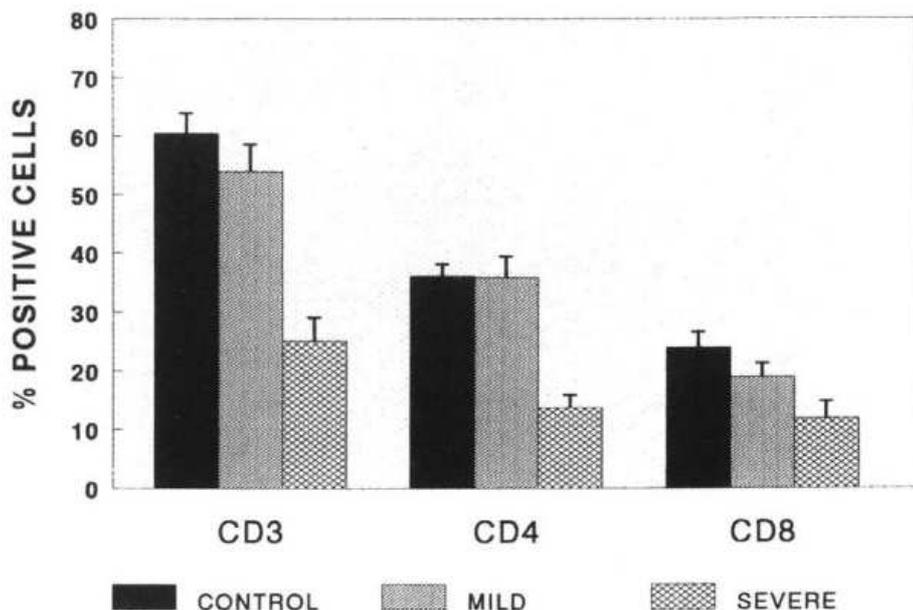


Рис. 4. Относительное содержание субпопуляций CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в зависимости от тяжести острого панкреатита [58]

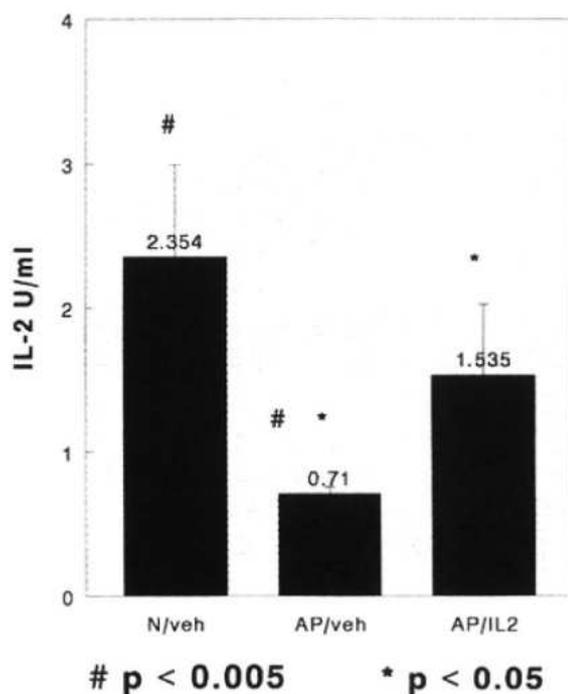


Рис. 5. Влияние введения экзогенного ИЛ-2 на продукцию эндогенного ИЛ-2 у животных с экспериментальным острым панкреатитом [58]: N — нормальные животные; AP — животные с острым панкреатитом; veh — введение декстрозы; IL-2 — введение интерлейкина-2

Возможность использования рекомбинантного интерлейкина-2 для лечения острого панкреатита сначала была продемонстрирована на модели экспериментальных животных. Иммунотерапия рИЛ-2 экспериментального ОП приводила не только к по-
 Терапевт 8/2020

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 вышению продукции эндогенного ИЛ-2 (рис. 5), но и к снижению летальности животных (57% vs 100% mortality, $P = 0.036$ Wilcoxon-Gehan statistic) [58].

Патогенетическая обоснованность применения иммунотерапии ИЛ-2 позволила успешно применять Ронколейкин® для лечения острого панкреатита (ОП) и его деструктивных форм (ОДП), начиная с момента регистрации препарата в 1995 г. Суммарно оценка клинической эффективности Ронколейкина® при лечении больных ОП проведена в 31 клиническом исследовании, в которых участвовало 5886 человек. В комплексном лечении ОП Ронколейкин® применяют в виде внутривенных или подкожных введений в дозе 0,25-1 мг в зависимости от стадии заболевания и массы больного. Цитокинотерапия Ронколейкином® ОП характеризуется достоверным клиническим, детоксикационным и иммунокорректирующим эффектом, способствуя нормализации субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Применение Ронколейкина® в реактивную стадию ОП (фаза перипанкреатического инфильтрата) приводит к снижению частоты гнойных осложнений на 13,9 – 43,4%, частоты развития сепсиса – на 2,9 – 6,7% и уровня летальности – на 7,1 – 27,7%. При развившихся гнойно-септических осложнениях применение Ронколейкина® приводит к достоверному снижению летальности на 32,3 – 59,1%, даже при наличии септического шока. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 6 [9].

Таблица 6.

**Сравнительная оценка эффективности Ронколейкина®
 в комплексном лечении острого панкреатита**

Дизайн исследования	Обследовано пациентов	Гнойные осложнения, %	Летальность, %
<i>Применение в реактивную стадию острого панкреатита</i>			
Р С	75 О: 35 К: 40	О: 8,6 К: 22,5	О: 2,9 К: 10,0
Р С	268 О: 42 К: 221	О: 14,9 К: 45,2	О: 4,3 К: 29,4
Р С	219 О: 74 К: 145	О: 16,2 К: 32,4	О: 6,8 К: 18,6
Р С	92 О: 40 К: 52	О: 15,0 К: 51,9	О: 5,0 К: 32,7
Д С, Р С	30 О: 15 К: 15	О: 0 К: 13,3	О: 0 К: 13,3
Р С	214 О: 96 К: 118	О: 31,2 К: 74,6	О: 15,6 К: 33,9
Р С	206 О: 76 К: 130	О: 16,7 К: 42,2	О: 9,7 К: 34,7
Р С	85 О: 45 К: 40	О: 2,2 К: 9,4	О: 2,2 К: 22,5
<i>Применение при развившихся гнойно-септических осложнениях</i>			
Дизайн исследования	Обследовано пациентов	Послеоперационные осложнения, %	Летальность, %
Р С	215 О: 75 К: 140	О: 26,3 К: 45,6	О: 15,7 К: 31,2
Р С	402 О: 157 К: 245	О: 33,8 К: 45,7	О: 15,3 К: 30,2

Примечание: Р – рандомизированное исследование; РС – рандомизированное сравнительное исследование; ДС – двойное слепое исследование; О – основная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа

Иммунологические изменения при **тяжёлых травматических повреждениях** сопровождаются преимущественным угнетением функций клеточного звена иммунитета и факторов неспецифической защиты, характеризующихся изменением количества и активности иммунокомпетентных клеток, а также дисбалансом в цитокиновой сети регуляции защитных функций [8, 10, 23, 55]. Иммунная недостаточность формируется на фоне несостоятельности основных систем жизнеобеспечения и интегративных регуляторных систем.

Изучение особенностей иммунологической реактивности в раннем периоде травматической болезни выявило у выживших на 3-и сутки после травмы значительное снижение Т-лимфоцитов: CD3+ – на 32,8% (p < 0,05), CD4+ – на 43,7% (p < 0,05), CD16+ – на 39,2% (p < 0,05). Изменение показателей иммунной системы в этом периоде также характеризовалось снижением функциональной активности Т-лимфоцитов на 60 % (p < 0,05). На 4–6 день после травмы у выживших пострадавших происходило углубление иммуносупрессии. Количество Т-клеток уменьшалось на 50 % (p < 0,05), а CD16+ клеток — на 57,2 % (p < 0,05). К сниженной функциональной активности Т-лимфоцитов присоединялась недостаточность В-лимфоцитов. Тенденция к восстановлению числа и активности Т-лимфоцитов у выживших пострадавших намечалась к 14 суткам после травмы [21]. Достоверное снижение индуцированной пролиферативной активности Т-лимфоцитов в сравнении со здоровыми лицами (в тесте РБТЛ) наблюдается у всех пациентов с тяжёлой травмой, но в большей степени оно характерно для пострадавших с летальным исходом в течение первой недели [55].

Таблица 7.

**Клиническая эффективность Ронколейкина®
в лечении больных с тяжёлой сочетанной травмой**

Показатель	Проведённые исследования		
	Р С	Р С	Д С, Р С
Дизайн исследования	Р С	Р С	Д С, Р С
Обследовано пациентов	62 О: 33 К: 29	70 О: 32 К: 38	56 О: 26 К: 30
Частота развития пневмонии, %	О: 28,9 К: 46,6	О: 45,0 К: 90,0	О: 35,0 К: 51,0
Частота развития сепсиса, %	О: 6,1 К: 14,4	О: 21,0 К: 27,4	О: 4,0 К: 19,0
Летальность, %	О: 23,5 К: 36,8	О: 21,0 К: 33,0	О: 15,4 К: 46,7
Госпитализация в ОРИТ, сут.	↓ на 3 сут. по сравнению с К	↓ на 5 сут. по сравнению с К	О: 5,5 К: 6,9
Госпитализация в стационаре, койко-дни	↓ на 7,5 к-д по сравнению с К	–	О: 32 К: 50

Примечание: Р – рандомизированное исследование; РС – рандомизированное сравнительное исследование; ДС – двойное слепое исследование; О – основная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа

Одним из существенных моментов развития посттравматической вторичной иммунной недостаточности оказывается углубление дисбаланса цитокиновой регуляции, сопряжённое с падением уровня эндогенного интерлейкина-2. Применение на этом

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

фоне препаратов ИЛ-2 устраняет дефицит эндогенного цитокина, восстанавливает численность и функциональную активность иммунокомпетентных клеток [33-35, 39].

С момента регистрации препарата проведено 14 клинических исследований, в которых приняли участие 1919 человек. Ронколейкин® применяли в виде 2 внутривенных введений по 0,5 мг через 48 часов после проведения неотложного хирургического пособия. Использование Ронколейкина® в комплексном лечении тяжёлых ранений и травм способствует снижению частоты и сроков развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), что проявляется уменьшением частоты тяжёлых осложнений, прежде всего, пневмонии и сепсиса, достоверным снижением уровня летальности и сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 7 [9].

Среди многих факторов патогенеза **синдрома диабетической стопы** (СДС) гнойно-некротический процесс сопровождается выраженными иммунологическими нарушениями. Клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с гнойно-деструктивными формами СДС сопровождаются изменениями лабораторных иммунологических показателей: наличием относительной и абсолютной лимфопении; снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции CD4+ лимфоцитов, а также показателей фагоцитоза [7, 19, 40, 45, 48, 59, 61, 62].

Таблица 8.

Сравнительная оценка эффективности Ронколейкина® в лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом

Показатель	Проведённые исследования				
	Р С	Р С	Р С	Р С	Р С
Дизайн исследования					
Обследовано пациентов	267 О: 167 К: 100	112 О: 36 К: 76	118 О: 52 К: 66	144 О: 90 К: 54	154 О: 78 К: 76
Сохранение опорной функции НК, %	О: 62 К: 35	О: 80,5 К: 52,6	–	О: 51,4 К: 10,4	О: 84,6 К: 36,8
Частота высоких ампутаций, %	О: 13,0 К: 32,0	О: 8,3 К: 38,2	О: 17,0 К: 23,0	О: 1,8 К: 25,9	О: 5,1 К: 40,7
Послеоперационные осложнения, %	О: 6,6 К: 18,0	–	О: 28,0 К: 39,0	О: 0 К: 13,0	–
Летальность, %	О: 0 К: 8,0	О: 3,3 К: 19,7	О: 3,3 К: 4,9	О: 0 К: 3,7	О: 1,3 К: 11,8
Госпитализация, койко-дни (к-д)	↓ на 5-11 к-д	–	↓ на 10 к-д	↓ на 6,5-16 к-д	–

Примечание: Р – рандомизированное исследование; РС – рандомизированное сравнительное исследование; ДС – двойное слепое исследование; О – основная группа (Ронколейкин); К – контрольная группа; НК – нижние конечности

Установлено, что в случаях выявления до операции статистически достоверного снижения относительного и абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, абсолютных значений Т-цитотоксических лимфоцитов, а также угнетения факторов неспецифического иммунитета и фагоцитарного показателя в послеоперационном периоде. Терапевт 8/2020

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ционном периоде наблюдали инфекционные осложнения ран [7, 22]. При наличии лимфопении или устойчивом Т-клеточном субпопуляционном дисбалансе иммунопрофилактика Ронколейкином[®] патогенетически обоснована.

Ронколейкин[®] применяют в комплексном лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом с 1996 года. За этот период в различных научно-исследовательских и клинических центрах РФ проведено 15 рандомизированных сравнительных клинических исследований, в которых приняли участие 2054 человека. Ронколейкин[®] применяют в виде 2-3 в/в или п/к введений по 0,5 мг. Использование Ронколейкина[®] в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей способствует более быстрому снижению степени интоксикации и позитивным сдвигам в показателях, характеризующих состояние иммунной системы. Клинический эффект проявляется в увеличении доли пациентов с сохранённой опорной функцией нижних конечностей, в снижении частоты послеоперационных осложнений, повторных и высоких ампутаций, летальности и сроков госпитализации. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 8 [9].

КОРРЕКЦИЯ ЛИМФОПЕНИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Сепсис и пневмония считаются наиболее тяжёлыми проявлениями гнойно-септических заболеваний у новорожденных и занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности детей.

На основании ретроспективного анализа более 400 историй болезни новорожденных различного гестационного возраста с осложнённым течением неонатального периода было доказано, что при раннем неонатальном сепсисе абсолютная лимфопения ($\leq 2 \cdot 10^9/\text{л}$) развивается статистически значимо чаще, чем абсолютная нейтропения ($\leq 1,8 \cdot 10^9/\text{л}$): 19% против 3,8% ($P=0,002$, ТКФ) [4-6].

Абсолютная лимфопения, выявленная у пациентов в неонатальном периоде, свидетельствует о тяжести инфекционного заболевания независимо от постнатального возраста детей, результатов посева крови и природы выявленного возбудителя. Неблагоприятная прогностическая значимость абсолютной лимфопении объясняется количественным дефицитом всех важнейших функциональных субпопуляций лимфоцитов: зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), вырабатывающих интерлейкин-2 (ИЛ-2) как фактор роста лимфоцитов. Это приводит к недостаточности клеточных механизмов врождённого и адаптивного иммунного ответа у новорожденных и подчеркивает необходимость применения патогенетически обоснованных способов иммунокоррекции при регистрации абсолютной лимфопении [16].

К настоящему моменту оценка эффективности Ронколейкина[®] в лечении гнойно-септической патологии у детей исследована при проведении пилотных, сравнительных контролируемых и многоцентровых исследований (исследования III фазы). Всего в исследованиях участвовало 348 детей. Ронколейкин[®] применяли в виде 2-3 внутривенных инфузий в возрастных дозах с интервалом 3 дня. Установлена высокая клиническая эффективность Ронколейкина[®] в комплексном лечении неонатального сепсиса и пневмонии, которая проявлялась сокращением сроков пребывания в ОРИТ и в стационаре, снижением уровня летальности. У детей, в комплексное лечение которых был включён Ронколейкин[®], быстрее исчезали симптомы интоксикации, сократилась длительность инфузионной и антибактериальной терапии, достоверно раньше реализовалась возможность

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 стабильного энтерального питания, выросли абсолютные и относительные показатели содержания лимфоцитов. Показано, что после лечения новорожденных с применением Ронколейкина® наблюдается почти четырёхкратное уменьшение заболеваемости в катамнезе [24]. Суммарно сократились затраты на лечение [16, 44]. Результаты одного из исследований представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Эффективность Ронколейкина® в комплексном лечении новорожденных детей с абсолютной лимфопенией [16]

Показатель		Базисная терапия + Ронколейкин	Базисная терапия	
Обследовано пациентов, всего		85	60	
Из них с диагнозом:	неонатальный сепсис	35 (41,2%)	25 (41,7%)	
	генерализованные вирусные инфекции	8 (9,4%)	8 (13,3%)	
	локализованные бактериальные инфекции	42 (49,4%)	27 (45%)	
Пневмония *		31 (37,3%)	47 (79,7%)	
		P (ТКФ) < 0,001		
Потребность в ИВЛ *		29 (34,9%)	38 (64,4%)	
		P (ТКФ) < 0,001		
Положительный посев крови:	1-й день учёта лимфопении	33/73 (45,2%)	14/56 (25%)	
			P (ТКФ) = 0,026	
	через 6-7 суток	10/60 (16,7%)	19/49 (38,8%)	
		P (ТКФ) = 0,016		
	на 29-е сутки	2/21 (9,5%)	4/20 (20%)	
		P (ТКФ) = 0,4		
Уровень интерлейкина-8 (пг/мл)*		34,8 [18,9; 94,8]	114 [42; 300]	
		P (U-test) = 0,0024		
Длительность госпитализации:	в ОРИТН (койко-дни)	16 [12; 18]	17 [12; 20]	
			P (U-test) = 0,811	
	в ОПН (койко-дни)	26 [18; 36]	31 [26; 55]	
		P (U-test) = 0,015		
Летальность	Дети с сепсисом без хирургического лечения	1 из 60 (1,7%)	7 из 50 (14,0%)	
			P (ТКФ) = 0,02	
	Дети в послеоперационном периоде	6 из 25 (24%)	5 из 10 (50%)	
		P (ТКФ) = 0,22		
	Всего	7 из 85 (8,2%)	12 из 60 (20%)	
		P (ТКФ) = 0,047		
Дети, выписанные домой до 29 суток		41 из 85 (49,4%)	10 из 60 (16,7%)	
		P (ТКФ) = 0,024		

Примечание: * – учёт на 6-7 сутки от момента обнаружения абсолютной лимфопении;
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных;
 ОПН – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей;
 ТКФ – точный двухсторонний критерий Фишера;
 U-test – непараметрический критерий Манна-Уитни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятная прогностическая значимость лимфопении указывает на необходимость разработки новых методов иммунотерапии, направленных на коррекцию количества и функциональных свойств лимфоцитов при патологических состояниях.

Современные исследования молекулярной биологии, иммунологии и биотехнологии позволили расшифровать механизмы и последовательность различных иммунологических реакций, определить роль и значение медиаторов иммунной системы – цитокинов и их рецепторов в регуляции иммунитета. Получение рекомбинантных форм цитокинов открыло возможность направленного воздействия на реализацию иммунного ответа.

Ронколейкин[®] – рекомбинантный интерлейкин-2 – структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2. Обладая многофакторной иммунокорректирующей активностью, рИЛ-2 за счёт стимуляции пролиферации лимфоцитов и подавления апоптоза мононуклеаров способствует нормализации количества и соотношения субпопуляций иммунных клеток. Ронколейкин[®], восполняя дефицит эндогенного ИЛ-2, является средством не только заместительной, но и индуктивной терапии. Восстанавливая регуляторные эффекты ИЛ-2, Ронколейкин[®] нивелирует проявления лимфопении и позитивно влияет на динамику и исход заболевания.

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. Нарушение иммунного статуса при остром панкреатите и его коррекция / С. В. Авакимян, Д. А. Жане, Р. В. Гедзюн // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Том 174, № 1. – С. 16-19.
3. Анисимов А.Ю. Иммунотерапия Ронколейкином[®] в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом: пособие для врачей. / А.Ю. Анисимов – Казань, 2004. – 28 с.
4. 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.
5. 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.
6. Ашиткова Н.В. Диагностическое и прогностическое значение лимфопении при неонатальных инфекциях. / Н.В. Ашиткова // Автореферат канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 24 с.
7. Байрамкулов Э.Д. Оптимизация диагностики, комплексного лечения и реабилитации больных с синдромом диабетической стопы. / Э.Д. Байрамкулов // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2019. – 24 с.
8. Болотников А.И. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой живота и их коррекция. / А.И. Болотников // Автореферат дисс..... докт. мед. наук – Москва, 2008. – 46 с.
9. Бубнова Н.А. Обобщённый опыт применения Ронколейкина[®] (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний: пособие для врачей. 2-е издание, обновлённое и исправленное. / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 102 с.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

10. Валетова В.В. Апоптоз лимфоцитов как критерий ишемии и реперфузии при тяжелой сочетанной травме и массивной кровопотере. / В.В. Валетова, А.С. Ермолов, Н.В. Боровкова, В.Б. Хватов, В.Х. Тимербаев // *Медицинский алфавит*. – 2016. – Том 1, № 4. – С. 25-30.
11. Ватутин Н.Т. Лимфопения: основные причины развития. / Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко // *Архивъ внутренней медицины*. – 2016. – № 2 (28). – С. 22-27.
12. 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.
13. Винник Ю.С. Динамика показателей иммунитета и хемилюминесценции лимфоцитов у больных тяжёлым острым панкреатитом. / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская // *Известия ВУЗов. Прикладная химия и биотехнология*. – 2016. – Том 6, № 4. – С. 74-79.
14. Винник Ю.С. Влияние иммунного статуса и блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов на формирование перипанкреатического инфильтрата при тяжёлом остром панкреатите. / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева, В.В. Деулина // *Новости хирургии* – 2018. – Том 26, № 6. – С. 689-696.
15. Винник Ю.С. Возможности прогнозирования развития гнойно-деструктивных осложнений во второй фазе тяжёлого острого панкреатита. / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, В.В. Деулина, О.В. Казакова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2019. – № 4. – С. 11-14.
16. Дегтярёва М.В. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии: пособие для врачей / М.В. Дегтярёва, Е.Н. Байбарина, И.Г. Солдатова, Н.В. Ашиткова – Санкт-Петербург: СИ-НЭЛ, 2019. – 42 с.
17. Дунаевская С.С. Роль иммунной системы в оценке тяжести тяжёлого острого панкреатита. / С.С. Дунаевская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2013. – № 3 (138). – С. 59-62.
18. Дунаевская С.С. Особенности иммунологических нарушений у пациентов старших возрастных групп при благоприятном течении острого панкреатита. / С.С. Дунаевская, В.В. Деулина, О.В. Казакова // *Российский медицинский журнал*. – 2019. – № 11. – С. 31-34.
19. Еселевич Р.В. Иммуотропная терапия в составе комплексного лечения больных с синдромом диабетической стопы. / Р.В. Еселевич, А.Н. Липин, Н.В. Рухляда, И.А. Соловьёв // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2015. – № 3 (1562). – С. 49.
20. Зайцева О.В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра. / О.В. Зайцева // *Детские инфекции*. – 2015. – № 1. – С. 36-43.
21. Золотухин С.Е. Особенности иммунологической реактивности у пострадавших с политравмой в раннем периоде травматической болезни. / С.Е. Золотухин, В.А. Юдин, Н.Н. Шпаченко, Т.М. Чирах // *Университетская клиника*. – 2016. – Том 12, № 2. – С. 39-43.
22. 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.
23. Калинина Н.М. Травма: воспаление и иммунитет. / Н.М. Калинина, А.Е. Сосюкин, Д.А. Вологжанин, А.А. Кузин, П.С. Князев // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Том 4, № 1. – С. 28-35.
24. Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина). / Д.А. Каюмова // *Автореферат дисс....канд. мед. наук*. – Краснодар, 2004. – 22 с.
25. Климов В. В. Основы иммунологии: учебное пособие / В. В. Климов – Томск: Изд-во СибГМУ, 2017. – 169 с.
26. Козлов В.К. Рекомбинантные цитокины как средство профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: патогенетическое обоснование применения. / В.К. Козлов // *ОНСПВ*. – 2008. – № 4.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

27. Козлов В.К. Иммунопатогенез сепсиса. Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции. / В.К. Козлов // ОНСПВ. – 2008. - № 6.
28. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. / В.К. Козлов - Изд. 2-е. – СПб.: Диалект, 2008. – 296 с.
29. Козлов В.К. Цитокилотерапия: 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. – СПб: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
30. Косинец В.А. Оптимизация комплексного лечения распространённого гнойного перитонита (экспериментально-клиническое исследование). / В.А. Косинец // Автореферат дисс.... докт. мед наук. – Москва, 2013.
31. Косинец В.А. Патогенетические аспекты комплексного лечения пациентов с распространённым гнойным перитонитом. / В.А. Косинец // Вестник ВГМУ. – 2014. – Том 13, №4. – С. 63.
32. Косинец В.А. Коррекция иммунной дисфункции при лечении пациентов с распространённым гнойным перитонитом. / В.А. Косинец, Е.А. Матусевич // Клинический обзор. – 2015. – С. 17-23.
33. 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.
34. 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.
35. Лебедев М.Ю. Экспрессия активационных рецепторов на лимфоцитах периферической крови у пациентов с термической, черепно-мозговой и механической травмой в раннем посттравматическом периоде. / М.Ю. Лебедев, М.Н. Шолкина, С.Б. Кораблев, В.В. Новиков // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Том 3, № 3. – С. 28-31.
36. Назаров И.П. Изменения клинико-иммунологических показателей и функциональных параметров лимфоцитов больных в зависимости от тяжести перитонита. / И.П. Назаров, Ю.С. Винник, С.И. Назарова, П.В. Сарап, С.С. Дунаевская, Т.В. Божко. – Иммунитет в хирургии: Том 2. – Часть 4, глава 3. – Красноярск: КрасГМА 2006. – 336 с.
37. Назаров И.П. – Иммунопатология при остром панкреатите. / И.П. Назаров, Ю.С. Винник, С.И. Назарова, П.В. Сарап, С.С. Дунаевская, Т.В. Божко. – Иммунитет в хирургии: Том 2. – Часть 3, глава 1. – Красноярск: КрасГМА, 2006. – 336 с.
38. 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.
39. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. / под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с. (с. 448-461).
40. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы / А.И. Рундо // Новости хирургии. – 2015. – Том 23, № 1. – С. 97-104.
41. Савченко А.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространённого гнойного перитонита. / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, Д.Э. Здзитовецкий, И.В. Кудрявцев // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Том 5, № 1. – С. 63-70.
42. 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. Жажов, С.А. Синева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. – Том 2, № 1. – С. 62-65.
43. 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.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

44. Солдатова И.Г. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями. / И.Г. Солдатова // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – Москва, 2011. – 57 с.
45. Соловьёв И.А. Регулирование иммунологического дисбаланса как неотъемлемый элемент комплексного подхода к лечению гнойно-деструктивных форм синдрома диабетической стопы. / И.А. Соловьёв, А.Н. Липин, Н.В. Рухляда, Р.В. Еселевич, О.В. Балюра // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 2. – С. 62-68.
46. Сомова Л.М. Апоптоз и инфекционные болезни. / Л.М. Сомова, Н.Н. Беседнова, Н.Г. Плехова // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Том 4, № 4. – С. 303-318.
47. Стяжкина С.Н. Применение Ронколейкина в комплексном лечении больных острым деструктивным панкреатитом. / С.Н. Стяжкина, О.В. Красноперова, С.В. Кузнецов, Л.Д. Хазиева, М.С. Горшков, А.А. Акимов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 6 (часть 1). – С. 119.
48. Стяжкина С.Н. Возможности иммунотерапии при синдроме диабетической стопы. / С.Н. Стяжкина, Э.Д. Байрамкулов, Н.А. Кирьянов, Т.Е. Чернышова, А.А. Наумова, А.Е. Матусевич // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Том 15, № 12. – С. 8-11.
49. Толстой А.Д. Острый панкреатит как иммунологическая проблема. / А.Д. Толстой, Д.С. Шеянов, Е.В. Захарова, Л.П. Пивоварова, М.П. Логина // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 51.
50. Толстой А.Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите. А.Д. / Толстой, А.М. Попович // Tera Medica. – 2003. – № 4. – С. 28-31.
51. Третьяков Е.В. Профилактика гнойно-септических осложнений панкреонекроза. /Диссертация ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2015. – 133 с.
52. Турышева О.Е. Апоптотическая реактивность лимфоцитов в течении и прогнозе хронического панкреатита. / О.Е. Турышева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2010.
53. 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.
54. Черешнев В.А. Иммунологические механизмы локального воспаления. / В.А. Черешнев, М.В. Черешнева // Медицинская иммунология. – 2011. – Том 13, № 6. – С. 557-568.
55. Чесноков О.Д. Активность функций иммунной системы у пациентов при тяжёлой сочетанной травме и кровопотере. / О.Д. Чесноков, Е.Г. Рыбакина, С.Н. Шанин, И.А. Козинец, Л.П. Чурилов, А.Е. Чикин, С.Ф. Багненко, Е.А. Корнева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Серия 11, вып. 4. – С. 142-152.
56. 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.
57. Castellino D.J., McNair P, Kay TW: Lymphocytopenia in a hospital population—What does it signify? // Aust N Z J Med. – 1997. – N 27(2). – P. 170–174.
58. Curley P.J. Endotoxin, cellular immune dysfunction and acute pancreatitis // Ann. R. Coll. Engl. - 1996. - v.78(6). - P.531-5.
59. Fejfarová, V. An Alteration of Lymphocytes Subpopulations and Immunoglobulins Levels in Patients with Diabetic Foot Ulcers Infected Particularly by Resistant Pathogens / V. Fejfarová // Journal of Diabetes Research. - 2016. - Vol.2016. - P.1-9.
60. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, et al. Circulation lymphocyte subsets in human acute pancreatitis // Pancreas - 1995. - v.11(1) - P.95-100.
61. R. von Känel, P.J. Mills, and J.E. Dimsdale, "Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution," Life Sciences, vol. 69, no. 3, pp. 255–262, 2001.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

62. Tanaka S.-I., F. Isoda, Y. Kiuchi, H. Ikeda, C. V. Mobbs, and T. Yamakawa, "T lymphopenia in genetically obese-diabetic Wistar fatty rats: effects of body weight reduction on T cells," *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 49, no. 10, pp. 1261–1266, 2000.
63. Varadhachary A.S., Perdow S.N., Hu C., Ramanarayanan M., Salgame P. *Differential ability of T cell subsets to undergo activation-induced cell death // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 5778 – 5783.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егорова В.Н. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «НПК «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: egorova_v@mail.ru, тел.: +7 (911) 846-17-84

Бабаченко И.В. — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: babachenko-doc@mail.ru, тел.: +7 (921) 579-96-51
<https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Гизингер О.А. — доктор биологических наук, профессор, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; Медицинский институт. 117049, г. Москва, ул. Миклухо Маклая, д. 8; e-mail: ogizinger@gmail.com, тел.: 8 (919) 319-46-04

Титов К.С. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; заведующий отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ; заместитель председателя АНО «Национальная академия дерматологов и онкологов», e-mail: ks-titov@mail.ru, тел: +7 (903) 171-04-74

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Egorova V.N. — candidate of biological Sciences, senior researcher of LLC Research and Production Company Biotech, Saint Petersburg, Russia; e-mail: egorova_v@mail.ru, phone: +7 (911) 846-17-84

Babachenko I.V. — doctor of medical Sciences, Professor, leading researcher, head of respiratory (drip) infections Children's scientific-clinical center of infectious diseases, Saint Petersburg, Russia; e-mail: babachenko-doc@mail.ru, phone: +7 (921) 579-96-51, <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Gizinger O.A. — doctor of biological Sciences, Professor, Federal state Autonomous educational institution of higher professional education "Russian University of friendship of peoples", The Institute of medicine. 117049, Moscow, Miklukho Maklaya, d. 8; e-mail: ogizinger@gmail.com, phone: +7 (919) 319-46-04

Titov K.S. — doctor of medical Sciences, Professor, head at Department of surgery and Oncology of Federal state Autonomous educational institution of higher professional education "Russian University of friendship of peoples", head of Department of tumors of the skin and soft tissues of GBUZ the mcrcp them. A. S. Loginov DZM; Vice-President of ANO "National Academy of dermatologists and oncologists"; e-mail: ks-titov@mail.ru, phone: +7 (903) 171-04-74

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. *Avakimyan S. V.* Ronkoleikin v korrektsii immunnoi nedostatochnosti u bolntkh s ostrym destruktivnym pankreatitom [Roncoleukinum in the Improvement of Immunodeficiency in the Patients with Acute Destructive Pancreatitis]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010; 9 (123); 11–13.
2. *Avakimyan S. V.* Narusheniye immunnogo statusa pri ostrom pankreatite i ego korrektsiya [Malformation of Immune Status in Acute Pancreatitis and Its Improvement]. *Surgery Bulletin of I. I. Grekov*. 2015; 174 (1); 16–19.
3. *Anisimov A. Yu.* Immunoterapiya Ronkoleikinom® v kompleksnom lechenii bolnykh abdominalnym sepsisom: posobiye dlya vrachei [Immune Therapy Using Roncoleukinum® in a Comprehensive Treatment of Patients with Abdominal Sepsis: Guide for Doctors]. 2004; 28.
4. *Ashitkova N. V.* Diagnosticheskoye i prognosticheskoye znachenie limfopenicheskikh sostouaniy u novorozhdennykh detei s oslozhnennym techeniyem neonatalnogo perioda [Diagnostic and Prognostic Value of Lymphopenic Ailments in Newborn Infants with Complicated Neonatal Period]. *Pediatrics*. 2009; 87 (1); 49–54.
5. *Ashitkova N. V.* Effektivnost preparata rekombinantnogo interleikina-2 cheloveka v terapii neonatalnogo sepsisa i tyazhelykh neonatalnykh infektsiy [Efficacy of Recombinant Human Interleukin-2 in the Treatment of Neonatal Sepsis and Severe Neonatal Infections]. *Pediatrics*. 2009; 87 (3); 80–86.
6. *Ashitkova N. V.* Diagnosticheskoye i prognosticheskoye znachenie limfopenii pri neonatalnykh infektsiyakh. Avtoreferat ... kand. med. nauk [Diagnostic and Prognostic Value of Lymphopenia in Neonatal Infections. Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Candidate for a degree in Medicine]. Moscow. 2009; 24.
7. *Bairamkulov E. D.* Optimizatsiya diagnostiki, kompleksnogo lecheniya i reabilitatsii bolnykh s sindromom diabetscheskoi stopy. Avtoreferat diss. ... kand. med. nauk [Improvement of Diagnostics, Comprehensive Treatment and Rehabilitation of Patients with Diabetic Foot. Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Candidate for a degree in Medicine]. Perm. 2019; 24.
8. *Bolotnikov A. I.* Immunologicheskiye mekhanizmy razvitiya i progressirovaniya peritonita u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi zhivota i ikh korrektsiya. Avtoreferat diss. ... dokt. med. nauk [Immunologic Mechanisms of Progression and Advance of Peritonitis in Patients with Severe Concomitant Injury of the Abdomen and Their Improvement. Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Doctor for a degree in Medicine]. Moscow. M. 2008; 46.
9. *Bubnova N. A.* Obobshchyonniy opyt primeneniya Ronkoleikina® (rekombinantnogo interleikina-2) v lechenii khirurgicheskikh zabolevaniy: posobiye dlya vrachei [Generalised Experience of Using Roncoleukinum® (Recombinant Interleukin-2) in the Treatment of Surgical Pathologies: Guide for Doctors]. The 2nd Edition, Revised. Saint Petersburg: SINEL. 2016; 102.
10. *Valetova V. V.* Apoptoz limfotsitov kak kriteriy ishemii i reperfuzii pri tyazheloi sochetannoi travme i massivnoi krovopotere [Lymphocytes Apoptosis as an Accurate Measure for Ischemia and Reperfusion in Severe Concomitant Injury and Profuse Hemorrhage]. *Medical Alphabet*. 2016; 1 (4); 25–30.
11. *Vatutin N. T.* Limfopeniya: osnovniye prichiny razvitiya [Lymphopenia: Main Causes of Development]. *Archive of Internal Medicine*. 2016; 2 (28); 22–27.
12. *Vinnik Yu. S.* Osobennosti regulyatsii apoptoza immunokompetentnykh kletok krovi pri ostrom destruktivnom pankreatite [Regulation Characteristics of Apoptosis of Immunocompetent Blood Cells in Acute Destructive Pancreatitis]. *Surgery News*. 2011; 19 (2); 37.
13. *Vinnik Yu. S.* Dinamika pokazatelei immuniteta i khemilyuminesentsii limfotsitov u bolnykh tyazhelym ostrym pankreatitom [Dynamics of Indicators of Immunity and Chemoluminescence of Lymphocytes in Patients with Severe Acute Pancreatitis]. *University News. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2016; 6 (4); 74–79.
14. *Vinnik Yu. S.* Vliyaniye immunnogo statusa i blebbinga plazmaticheskoi membrany limfotsitov na formirovaniye peripankreaticheskogo infiltrata pri tyazhelom ostrom pankreatite [Influence of the Immune Status and Blebbing of Cytolemma of Lymphocytes on the Formation of Peripancreatic Infiltrate in Severe Acute Pancreatitis]. *Surgery News*. 2018; 26 (6); 689–696.
15. *Vinnik Yu. S.* Vozmozhnosti prognozirovaniya razvitiya gnoino-destruktivnykh oslozhneniy vo vtoroi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita [Distinction of Immune Disorders in Patients of Older Age Groups with a Favourable Course of Acute Pancreatitis]. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2019; 4; 11–14.
16. *Degtyaryova M. V.* Interleikin-2: opyt klinicheskogo primeneniya v neonatologii: posobiye dlya vrachei [Interleukin-2 — Experience of Clinical Usage in neonatology: Guide for Doctors]. Saint Petersburg: SINEL. 2019; 42.

17. *Dunayevskaya S. S.* Rol immunnoi sistemy v otsenke tyazhesti tyazhologo ostrogo pankreatita [Role of the Immune System in Assessing the Severity of Severe Acute Pancreatitis]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; 3 (138); 59–62.
18. *Dunayevskaya S. S.* Osobennosti immunologicheskikh narusheniy u patsiyentov starshikh vozrastnykh grupp pri blagopriyatnom techenii ostrogo pankreatita [Distinction of Immune Disorders in Patients of Older Age Groups with a Favourable Course of Acute Pancreatitis]. *Russian Medical Journal*. 2019; 11; 31–34.
19. *Yeselevich R. V.* Immunotropnaya terapiya v sostave kompleksnogo lecheniya bolnykh s sindromom diabeticheskoi stopy [Immunotropic Therapy as Part of Comprehensive Treatment of Patients with Diabetic Foot]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; 3 (1562); 49.
20. *Zaitseva O. V.* Infektsiya i immunitet: aktualniye voprosy v praktike peditra. [Disease and Immunity: Topical Issues in the Practice of Pediatrician]. *Children's Diseases*. 2015; 1; 36–43.
21. *Zolotukhin S. Ye.* Osobennosti immunologicheskoi reaktivnosti u postradavshikh s politravmoi v rannem periode travmaticheskoi bolezni [Distinction of Immunologic Reactivity in Patients with Polytrauma in Early Wound Dystrophy Period]. *University Clinic*. 2016; 12 (2); 39–43.
22. *Zubritskiy V., Fominykh Ye. M., Bryusov P. G., Fominykh Ye. M., Nizovoi A. V., Kuleznyov R. A., Islamov R. N., Samoilov O. A.* Ispolzovaniye drozhzhhevogo rekombinantnogo interleikina-2 (Ronkoleikin) v ekstrennoi profi laktike posleoperatsionnykh infektsionnykh oslozhneniy u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa. [Use of Recombinant Yeast Interleukin-2 (Roncoleukin) in the Emergency Prevention of Postoperative Infectious Complications in Patients with Type 2 Diabetes]. *Biological Products*. 2011; 3 (43); 27.
23. *Kalinina N. M.* Travma: vospaleniye i immunitet. [Trauma: Inflammation and Immunity]. *Cytotoxicants and Inflammation*. 2005; 4 (1); 28–35.
24. *Kayumova D. A.* Effektivnost kompleksnogo lecheniya novorozhdennykh s vnutriutrobnoi pnevmoniyey i ispolzovaniyem rekombinantnogo interleikina-2 (ronkoleikina). Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk [Efficiency of Comprehensive Treatment of Newborn Infants with Congenital Pneumonia Using Recombinant Interleukin-2 (Roncoleukin). Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Candidate for a degree in Medicine]. *Krasnodar*. 2004; 22.
25. *Klimov V., Samoilov O. A.* Osnovy immunologii: uchebnoye posobiye. Samoilov O.A. Tomsk: Siberian State Medical University Publ.. 2017; 169.
26. *Kozlov V. K.* Rekombinantniye tsitokiny kak sredstvo profi laktiki i kompleksnogo lecheniya pri khirurgicheskom sepsise: patogeneticheskoye obosnovaniye primeneniya [Recombinant Cytokines as a Means of Prevention and Comprehensive Treatment in Surgical Sepsis: Pathogenetic Rational Document]. *OSCPV*. 2008; 4.
27. *Kozlov V. K.* Immunopatogenez sepsisa. Algoritmy diagnostiki po parametram immunoi disfunktsii [Immunopathogenesis of Sepsis. Algorithms of Diagnostics by Parameters of Immune Dysfunction]. *ONSPV*. 2008; 6.
28. *Kozlov V. K.* Sepsis: etiologiya, immunopatogenez, kontseptsiya sovremennoi immunoterapii [Sepsis: Cause, Immunopathogenesis, Concept of Modern Immunotherapy]. The 2nd Edition. Saint Petersburg: Dialekt. 2008; 296.
29. *Kozlov V. K.* Tsitokinoterapiya: patogeneticheskaya napravlenost pri infektsionnykh zabollevaniyakh i klinicheskaya effektivnost. Rukovodstvo dlya vrachei [Cytokine Therapy: Pathogenetic Orientation in Infectious Diseases and Clinical Efficiency. Guide for Doctors]. Saint Petersburg: Alter Ego. 2010; 148.
30. *Kosinets V. A.* Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya rasprostranennogo gnoynogo peritonita (eksperimentalno-klinicheskoye issledovaniye). Avtoreferat dis. ... dokt. med. nauk [Optimisation of Comprehensive Treatment of Common Purulent Peritonitis (Experimental and Clinical Study). Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Doctor for a degree in Medicine]. *Moscow*. 2013.
31. *Kosinets V. A.* Patogeneticheskiye aspekty kompleksnogo lecheniya patsiyentov s rasprostranennym gnoynym peritonitom. [Pathogenetic Aspects of Comprehensive Treatment of Patients with Common Purulent Peritonitis]. *Bulletin of Voronezh State Medical University*. 2014; 13 (4); 63.
32. *Kosinets V. A.* Korrektsiya immunoi disfunktsii pri lechenii patsiyentov s rasprostranennym gnoynym peritonitom [Correction of Immune Dysfunction in the Treatment of Patients with Common Purulent Peritonitis]. *Clinical Review*. 2015; 17–23.
33. *Lebedev V. F.* Immunoprofilaktika i operezhayushchaya terapiya posttravmaticheskogo sepsisa drozhzhhevym rekombinantnym interleikinom-2 [Immunoprophylaxis and Upstream Therapy of Posttraumatic Sepsis Using Recombinant Interleukin-2]. *Cytotoxicants and Inflammation*. 2002; 1 (2); 46.
34. *Lebedev V. F.* Immunopatogenez tyazhelykh raneniy i travm: vozmozhnosti immunokorreksii. [Immunopathogenesis of Serious Injuries and Traumas: Possibilities of Immunocorrection]. *Surgery Bulletin*. 2002; 161 (4); 85–90.

35. *Lebedev M. Yu.* Ekspressiya aktivatsionnykh retseptorov na limfotsitakh perifericheskoi krovi u patsiyentov s termicheskoi, cherepno-mozgovoi i mekhanicheskoi travmoi v rannem posttravmaticheskom periode [Expression of Activation Receptors on Peripheral Blood Leukocytes in Patients with Thermal, Cerebral and Mechanical Injury in Early Posttraumatic Period]. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004: 3 (3); 28–31.
36. *Nazarov I. P.* Immunitet v khirurgii: Tom 2. Izmeneniya kliniko-immunologicheskikh pokazatelei i funktsionalnykh parametrov limfotsitov v bolnykh v zavisimosti ot tyazhesti peritonita [Immunity in Surgery: Volume 2. Changes in Clinical and Immunological Parameters and Functional Parameters of the Lymphocytes of Patients, Depending on the Severity of Peritonitis]. Part 4, Chapter 3. Krasnoyarsk. 2006: 2 (4–3); 282.
37. *Nazarov I. P.* Immunitet v khirurgii: Tom 2. Izmeneniya kliniko-immunologicheskikh pokazatelei i funktsionalnykh parametrov limfotsitov v bolnykh v zavisimosti ot tyazhesti peritonita [Immunity in Surgery: Volume 2. Changes in Clinical and Immunological Parameters and Functional Parameters of the Lymphocytes of Patients, Depending on the Severity of Peritonitis]. Part 4, Chapter 3. Krasnoyarsk. 2006: 2 (3–1); 336.
38. *Norkin M. N.* Rol apoptoza i anergii T-kletok v patogeneze gnoino-septicheskikh zabolevaniy [Role of Apoptosis and Anergy of T Cells in Pathogenesis of Purulent-Septic Diseases]. *Medical Immunology*. 2000: 2 (1); 35.
39. *Gumanenko Ye. K., Kozlov V. K.* Politravma: travmaticheskaya bolezn, disfunktsiya immunnoi sistemy. Sovremennaya strategiya lecheniya [Polytrauma: Traumatic Disease, Dysfunction of Immune System. Modern Treatment Strategy]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008, 608 pages, pp. 448-461.
40. *Rundo A. I.* Sovremenniy aspekt etologii i patogeneza sindroma diabeticheskoi stopy [Modern Aspect of Etiology and Pathogenesis of Diabetic Foot]. *Surgery News*. 2015: 23 (1); 97–104.
41. *Savchenko A. A.* Sostoyaniye kletochnogo i gumornalnogo immuniteta v zavisimosti ot iskhoda rasprostrannennogo gnoinogo peritonita [State of Cellular and Humoral Immunity, Depending on the Outcome of Common Purulent Peritonitis]. *Disease and Immunity*. 2015: 5 (1); 63–70.
42. *Soldatova I. G.* Primeneniye Ronkoleikina v kompleksnoi terapii neonatalnogo sepsisa [Use of Roncoleukinum in Comprehensive Treatment of Neonatal Sepsis]. *Questions of Haematology, Oncology and Immunology in Pediatrics*. 2003: 2 (1); 62–65.
43. *Soldatova I. G.* Rol provospalitelnykh tsitokinov, retseptornogo antagonista interleikina-1 v diagnostike i lechenii bakterialnykh infektsiy u novorozhdennykh detei. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk [Role of Proinflammatory Cytokines, Receptor Antagonist of Interleukin-1 in Diagnosis and Treatment of Bacterial Diseases in Newborn Infants. Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Candidate for a degree in Medicine]. Moscow. 2003; 26.
44. *Soldatova I. G.* Optimizatsiya okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam s neonatalnymi infektsiyami. Avtoreferat dis. ... dokt. med. nauk [Optimisation of Medical Care for Children with Neonatal Diseases. Abstract of Dissertation. ... in Support of Doctor for a degree in Medicine. Moscow. 2011; 57.
45. *Solovyov I. A.* Regulirovaniye immunologicheskogo disbalansa kak neotyemlyemiy element kompleksnogo podkhoda k lecheniyu gnoino-destruktivnykh form sindroma diabeticheskoi stopy [Regulation of Immunologic Disbalance as an Integral Element of Integrated Approach to Treating of Purulent Destructive Form of Diabetic Foot]. *Clinical Pathologic Physiology*. 2016: 2; 62–68.
46. *Somova L. M.* Apoptoz i infektsionniye bolezni [Apoptosis and Virulent Diseases]. *Diseases and Immunity*. 2014: 4 (4); 303–318.
47. *Styazhkina S. N.* Primeneniye Ronkoleikina v kompleksnom lechenii bolnykh ostrym destruktivnym pankreatitom [Use of Roncoleukinum in Comprehensive Treatment of Patients with Acute Destructive Pancreatitis]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017: 6 (1); 119.
48. *Styazhkina S. N.* Vozmozhnosti immunoterapii pri sindrome diabeticheskoi stopy [Possibilities of Immunotherapy in Diabetic Foot]. *Effective Pharmacotherapy*. 2019: 15 (12); 8–11.
49. *Tolstoy A. D.* Ostriy pankreatit kak immunologicheskaya problema [Acute Pancreatitis as an Immunological Problem]. *Cytotoxicants and Inflammation*. 2002: 1 (2); 51.
50. *Tolstoy A. D.* Immuniye narusheniya i metody immunoorientirovannoi terapii pri ostrom destruktivnom pankreatite [Immune Alterations and Methods of Immuno-Oriented Therapy in Acute Destructive Pancreatitis]. *Tera Medica*. 2003: 4; 28–31.
51. *Tretyakov Ye. V.* Profi laktika gnoino-septicheskikh oslozhneniy pankreonekroza. Dissertatsiya ... kand. med. nauk [Prevention of Purulent Septic Complications of Pancreatonecrosis. Dissertation in Support of Doctor for a degree in Medicine]. Izhevsk. 2015; 133.
52. *Turyshev O. Ye.* Apopticheskaya reaktivnost limfotsitov v techenii i prognoze khronicheskogo pankreatita. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk [Apoptotic Responsiveness of Lymphocytes in the Course and Prognosis of

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Chronic Pancreatitis. Extended Abstract of Dissertation. ... in Support of Candidate for a degree in Medicine]. Moscow. 2010.

53. *Tsibin Yu. N.* Sposob lecheniya immunosupressii pri sepsise u cheloveka [Way of Treating Immunodepression in Patients with Sepsis]. Patent No 2115428. Date of Invention 03/28/1995.
54. *Chereshnev V. A.* Immunologicheskiye mekhanizmy lokalnogo vospaleniya [Immunological Mechanisms of Localised Inflammation]. Medical Immunology. 2011: 13 (6); 557–568.
55. *Chesnokov O. D.* Aktivnost funktsiy immunnogo sistema u patsiyentov pri tyazheloi sochetannoi travme i krovopotere [Activity of Functions of Immune System in Patients with Severe Polytrauma and Hemorrhage]. Bulletin of Saint Petersburg State University. 2008: 11 (4); 142–152.
56. *Shlyapnikov S. A.* Printsip tsitokinovoi terapii sepsis-sindroma (predvaritelnoye soobshcheniye) [Principle of Cytokine Therapy of Sepsis Syndrome]. Surgery Bulletin. 1997: 156 (2); 51–54.
57. *Castelino D. J., McNair P., Kay T. W.* Lymphocytopenia in a hospital population — What does it signify? Aust N Z J Med. 1997: 27 (2); 170–174.
58. *Curley P. J.* Endotoxin, cellular immune dysfunction and acute pancreatitis. Ann. R. Coll. Engl. 1996: 78 (6); 531–5.
59. *Fejfarová V.* An Alteration of Lymphocytes Subpopulations and Immunoglobulins Levels in Patients with Diabetic Foot Ulcers Infected Particularly by Resistant Pathogens. V. Fejfarová. Journal of Diabetes Research. 2016: 2016; 1–9.
60. *Pezzilli R., Billi P., Beltrandi E. et al.* Circulation lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. Pancreas. 1995: 11 (1); 95–100.
61. *R. von Känel, Mills P. J., Dimsdale J. E.* Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution. Life Sciences. 2001: 69 (3); 255–262.
62. *Tanaka S.-I., Isoda F., Kiuchi Y., Ikeda H., Mobbs C.V., Yamakawa T. T.* lymphopenia in genetically obese-diabetic Wistar fatty rats: effects of body weight reduction on T cells, Metabolism: Clinical and Experimental. 2000: 49 (10); 1261–1266.
63. *Varadhachary A. S., Perrow S. N., Hu C., Ramanarayanan M., Salgame P.* Differential ability of T cell subsets to undergo activation-induced cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997: 94; 5778–5783.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Egorova V.N. — candidate of biological Sciences, senior researcher of LLC Research and Production Company Biotech, Saint Petersburg, Russia; e-mail: egorova_v@mail.ru, phone: +7 (911) 846-17-84

Babachenko I.V. — doctor of medical Sciences, Professor, leading researcher, head of respiratory (drip) infections Children's scientific-clinical center of infectious diseases, Saint Petersburg, Russia; e-mail: babachenko-doc@mail.ru, phone: +7 (921) 579-96-51, <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Gizinger O.A. — doctor of biological Sciences, Professor, Federal state Autonomous educational institution of higher professional education "Russian University of friendship of peoples", The Institute of medicine. 117049, Moscow, Miklukho Maklaya, d. 8; e-mail: ogizinger@gmail.com, phone: +7 (919) 319-46-04

Titov K.S. — doctor of medical Sciences, Professor, head at Department of surgery and Oncology of Federal state Autonomous educational institution of higher professional education "Russian University of friendship of peoples", head of Department of tumors of the skin and soft tissues of GBUZ the mcrpc them. A. S. Loginov DZM; Vice-President of ANO "National Academy of dermatologists and oncologists"; e-mail: ks-titov@mail.ru, phone: +7 (903) 171-04-74

Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest.