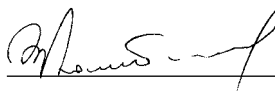


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

30 декабря 2003 г.

Регистрационный № 234–1203

**ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ МЕТОДОМ
ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
РОНКОЛЕЙКИНА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Витебский государственный медицинский университет

Авторы: д-р мед. наук, проф. А.Н. Косинец, А.А. Зеньков

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики, лечения и профилактики гнойно-некротических процессов нижних конечностей у больных сахарным диабетом на протяжении многих десятилетий привлекает пристальное внимание хирургов (Холодова Е.А., Мохорт Т.В., 1995; Международное соглашение по диабетической стопе, 2000; Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., 2000). Установлено, что почти 25% больных сахарным диабетом страдают заболеванием стоп. При глубоком гнойно-некротическом поражении тканей вероятность выполнения высокой ампутации достигает 30–70% (Холодова Е.А., 1995). При этом летальность колеблется от 28 до 40%, а в последующие 5 лет выживает только 25–40% больных (Светухин А.М., 1998).

В связи с этим ряд стран и организаций, таких как Всемирная организация здравоохранения и Международная федерация диабета, поставили цель снизить частоту ампутаций на 50% (Международное соглашение, 2000). Несмотря на имеющиеся достижения, в этой области остается много нерешенных дискуссионных вопросов, наиболее существенные из которых — изучение причин и условий, способствующих возникновению, развитию синдрома диабетической стопы и определяющих исходы лечения.

Высокую частоту и тяжесть гнойно-некротических процессов нижних конечностей при сахарном диабете многие авторы связывают с иммунологическими нарушениями у диабетических больных (Ефимов А.С., 1989; Гришин И.Н., 1996; Чур Н.Н., 1996; Петрова В.В., 2000). По немногочисленным данным, для синдрома диабетической стопы характерны разноплановые по точкам приложения и глубине изменения в иммунной системе — снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, нарушение фагоцитарного звена, дисиммуноглобулинемия (Боклин А.А., 1994; Баймухаметов Ж.Ж., 1996; Чур Н.Н., 1996; Светухин А.М., 1998; Земляной А.Б., 1999; Петрова В.В., 2000; Дибиров М.Д., 2001; Гостищев В.К., 2001). Эти дефекты в иммунной системе интенсивно изучаются, однако многие вопросы, касающиеся клеточного иммунитета и неспецифической резистентности, имеющие важное практическое значение, у рассматриваемого контингента больных остаются не исследованными.

В комплексном лечении больных с хирургической инфекцией используется несколько основных иммунокорректирующих подходов (Dunn D.L., 1987; Gifford R.M., 1988; Шабалин В.Н., 1988; Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В., 1991), одним из которых является применение лекарственных препаратов на основе рекомбинантных и естественных форм цитокинов (Figari I.S., 1989; Kullberg B.J., 1994; Notria A., Rubin R.H., 1994; Tsybin J.N., 2000). В основу лечебного принципа применения цитокинов легли представления о том, что они и их высокоспецифические рецепторы на связывающих клетках образуют единую клеточно-медиаторную цепь, участвующую в развитии иммунного ответа, а также процессов воспаления и регенерации. Аутокринная и паракринная регуляция является важным моментом в механизме действия цитокинов (Notria A., Rubin R.H., 1994; Егорова В.Н., 1998; Лебедев В.Ф., 1999; Плужников М.С., 1999; Спесивцев Ю.А., 1999). В клинике разрешены к применению генно-инженерные препараты ряда цитокинов: интерферонов (реальдирон), интерлейкина-1 β (ИЛ) (бета-лейкин), ИЛ-2 (ронколейкин).

Ронколейкин — рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 человека (производитель — ООО «БИОТЕХ» (г. Санкт-Петербург)) получен по рекомбинантной ДНК-технологии с использованием штамма непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, содержащих встроенный генно-инженерным путем ген, кодирующий синтез ИЛ-2. Препарат обладает тем же спектром функциональной активности и воспроизводит эффекты ИЛ-2 как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети. Основным механизмом действия ронколейкина состоит в коррекции клеточной составляющей иммунной системы. Помимо влияния на пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и НК-клеток (натуральные киллеры), препарат участвует в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета: усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, мононуклеаров, улучшает процессы переработки и презентации антигенов, продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками. Результатом влияния ИЛ-2 на названные типы клеток является обеспечение адекватной иммунореактивности, по-

этому многие авторы считают его ключевым компонентом иммунной системы (Егорова В.Н., Летягина О.В., Смирнов М.Н., 1998). Необходимо отметить, что в связи с высокой функциональной активностью и быстрым достижением эффекта назначение цитокинов требует очень осторожного подхода. Практически отсутствуют рандомизированные клинические испытания рекомбинантных ИЛ, соответствующие современным принципам доказательной медицины. До конца не изучены особенности самой цитокиновой цепи, следствием чего могут быть неожиданные результаты применения указанных препаратов (Новикова И.А., Булавкин В.П., 2001). Наконец, следует учитывать, что экзогенные ИЛ быстро элиминируются из организма, что требует для достижения эффекта повышения дозы препарата, а это резко увеличивает их токсическое действие.

В связи с этим в настоящее время необходимо проведение исследований по оценке эффективности и целесообразности применения ронколейкина у больных с синдромом диабетической стопы, а также разработка рациональных способов цитокинотерапии для уменьшения побочных эффектов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Дисбаланс клеточного противоинфекционного иммунитета, проявляющийся нарушением цитокинпродуцирующей функции лейкоцитов по гиперергическому (индекс иммобилизации миграции лейкоцитов (ИИМЛ) — более 1,2) и гиперергическому типу (ИИМЛ < 0,8) в реакции торможения миграции лейкоцитов.

2. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета, проявляющиеся уменьшением содержания Т-общих, увеличением содержания Т-активных лимфоцитов, а также дисбалансом со стороны иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток.

3. Изменения фагоцитарной функции нейтрофилов, проявляющиеся нарушением поглотительной функции со снижением фагоцитарного числа, а также нарушением метаболической активности с повышением спонтанного НСТ-теста (тест восстановления нитросинего тетразолия), снижением стимулированного НСТ-теста и истощением функционального резерва нейтрофильных фагоцитов.

НЕОБХОДИМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

1. Набор инструментов для общехирургических и сосудистых операций.
2. Внутриартериальный катетер.
3. Прибор для дозированного введения лекарственных препаратов в сосудистое русло («Инфузомат», «Перфузор», «Лениомат», ДШ-7 и др.).
4. Ампулы с ронколейкином, содержащие препарат в лиофильном сухом виде в дозах по 0,25 мг (250000 МЕ) или 0,5 мг (500000 МЕ).
5. Раствор хлорида натрия 0,9% для инъекций.
6. Раствор новокаина 0,25% для инъекций.
7. Одноразовые шприцы.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ РЕГИОНАРНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ

Внутриартериальные инфузии ронколейкина осуществляются, главным образом, через две артерии: нижнюю надчревную артерию и глубокую артерию, огибающую подвздошную кость. Внутриартериальные инфузии проводятся длительно-непрерывным методом при помощи дозаторов лекарственных препаратов. Сразу после катетеризации магистрального сосуда в артериальное русло при скорости от 3 до 100 мл/ч начинается введение композиций следующего состава: реополиглюкин 200 мл + гепарин 5000 МЕ + витамин С 5% 5 мл; никотиновая кислота 4 мл + но-шпа 2 мл + раствор новокаина 0,25% 100 мл + трентал 2% 10 мл.

Регионарная иммунотерапия рекомбинантным ИЛ-2 проводится в раннем послеоперационном периоде. Препарат в дозе 500000 МЕ разводят в 20 мл физиологического раствора и вводят внутриартериально медленно в течение 6–8 ч один раз в сутки. Курс иммунотерапии включает 5 внутриартериальных введений ронколейкина (по 500000 МЕ) через день.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

1. Аллергические реакции.
2. Побочные реакции (озноб, лихорадка, тошнота, рвота, акроцианоз, эйфория). Вероятность подобных реакций при внутриар-

териальной цитокинотерапии мала в связи с тем, что количество препарата, которое попадает в системный кровоток из региона введения, невелико. Эти явления купируются обычными средствами десенсибилизирующей терапии и не являются основанием для прерывания лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Повышенная чувствительность к рекомбинантному ИЛ-2 в анамнезе. Требуется осторожность при использовании препарата во время беременности, при аутоиммунных и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях.