

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

<sup>1</sup>Елькин А.В., <sup>1</sup>Кноринг Б.Е., <sup>1</sup>Басек Т.С., <sup>1</sup>Кобак М.Э., <sup>2</sup>Голубев Д.Н., <sup>2</sup>Егоров Е.А., <sup>3</sup>Ханферян Р.А., <sup>3</sup>Ставицкая Н.В., <sup>1</sup>Кириллов Ю.В., <sup>1</sup>Песикин К.Н., <sup>1</sup>Попова Е.А., <sup>4</sup>Смирнов М.Н., <sup>5</sup>Авдеева Ж.И.

<sup>1</sup>НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>УНИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий, Екатеринбург;

<sup>3</sup>Институт аллергии и астмы, кафедра фтизиопульмонологии, на базе Краевого клинического противотуберкулёзного диспансера, Краснодар;

<sup>4</sup>ООО «Биотех», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup>Институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, Москва

**Представлены результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования эффективности препарата Ронколейкин® в комплексной предоперационной подготовке больных с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. Анализ результатов клинического применения Ронколейкина® указывает, что его включение в состав комплексной предоперационной подготовки больных прогрессирующим ФКТ лёгких безопасно, способствует восстановлению компонентов систем иммунореактивности, купированию факторов хирургического риска и снижению частоты послеоперационных осложнений. Иммунокоррекция с использованием современного иммуностропного препарата Ронколейкина может быть рекомендована в комплексной терапии при предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких.**

**Ключевые слова:** рекомбинантный интерлейкин 2 человека (IL-2), Ронколейкин®, туберкулёз лёгких, предоперационная подготовка

**П**рогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулёз (ФКТ) лёгких характеризуется бактериовыделением и отрицательной клинико-рентгенологической динамикой на фоне проводимой интенсивной антибактериальной полихимиотерапии. У больных ФКТ лёгких недостаточность клеточного иммунного ответа определяется в 60–90% случаев. До 70% больных с недостаточностью клеточного иммунитета выделяют микобактерии туберкулёза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью [1]. При неэффективности специфической химиотерапии, как правило, не происходит нормализации иммунных показателей, у больных с прогрессирующим течением ФКТ лёгких отмечается усугубление нарушений иммунитета. Установлено, что иммунная недостаточность вдвое увеличивает длительность терапии туберкулёза.

Туберкулёз в настоящее время относят к интерлейкин-зависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновой сети и количественным дис-

балансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-Лф) — Th1 и Th2. Одной из главных причин неблагоприятного течения ФКТ лёгких является неконтролируемая высокая продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), с действием которых связывают прогрессирование специфического процесса. При ФКТ лёгких, особенно при остро прогрессирующих формах, отмечается снижение уровня спонтанной продукции IL-2. Следует отметить, что при эффективности химиотерапии происходит снижение продукции эндогенного IL-1 и повышение выработки IL-2 Лф [3, 5].

Критериями эффективности предоперационной подготовки больных с прогрессирующим течением ФКТ лёгких, определяющими прогноз оперативного лечения, являются клиническая фаза специфического процесса и массивность бактериовыделения. Так, у больных ФКТ, оперированных в фазе некупированного обострения с массивным бактериовыделением, часто-

Распределение больных по параметру лекарственной устойчивости МБТ

Противотуберкулёзные препараты	Количество больных ФКТ лёгких, %						
	Группа 1			Группа 2			Суммарно по всем группам
	О	К	Всего	О	К	Всего	
<b>H</b> — изониазид, 5 мг/кг	87	93	90	93	93	93	92
изониазид, 25 мг/кг	7	7	7	27	13	20	13
<b>R</b> — рифампицин, 50 мг/кг	93	80	87	93	93	93	90
<b>S</b> — стрептомицин, 50 мг/кг	73	73	73	93	80	87	80
<b>K</b> — канамицин, 30 мг/кг	66	80	73	73	60	67	70
<b>E</b> — этамбутол, 5 мг/кг	20	20	20	33	40	37	28
<b>Z</b> — пиразинамид, 30 мг/кг	33	27	30	13	13	13	22
Два препарата		100			100		100
<b>H + R</b>	80	73	77	87	93	90	83
<b>H + R + 1 препарат**</b>	67	67	67	93	80	87	77
<b>H + R + 2 препарата***</b>	53	47	50	80	86	83	67
<b>H + R + 3 препарата*</b>	27	27	27	40	53	47	37

Примечание. О — основная группа, n = 30 [15 (гр. 1) + 15 (гр. 2)]; К — контрольная группа, n = 30 [15 (гр. 1) + 15 (гр. 2)]. \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 — уровень достоверности различий между группами.

та ранних плевролёгочных осложнений в 3–5 раз выше, чем у пациентов, оперированных в стадии относительной клинико-рентгенологической стабилизации с прекращением бактериовыделения. Непосредственные результаты хирургического лечения больных туберкулёзом лёгких свидетельствуют, что у пациентов с иммунодефицитом показателей клеточного иммунитета частота специфических послеоперационных плевролёгочных осложнений и их тяжесть существенно превышают соответствующие показатели при адекватном клеточном и гуморальном иммунном ответе [2, 4].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности хирургического лечения больных прогрессирующим ФКТ лёгких за счет коррекции иммунной недостаточности путем включения в комплексную предоперационную подготовку Ронколейкина® (Рл®) (рекомбинантного IL-2 человека).

В работе представлены результаты многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем, проведенного на трех клинических базах на основании разрешения на проведение клинических испытаний (Протокол № 80 от 01.03.2005 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗ РФ; Протокол № 4 от 24.06.2004 Комитета МИБП МЗ РФ).

## Материалы и методы

Включенная в исследование группа представлена 60-ю больными в возрасте от 18 до 50 лет, среди которых преобладали мужчины — 77%. На основании проведенного клинико-рентгенологического обследования все пациенты в зависимости от распространенности специфического поражения лёгких были распределены на две группы. В группу 1 были включены больные с односторонним ФКТ лёгких и очаговой диссеминацией в

пределах пораженного лёгкого. В группу 2 — с распространенным ФКТ с двусторонней очаговой диссеминацией. В каждой из указанных групп выделены больные основной и контрольной групп, в зависимости от назначаемой терапии. Достоверные различия в распределении больных с ФКТ лёгких в основной (30 больных) и контрольной (30 больных) группах отсутствовали. Больные контрольных групп получали специфическую интенсивную полихимиотерапию, больные основных групп — специфическую интенсивную полихимиотерапию и иммунотерапию Рл®.

Сроки предоперационной подготовки больных с учетом проведения иммунокорригирующей терапии, в среднем, составили 6–8 нед. Специфическая интенсивная полихимиотерапия предусматривала назначение 4–6 препаратов в максимально переносимых дозах, подобранных в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ.

Иммунотерапия включала назначение Рл® (производство ООО «Биотех», Санкт-Петербург) в виде инфузий. В зависимости от распространенности туберкулеза лёгких применяли разные схемы иммунокоррекции. У больных группы 1 применяли стандартную схему предоперационной иммунокоррекции — Рл® вводили по 1,0 мг через 48 ч трехкратно. При распространенном прогрессирующем ФКТ лёгких с двусторонней очаговой диссеминацией (группа 2), применяли пролонгированную схему: в первую неделю Рл® вводили по 1,0 мг через 48 ч трехкратно, далее — по 1,0 мг два раза в неделю в течение двух недель (всего 7 инфузий).

МБТ в мокроте регистрировали бактериоскопией, культуральным методом, оценивали лекарственную устойчивость МБТ к противотуберкулёзным препаратам.

У всех пациентов в динамике исследовали иммунологические показатели — количество Лф, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD95 маркеры диффе-

ренцировки, HLA-DR+Лф, Изучение субпопуляционного состава Лф производили, используя проточную цитофлюориметрию. Функциональную активность Т-Лф изучали по реакции бласттрансформации Лф (РБТЛ) на ФГА и ППД. Уровень спонтанной и индуцированной ФГА и ППД продукции IL-2 мононуклеарами периферической крови определяли биологическим методом с использованием IL-2 зависимой линии клеток CTLL-2.

Для статистического анализа использован метод вариационной статистики с применением критерия Стьюдента и пакет прикладных программ Statistics for Windows. Различия считались значимыми при достижении уровня  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Все больные, включенные в исследование, подлежали хирургическому лечению, характеризовались некупируемым клинико-рентгенологическим прогрессированием туберкулёза на фоне проводимой специфической противотуберкулёзной полихимиотерапии, массивным бактериовыделением, множественной лекарственной устойчивостью МБТ, иммунологическими признаками дисбаланса или недостаточности иммунитета.

Массивное бактериовыделение и лекарственная устойчивость к двум специфическим препаратам отмечены у всех пациентов. Лекарственная устойчивость МБТ к комбинации трех препаратов (Н + R — изониазид + рифампицин) наблюдалась несколько чаще во второй группе — 90%, чем в первой — 77% (табл. 1).

При подсчете интегрального показателя, характеризующего клеточный иммунный ответ ( $CD3 \leq 55\%$ ,  $CD4/CD8 \leq 1,5$ , РБТЛ на ФГА  $\leq 50\%$  и продукция IL-2 на ФГА 10 у.е.), недостаточность клеточного звена иммунитета определялась у 63% пациентов группы 1 и у 83% больных группы 2 ( $p < 0,05$ ). По дисбалансу отдельных показателей Т-системы иммунитета ( $CD4 \leq 30\%$ ,  $CD8 \leq 26\%$ ,  $CD16 \leq 20\%$ ,  $HLA-DR \leq 20\%$ ,  $CD25 > 25\%$ ,  $CD95 > 25\%$ , РБТЛ на ФГА  $\leq 50\%$ , РБТЛ на ППД  $\leq 3\%$ , продукция IL-2 на ФГА  $\leq 10$  у.е., IL-2 на ППД  $\leq 1,5$  у.е.) недостаточность иммунитета регистрировалась у 80% больных группы 1 и у 93% группы 2 ( $p < 0,05$ ). Повышение исходного содержания Лф, экспрессирующих CD95 рецепторы ( $> 25\%$ ) выявлено у 33% пациентов группы 1 и у 43% больных группы 2, что было закономерным, учитывая более тяжелое клиническое течение заболевания в группе 2.

У больных обеих групп выявлено повышение показателей гуморального звена иммунитета — содержания В-Лф ( $CD20 > 20\%$ ), причем увеличение количества В-Лф было более существенным в группе 1 (73%), чем в группе 2 (53%). Снижение показателей РБТЛ на ФГА ( $\leq 50\%$ ) отмечалось суммарно у 77% больных группы 1 и у 83% в группе 2, а РБТЛ на ППД ( $\leq 3\%$ ) — у 37% и 77% пациентов группы 1 и 2, соответственно ( $p < 0,001$ ). Степень угнетения функциональной активности иммунитета была выражена значительно у пациентов группы 2 (особенно, специфического клеточного ответа на ППД).

Снижение индуцированной ФГА и ППД продукции IL-2 наблюдалось у большинства обследованных больных ФКТ лёгких. Индуцированная ФГА продукция IL-2 ( $\leq 10$  у.е.) наблюдалась у 63% больных группы 1 и у 80% пациентов группы 2 ( $p < 0,05$ ), а индуцированная ППД ( $\leq 1,5$  у.е.) — у 53% и 73% пациентов, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Оценка безопасности применения препарата в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких показала, что как стандартное, так и пролонгированное введение Рл<sup>®</sup>, не сопровождалось нежелательными реакциями на препарат. Применение Рл<sup>®</sup> не приводило к усилению интоксикации и обострению течения основного процесса, а также к ухудшению основных клинико-лабораторных параметров, отражающих функциональное состояние печени и почек.

Клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса в ходе предоперационной подготовки больных ФКТ представлена в табл. 2.

В группе 1, используя стандартное введение Рл<sup>®</sup>, удалось достичь относительной стабилизации туберкулёза у 60% больных. В контрольной группе на фоне специфической полихимиотерапии относительная стабилизация процесса наблюдалась у 26,7% пациентов ( $p < 0,01$ ). В группе 2 некупируемое прогрессирование специфического процесса сохранялось у 60% больных основной группы, при 93% в контрольной ( $p < 0,01$ ). Относительная стабилизация процесса отмечена у 40% пациентов основной группы и у 6,7% пациентов контрольной группы, получающих специфическую полихимиотерапию ( $p < 0,01$ ).

Применение стандартной схемы иммунокоррекции при одностороннем ФКТ способствовало абациллированию 33% больных основной группы (в контрольной

Таблица 2

Клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса

Исследуемая группа	Метод иммунокоррекции	Комплексная оценка специфического процесса, %		
		При поступлении		Перед операцией
		НП	НП	ОС
Группа 1	Основная	100	40*	60**
	Контрольная	100	73,3	26,7
Группа 2	Основная	100	60*	40**
	Контрольная	100	93,3	6,7

Примечание. НП — некупируемое прогрессирование специфического процесса; ОС — относительная стабилизация специфического процесса.

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — уровень достоверности различий между показателями больных основной и контрольной группы.

Таблица 3

Непосредственные результаты хирургического лечения ФКТ лёгких

Исследуемая группа		Течение послеоперационного периода		
		Неосложненное, %	Осложненное, %	
			Всего осложнений	Летальный исход
Группа 1	Основная Стандартная схема иммунокоррекции	86,7**	13,3**	0
	Контрольная	53,3	46,7	0
Всего в группе 1		70* (1–2)	30* (1–2)	0** (1–2)
Группа 2	Основная Пролонгированная схема иммунокоррекции	80**	20*	6,7
	Контрольная	40	60	26,7
Всего в группе 2		60* (1–2)	40* (1–2)	16,7** (1–2)

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — уровень достоверности различий показателей для больных основной и контрольной групп, а также между всеми больными групп 1 и 2.

группе — 7%). Использование пролонгированной схемы введения Рл® приводило к абациллированию 13% больных с двусторонним ФКТ (в контроле — 0%).

Послеоперационные осложнения — остаточная плеврорёгочная полость, эмпиема плевры с бронхиальным свищом, обострение туберкулёза в оперированном или противоположном лёгком, отмечены у 33% всех оперированных больных. Как в группе 1, так и в группе 2, частота послеоперационных осложнений была достоверно ниже при использовании иммунокоррекции, чем в контрольных группах. У больных с распространённым ФКТ лёгких (группа 2) послеоперационные осложнения развивались в 2 раза чаще ( $p < 0,05$ ). Значительную часть осложнений составила специфическая эмпиема плевры. Обострение туберкулёза в оперированном лёгком чаще наблюдалось у больных группы 1.

Частота послеоперационных плеврорёгочных осложнений в значительной степени зависит от фазы процесса перед операцией — относительная стабилизация или некупируемое прогрессирование. При достижении относительной стабилизации туберкулёза

частота послеоперационных плеврорёгочных осложнений была достоверно меньше, чем у больных с некупируемым прогрессированием ( $p < 0,001$ ).

Непосредственные результаты хирургического лечения ФКТ лёгких при различных схемах предоперационной подготовки больных представлены в табл. 3. Послеоперационная летальность при использовании только специфической полихимиотерапии (контроль) была значительно выше во второй группе (26,7%), чем в первой группе (0%). Введение Рл® по пролонгированной схеме позволило снизить летальность больных второй группы до 6,7%.

Иммунологическую эффективность при предоперационной подготовке больных оценивали по интегральному показателю — нормализация трех и более показателей (CD3  $\geq 55\%$ , CD4/CD8  $\leq 1,5$ , РБТЛ на ФГА  $\leq 50\%$  и IL-2 на ФГА  $\leq 10$  у.е.). Установлено, что у больных основных групп, получающих наряду со специфической интенсивной полиохиотерапией и терапию Рл®, нормализация анализируемого показателя отмечена существенно чаще, чем в контрольных группах, получа-

Таблица 4

Оценка эффективности предоперационной иммунокоррекции по интегральному показателю, характеризующему клеточный иммунный ответ

Исследуемая группа		Динамика иммунологических показателей, % больных	
		Положительная	Отрицательная
Группа 1	Основная Стандартная схема ИК	26,7*	73,3*
	Контрольная	0	100
Группа 2	Основная Пролонгированная схема ИК	40	60
	Контрольная	13,3	86,6

Примечание. ИК — иммунокоррекция; \* $p < 0,05$  — уровень достоверности различий показателей между больными основной и соответствующей контрольной группы.

ющих только специфическую интенсивную полиохимическую терапию. Так, у больных с односторонним ФКТ (группа 1) в основной подгруппе, получающей стандартную схему иммунокоррекции Рл®, нормализация отмечена в 26,7% случаев, в контрольной — ни у одного больного. У пациентов с двусторонним ФКТ (группа 2) в основной подгруппе, получающей пролонгированную схему иммунокоррекции Рл®, нормализация интегрального показателя отмечена в 40% случаев, в контрольной — в 13,3% (табл. 4).

Таким образом, включение Рл® в схему предоперационной подготовки больных ФКТ обеспечивает иммуномодулирующий эффект, проявляющийся повышением исходно низких показателей клеточного иммунного ответа и снижением исходно высоких параметров гуморального звена иммунитета. Их нормализация является основной целью предоперационной иммунокоррекции, поскольку нарушения показателей иммунитета являются факторами хирургического риска, сопровождающимися развитием послеоперационных инфекционных осложнений.

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- применение Рл® не приводит к усилению интоксикации и обострению течения основного процесса, а также к ухудшению основных клинико-лабораторных параметров, отражающих функциональное состояние печени и почек;
- иммунокоррекция Рл® достоверно снижает частоту послеоперационных осложнений у больных ФКТ;
- иммунокоррекция Рл® оказывает положительное влияние на клиническую эффективность предоперационной подготовки больных ФКТ и на процесс абсцессирования;
- включение Рл® в схему предоперационной подготовки больных прогрессирующим ФКТ обеспечивает иммуномодулирующий эффект, проявляющийся по-

вышением исходно низких показателей клеточного иммунитета и снижением исходно высоких параметров гуморального звена иммунитета;

- комплексная предоперационная подготовка больных прогрессирующим ФКТ лёгких на основе внутривенного введения изониазида в сочетании с 4–5 туберкулостатиками и Рл® имеет на треть большую эффективность, чем аналогичная терапия без иммунокоррекции;
- критерием для назначения Рл® и контроля эффективности иммунокоррекции, помимо клинических показаний, является выраженная недостаточность клеточного звена иммунитета и ее динамика в ходе лечения;
- иммунокоррекция с использованием современного иммуностропного препарата Рл® (дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека) может быть рекомендована для включения в комплексную предоперационную подготовку больных прогрессирующим ФКТ, проявляющимся массивным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

#### *Литература*

1. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза. // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы: Тр. науч.-практ. конф. — М. — 2000. — С. 18–20.
2. Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулеза. Пособие для врачей. // СПб. — 2005. — 31 с.
3. Кноринг Б.Е. // Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 1. — С. 18–21.
4. Попович А.М., Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения. // СПб: ООО «Издательский дом «Новости правопорядка». — 2006. — 39 с.
5. Ellner J.J., Waillis R.S. // Rev. Infect. Dis. — 1989. — V. 11. — № 2. — P. 455–459.