

РОНКОЛЕЙКИН® В КОМПЛЕКСНОМ РЕЖИМЕ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

¹Арчакова Л.И., ¹Елькин А.В., ¹Скворцова Л.А., ¹Павлова М.В., ¹Кноринг Б.Е., ²Голубев Д.Н.,

²Егоров Е.А., ³Ханферян Р.А., ³Ставицкая Н.В., 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 клинического испытания эффективности и безопасности применения Ронколейкина у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в режиме трех внутривенных инфузий в дозе 0,5 мг на фоне терапии 4–5 противотуберкулёзными препаратами, в соответствии с лекарственной чувствительностью МБТ. Через 3 месяца лечения у 2/3 пациентов, получавших Ронколейкин®, достигнуто прекращение выделения МБТ. О достижении полного клинического эффекта к 6-му месяцу лечения у 60,0% пациентов основной группы свидетельствует сочетание прекращения выделения МБТ с закрытием полос-тей. Одновременно отмечена нормализация иммунологических показателей. Ронколейкин хорошо переносится больными, побочные эффекты не зарегистрированы.

Ключевые слова: рекомбинантный интерлейкин 2 (IL-2), Ронколейкин®, туберкулёз лёгких

Туберкулёз органов дыхания практически всегда сопровождается изменениями в иммунной системе организма, что рассматривается как вторичная иммунная недостаточность, а тяжелое течение туберкулёзного процесса коррелирует с выраженностью тех или иных изменений иммунологических показателей [4, 8]. В работах отечественных и зарубежных авторов показано, что специфический клеточный иммунный ответ играет центральную роль в формировании резистентности к туберкулёзу и имеет более существенное значение в борьбе с возбудителем, чем гуморальный ответ [8, 9]. Изменения в иммунной системе макроорганизма, наблюдаемые при развитии туберкулезной инфекции, затрагивают продукцию ряда цитокинов [1, 3, 5]. Формирование высокого протективного иммунитета при туберкулёзе большинство авторов связывают с пролиферацией Th-1 (Т-хелперы 1-го типа), продуцирующих интерлейкин-2 (IL-2), интерферон гамма (IF-γ), IL-12 и определяющих развитие реакций клеточного иммунитета. Низкой сопротивляемости к инфекции сопутствует активность Th-2 (Т-хелперы 2-го типа), для которых характерна продукция другого спектра цитокинов — IL-1, 4, 5, 6, 10, 13, усиливающих гуморальный ответ [1, 7, 9]. По мере распространения поражения лёгких прогрессивно ухудшаются показатели клеточного иммунного ответа, снижается функциональная активность лимфоцитов (Лф), возрастает дефицит продукции IL-2 [2, 7]. Все это свидетельствует о необходимости иммунокоррекции у больных туберкулёзом лёгких.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности лечения больных инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких, в том числе вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза (МБТ), путем применения в комплексной терапии рекомбинантного IL-2 человека — Ронколейкина® (Рл®).

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

Материалы и методы

Рл® — дрожжевой рекомбинантный IL-2 человека — полный структурный и функциональный аналог пептидного фрагмента эндогенного IL-2.

В соответствии с задачами настоящего исследования обследовано 60 больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких в возрасте от 24 до 57 лет, среди которых наиболее подверженными указанному заболеванию явились лица трудоспособного возраста от 21 до 40 лет (75%). У всех пациентов на момент обследования отмечали симптомы интоксикации различной степени выражен-

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови больных

Исследуемая группа	CD4+ (%) (M ± m)	CD8+ (%) (M ± m)	CD25+ (%) (M ± m)	HLA-DR+ (%) (M ± m)	CD95+ (%) (M ± m)
Основная (n = 30)	39,5 ± 3,2*	24,1 ± 2,6	12,1 ± 1,0*	11,1 ± 1,2	65,1 ± 1,5*
Контрольная (n = 30)	40,0 ± 2,5*	23,9 ± 2,7	11,9 ± 1,2*	11,8 ± 1,1	65,5 ± 1,5*
Норма (n = 90) (здоровые лица)	48,4 ± 2,4	22,7 ± 5,0	6,0 ± 3,0	9,0 ± 3,1	51,1 ± 6,0

Примечание: * — достоверные различия в сравнении с нормой (p < 0,05).

ности, в том числе выраженные — у 35,0%, умеренно выраженные — у 65,0%. В клиническом анализе крови лейкоцитоз более 10 10⁹/л отмечали у 30,0% больных, лимфопению (менее 18%) у 45,0%, ускорение СОЭ (более 31 мм/ч) у 65,0% пациентов. Для данной группы больных был характерен экссудативно-некротический тип воспаления в лёгочной ткани, преобладали распространенные процессы с двусторонней локализацией (70%), специфические изменения, затрагивающие от четырех и более сегментов, выявлены у 60,0%, у 40,0% больных были поражены три сегмента. Все больные были бактериовыделителями, при этом МБТ регистрировали при бактериоскопии и в дальнейшем подтверждали культуральным методом. Эпидемиологическая опасность этой группы пациентов определялась не только массивностью бактериовыделения, но и степенью лекарственной устойчивости МБТ. Устойчивость к противотуберкулёзным препаратам регистрировали у 85%, к сочетанию двух основных препаратов изониазид и рифампицину — у 60% пациентов.

Больные были рандомизированы на две группы, однородные по клиничко-рентгенологическим показателям. Контрольная группа включала 30 больных, которые получали только специфическую противотуберкулёзную полихимиотерапию 4–5 препаратами, подобранными в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ. В комплексную терапию больных основной группы (30 чел.), кроме специфической противотуберкулёзной полихимиотерапии, был включен Рл[®]. Цитокиноterapia включала в себя три внутривенные инфузии Рл[®] в дозе 0,5 мг (с интервалом 48 ч между инфузиями). Препарат разводили в 400 мл стерильного физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в течение 4–6 ч (согласно инструкции по использованию препарата).

Изучение субпопуляционного состава Лф производили по оценке их фенотипа с использованием проточного цитофлуориметра. Функциональную активность Т-Лф изучали по реакции бласттрансформации Лф

(РБТЛ) на ФГА и ППД. Уровень индуцированной ФГА и ППД продукции IL-2 мононуклеарами периферической крови определяли биологическим методом с использованием IL-2 зависимой линии клеток CTLL-2 [6].

Иммунологическое обследование до начала лечения показало, что у пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких достоверно по сравнению с нормой снижено количество Т-хелперов (CD4+), отмечено повышение (в 2 раза) активационных маркеров CD25+ (рецептор к IL-2), а также значительное увеличение количества CD95+ (рецептор апоптоза) Лф, уровень активированных Лф (HLA-DR+) изменялся незначительно (табл. 1). Снижение пролиферативного ответа на туберкулин (РБТЛ на ППД менее 3%) наблюдали у 70,0% больных основной группы и у 60,0% пациентов контрольной группы. Интенсивность бластообразования на ФГА менее 50,0% определяли у 100% пациентов при среднем уровне 35,3 ± 1,9 и 36,7 ± 1,6. Средний уровень, индуцированной ФГА продукции IL-2, был в два раза ниже нормы у обследованных больных и составил 6,1 ± 1,2 ед./мл и 6,0 ± 1,4 ед./мл в основной и контрольной группах, соответственно (норма — 10–25 ед./мл). Спонтанную продукцию IL-2 ни в одном случае не регистрировали.

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

Результаты и обсуждение

По данным клиничко-лабораторного обследования, проведенного через 1 мес. после завершения цитокинотерапии, купирование симптомов интоксикации установлено у 60,0% пациентов основной группы (в контрольной группе — у 30,0%). У остальных 40% больных проявления интоксикационного синдрома значитель-

Таблица 2

Динамика бактериовыделения и закрытия полостей распада в лёгочной ткани

Исследуемая группа	Клиничко-лабораторное обследование					
	Через 1 мес.		Через 3 мес.		Через 6–7 мес.	
	МБТ (–), %	CV (–), %	МБТ (–), %	CV (–), %	МБТ (–), %	CV (–), %
Основная (n = 30)	30,0	0	70,0*	20,0	80,0	60,0*
Контрольная (n = 30)	10,0	0	30,0	10,0	60,0	30,0

Примечание: * — достоверные различия между группами (p < 0,05); МБТ (–) — отсутствие бактериовыделения; CV (–) — закрытие полостей распада.

Таблица 3

Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови больных на фоне терапии

Исследуемая группа	№	CD4+ (%) (M ± m)	CD8+ (%) (M ± m)	CD25+ (%) (M ± m)	HLA-DR+ (%) (M ± m)	CD95+ (%) (M ± m)
Основная (n = 30) при поступлении	1	39,5 ± 3,2	24,1 ± 2,6	12,1 ± 1,0	11,1 ± 1,2	65,1 ± 1,5
Через 1 мес.	2	47,7 ± 1,9* **[1-2]	25,1 ± 1,8	15,4 ± 0,8* **[1-2]	12,1 ± 0,9	59,8 ± 1,2* **[1-2]
Через 3 мес.	3	46,5 ± 1,5	*32,9 ± 1,1	13,5 ± 1,0	13,3 ± 0,8	*59,3 ± 2,1 **[1-3]
Контрольная (n = 30) при поступлении	4	40,0 ± 2,5	23,9 ± 2,7	11,9 ± 1,2	11,8 ± 1,1	65,5 ± 1,5
Через 1 мес.	5	41,4 ± 1,9	24,5 ± 1,9	12,2 ± 0,8	11,5 ± 0,7	64,4 ± 1,6
Через 3 мес.	6	43,9 ± 1,7	27,9 ± 1,4	12,1 ± 1,0	12,9 ± 0,9	61,1 ± 2,1

Примечание: * — достоверные различия между группами (p < 0,05); ** — достоверные внутригрупповые различия (p < 0,05).

но уменьшились, у части больных регистрировали нормализацию показателей периферической крови. К 6–7 мес. наблюдения в основной группе наблюдали полное исчезновение симптомов интоксикации в 100% случаях, в контрольной группе эффект достигнут у 90% больных.

Предлагаемая схема иммунохимиотерапии положительно влияла на основные показатели эффективности лечения больных специфической инфекцией, таких как прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада (табл. 2). Следует подчеркнуть, что в основной группе через 1 мес. комплексного лечения прекращение выделения МБТ, подтвержденное в том числе и методом посева, наблюдали у 1/3 больных (30%), снижение интенсивности бактериовыделения отмечено также у 1/3 пациентов. Через 3 мес. 70,0% больных, получавших Рл®, перестали представлять эпидемиологическую опасность (в контрольной группе — 30%).

Применение Рл® на фоне противотуберкулезной терапии способствовало значительной регрессии воспалительных изменений, уменьшению размера каверн, перикавитарного вала, нормализации структуры лёгочной ткани. В основной группе деструкцию лёгочной ткани перестали определять у 20,0% пациентов к 3 мес. от начала терапии, а через 6 мес. комплексного лечения закрытие полостных образований наблюдали в 60,0% случаев (табл. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимом увеличении в периферической крови количества CD4+ Лф у больных, получивших Рл®. Из представленных в табл. 3 данных следует, что в основной группе под действием Рл® количество CD4+ Лф нормализовалось уже к концу 1 мес. лечения, относительное содержание Т-хелперов колебалось в пределах 47,7 ± 1,9%. В контроле аналогичный показатель сохранялся на исходном уровне, и только к 3-му месяцу терапии содержание Т-хелперов несколько повысилось (внутригрупповые различия не достоверны). Отмечали также увеличение содержания цитотоксических Лф к первому и третьему месяцам терапии (25,1% ± 1,8% и 32,9 ± 1,1%, соответственно) в отличие от контрольной группы, где уровень CD8+ Лф не претерпевал существенных изменений.

После введения Рл® у больных основной группы регистрировали повышение количества рецепторов к IL-2 (CD25+), указывающее на активизацию иммунного ответа и являющееся благоприятным прогностическим фактором, в контрольной группе средний уровень CD25+ Лф не изменялся (табл. 4). Благоприятным результатом цитокинотерапии было достоверное снижение относительного уровня экспрессии рецепторов апоптоза (CD95+) в основной группе, при использовании стандартной противотуберкулезной химиотерапии (контрольная группа) наблюдалась лишь тенденция к нормализации этого показателя.

Таблица 4

Функциональная активность Т-лимфоцитов и индуцированная ФГА продукция интерлейкина-2 на фоне применения Ронколейкина®

Исследуемая группа	РБТЛ на ППД, % M ± m			РБТЛ на ФГА, % M ± m			Продукция ИЛ-2, ед./мл M ± m	
	При поступлении	Через 1 мес.	Через 3 мес.	При поступлении	Через 1 мес.	Через 3 мес.	При поступлении	Через 1 мес.
	1	2	3	4	5	6	7	8
Основная (n = 30)	2,2 ± 0,6	3,8 ± 0,6	3,9 ± 0,8 **[1-3]	35,3 ± 1,9	45,0 ± 1,6 **[4-5]	47,4 ± 1,9* **[4-6]	6,1 ± 1,2	14,3 ± 3,2* **[7-8]
Контрольная (n = 30)	2,6 ± 0,4	3,0 ± 0,5	2,9 ± 0,4	36,7 ± 1,6	41,9 ± 2,0	41,9 ± 1,9	6,0 ± 1,4	8,1 ± 2,2

Примечания: * — достоверные различия между группами (p < 0,05); ** — достоверные внутригрупповые различия (p < 0,05).

Позитивные эффекты применения Рл® в отношении иммунологических показателей проявлялись также увеличением потенциальной пролиферативной и функциональной активности Лф в тестах РБТЛ на ППД и ФГА. Так, в основной группе к первому месяцу от начала лечения под действием иммунокорректора нормализовалась РБТЛ на ППД, и к третьему месяцу данный показатель достоверно отличался от группы сравнения, т.е. становился положительным. По сравнению с исходными данными средний показатель РБТЛ на ФГА в основной группе повысился к первому месяцу до $45,0\% \pm 1,6\%$, а к третьему месяцу практически нормализовался (табл. 4).

К первому месяцу терапии в основной группе синтез IL-2 возрастал более чем в 2 раза, и количество IL-2, выработанного в ответ на ФГА, колебалось в пределах $14,3 \pm 3,2$ ед./мл, против $8,1 \pm 2,2$ ед./мл в группе сравнения (табл. 4).

Следует отметить, что Рл хорошо переносится больными, побочные эффекты не зарегистрированы.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- использованная в настоящем исследовании методика применения Рл® позволяет практически в два раза повысить эффективность лечения больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом лёгких — полный клинический эффект к завершению стационарного этапа лечения (6 мес.) наблюдали у 60% пациентов (против 30% в контроле);
- включение Рл в схему комплексного лечения больных прогрессирующим туберкулезом лёгких способствует восстановлению клеточного иммунного ответа, что является необходимым условием для достижения положительного клинического эффекта;
- критерием для назначения Рл® и контроля эффективности иммунокоррекции, помимо клинических показаний, является выраженная недостаточность показателей клеточного иммунного ответа и их динамика в ходе лечения;
- применение Рл® не сопровождается нежелательными реакциями, не приводит к ухудшению функции

печени и почек и прогрессированию специфических изменений в лёгочной ткани;

- иммунокоррекция с использованием современного иммуностимулирующего препарата — Рл® (дрожжевой рекомбинантный IL-2 человека) — может быть рекомендована в комплексе с этиотропной терапией у пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом лёгких, в том числе вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза.

Литература

1. Гергерт В.Я., Космиади Г.А., Абрамова З.П.// Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 2. — С. 32–34.
2. Елькин А.В., Кноринг Б.Е., Иванова Л.А., Басек Т.С. и др.//Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза лёгких с применением Ронколейкина. — СПб.: изд. С.ПбГУ. — 2002. — 103 с.
3. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Пигарева Н.В.//Туберкулез в северо-западном регионе России: современные проблемы. Научные труды СПб НИИ фтизиопульмонологии. — СПб. — 2001. — С. 106–111.
4. Иванова Л.А., Павлова М.В., Арчакова Л.И.// Новые лекарственные препараты в лечении туберкулеза лёгких с лекарственной устойчивостью разных возрастных групп. — Тез. II Межд. ассамблеи «Новые медицинские технологии». — 2000. — С. 20.
5. Интерлейкины: клинко-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулеза. Пособие для врачей.//СПб. — 2005. — 31 с.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача.//СПб. — 1998. — 155 с.
7. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Останин А.А., Никонов С.Д., Жданов О.А., Черных Е.Р.//Проблемы туберкулеза. — 2006. — № 1. — С. 48–52.
8. Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В., Леплина О.Ю. и др.//Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 4. — С. 21–23.
9. Ellner J.J.//J. Lab. Clin. Med. — 1997. — V. 130. — № 5. — P. 469–475.