

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616-089-06:616.94-085.37

А.А.Останин, Ю.Г.Зайнутдинов, Е.И.Стрельцова, А.В.Овечкин, Н.Л.Агеев,
О.Ю.Леплина, М.А.Тихонова, Е.Р.Черных

ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС. СООБЩЕНИЕ 2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2

Институт клинической иммунологии СО РАМН (дир. — чл.-кор. РАМН проф. В.А.Козлов), г. Новосибирск

Ключевые слова: сепсис, иммунотерапия, интерлейкин-2.

Введение. Большое социальное значение, а также неослабевающий научный интерес к хирургическим инфекциям во многом обусловлены тем, что за этой патологией всегда в явной или скрытой форме стоит угроза развития сепсиса. До недавнего времени одной из главных причин неблагоприятного течения гнойно-септических заболеваний считали неконтролируемую продукцию различных медиаторов воспаления и, в первую очередь, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), ИЛ-6, ИЛ-8). Соответственно предполагалось, что иммунотерапевтические стратегии, направленные на нейтрализацию медиаторов и цитокинов воспаления, могут значительно улучшить результаты лечения больных сепсисом. В результате за короткий период 1993–1998 гг. были проведены беспрецедентные по своим масштабам и стоимости многоцентровые клинические испытания различных противовоспалительных и антицитокиновых препаратов, однако ни один из использованных протоколов не показал заметного клинического эффекта и не позволил достоверно снизить уровень 28-суточной летальности больных сепсисом [11].

В 1996–1997 гг. сформировалась концепция [7, 9], которая в определенной степени объясняет причины неудач антицитокиновой иммунотерапии. Согласно данной концепции, вслед за начальным высвобождением провоспалительных медиаторов в организме больного ин-

дуцируется запуск противовоспалительной реакции. Обозначенная как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS, compensatory antiinflammatory response syndrome) противовоспалительная реакция направлена на снижение синтеза или модуляцию эффектов провоспалительных медиаторов, ослабление проявлений системного воспаления и восстановление исходного гомеостаза. Однако чрезмерная выраженность CARS может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что приводит к полной неспособности организма противостоять бактериальной агрессии. 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.

В свете такого представления патогенеза инфекционно-воспалительного процесса становится ясно, что баланс про- и противовоспалительных реакций должен учитываться при выборе средств и методов иммунокорректирующей терапии гнойно-септических заболеваний [5]. Очевидно, что противовоспалительная, например, антицитокиновая терапия оправдана только в случае крайней выраженности системного воспалительного ответа. Наоборот, при несбалансированном или пролонгированном течении CARS обосновано применение препаратов-индукторов иммунного ответа, среди которых наиболее перспективным представляется использование цитокинов [1–4, 10].

Как известно, цитокины — это белковые продукты клеток иммунной системы, выполняющие функцию медиаторов межклеточных взаимодействий. Будучи природными, функционально активными иммунорегуляторными факторами, цитокины не требуют значительного интервала времени для реализации своего модулирующего действия на иммунную систему. Кроме того, поскольку рецепторы к цитокинам экспрессируются клетками различных органов и тканей, то цитокины часто рассматриваются в качестве универсальных сигнальных молекул, осуществляющих связь не только внутри самой иммунной системы, но и обуславливающих ее взаимодействие с другими гомеостатическими системами организма. Во многом благодаря именно этим уникальным биологическим свойствам цитокины вполне обоснованно оцениваются как лекарственные препараты XXI века.

Среди цитокинов, которые в настоящее время находятся на пути активного внедрения в хирургическую практику, в частности, для профилактики и лечения гнойно-септических заболеваний, интерлейкин-2 (ИЛ-2) вызывает особый интерес. Применение ИЛ-2 с целью коррекции иммунодепрессии при тяжелых и генерализованных формах хирургической инфекции было впервые предложено и запатентовано в 1989 г. в Германии. Уже в 1991 г. было установлено, что назначение пролейкина (рекомбинантного ИЛ-2 фирмы «Cetus», США) больным колоректальным раком предупреждает развитие выраженной иммунодепрессии, индуцированной оперативным вмешательством.

В России рекомбинантный ИЛ-2, разрешенный Фармкомитетом к клиническому использованию, появился в 1995 г. и получил коммерческое название «Ронколейкин» (производство ООО «Биотех», Санкт-Петербург). За прошедшие годы накоплен определенный опыт по применению ронколейкина при лечении тяжелых и генерализованных форм хирургической инфекции (сепсис, разлитой гнойный перитонит), ожогов, гнойных эндометритов, гнойно-деструктивных заболеваний бронхолегочного аппарата и т. д. Однако следует признать, что большинство проведенных ранее исследований проводились в рамках «пилотных» испытаний. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучения эффективности ронколейкина на более высоком уровне клинических исследований, организованных в соответствии с методологией доказательной медицины. С целью решения этой задачи настоящая работа по оценке эффективности ронколейкина в комплексном лечении больных с хирургическим сепсисом

была проведена в виде рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых испытаний.

Материалы и методы. В исследование были включены 104 больных с хирургическим сепсисом. Диагноз сепсиса определяли в соответствии с рекомендациями Чикагской согласительной конференции ACCP SCCM [8] по двум критериям: 1) наличие очага инфекции (клинически выявленного или подтвержденного микробиологически) и 2) клинической манифестации синдрома системного воспалительного ответа. Из данных табл. 1 видно, что основная, клиническая группа и контрольная группа-плацебо были однородны по полу и возрасту больных, по локализации первичного очага инфекции. Несмотря на то, что в структуре клинических синдромов число наблюдений тяжелого сепсиса в группе с ронколейкином оказалось несколько выше, чем в группе-плацебо, статистически значимых различий в степени тяжести больных по шкалам APACHE-II и SAPS, а также в уровне прогнозируемой летальности выявлено не было.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с хирургическим сепсисом в исследуемых группах

Показатели	Плацебо (n=51)	Ронколейкин (n=53)
Пол (мужчины/женщины), %:	48/52	44/56
Средний возраст, лет	46±2,5 (16–85)	45±2,5 (16–80)
Локализация очага инфекции, %:		
брюшная полость	55	66
легкие/средостение	15,5	17
кожа/мягкие ткани	29,5	17
Клинические синдромы, %		
сепсис — SIRS 2	19,6	17
сепсис — SIRS 3	39,2	32
сепсис — SIRS 4	13,7	9,5
тяжелый сепсис	27,5	41,5
Эндотоксикоз тяжелой и крайне тяжелой степени, %	86	89
В целом по группе:		
APACHE-II	9,3±0,6	9,8±0,7
SAPS	9,8±0,5	10,5±0,6
Прогнозируемая летальность, %	19,4±1,6	20,5±1,8
У больных с тяжелым сепсисом:		
APACHE-II	12,5±1,2	13,3±0,9
SAPS	12,4±1,0	12,5±0,7
Прогнозируемая летальность, %	27,1±2,5	27,5±1,8

Клинические исследования эффективности ронколейкина были проведены на 6 крупных клинических базах г. Новосибирска по разработанному протоколу в рамках двойных-слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных испытаний. Больных включали в исследование на основании строго определенных критериев включения/исключения. Были использованы два способа введения препарата в виде двух подкожных инъекций ронколейкина в дозе 500 000 ЕД с интервалом в 3 дня, и в режиме экстра-

корпоральной иммунотерапии, которая состояла из 1–2 процедур обработки в культуре *in vitro* лимфоидных клеток больного ронколейкином в дозе 100 ЕД/мл. По предложенному протоколу было пролечено 53 больных сепсисом в основной группе и 51 человек в контрольной группе-плацебо. Главным критерием эффективности являлось снижение показателя 28-суточной летальности. дополнительными критериями — регрессия эндотоксикоза и коррекция параметров иммунитета.

Экстракорпоральную иммунотерапию (ЭИТ) выполняли в соответствии с ранее разработанным нами патентом [6]. Кратко, проведение ЭИТ включало гемоэкспузию в объеме 200–300 мл крови (отмытые аутоэритроциты возвращались больному в этот же день), выделение мононуклеарных клеток (МНК), культивирование их с ронколейкином (или препаратом-плацебо) в дозе 100 ЕД/мл в полной культуральной среде RPMI-1640 в течение 24–48 ч и последующую внутривенную реинфузию ИЛ-2-активированных клеток пациенту.

Клинико-лабораторные исследования проводили до начала и через 3–4 дня после завершения схемы цитокинотерапии. Оценка иммунного статуса включала определение относительного и абсолютного содержания различных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов, CD20⁺В-лимфоцитов) и моноцитов, экспрессирующих HLA-DR антигены, методом проточной цитофлюориметрии (FACSscan, Becton Dickinson) с помощью моноклональных антител (ТОО «Сорбент», Москва). В культурах МНК оценивали интенсивность спонтанной и митоген-индуцированной (конканавалин А — КонаА, 15 мкг/мл) пролиферации (через 72 ч по включению ³H-тимидина). Методом проточной цитофлюориметрии определяли относительное количество апоптотических клеток (лимфоцитов, нейтрофилов), которые вследствие фрагментации ДНК формируют характерный гиподиплоидный пик при окрашивании пропидиум иодидом (Sigma, 50 мкг/мл). Уровень апоптоза оценивали среди свежее выделенных клеток лейкоцитами, а также среди лимфоцитов, культивированных *in vitro* в течение 24 ч в безмитогенной среде (спонтанный апоптоз) или при стимуляции КонаА (активационно-индуцированный апоптоз).

Наличие в сыворотке крови больных факторов, подавляющих пролиферативную активность лимфоцитов, определяли по степени снижения КонаА-индуцированного пролиферативного ответа МНК тест-доноров в присутствии 10% интактной сыворотки больных (опыт — 0) в сравнении с уровнем КонаА-индуцированного ответа в присутствии 10% интактной сыворотки доноров (контроль — К). При этом рассчитывался индекс супрессорной активности (ИСА) по следующей формуле: ИСА = О : К.

Больные, у которых величина ИСА сохранялась в пределах нормативного диапазона (0,8–1,05), и, наоборот, с высокой иммуносупрессорной/противовоспалительной биоактивностью сыворотки (ИСА < 0,8) классифицировались как пациенты с SARS-негативным или SARS-позитивным фенотипом соответственно.

Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA 5.0».

Результаты и обсуждение. Включение ронколейкина в программу комплексного лечения больных с хи-

Таблица 2

Эффективность цитокинотерапии с использованием ронколейкина в лечении больных с хирургическим сепсисом, %

Показатели	Плацебо (n=51)	Ронколейкин (n=53)	p ^{χ²}
Клинический эффект, %:			
улучшение	33,4	83	0,0001
без эффекта	47	9,5	
ухудшение	19,6	7,5	
Детоксикационный эффект, %:			
улучшение	45	77,3	0,0007
без эффекта	39,2	13,2	
ухудшение	15,8	9,5	
Иммунорегулирующий эффект, %:			
улучшение	7,5	60	0,005
без эффекта	54	27	
ухудшение	35,5	13	
Прогнозируемая летальность, %	19,4±1,6	20,5±1,8	
Фактическая летальность, %	21,5	5,7	0,17

Примечание. Достоверность различия частот рассчитана методом χ^2 .

рургическим сепсисом сопровождалось клиническим улучшением у 83% из них (табл. 2). При этом у больных регистрировалось двукратное снижение среднего балла по шкалам APACHE-II и SAPS, а также ослабление степени тяжести эндотоксикоза, что проявлялось обрывом лихорадки, нормализацией гемодинамики, достоверным снижением лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), увеличением количества лимфоцитов, улучшением биохимических показателей крови (табл. 3).

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей при проведении цитокинотерапии

Показатель	Плацебо (n=51)		Ронколейкин (n=53)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
APACHE-II	9,3±0,6	7,3±0,7	9,8±0,7	4,8±0,6***
SAPS	9,8±0,5	8,2±0,6	10,5±0,6	5,5±0,5***
Лейкоцитоз, ×10 ⁹ /л	15,1±0,9	11,3±0,8**	15,6±1,2	9,6±0,7***
Лимфоциты, %	12,8±1,3	19,0±1,3***	11,8±0,9	20,4±1,1***
ЛИИ, усл. ед	6,5±0,6	4,1±0,7**	8,0±1,0	3,3±0,3***
Общий белок, г/л	59±1,5	63,7±1,4*	58±1,3	64±1,3**
Креатинин, мкмоль/л	94±9	78±5	110±15	76±4***
Общий билирубин, мкмоль/л	19,8±4,8	18,4±5,6	15,4±1,4	10,6±0,6**

Примечания. Здесь и в табл. 4 данные представлены в виде M±S.E. — средняя ± стандартная ошибка.

* — pU<0,05; ** — pU<0,01; *** — pU<0,001, достоверность различий показателей до и после проведения цитокинотерапии в оппозитных подгруппах больных (pU — непараметрический критерий Вилкоксона—Манна—Уитни).

Таблица 4
Динамика показателей иммунитета при проведении цитокинотерапии (M±m)

Показатель	Норма	Плацебо (n=20)		Ронколейкин (n=23)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3+Т-клетки, ×10 ⁹ /л	1,15±0,07	0,50±0,04	0,63±0,14	0,50±0,05	1,17±0,2***
CD4+Т-клетки, ×10 ⁹ /л	0,51±0,06	0,30±0,02	0,24±0,07	0,31±0,03	0,72±0,15***
CD8+Т-клетки, ×10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,18±0,02	0,15±0,08	0,16±0,01	0,47±0,1***
Кона-пролиферация, имп/мин	5 8330±3990	11 620±1730	14 220±2190	14 200±1650	31 720±3980***
Апоптоз лимфоцитов, %:					
спонтанный	6,5±0,6	16,5±2,7	17,5±3,7	16,3±1,8	7,1±0,9***
кона-индуцированный	9,4±1,2	18,8±2,0	23,1±4,2	19,0±2,1	10,9±1,7**

В группе-плацебо клинический эффект обнаружился достоверно реже — только у 33,4% больных ($p=0,0001$), тогда как у остальных пациентов либо вообще не отмечалось заметной клинической динамики, либо она была отрицательной. При оценке лабораторных показателей в целом по группе регистрировалось умеренное снижение лейкоцитоза и ЛИИ, а также увеличение относительного количества лимфоцитов и общего белка.

Цитокинотерапия ронколейкином характеризовалась не только детоксикационным эффектом, но и выраженным иммунокорректирующим действием. Из данных табл. 2 видно, что у 60% больных основной клинической группы очень быстро, т. е. уже через 3–4 дня после завершения иммунотерапии, происходила коррекция измененных показателей иммунитета. В то же время, в группе-плацебо в большинстве наблюдений при повторном иммунологическом обследовании регистрировалось или дальнейшее снижение параметров иммунитета (у 35,5% больных), или же отсутствие какой-либо динамики (у 54% больных).

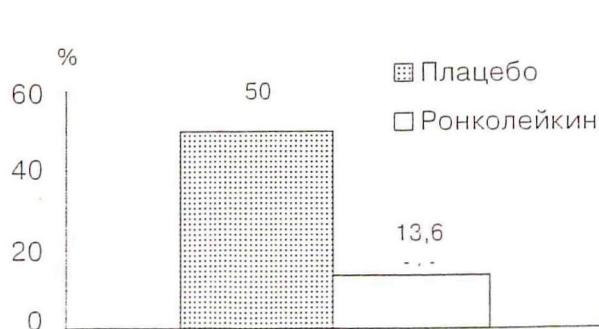


Рис. 1. 28-суточная летальность (%) больных с тяжелым сепсисом при проведении иммунотерапии (ронколейкин, n=22) и в группе-плацебо (плацебо, n=14).

Имунокорректирующий эффект цитокинотерапии особенно четко проявляется при сравнении больных из противоположных подгрупп с исходно сниженными параметрами иммунитета, т. е. с абсолютной Т-лимфопенией и низкой митогенной реактивностью Т-клеток (табл. 4). Видно, что только на фоне применения ронколейкина, но не препарата-плацебо, у больных происходит достоверное увеличение абсолютного количества основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺Т-клеток). Отмечается положительная динамика не только количественных, но и функциональных параметров. При этом регистрируется достоверное усиление пролиферативного ответа Т-клеток на митоген, а также двукратное снижение уровня спонтанного и активационно-индуцированного апоптоза лимфоцитов в культуре *in vitro*.

В итоге, при практически равных значениях прогнозируемой летальности фактическая 28-суточная летальность в группе-плацебо составила 21,5% (см. табл. 2), тогда как использование ронколейкина позволило снизить уровень летальности больных с хирургическим сепсисом в 3,8 раза (до 5,7%, $P\chi^2=0,017$).

Однако оценка клинической эффективности ронколейкина была бы неполной без отдельного анализа результатов цитокинотерапии при лечении больных с наиболее тяжелой формой сепсиса, осложненной развитием полиорганных дисфункций. На рис. 1 видно, что в основной клинической группе 28-суточная летальность больных с тяжелым сепсисом соста-

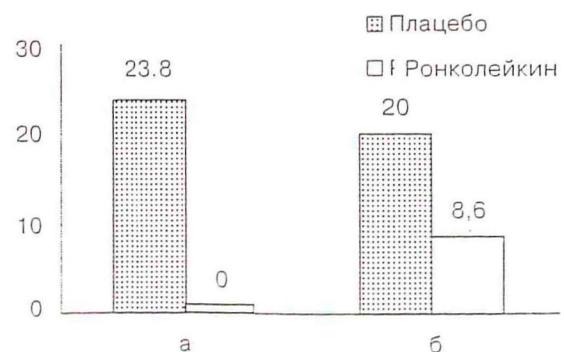


Рис. 2. 28-суточная летальность (%) больных с сепсисом с различными вариантами биоактивности сыворотки а — CARS(-), n=34 и б — CARS(+), n=65.

вила 13,6%, что было достоверно ниже аналогичного показателя в группе-плацебо (50%).

В завершении был проведен анализ эффективности ронколейкина в лечении больных с различной биоактивностью сыворотки крови (рис. 2), а именно, в подгруппах больных, у которых иммуносупрессорная активность сывороточных факторов была повышена [CARS(+)] подгруппа] либо сохранялась на уровне нормы [CARS(-)] подгруппа]. В группе-плацебо вне зависимости от варианта биоактивности сыворотки уровень 28-суточной летальности оказался примерно равным (20 и 23,8%). Можно предположить, что в динамике развития септического процесса при отсутствии эффективной иммунорекоррекции у CARS(-) больных происходит достаточно быстрое смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительных/иммуносупрессорных реакций, что является прогностически неблагоприятным фактором [5, 7, 9]. В то же время, своевременное проведение цитокинотерапии с ронколейкином в CARS(-) подгруппе достаточно эффективно блокирует подобно рода негативную трансформацию и предупреждает развитие летальных исходов.

Необходимо отметить, что использование ронколейкина в лечении наиболее тяжелой категории CARS(+)-больных, уже находящихся в фазе системного провоспалительного ответа, также сопровождалось хорошим клиническим эффектом и более чем двукратным снижением показателя 28-суточной летальности.

Таким образом, проведенные клинические испытания свидетельствуют о высокой эффективности цитокинотерапии с использованием рекомбинантного ИЛ-2 (препарата «Ронколейкина») в комплексном лечении больных с хирургическим сепсисом.

Клинические эффекты ронколейкина связаны с его способностью стимулировать противинфекционный иммунитет [5]. Доказано, что ИЛ-2 протектирует развитие апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращает развитие функциональной анергии Т-клеток, усиливает продукцию антител активированными В-лимфоцитами, нормализует нарушенный баланс про- и провоспалительных цитокинов опосредованно через стимуляцию продукции ИФН- γ натуральными киллерами (НК-клетками) и Т-хелперами I-го типа, восстанавливает функциональную активность клеток моноцитарно/макрофагального ряда и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и НК-клеток. В конечном итоге ИЛ-2 повышает эффективность работы механизмов и неспецифической резистентности (врожденного иммунитета) и

антигенспецифического иммунного ответа (приобретенного иммунитета), что в совокупности способствует более быстрой элиминации этиопатогенных микроорганизмов.

На основании теоретических предпосылок, а также собственного клинического опыта, мы считаем, что включение цитокинотерапии в комплексное лечение больных с гнойно-хирургической патологией показано в следующих случаях.

1. Сепсис особенно на этапе несбалансированного развития системного противовоспалительного ответа, проявляющегося формированием глубокой иммунодепрессии.

2. В постшоковом периоде у больных с купированными явлениями инфекционно-токсического шока любой степени тяжести.

3. Гнойные осложнения послеоперационного периода у больных с высокой степенью риска генерализации инфекции, сопровождающиеся нарастающим явлением эндотоксикоза и прогрессирующей иммунодепрессией.

4. Вяло текущие гнойные процессы при неэффективности предшествующей традиционной терапии.

5. Любые инфекционно-воспалительные, послеоперационные осложнения, развивающиеся у исходно иммунокомпromетированных больных (лица пожилого и старческого возраста; с тяжелой, хронической сопутствующей патологией; с клиническими признаками вторичного иммунодефицита) или же при выполнении объемных оперативных вмешательств.

6. Диагностированное состояние иммунодепрессии, которое подтверждается одним из следующих лабораторных признаков: абсолютная лимфопения (лимфоциты крови менее $1,4 \times 10^9/\text{л}$); содержание HLA-DR⁺ моноцитов менее 30%; количество апоптотических лимфоцитов в крови более 10%; количество апоптотических нейтрофилов в крови более 18%; выраженная иммуносупрессорная активность сыворотки крови (индекс супрессорной активности менее 0,8).

Тем не менее, несмотря на хорошую клиническую эффективность, цитокинотерапию с использованием ронколейкина не следует считать панацеей. Иммуноотерапия не показана в следующих случаях.

1. Неадекватно проводимое хирургическое лечение гнойного процесса, связанное с не устраненной причиной или недостаточной санацией гнойного очага.

2. У больных с некупированным инфекционно-токсическим шоком, геморрагическим или гипокоагуляционным синдромами.

3. Терминальное состояние больного с явлениями выраженной декомпенсации жизненно важных органов и систем (IV стадия полиорганной недостаточности по шкале SOFA).

Важно отметить, что клиническая манифестация синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) не является противопоказанием к проведению цитокинотерапии ронколейкином, поскольку нами было установлено, что большинство (65,6%) больных с симптоматикой SIRS на самом деле характеризуются CARS-положительным фенотипом, проявляющимся глубокой иммунодепрессией. Кроме того, проведенные клинические испытания показали, что пациенты как в CARS(+), так и в CARS(-) подгруппах хорошо отвечают на проводимую цитокинотерапию и ни у одного больного использование ронколейкина не привело к дальнейшей эскалации системной воспалительной реакции.

При назначении ронколейкина по предложенной схеме (в виде подкожных инъекций или в экстракорпоральном режиме) каких-либо серьезных побочных явлений зарегистрировано не было, что свидетельствует о хорошей переносимости и отсутствии токсичности препарата. Тем не менее, у отдельных больных после проведения цитокинотерапии может отмечаться развитие, так называемых, «цитокиновых реакций» в виде кратковременного озноба, подъема температуры тела до 38,5–39 °С, умеренного акроцианоза. Развитие таких реакций является отражением процесса реинтеграции нарушенных звеньев иммунитета, свидетельствует о восстановлении реактивности больного, и, как правило, не требует медикаментозной коррекции.

Вывод. Ронколейкин является иммунотропным, цитокинсодержащим препаратом нового поколения, включение которого в программу комплексного лечения хирургических больных с гнойно-септическими заболеваниями характеризуется быстрым детоксикационным и иммунокорректирующим действием и позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринев М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // *Анест. и реаниматол.*—1994.—№ 6.—С. 25–28.
2. Останин А.А., Пальцев А.В., Леплина О.Ю. и др. Опыт и пользования экстракорпоральной иммунотерапии в лечении хирургических больных с гнойно-септическими заболеваниями // *Мед. иммунол.*—2000.—Т. 2, № 1.—С. 43–51.
3. Ostanin A.A., Nikonov S.D., Chernykh H.R. Cytokine-base immunotherapy of severe and generalized surgical infections *Crit. Care International.*—1996.—№ 11–12.—Р. 13–16.
4. Пальцев А.В., Овечкин А.В., Захарова Н.Ф. и др. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции // *Анест. и реаниматол.*—2000.—№ 2.—С. 27–30.
5. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // *Мед. иммунол.*—2001.—Т. 3, № 3.—С. 415–429.
6. Черных Е.Р., Останин А.А., Леплина О.Ю. и др. Способ адаптивной иммунотерапии // *А. С. № 94041302, 1994 (Россия).*
7. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit. Care. Med.*—1996.—Vol. 24.—Р. 1125–1129.
8. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Chest.*—1992.—Vol. 101.—Р. 1644–1655.
9. Bone R.C., Godzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest.*—1997.—Vol. 112.—Р. 235–243.
10. Docke W.-D., Randow F., Syrbe U. et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment // *Nature Medicine.*—1997.—Vol. 3, № 6.—Р. 678–681.
11. Nasraway S.A. Sepsis research: we must change course // *Crit. Care. Med.*—1999.—Vol. 27, № 2.—Р. 427–430.

Поступила в редакцию 17.12.2001 г.

A.A.Ostanin, Yu.G.Zajnutdinov, E.I.Streltsova,
A.V.Ovechkin, N.L.Ageev, O.Yu.Lepkina,
M.A.Tikhonova, E.P.Chernykh

SURGICAL SEPSIS. COMMUNICATION II. EFFECTIVENESS OF IMMUNE THERAPY WITH RECOMBINANT INTERLEUKIN-2

Two methods of administration of Roncoleukin were used as two subcutaneous injections in dose of 500 000 units with a 3 day interval and in the regimen of extracorporeal immunotherapy. The use of Roncoleukin resulted in the clinical improvement in 83% of patients and in the detoxicating and immunocorrecting effects in 77.3 and 60% respectively which was reliably different from analogous indices (33.4%, 45% and 7.5%) in the placebo group. Other values of the prognosed lethality being equal, the real 28-day lethality in the placebo group was 21.5%, while the using of Roncoleukin allowed the level of lethality of patients with surgical sepsis to become 3.8 times lower, including the subgroup of patients with severe sepsis from 50 to 13.6%. The trials performed showed the drug Roncoleukin to be enduring and not toxic and allowed to determine the indications and contraindications to using cytokin therapy in the complex treatment of pyo-septic diseases.

ISSN 0042-4625

ВЕСТНИК ХИРУРГИИ

имени И.И.Грекова

ТОМ 161 № 4 • 2002