

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РОНКО- ЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВ- КЕ БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕР- КУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

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

¹НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий, Санкт-Петербург;

²УНИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий, Екатеринбург;

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

⁴ООО «Биотех», Санкт-Петербург;

⁵Институт 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

Прогрессирующий 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	
H — изониазид, 5 мг/кг	87	93	90	93	93	93	92
изониазид, 25 мг/кг	7	7	7	27	13	20	13
R — рифампицин, 50 мг/кг	93	80	87	93	93	93	90
S — стрептомицин, 50 мг/кг	73	73	73	93	80	87	80
K — канамицин, 30 мг/кг	66	80	73	73	60	67	70
E — этамбутол, 5 мг/кг	20	20	20	33	40	37	28
Z — пиразинамид, 30 мг/кг	33	27	30	13	13	13	22
Два препарата		100			100		100
H + R	80	73	77	87	93	90	83
H + R + 1 препарат**	67	67	67	93	80	87	77
H + R + 2 препарата***	53	47	50	80	86	83	67
H + R + 3 препарата*	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 клинко-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 клинко-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 прогрессирующим туберкулёзом 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 ≤ 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 (≤ 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[®], не сопровождалось нежелательными реакциями на препарат. Применение Рл[®] 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[®], 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 прогрессирующее специфическое 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
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 прогрессирующее специфическое 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 ≤ 10 у.е.). Установлено, что у больных основных групп, получающих наряду со специфической интенсивной полихимиотерапией 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.

