

## Уважаемые коллеги!

В настоящем номере журнала Редакция открывает новую рубрику "Круглый стол". Настоящий раздел будет посвящен наиболее актуальным проблемам медицинской иммунологии, требующим обсуждения в заочной форме. Возможна также публикация стенограммы реально состоявшейся дискуссии. Приглашаем Вас направлять в адрес редакции свои предложения по возможным темам и проблемам для подобных обсуждений.

Настоящий круглый стол, идея проведения которого принадлежит фирме "Биотех" (Санкт-Петербург) посвящен клиническому применению препарата Ронколейкин в терапии сепсиса. Ниже Вы можете ознакомиться с мнением специалистов имеющих опыт применения цитокиновой терапии вообще и Ронколейкина в частности. Обращаем Ваше внимание, что обсуждение этой проблемы на данной публикации не заканчивается, а наоборот лишь начинается. Редколлегия надеется, что высказанные точки зрения на поставленные вопросы инициируют активную дискуссию среди читателей журнала. Пришлите письма в Редакцию и мы готовы их опубликовать в последующих номерах.

# РОНКОЛЕЙКИН В ИММУНОТЕРАПИИ СЕПСИСА

## Вопросы для обсуждения:

1. Теоретическое обоснование применения Ронколейкина при сепсисе.
2. Место иммунотерапии Ронколейкином в лечении сепсиса.
3. Показания к назначению Ронколейкина при сепсисе.
4. Оптимальные сроки и дозы введения Ронколейкина.
5. Сочетаемость иммунотерапии Ронколейкином с другими видами лечения.
6. Результативность применения иммунотерапии Ронколейкином в комплексном лечении.

## Приглашенные участники заочного круглого стола

БРИСКИН Бенуан Семенович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом ангиологии МГМСУ
БУБНОВА Наталья Алексеевна	д.м.н., профессор кафедры общей хирургии СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Санкт-Петербург
ГРОМОВ Михаил Иванович	д.м.н., НИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе, Санкт-Петербург
КОСТЮЧЕНКО Альфред Львович	д.м.н., профессор, Центр экстракорпоральной детоксикации Военно-Медицинской Академии, Санкт-Петербург
ОСТАНИН Александр Анатольевич	д.м.н., в.н.с., лаборатория клеточной иммунотерапии института клинической иммунологии СО РАМН, г.Новосибирск
ПЕТРОВ Сергей Викторович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета
ПИВОВАРОВА Людмила Павловна	д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург
РЕБЕНОК Жан Александрович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней БелГИДУВ, г.Минск
СИМБИРЦЕВ Андрей Семенович	д.м.н., начальник лаборатории иммунофармакологии ГосНИИ ОЧБ, Санкт-Петербург
ТОЛСТОЙ Алексей Дмитриевич	д.м.н., руководитель панкреатологической клиники НИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе, Санкт-Петербург
ЧЕРНЫХ Елена Рэмовна	д.м.н., зав.лабораторией клеточной иммунотерапии института клинической иммунологии СО РАМН, г.Новосибирск
ШЕВЧЕНКО Сергей Михайлович	к.м.н., руководитель Центра нефрологии, искусственных органов и трансплантации органов и тканей Областной клинической больницы, г.Курск

## 1. Теоретическое обоснование применения Ронколейкина при сепсисе

*Симбирцев А.С.*

В настоящее время лечение сепсиса главным образом сводится к применению антибиотиков, которые во многих случаях оказываются неэффективными. Данный подход не учитывает состояние организма, наличие возможного иммунодефицита, особенности протекания защитных реакций организма на каждый конкретный патоген. Иммунная система организма всегда реагирует на внедрение микроорганизмов развитием местной воспалительной реакции, а при ее неэффективности - развитием системного острофазового ответа. Однако многие патогены способны ускользать от губительного влияния иммунной системы макроорганизма. Это происходит в результате формирования иммунодефицитного состояния, когда сепсис развивается после тяжелых травм, обширных хирургических вмешательств и других причин, в результате особых специфических механизмов противодействия патогенов эффективному развитию противоинфекционного иммунитета.

В опытах на животных продемонстрировано, что в большинстве случаев защитные реакции против ряда вирусных и бактериальных патогенов могут быть усилены путем активации иммунитета. При этом активирующий сигнал может носить неспецифический характер, будучи направленным не избирательно против вызвавшего инфекцию патогена, а стимулирующим общую иммунологическую реактивность. Такой подход позволяет создать универсальные средства защиты против многих инфекционных агентов, которые могут быть применены до выяснения природы возбудителя инфекции.

Наиболее перспективными кандидатами на роль стимуляторов иммунитета являются цитокины, обладающие способностью эффективно активировать различные стороны протекания защитных реакций.

*Черных Е.Р. и Останин А.А.*

Известно, что на определенном этапе своего развития сепсис сопровождается снижением количества и угнетением функциональной активности Т-клеток и моноцитов. Основными механизмами формирования иммунодепрессии являются индукция анергии и апоптоза моноцитов, повышенная готовность активированных Т-клеток к апоптозу и их функциональная неответственность, во многом обусловленные недостаточностью продукции провоспалительных цитокинов и повышенной активностью противовоспалительных цитокинов. IL-2 активирует Th1-клетки, протектирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов и предотвращает развитие функциональной неответственности, и через стимуляцию продукции IFN- $\gamma$  Th1- и NK-клетками восстанавливает функциональную активность моноцитов.

*Толстой А.Д.*

Условие развития сепсиса - несоответствие между качеством противоинфекционного иммунитета и вирулентностью микроорганизма из гемокультуры. При этом возможны два варианта генеза септического состояния:

а) специфическая инфекция высоковирулентными микроорганизмами (рассматривается в клинике инфекционных болезней);

б) критический иммунодефицит с интеркуррентным инфицированием внутренней среды организма банальной (в том числе гноеродной) микрофлорой.

К последней категории относится хирургический сепсис, который предполагает ведущую роль иммунодефицита, обычно вторичного, связанного с длительно протекающим хирургическим заболеванием с осложненным течением и частичной эффективностью применявшегося лечения.

Хирургический сепсис возникает по принципу Боудича "все или ничего", предполагающему развитие критической массы нарушений иммунореактивности, при котором на первое место выступают клинические критерии (степень иммунодефицита), а качественные (структура нарушений иммунологических показателей) играют подчиненную

роль. В связи с этим для решения проблемы хирургического сепсиса чрезвычайно высока потребность в препарате, отвечающем следующим требованиям:

- интегральный положительный иммуностропный эффект;
- отсутствие ксенобиотического происхождения и связанной с ним токсичности;
- легкое "встраивание" в цепочку нормального иммунного ответа;
- однозначный и контролируемый эффект.

Удачным образцом, обладающим всеми описанными характеристиками, и является препарат Ронколейкин.

*Костюченко А. Л.*

Ронколейкин, изменяя баланс цитокинового ответа на бактериальный инфекцию от провоспалительных к противовоспалительным цитокинам, способствует пролиферации Th-2 с секрецией противовоспалительного IL-10 и усилению синтеза специфических Ig. Таким образом, достигается равновесие с медиаторами воспаления и угасание системной воспалительной реакции.

*Петров С. В. и Бубнова Н. А.*

Значение иммунотерапии в лечении сепсиса является общепризнанным. Многие специалисты вообще связывают развитие сепсиса с первично существующим иммунодефицитом. При хирургическом сепсисе, когда наиболее угнетенными оказываются клеточные механизмы (резкое снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их функциональной активности), именно применение "Ронколейкина" (рекомбинантного IL-2 человека) способствует пролиферации и восстановлению функционального состояния перечисленных клеток.

*Ребенок Ж. А.*

Септические заболевания (сепсис) есть инфекционный процесс, характеризующийся разнообразием возбудителей, своеобразием клинической симптоматики и злокачественным (ациклическим) течением, вследствие сопутствующей иммунной недостаточности. Именно иммунная недостаточность предопределяет сепсис как первично злокачественное инфекционное заболевание, при котором спонтанное выздоровление не достижимо.

Таким образом, сепсис является иммунозависимым заболеванием, и его терапия должна включать иммунокорректирующие средства.

В связи с вышеизложенным, Ронколейкин (IL-2), как регуляторный цитокин, повышающий протективные свойства иммунитета, является при сепсисе средством патогенетического лечения прямого действия. С точки зрения "сепсис есть синдром системного воспалительного ответа (SIRS) на инфекцию" лечебное применение "Ронколейкина" не кажется теоретически обоснованным. (SIRS - результат патологического влияния избытка цитокинов. Предлагать при этом искусственное введение еще одного цитокина ("Ронколейкина") нелогично.

*Громов М. И.*

Исследования, проведенные на больных с острым сепсисом, свидетельствуют о наличии у них выраженных расстройств клеточного иммунитета. У этих больных отмечается низкий уровень эндогенного IL-2, который непосредственно запускает механизмы размножения клеток иммунной системы. Помимо этого, Ронколейкин обладает выраженным противовоспалительным действием, активирует белковосинтетическую функцию печени. Совокупность данных эффектов и обуславливает целесообразность использования "Ронколейкина" при лечении острого сепсиса.

*Брискин Б. С.*

Одной из причин возникновения генерализации острого воспалительного процесса является неадекватность защитных реакций иммунной системы. В начале заболевания

это выражается в гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6) и определяет системный характер воспалительной реакции. Вслед за этим следует дисбаланс основных регуляторных цитокинов (IL-2, IL-10 и др.). Введение "Ронколейкина" (рекомбинантный IL-2) способствует стимуляции пролиферативной активности лимфоцитов, усилению продукции эндогенного IL-2 и восстановлению адекватного иммунного ответа. С другой стороны, стимуляция активности НК при лечении "Ронколейкином" направлена на элиминацию микробных антигенов.

*Шевченко С.М.*

Причиной хирургического сепсиса, как правило, является местный гнойный процесс, который при определенных условиях приводит к развитию начальной фазы сепсиса, септицемии, септикопиемии.

К основным причинам, определяющим трансформацию местного гнойного процесса в сепсис, можно отнести: высокую вирулентность возбудителя; вторичную иммунологическую недостаточность.

В первом случае (часто возникающем при кокковой грамположительной инфекции) сепсис протекает бурно, с выраженными гемодинамическими нарушениями, лихорадкой, шоком, полиорганной недостаточностью и гибелью больных. Ведущей в патогенезе этих расстройств является **гиперпродукция медиаторов воспаления и воспалительных цитокинов**, таких как TNF, интерлейкины 1, 6, 8 и другие.

При вторичной иммунологической недостаточности патогенетические механизмы разрешения сепсиса в первую очередь связаны с **дефицитом гуморальных и клеточных механизмов антимикробной защиты**, дисбаланс продукции основных медиаторов иммунного ответа и, в частности, дефицит IL-2, что делает обоснованным применение Ронколейкина в иммунотерапии сепсиса.

## 2. Место иммунотерапии Ронколейкином в лечении сепсиса

*Толстой А. Д.*

Значимость иммунотерапии сепсиса сравнима с потребностью пациентов в антибактериальной терапии, а в некоторых случаях превышает ее. Однако, Ронколейкин при сепсисе не может являться препаратом для монотерапии по следующим соображениям. Во-первых, первичный иммуностропный эффект "Ронколейкина" в подавляющем большинстве наблюдений должен быть закреплен последующей терапией (напр., введением Т-активина). Во-вторых, весьма часто имеется потребность в немедленной коррекции гуморального иммунного звена (заместительная терапия иммуноглобулинами, гипериммунной плазмой и т.п.). В-третьих, следует иметь в виду, что все иммунологические реакции являются энергозависимыми. Этот факт приобретает особую актуальность у пациентов хирургическим сепсисом, у которых всегда имеются признаки глубоких метаболических нарушений, дистрофии и раневого истощения. Поэтому, параллельно с иммунотерапией, больной сепсисом нуждается в мощной энерготропной поддержке, осуществляемой в нашей клинике путем гиперэнергетического питания, анаболиков и олифена.

*Костюченко А. Л.*

Ронколейкин должен использоваться при неудачном купировании септического системного ответа на воспаление по стандартному протоколу Бочоришвили (Бочоришвили В.Г. Диагностика и лечение сепсиса// Воен.-мед.журнал. - 1983. - № 5. - С. 37-40).

*Петров С.В.*

Ронколейкин является одним из немногих препаратов, имеющих четкий иммунологический механизм. Это, прежде всего, пролиферация CD3<sup>+</sup> лимфоцитов. В связи с тем, что количество CD3<sup>+</sup> лимфоцитов у больных сепсисом, как правило, резко снижено, использование "Ронколейкина" представляется патогенетически оправданным.

Нужно учитывать и то, что препарат вызывает и стимуляцию других компонентов иммунной защиты, что следует рассматривать как положительный момент при лечении септических больных.

*Черных Е.Р., Останин А.А.*

Течение сепсиса имеет фазный характер и включает фазу системной воспалительной (SIRS) и компенсаторной противовоспалительной (CARS) реакций. Чрезмерная выраженность или пролонгированное течение CARS приводит к развитию глубокой иммунодепрессии, степень выраженности которой может достигать состояния иммунопаралича. Свидетельством несостоятельности иммунной защиты в этом случае является хронизация или диссеминация инфекции, смена патогенной флоры с развитием микст- или нозокомиальной инфекции, нарушение процессов репарации и т.д. Лабораторными проявлениями иммунопаралича служат снижение относительного количества HLA-DR моноцитов и переключение продукции с провоспалительных на противовоспалительные цитокины (IL-10, антагонист IL-1 рецептора). Нами также показано, что состояние иммунопаралича сопряжено с выраженной Т-клеточной иммунодепрессией. Выявление клинико-лабораторных проявлений состояния иммунопаралича у больного является, на наш взгляд, прямым показанием к проведению экстракорпоральной иммунотерапии (ЭИТ) с IL-2.

*Ребенок Ж. А.*

Основу лечения сепсиса составляет этиотропная терапия. Без подавления возбудителя все средства лечения сепсиса, в том числе и самые современные, способны дать только временное улучшение ("подлечивание").

Ронколейкин, как средство иммунокорригирующей терапии, занимает второе место в иерархии противосептических средств лечения после этиотропных медикаментов.

Однако возможны ситуации, когда вследствие интенсивной иммунодепрессии наступает "химиотерапевтическая резистентность", несмотря на адекватную этиотропную терапию. В таких случаях Ронколейкин, восстанавливая протективные функции иммунокомпетентных клеток, может оказаться основным средством лечения, поскольку после его применения "химиотерапевтическая резистентность" преодолевается.

В моей практике был аналогичный случай, когда антибиотики (карбапенемы!) "не работали", но после применения Ронколейкина их терапевтический эффект стал сразу заметным.

*Пивоварова Л.П.*

Как известно, развитие сепсиса происходит у иммунокомпрометированных пациентов, когда нарушены механизмы локализации инфекционного процесса. Клинические проявления генерализации инфекции сопровождаются изменениями функций всех клеток иммунной системы. Поэтому в лечении сепсиса, развивающегося после тяжелой механической или термической травмы, обширных хирургических вмешательств, необходима комплексная иммунорегуляция, включающая восстановление процесса созревания Т-лимфоцитов, коррекцию межклеточных взаимодействий клеток-регуляторов и клеток-эффекторов в иммунном ответе, коррекцию функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток, продукцию цитокинов, регуляцию активности фагоцитов. Наиболее часто в таких ситуациях отмечается снижение продукции IL-2 Т-хелперами 1 типа. Экспрессия рецепторов IL-2 может быть сохраненной или усиленной (на ранних этапах развития сепсиса) или угнетена. Таким образом, применение Ронколейкина у пациентов с сепсисом представляет собой важный компонент комплексной патогенетической терапии (санация очагов инфекции, антибиотики, детоксикационные мероприятия, иммунокоррекция, симптоматическая терапия).

*Громов М.И.*

Ронколейкин в качестве высокоэффективного иммуностимулирующего препарата должен, наряду с антибиотиками, антисептиками, гипериммунной плазмой и иммуно-

глобулинами, использоваться в качестве основного средства лечения острого сепсиса, а, вполне возможно, и как средство профилактики возникновения сепсиса при развитии жизнеугрожающих состояний.

*Брискин Б.С.*

Ронколейкин может использоваться в качестве иммуностимулирующего препарата в лечении сепсиса.

*Шевченко С.М.*

Сложность лечения сепсиса обусловлена предшествующей терапией, возможностью развития резистентности к определенным группам антибиотиков, формированием выраженного иммунодефицита. Именно эта категория больных нуждается в проведении комбинированной антибактериальной и иммунотерапии. Эффективным является внутривенное использование препаратов цитокинов, в частности — ИЛ-2, который:

- направленно влияет на пролиферацию тимоцитов;
- стимулирует активацию, рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов;
- потенцирует антигенпрезентирующую и микробицидную функции макрофагов;
- способствует активации и пролиферации естественных киллерных клеток.

### 3. Показания к назначению Ронколейкина при сепсисе.

*Толстой А. Д.*

Показанием к введению Ронколейкин служит диагноз хирургического сепсиса (условия минимальной информации) и/или снижение CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> (условия оптимальной информации) при отсутствии к моменту принятия решения признаков эндотоксического шока.

*Косточенко А. Л.*

Показанием для назначения Ронколейкина является сохранение системного ответа на воспаление на фоне выраженной иммунодепрессии: выраженное снижение активных лимфоцитов и Т-хелперов.

*Петров С.В.*

Прямым показанием к применению Ронколейкин можно считать дефицит CD3<sup>+</sup> лимфоцитов, однако, не всегда мы имеем возможность в городских стационарах выполнить фенотипирование лимфоцитов. Учитывая низкую частоту осложнений при применении Ронколейкин и тяжесть основного процесса, мы считаем допустимым использовать препарат при сепсисе и при наличии клинических показаний. К таковым мы относим сепсис с наличием вторичных очагов инфекции, выраженный гнойно-некротический процесс в первичном очаге, а также отсутствие положительной динамики на фоне адекватного хирургического лечения и антибактериальной терапии. При этом, безусловно, следует обратить внимание на самые простые лабораторные показатели: относительное и абсолютное количество лимфоцитов. При нормальном или высоком уровне этих показателей использовать Ронколейкин не целесообразно.

*Ребенок Ж.А.*

Поскольку сепсис без иммунной недостаточности не развивается, то теоретически Ронколейкин показан во всех случаях сепсиса.

Однако в начальной (септицемической) стадии острого сепсиса, когда заболевание только разворачивается и еще не достигло клинически выраженной тяжести, излечение легко может наступить от одной только этиотропной терапии. Ронколейкин в подобных ситуациях не требуется. Следует отметить, что острый сепсис редко диагностируется на стадии септицемии как из-за малой выраженности симптомов, так и из-за наступающего

излечения антибиотиками еще до его распознавания. Во всех остальных случаях септических заболеваний имеются прямые показания к терапевтическому применению Ронколейкина.

*Пивоварова Л.П.*

Основным показанием к назначению Ронколейкин при сепсисе является наличие Т-клеточного иммунодефицита различной степени выраженности: снижение числа мононуклеаров с фенотипом CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, но при сохраненной экспрессии  $\alpha$ -субъединицы рецептора к IL-2 (CD25).

*Громов М.И.*

Применение Ронколейкин показано при развитии острого сепсиса (септицемия или септикопиемия) как можно ранее с момента установления диагноза "сепсис". Лечение подострого и, тем более, хронического сепсиса требует более осторожного, индивидуального подхода при назначении Ронколейкин. В этих случаях может быть оправданным использование меньших доз препарата, основой для назначения которых должна быть квалифицированная оценка иммунного статуса пациентов.

*Брискин Б.С.*

Сепсис любого происхождения при иммунологическом подтверждении нарушения иммунорегуляторных механизмов.

*Шевченко С.М.*

Нам хотелось бы еще раз подчеркнуть важность и необходимость использования при малейшем подозрении на сепсис, а тем более при подтвержденном диагнозе, рациональной антибактериальной и мощной иммуностимулирующей терапии. Средством выбора для иммунотерапии, а еще точнее - иммунореанимации, остается Ронколейкин®, причем рекомендуемые нами низкие дозировки практически исключают системные провоспалительные реакции, снижая риск развития ятрогенных осложнений. Кроме того, на наш взгляд, это открывает возможность для более широкого использования препарата при гнойных инфекциях не только как средства иммунореанимации, но и для профилактики генерализации и хронизации гнойного процесса, что и является предметом наших исследований.

#### 4. Оптимальные сроки и дозы введения Ронколейкина.

*Толстой А. Д.*

Что касается сроков: Ронколейкин следует вводить уже для профилактики сепсиса; при развившемся сепсисе он вводится по установлении диагноза. В нашей клинике дозы Ронколейкин при сепсисе варьируются от 500000 до 1000000 ЕД на введение, число вливаний 2-4, промежутки 1-4 сут. Создается впечатление, что кратность вливаний препарата при сепсисе приоритетнее разовой дозы, чего не наблюдается при отсутствии септического состояния (при хирургических заболеваниях, не осложненных сепсисом, разовая доза актуальнее кратности вливаний).

*Костюченко А. Л.*

Иммунотерапию Ронколейкином в лечении бактериального сепсиса следует использовать при его затяжных формах в переходной, а иногда в анаболической фазе заболевания. Разовая доза Ронколейкина при сепсисе составляет 500000 ЕД препарата. Метод введения - внутривенный в разведении. В некоторых случаях возможно повторное введение той же дозы через 72 ч. При сохранении высокого лейкоцитоза Ронколейкин может быть использован в режиме экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

*Петров С.В.*

Учитывая то, что представления о тяжести процесса уточняются после хирургического лечения очага инфекции, нам представляется оптимальным вводить Ронколейкин на 2-е сутки после операции (в течение 1-х суток использование препарата у тяжелых больных в ранние сроки после операционной травмы на фоне остаточного влияния наркотических средств, нестабильной гемодинамики может быть небезразличным). Введение Ронколейкин целесообразно повторить через 2-3 суток. Для купирования острого процесса обычно достаточно двух введений. Т.о., мы обычно применяем препарат на 2-е и 5-е сутки после операции. Ронколейкин вводим внутривенно капельно медленно (500-1000 тыс.ед.) или эндолимфатически (250-500 тыс.ед.).

*Черных Е.Р., Останин А.А.*

ЭИТ с IL-2 может проводиться как в раннем (3-7 сутки), так и в позднем (свыше 7 суток) послеоперационном периоде в случае выявления выраженной иммунодепрессии, включая состояние иммунопаралича. Кратность процедур может варьироваться от 1 до 4 с интервалом 3-5 дней. Необходимым условием эффективной иммунокоррекции является адекватная хирургическая санация/дренирование очага инфекции. Проведение ЭИТ с IL-2 характеризуется хорошей переносимостью и сочетается с другими видами лечения.

*Ребенок Ж.А.*

Сроки введения Ронколейкин зависят от особенностей случая. Так, при острейшем сепсисе Ронколейкин необходим уже в первые сутки заболевания. При остром сепсисе показания к применению Ронколейкин определяются в конце септицемической стадии и на всем протяжении септикопиемической стадии. При острейшем и остром сепсисе с моей (клинической!) позиции вполне достаточно схемы и дозировок введения Ронколейкин, указанных в фирменном ("Биотех") методическом пособии. При хронических формах сепсиса, в том числе при инфекционном (септическом) эндокардите, приемлемые схемы введения Ронколейкин необходимо уточнить.

*Пивоварова Л.П.*

Оптимальный срок применения - начало заболевания, а в случае появления риска развития сепсиса (по клиническим и лабораторным критериям) возможно профилактическое применение в комплексе других лечебных мероприятий. Оптимальная доза при лечении травматического, ожогового, панкреатогенного сепсиса - 100-150 тыс. МЕ (125 тыс. МЕ) в 200 мл физиологического (2% альбумина) раствора, внутривенно со скоростью 1,5 мл/мин, 1 или 2 инфузии через день.

*Громов М.И.*

Учитывая необходимость определенного времени для срабатывания иммунной системы в ответ на введение стимулирующего цитокина IL-2, целесообразно вводить Ронколейкин с интервалами между введениями в 2-3 дня в количестве 1-3 инфузий до достижения очевидного клинического эффекта. Наиболее рациональным способом является капельное внутривенное введение (4-5 часов) препарата, разведенного в 400 мл физиологического раствора с желательным добавлением 10 мл альбумина или плазмы в качестве агента, стабилизирующего растворенную форму препарата. Дозировка 500000 МЕ (или 1 млн МЕ) на 1 введение является достаточной для обеспечения выраженного клинического противовоспалительного эффекта и реализации других положительных свойств, присущих Ронколейкину.

*Брискин Б.С.*

Начало лечения на 3 сутки от манифестации заболевания. 2-х или 3-кратное введение препарата с интервалом в 3 дня. Дозировка: 500000-1000000 ед на 1 кв.м поверхности тела в 400 мл физ. р-ра медленно капельно в течение 4-6 часов.



*Шевченко С.М.*

Курс лечения Ронколейкином составлял 4-8 внутривенных инфузий (1 раз в сутки) при средней разовой дозе 125 - 250 тыс.МЕ.

## 5. Сочетаемость иммунотерапии Ронколейкином с другими видами лечения

*Толстой А. Д.*

Мы сочетали Ронколейкин с антибиотиками и антисептиками (не в одном флаконе) и не видели каких-либо неприятных эффектов от этого сочетания. Несколько раз (вынужденно) приходилось параллельно с терапией Ронколейкином применять кортикостероиды (отсутствие наблюдаемых изменений). Сомнительна возможность сочетания Ронколейкин с донорской кровью (эритроцитарной массой), а также с препаратами группы NSAID.

*Костюченко А. Л.*

Обязательным следует считать сочетание Ронколейкина с эффективной антибактериальной химиотерапией; предпочтительно следует сменить используемые АХП на "антибиотики последнего резерва".

*Петров С.В.*

Введение Ронколейкин можно рассматривать как один из компонентов комплексной терапии при сепсисе. Этот препарат по существу является фактором, стимулирующим конкретные механизмы иммунного ответа. Поэтому применение других методов воздействия на иммунную систему вовсе не возбраняется (переливание крови, плазмы, УФО и лазерное облучение крови и пр.) Кроме того, обязательными компонентами лечения являются антибактериальная, дезинтоксикационная и симптоматическая терапии. Нужно отметить, что при применении Ронколейкин мы во всех случаях использовали и другие компоненты лечения, при этом негативных фактов отмечено не было.

*Ребенок Ж. А.*

Быстрая фиксация Ронколейкин рецепторами, вероятно, "уводит" его от химического взаимодействия с другими медикаментами, используемыми в лечении сепсиса. В клинических условиях сочетание Ронколейкин с антибиотиками, иммуноглобулинами и другими применяемыми при лечении сепсиса медикаментами не приводит к заметным отрицательным последствиям. В тех случаях, когда в процессе лечения сепсиса используются плазмаферез или гемосорбция, Ронколейкин следует вводить после окончания указанных процедур. Применение Ронколейкин "отменяет" использование в лечении сепсиса гетероселезенки.

*Пивоварова Л.П.*

Ронколейкин применяли на фоне антибактериальной, дезинтоксикационной терапии, в комплексе с другими иммуномодуляторами и не наблюдали каких-либо отрицательных эффектов.

*Громов М.И.*

Ронколейкин можно сочетать с другими иммуностимулирующими средствами, исходя из предположения, что различные препараты способны воздействовать на разные звенья иммунитета. Во избежание чрезмерной нагрузки на иммунную систему мы не практикуем назначение нескольких иммуностимуляторов в один и тот же день. В повседневной практике хорошо себя зарекомендовали комбинации Ронколейкин с перфузией крови больного через свиную донорскую селезенку, плазмаферезом, деринатом, иммуноглобулинами, т-активинном.

*Брискин Б.С.*

Иммунотерапия Ронколейкином хорошо сочетается с традиционным лечением септических состояний (антибактериальным, детоксикационным и др.).

*Шевченко С.М.*

Параллельно иммунотерапии Ронколейкином осуществляли традиционное лечение, включавшее рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Нами отмечена хорошая переносимость препарата в использованных дозах.

## 6. Результативность применения иммунотерапии Ронколейкином в комплексном лечении

*Черных Е.Р., Останин А.А.*

Использование ЭИТ с ИЛ-2 в комплексном лечении больных с хирургическим сепсисом позволило снизить летальность до 14,5%, что было достоверно ниже уровня летальности в контрольной группе (34,5%).

*Толстой А. Д.*

Исходная летальность от сепсиса достигла (1991-1996) 73%. После серийного применения Ронколейкин при сепсисе в нашей клинике летальность снизилась до 44% (умерло 7 из 16 пациентов).

*Костюченко А. Л.*

Эффективность лечения (выживаемость) больных с сепсисом при применении Ронколейкина повышается примерно на 25%.

*Петров С.В.*

При проведении анализа результатов лечения 30 больных, которым клинически был выставлен диагноз хирургического сепсиса на фоне различных форм хирургической инфекции, двойным слепым методом были получены следующие результаты. Летальность при использовании Ронколейкин составила 6,7% (в контрольной группе - 20%). У больных, в лечении которых использовали Ронколейкин, как правило, наблюдалась более быстрая положительная динамика со стороны клинических, лабораторных и иммунологических показателей.

*Ребенок Ж.А.*

Ронколейкин является средством неотложной терапии особо тяжелого (острейший сепсис) и запущенного острого сепсиса. Хотя Ронколейкин в качестве монотерапии не может излечить сепсис, его применение в комплексной терапии в вышеуказанных случаях является средством спасения больных.

Располагаю 7 случаями сепсиса, где Ронколейкин был применен при очень тяжелом состоянии больных. Во всех этих случаях (кроме одного пациента, который еще продолжает болеть, но его жизни уже угрозы нет) после применения Ронколейкин наступило четко выраженное улучшение с последующим полным выздоровлением. В одном из них, где развился гнойно-деструктивный процесс в легком, наступило полное консервативное излечение с остаточной деформацией легочного рисунка. В указанном случае, кроме протективного, вероятно, проявилось и репаративное действие стимулированного Ронколейкином иммунитета.

*Пивоварова Л.П.*

Опыт лечения вторичного иммунодефицита (посттравматического, постожогового, панкреотогенного, послеоперационного) показал высокую эффективность Ронколейкин

при внутривенной инфузии для инициации Т-клеточного иммунитета. У пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, наблюдалось заметное улучшение клинических параметров. Поддержанию положительного лечебного эффекта способствовало последующее введение т-активина с целью восстановления процесса созревания Т-лимфоцитов. Повторное введение Ронколейкин оказывало положительное влияние на состояние больных и показатели клеточного иммунитета в случае неполного восстановления числа и функциональной активности Т-лимфоцитов после первой инфузии. Важным условием достижения положительного эффекта препарата является сохранение популяции клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2. При использовании более высоких доз Ронколейкин (500 тыс. и 1 млн МЕ) мы наблюдали после второй и третьей инфузии заметное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов крови.

*Громов М.И.*

Применение Ронколейкин в составе комплексного лечения больных с острым сепсисом позволило нам добиться снижения летальности больных на 29% (с 63% в контрольной группе без использования Ронколейкин до 34% в опытной группе). Эффективность Ронколейкин оказалась напрямую связанной со сроками его применения. Летальность у больных, которых начали лечить Ронколейкином в первые 3 дня с момента установления диагноза сепсис, была достоверно ниже, чем в группе больных с более поздним началом применения Ронколейкин. Больные с хроническим сепсисом отличаются большой индивидуальностью получаемых результатов. Некоторые пациенты не отмечают существенных сдвигов при оценке своего самочувствия в результате лечения Ронколейкином. Однако более чем у половины больных удается повысить жизненную активность, добиться длительной нормализации температуры тела, снизить частоту возникновения и тяжесть протекания хронических воспалительных процессов на несколько лет, при условии назначения нескольких курсов препарата с периодичностью их выполнения в 6-12 месяцев в зависимости от индивидуальных особенностей каждого больного.

*Шевченко С.М.*

Использование в комплексе лечения больных сепсисом Ронколейкина® в низких дозировках позволяет достичь быстрой положительной клинической динамики, значительно снизить уровень летальности, добиться выраженного экономического эффекта за счет сокращения сроков антибактериальной терапии, и уменьшения длительности пребывания больного в стационаре в целом.