

**ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии Росмедтехнологий**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ  
РОНКОЛЕЙКИНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ПРОГРЕСИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

**Пособие для врачей**

**Санкт-Петербург  
Альтер Эго  
2009**

**ББК 55.4**

**УДК 616**

**И89**

Исследование эффективности и переносимости Ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких: пособие для врачей/ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий»; [Елькин А.Б. и др.]. — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 36 с.

**ISBN 978-5-91573-013-6**

И. Елькин, А.В. П. Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

### **«Каталогизация перед публикацией», РНБ**

В пособии для врачей представлены результаты исследования эффективности и переносимости Ронколейкина® при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких. Дано экспериментально-теоретическое обоснование необходимости применения терапии Ронколейкином® в связи с особенностями иммунопатогенеза заболевания. Представлены результаты клинических исследований, выполненных в различном формате: от пилотных до III фазы клинических испытаний. Показано, что применение Ронколейкина® повышает эффективность комплексной терапии прогрессирующего инфильтративного туберкулёза и предоперационной подготовки больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом.

Пособие предназначено для врачей-фтизиатров и фтизиохирургов.

Клинические исследования III фазы, представленные в пособии, проведены в клинических центрах:

ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» (Санкт-Петербург);

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Екатеринбург);

ГУП «Институт аллергии и астмы», кафедра фтизиопульмонологии, на базе Краевого клинического противотуберкулёзного диспансера (Краснодар).

**ISBN 978-5-91573-013-6**

## **СОДЕРЖАНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
Актуальность проблемы .....	4
Особенности патоморфоза туберкулёза в современных условиях.....	5
Иммунопатогенез туберкулёза лёгких .....	6
Целесообразность патогенетической иммунотерапии.....	8
<b>ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ® ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ .....</b>	<b>9</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ ....</b>	<b>10</b>
1. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких.....	10
2. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких ....	16
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>28</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>30</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Туберкулёз остаётся одной из главных проблем здравоохранения во всём мире. С апреля 1993 года Всемирной организацией здравоохранения туберкулёз объявлен проблемой «всемирной опасности». В настоящее время треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулёза. Ежегодно из числа жителей Земного шара туберкулёзом заболевают 8-10 миллионов человек, причём, 75% из них приходится на наиболее трудоспособную часть населения. По данным ВОЗ, причиной смерти от инфекций в 80-85% случаев является туберкулёз.

Россия называется в числе 22-х наиболее затронутых туберкулёзом стран. Это заболевание прочно и с большим отрывом заняло первое место среди всех инфекций и продолжает быстро распространяться. Подъём заболеваемости туберкулёзом в России начался в 1991 году, а к 2000-ому был достигнут нынешний уровень заболеваемости, который с тех пор не снизился, несмотря на подъём в экономике. В 2007 году уровень заболеваемости туберкулёзом составил 82,6 человека (в 2006 г. — 83 человека) на 100 тысяч населения. Это ставит Россию в ряд таких стран, как Руанда — 93 больных на 100 тысяч населения, Бангладеш — 93 и Афганистан — 98.

Для эпидемиологической характеристики туберкулёза значимы как медико-биологические факторы, обусловленные особенностями взаимодействия организма человека и возбудителя заболевания, так и социальные факторы, определяющие состояние здоровья населения в целом и отдельных его групп. Неблагоприятные социально-экономические условия жизни, отрицательно влияющие на иммунореактивность организма, становятся тем провокационным фоном, который позволяет микобактериальной инфекции перейти в активную фазу [48]. Немаловажную роль в формировании заболеваемости туберкулёзом по-прежнему играют социально дезадаптированные группы населения: лица БОМЖ, мигранты, вынужденные переселенцы, лица, страдающие алкоголизмом и наркоманией. Серьезным резервуаром туберкулёза являются места лишения свободы, где отмечаются наиболее тяжелые формы этого заболевания.

Заражение туберкулёзом происходит преимущественно ингаляционным путём, поэтому первичное поражение наблюдается главным

образом в лёгких. Хотя микобактерии могут проникать во все части тела, но это происходит, как правило, в результате вторичного распространения возбудителя из лёгких. Поэтому проблема борьбы с туберкулёзом сводится в основном к борьбе с туберкулёзом лёгких.

Заразность туберкулёза невысока, заражение с последующим активным процессом возникает обычно лишь при продолжительном тесном контакте с больным. Микобактерии попадают в дыхательные пути многих здоровых людей, но большинство из них обладает достаточной устойчивостью к инфекции. Однако снижение уровня иммунореактивности, возникновение иммунодефицитных состояний повышает вероятность заболеваемости туберкулёзом. В связи с этим, особенную тревогу вызывает рост числа ВИЧ-инфицированных. На фоне роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией увеличивается и количество случаев сочетанной патологии ВИЧ + туберкулёз. Так, за период 2000-2006 гг. заболеваемость туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных выросла в 21 раз.

**Особенности патоморфоза туберкулёза в современных условиях.** Ухудшение эпидемиологической ситуации как в России, так и во всём мире сопровождается выраженными качественными изменениями течения туберкулёзной инфекции. Анализ структуры заболеваемости и болезненности по отдельным клиническим формам показал, что в структуре патологии наблюдается нарастание частоты остро прогрессирующих форм с распространённым поражением лёгочной ткани и интенсивным бактериовыделением. При этом наиболее тяжёлые, распространённые и бурно прогрессирующие формы заболевания наблюдаются среди впервые заболевших. В клинической практике возросло число случаев казеозной пневмонии, милиарного и фиброзно-кавернозного туберкулёза, развивающихся на фоне иммунодепрессивных состояний различного генеза.

Формирование полирезистентных к лекарственным препаратам стандартной антибактериальной терапии штаммов микобактерий как один из итогов полувекковой истории противотуберкулёзной терапии также является отличительной чертой современной эпидемиологической ситуации. Регистрируется неуклонное нарастание первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ с преобладанием поли- и мультирезистентности в её структуре. Наблюдаемое изменение биологических свойств возбудителя оказывает значительное влияние на процесс бактериовыделения и существенно определяет пато-

морфоз заболевания. Лекарственная резистентность микобактерий туберкулёза является одним из основных факторов, ограничивающих эффективность противотуберкулёзной терапии. Кроме того, одновременное и длительное применение в современных схемах химиотерапии туберкулёза 4, 5 и даже 6 противотуберкулёзных препаратов нередко приводит к тяжёлым побочным реакциям и нарушениям функции иммунной системы. Сложившаяся ситуация вынуждает искать новые подходы к лечению туберкулёза. Не умаляя значения рациональной химиотерапии, необходимо разработать новые методы лечения с учётом патогенеза этого заболевания.

**Иммунопатогенез туберкулёза лёгких.** Размножение в организме микобактерий туберкулёза, поступление в биологические жидкости и ткани микобактериальных антигенов и других продуктов их жизнедеятельности, высвобождение компонентов поврежденных клеток хозяина, метаболитов, биологически активных веществ оказывают повреждающее влияние на иммунокомпетентные клетки больного, непосредственно или опосредованно. Специфическая инфекция практически всегда сопровождается изменениями в иммунной системе организма, что рассматривается как вторичная иммунная недостаточность, а динамика туберкулёзного процесса коррелирует с выраженностью тех или иных иммунологических сдвигов [21, 36, 38, 44, 47, 50, 52-56].

Течение туберкулёзной инфекции определяет, в основном, состояние иммунитета, как врождённого, так и приобретённого. Первой линией защиты при инфицировании организма микобактериями туберкулёза являются лёгочные макрофаги. Процесс взаимодействия МБТ и лёгочных макрофагов сложен, зависит от многих факторов и может иметь различные исходы: фагоцитоз и лизис бактерий или разрушение макрофагов при недостаточной их переваривающей способности. Существенно, что активность макрофагов и эффективность фагоцитоза регулируется Т-лимфоцитами. Показано, что специфический клеточный иммунитет играет центральную роль в формировании резистентности к туберкулёзу и имеет более существенное значение в борьбе с возбудителем, чем гуморальный ответ [36, 38, 44, 47, 53-54]. Его недостаточность во многом определяет особенности клинического течения и исход заболевания. Формирование эффективного протективного иммунитета непосредственно связано с пролиферацией Т-хелперов 1-го типа (CD4<sup>+</sup>), продукцией цитокинов IL-2, IFN-гамма, IL-12 и раз-

витиём реакций клеточного иммунитета. Активность Т-хелперов 2-го типа ( $CD4^+$ ) сопровождается продукцией другого спектра цитокинов — IL-1, 4, 5, 6, 10, 13, усиливающих гуморальный ответ. Низкая сопротивляемость к микобактериальной инфекции коррелирует со стимуляцией Т-хелперов 2-го типа. Более того, активация гуморального звена иммунитета нежелательна у большинства больных с прогрессирующим туберкулёзом лёгких.

Недостаточность клеточного иммунитета проявляется снижением относительного количества  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD72^+$ -позитивных лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса  $CD4/CD8$ , а также числа моноцитов, экспрессирующих антигены гистосовместимости II класса. Гибель зрелых иммунокомпетентных клеток может происходить за счёт активационно-индуцированного и глюкокортикоидного апоптоза, стимулированного МБТ. При этом апоптоз и анергия иммунокомпетентных клеток оказывают негативное влияние, способствуя развитию иммунодепрессии. Предполагается, что цитотоксические клетки не обеспечивают полную защиту от микобактерий туберкулёза, но способствуют ограничению инфекции. Поэтому апоптоз и анергия Т-клеток рассматриваются как факторы неблагоприятного течения туберкулёза [43, 54].

Изменение цитокинового профиля тесно связано со стадией развития инфекции, активностью процесса, тяжестью его течения и клиническими формами заболевания [2, 24, 31, 32, 36, 51]. Особую значимость имеют цитокины IL-1, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , обеспечивающие последовательность, сбалансированность и завершённость этапов иммунного ответа. Угнетение Th1 и стимуляция Th2 субпопуляции лимфоцитов проявляется высоким уровнем IL-4, снижением синтеза IL-2 стимулированными клетками, нарушением экспрессии рецептора к IL-2 активированными лимфоцитами и снижением пролиферативного ответа на IL-2.

Наличие иммунной недостаточности вдвое увеличивает длительность терапии туберкулёза [39, 41, 55]. Помимо особенностей патогенеза заболевания, отрицательное влияние на иммунитет оказывает также лекарственная устойчивость МБТ [13, 49] и длительная специфическая полихимиотерапия. В процессе неэффективной специфической химиотерапии, как правило, не происходит нормализации иммунных показателей, а имевшиеся нарушения иммунитета усугубляются. Использование в лечении туберкулёза сложных противотубер-

кулёзных растворов, содержащих преднизолон, способствует развитию активационного и глюкокортикоидного апоптоза иммунокомпетентных клеток. Кроме того, преднизолон обладает иммунодепрессивным действием, особенно в отношении функциональной активности Т-лимфоцитов [22]. При оперативном вмешательстве у больных прогрессирующим ФКТ лёгких исходная недостаточность клеточно-го иммунитета усугубляется операцией, что повышает риск развития послеоперационных специфических и неспецифических инфекционных плевролёгочных осложнений [19]. Также дефицит питания и низкий социальный статус больных туберкулёзом способствует угнетению иммунной системы.

**Целесообразность патогенетической иммунотерапии.** Патогенетическая структура иммунных дисфункций, наблюдаемая при прогрессирующем туберкулёзе лёгких, указывает на необходимость иммунокоррекции указанных нарушений иммунитета и реставрации компонентов систем иммунореактивности [37]. В настоящее время используется большое количество препаратов и методик патогенетической иммуностропной терапии туберкулёзных больных или их подготовки к хирургическому лечению. В последние годы наблюдается тенденция сужения показаний к назначению многих иммуностропных препаратов широкого спектра действия, приводящего к индукции дифференцировки практически всех лимфоцитов, в том числе и нецелесообразной для больных туберкулёзом активации Th2 субпопуляции. Сложившаяся ситуация вынуждает искать новые схемы патогенетической иммунотерапии туберкулёза лёгких [16, 27-28, 30]. Особенно актуальным является разработка режимов применения рекомбинантного интерлейкина-2 с целью достижения оптимальных результатов в лечении специфической туберкулёзной инфекции.



## **ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ® ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

Накопленный опыт применения Ронколейкина® в хирургии и инфектологии показывает, что иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 повышает эффективность функционирования элементов и механизмов как естественной резистентности, так и антигенспецифического иммунитета, что в совокупности обеспечивает более быструю элиминацию этиопатогенов, предотвращает углубление иммунных дисфункций и развитие тяжелой вторичной иммунной недостаточности [37, 40, 44]. Включение Ронколейкина® в комплексную терапию быстро прогрессирующей формы экспериментального туберкулёза (доклинические исследования, II фаза) продемонстрировали [1-2, 21, 22-24]:

- применение терапевтических доз препарата Ронколейкин® — рекомбинантного интерлейкина-2 — безопасно для человека;
- применение Ронколейкина® повышает эффективность этиотропной терапии экспериментального туберкулёза;
- максимальный терапевтический эффект иммунотерапии rIL-2 наблюдается при остро протекающем варианте течения инфекции с деструктивным компонентом на фоне значительно угнетения продукции IL-2 иммунокомпетентными клетками;
- при включении Ронколейкина® в комплексную терапию быстро прогрессирующей формы экспериментального туберкулёза параллельно со снижением распространенности специфического процесса, исчезновением альтеративного характера воспаления, т. е. с изменением характера течения инфекции, наблюдается положительная динамика иммунологических параметров;
- под влиянием Ронколейкина® происходит коррекция иммунодепрессивного эффекта препаратов, применяемых при терапии туберкулёза [22];
- применение Ронколейкина® способствует стимуляции репаративных процессов, позволяет ускорить инволюцию специфических изменений в лёгочной ткани [25];
- применение Ронколейкина® препятствует развитию избыточного фиброзирования и предотвращает торможение катаболизма коллагена [21, 24, 45].

Дальнейшее проведение пилотного исследования (СПб НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург) подтвердило, что [32-36]:

- иммунный статус больных с неуклонно прогрессирующими формами туберкулёза характеризуется выраженной иммунной недостаточностью, требующей проведения иммунокоррекции;
- после инфузии Ронколейкина® наблюдается отчётливая тенденция к нормализации изменённых иммунологических показателей параллельно с улучшением клинических показателей.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

Повышение эффективности лечения больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких определяет целесообразность применения препарата для данной категории больных. Цель иммунотерапии Ронколейкином® при прогрессирующем туберкулёзе лёгких состоит в иммунокоррекции возникающих нарушений иммунитета и реставрации компонентов систем иммунореактивности. Иммунотерапию Ронколейкином® у больных прогрессирующим туберкулёзом применяют в схемах комплексного лечения с использованием специфической полихимиотерапии препаратами, к которым чувствителен возбудитель. К настоящему моменту накоплены результаты клинико-иммунологического изучения эффективности применения Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких (в том числе, у подростков) [6], при предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких, имеются примеры использования Ронколейкина® при казеозной пневмонии и туберкуломе [3, 43].

### **1. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких**

**Цель иммунотерапии:** повышение эффективности лечения больных инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких (ИТ), в т. ч. вызванного ЛУ штаммами МБТ (шифр «А 15.0-А 15.3» по МКБ-10), путем применения в комплексной терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека — Ронколейкина®.

**Дизайн исследований.** Эффективность и безопасность Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулёза

лёгких было оценено в исследованиях различного формата (суммарно обследовано около 400 больных ИТ):

- пилотные исследования (*ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГНЦ — Институт иммунологии ФМБА России, ПТКД №4, Москва; Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь; Национальный Центр проблем туберкулёза МЗ РК, г. Алматы, Казахстан*) [14, 18, 42, 46];
- открытое контролируемое исследование (*ГОУ «Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Пермь*) [6];
- рандомизированные открытые контролируемые исследования (*ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург; Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь*) [5, 15, 21, 28];
- многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с активным контролем (III фаза) (*центры: ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург; ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Екатеринбург; ГУП «Институт аллергии и астмы», кафедра фтизиопульмонологии, на базе Краевого клинического противотуберкулёзного диспансера, Краснодар*).

**Показания к назначению.** Критерием для назначения Ронколейкина® в комплексе с этиотропной терапией, помимо клинических показаний, является выраженная недостаточность клеточного звена иммунитета:

- клинические показания — деструктивный туберкулёз лёгких с преобладанием экссудативного характера воспаления и прогрессирующим течением, в т. ч. вызванный ЛУ МБТ;
- иммунологические показания (наличие одного и более) — лимфоциты  $\leq 18\%$ ,  $CD4^+ \leq 40,0\%$ ,  $CD25^+ > 6,0\%$ ,  $CD95^+ > 51,0\%$ , РБТЛ на ППД  $< 3\%$  и ФГА  $\leq 50,0\%$ , индуцированный ФГА IL-2  $< 10,0$  ед./мл.

**Схема лечения.** Специфическая полихимиотерапия является обязательным компонентом лечения всех больных и включает внутривенное капельное введение изониазида в сочетании с 4-5 противотуберкулёзными препаратами, подобранными в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ, установленной до начала антибактериальной терапии. Иммунокоррекция Ронколейкином® у пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких включает 3 внутривенных введения препарата по 0,5 мг с интервалом 48 часов между инфузиями.

**Оценка безопасности и переносимости.** Наблюдения в процессе лечения показали, что Ронколейкин® хорошо переносится больными, в единичных наблюдениях после введения препарата отмечали появление субфебрильной температуры, которая проходила самостоятельно. Ронколейкин® не способствовал прогрессированию специфических изменений в лёгочной ткани и не оказывал отрицательного действия на функцию печени и почек, что подтверждалось результатами анализа мочи и биохимического исследования крови (определение уровня мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ и АСТ в динамике).

**Оценка эффективности.** Основными критериями оценки эффективности лечения являлись клиничко-лабораторные показатели, включающие:

- сроки исчезновения симптомов интоксикации;
- время уменьшения интенсивности или прекращения бактериовыделения (подтверждение при помощи бактериоскопии и посева мокроты или промывных вод бронхов);
- сроки уменьшения или закрытия полостей распада.

Одновременно эффективность применения Ронколейкина® оценивали по изменению иммунологических показателей.

К концу стационарного этапа проводилась комплексная оценка эффективности лечения больных ИТ по следующим критериям:

- «значительное улучшение» — исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада,
- «улучшение» — ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, улучшение местного процесса в рентгенологическом отображении,
- «относительная стабилизация» — значительное уменьшение симптомов интоксикации, уменьшение интенсивности бакте-

риовыделения, отсутствие рентгенологических признаков дальнейшего прогрессирования специфического процесса или резкое снижение его темпов,

- «клинический эффект» — уменьшение симптомов интоксикации и локальных признаков болезни, улучшение гематологических, биохимических показателей,
- «прогрессирование» — увеличение деструкции и /или нарастание инфильтрации в лёгочной ткани, появление очаговой диссеминации, ухудшение основных клинических параметров, нарастание интоксикации и лихорадки, ухудшение объективных признаков заболевания.

**Основные результаты применения Ронколейкина® в составе комплексного лечения больных ИТ.** Проведённые исследования показали:

- *купирование симптомов интоксикации* через один месяц после завершения цитокинотерапии установлено у 60,0% пациентов (при стандартной терапии — у 30,0%), у остальных больных проявления интоксикационного синдрома значительно уменьшились; к 6-7 месяцу наблюдали полное (100%) исчезновение симптомов интоксикации, при стандартной терапии — у 90%;
- *прекращение выделения МБТ*, в т. ч. и лекарственно-устойчивых, достигнуто к 3 месяцам лечения у 70,0% больных, получавших Ронколейкин®, в связи с чем, эти пациенты перестали представлять эпидемиологическую опасность, при стандартной терапии аналогичный показатель составил 30%;
- *закрытие полостных образований* через 6 месяцев применения Ронколейкина® на фоне ПТП наблюдали в 60,0% случаев, что происходило независимо от особенностей полостных образований у обследуемых и характера ЛУ МБТ; при адекватном режиме противотуберкулёзной химиотерапии без иммунокоррекции подобный эффект регистрировали у 30,0% больных (таблица 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование Ронколейкина® на фоне этиотропных средств терапии больных распространённым, деструктивным туберкулёзом лёгких позволяет достичь положительной динамики по клиническим критериям в более ранние сроки по сравнению с традиционной схемой лечения полихимиотерапией ПТП.

Таблица 1

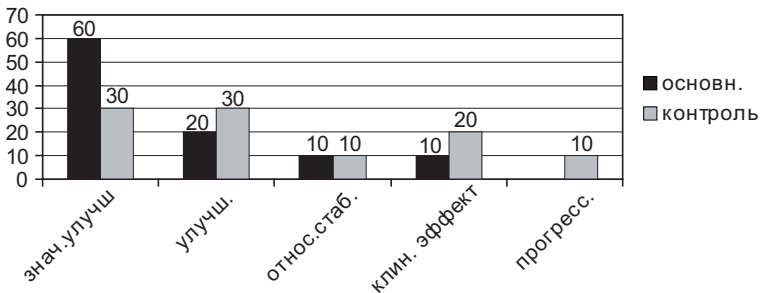
**Суммарная оценка эффективности лечения ИТ  
по клиничко-лабораторным показателям**

Показатель	*Время учёта	ПТП + Ронколейкин (% больных)	ПТП (% больных)
Купирование симптомов интоксикации	1 мес.	60%	30%
	6-7 мес.	100%	90%
Прекращение выделения МБТ	3 мес.	70%	30%
Закрытие полостных образований	6 мес.	60%	30%

*\*) Количество месяцев после цитокинотерапии.*

Оценка клинической эффективности иммунохимиотерапии больных распространённым, деструктивным туберкулёзом лёгких по комплексным показателям («значительное улучшение», «улучшение», «относительная стабилизация», «клинический эффект», «прогрессирование») была проведена по завершении периода наблюдения (6 мес.).

Включение Ронколейкина® в схему комплексного лечения позволило добиться к окончанию стационарного этапа лечения, т.е. к 6 месяцам терапии, «значительного улучшения» у 60,0% пациентов с распространёнными деструктивными изменениями в лёгочной ткани с бактериовыделением и «улучшения» — у 20,0% (рис. 1). Уменьшение остаточных изменений в лёгких, в т.ч. «санированных» полостных образований, у этих 20% пациентов может быть достигнуто лечебными мероприятиями после завершения стационарного лечения.



**Рис. 1. Клиническая эффективность комплексной терапии больных различных групп к 6-7 месяцу лечения.**

Параллельно с положительной клинико-рентгенологической динамикой отмечено *выраженное иммунокорректирующее действие Ронколейкина® на клеточное звено иммунитета:*

- статистически значимое увеличение в периферической крови количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>)/P < 0,05/;
- значительное повышение количества рецепторов к IL-2 (CD25<sup>+</sup>)/P < 0,05/, указывающее на активизацию иммунного ответа и являющееся благоприятным прогностическим фактором, при использовании только ПТП средний уровень CD25<sup>+</sup> лимфоцитов не изменялся при учёте через 1 мес. и 3 мес. от начала лечения;
- достоверное снижение относительного уровня экспрессии рецепторов апоптоза (CD95<sup>+</sup>)/P < 0,05/ в основной группе, при использовании стандартной ПТП наблюдается лишь тенденция к нормализации этого показателя;
- увеличение потенциальной пролиферативной и функциональной активности лимфоцитов в тестах РБТЛ на ППД и РБТЛ на ФГА: нормализация РБТЛ на ППД под действием Ронколейкина® к первому месяцу от начала лечения и РБТЛ на ФГА — к третьему месяцу, при использовании стандартной ПТП к третьему месяцу лечения нормализация данных показателей не достигнута, отличия достоверны/P < 0,05/;
- нарастание в два раза уровня индуцированного ФГА IL-2 к первому месяцу лечения, количество IL-2, выработанного в ответ на ФГА, колебалось в пределах 14,3±3,2 ед./мл против 8,1±2,2 ед./мл (ПТП).

Таким образом, включение Ронколейкина® на начальных этапах интенсивного лечения инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких у наиболее тяжелого контингента пациентов позволяет на фоне улучшения иммунологических показателей добиться желаемого клинического эффекта. Улучшение показателей клеточного иммунитета происходит за счет повышения пролиферативной активности лимфоцитов.

Проведенные исследования позволили решить следующие задачи:

- обоснована целесообразность применения Ронколейкина® у пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких (в т.ч. вызванного ЛУ штаммами МБТ),

- доказана его безопасность и высокая эффективность как средства коррекции иммунной недостаточности у данного тяжёлого контингента больных,
- определены клинико-лабораторные показания к проведению иммуноориентированной терапии Ронколейкином® в комплексном лечении инфильтративного деструктивного туберкулёза лёгких.

Иммунотерапия с использованием современного иммуностимулирующего препарата — Ронколейкин® (дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека) — может быть рекомендована в комплексе с этиотропной терапией у пациентов с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких, в т. ч. вызванным ЛУ штаммами МБТ (шифр «А15.0-А15.3» по МКБ-10).

## **2. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких**

**Цель иммунотерапии:** повышение эффективности хирургического лечения больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом (ФКТ) лёгких (шифр «А15.06» по МКБ-10) за счет коррекции иммунной недостаточности путем включения в комплексную предоперационную подготовку рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин®).

**Дизайн исследований.** Эффективность и безопасность Ронколейкина® в комплексной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких было оценено в исследованиях различного формата (суммарно обследовано около 350 больных ФКТ):

- пилотные исследования (ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург; ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГНЦ — Институт иммунологии ФМБА России, ПТКД № 4, Москва; Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь; Национальный Центр туберкулёза РК, г. Алматы, Казахстан) [3, 14, 18, 33-35, 46];
- рандомизированные открытые контролируемые исследования (ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург; ГУ НИИ пульмонологии и фтизиатрии Минздрава РБ, Минск, Беларусь) [7-11, 17, 20];



- рандомизированное исследование с двойным слепым контролем (ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург) [12];
- многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с активным контролем (III фаза) (центры: ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург; ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Екатеринбург; ГУП «Институт аллергии и астмы», кафедра фтизиопульмонологии, на базе Краевого клинического противотуберкулёзного диспансера, Краснодар).

**Показания к назначению.** Критериями для назначения Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим ФКТ являются:

- клинические показания — фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких с некупируемым клинико-рентгенологическим прогрессированием на фоне проводимой специфической противотуберкулёзной полихимиотерапии, проявляющийся массивным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью МБТ;
- иммунологические показания (наличие одного и более) — лимфоциты < 1200 кл./мл, CD3 ≤55%, CD8 ≤26%, CD16 ≤20%, CD4/CD8 ≤1,5.

**Схема лечения.** Специфическая интенсивная полихимиотерапия является обязательным компонентом предоперационной подготовки всех больных ФКТ, основной составляющей которой является внутривенная гормоно-химиотерапия изониазидом в сочетании с 4-6 препаратами в максимально переносимых суточных дозировках, подобранных в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ, установленной до начала антибактериальной терапии.

В зависимости от распространённости туберкулёза лёгких применяют два варианта предоперационной иммунокоррекции Ронколейкином®:

- *стандартная схема*, используется при одностороннем прогрессирующем ФКТ лёгких: по 1,0 мг Ронколейкина® через 48 часов трехкратно, курсовая доза — 3 мг;

- *продолжительная схема*, используется при распространённом прогрессирующем ФКТ лёгких с двусторонней очаговой диссеминацией: в первую неделю — по 1,0 мг Ронколейкина® через 48 часов трехкратно, далее — по 1,0 мг Ронколейкина® два раза в неделю в течение двух недель, курсовая доза — 7,0 мг.

**Оценка безопасности и переносимости.** Оценка безопасности применения препарата в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких показала, что как стандартное, так и продолжительное введение Ронколейкина® не сопровождалось нежелательными реакциями на препарат. Включение Ронколейкина® в схему комплексного лечения больных ФКТ не приводило к усилению интоксикации и обострению течения основного процесса, а также к ухудшению основных клинико-лабораторных параметров, отражающих функциональное состояние печени и почек. Показатели клинического исследования мочи и биохимического анализа крови (определение уровня мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ и АСТ в динамике) находились в пределах нормы.

**Оценка эффективности.** Основными критериями оценки эффективности предоперационной подготовки больных ФКТ являются клинико-лабораторные показатели, включающие:

- прекращение бактериовыделения к моменту операции;
- рентгенологическая динамика специфического поражения лёгких;
- эволюция синдрома системного воспалительного ответа (СВО);
- послеоперационные специфические плевролёгочные осложнения и прогрессирование туберкулёза;
- окончательный исход (общая летальность; летальность, связанная с прогрессированием туберкулёза и плевролёгочными осложнениями).

Одновременно эффективность применения Ронколейкина® при предоперационной подготовке больных ФКТ оценивают по изменению иммунологических показателей.

Комплексный анализ объективных данных и рентгенологической динамики специфического лёгочного процесса позволяет выделить следующие градации клинико-рентгенологической эффективности предоперационной подготовки больных:

- «отрицательная динамика» — ухудшение основных клинических параметров, нарастание интоксикации и лихорадки, ухудшение объективных признаков заболевания, распространение

специфического процесса, увеличение деструкции и нарастание инфильтрации в лёгочной ткани, свежая очаговая диссеминация, преобладание экссудативного компонента специфического воспаления;

- «стабилизация процесса» — тенденция к уменьшению симптомов интоксикации и локальных признаков болезни, снижение лихорадки, отсутствие рентгенологических признаков дальнейшего прогрессирования специфического процесса и (или) резкое снижение его темпов;
- «положительная динамика» — значительное уменьшение симптомов интоксикации и локальных признаков болезни, снижение или нормализация температуры тела, улучшение самочувствия, аппетита, уменьшение размеров каверн, перикавитарной инфильтрации, экссудативного компонента воспаления, уплотнение или рассасывание очаговых формирований, уменьшение распространённости специфического поражения лёгких.

**Основные результаты применения Ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких.** Накопленный опыт применения Ронколейкина® продемонстрировал положительное влияние иммунокоррекции на клиническую эффективность предоперационной подготовки больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. Отмечены достоверные преимущества пролонгированного введения препарата у пациентов с распространённым ФКТ лёгких, а у пациентов с относительно ограниченным односторонним ФКТ лёгких наиболее эффективной является стандартная схема инфузии препарата.

Оценка эффективности предоперационной подготовки больных ФКТ по основным клинико-лабораторным показателям позволила установить:

- *прекращение бактериовыделения* после применения стандартной схемы иммунокоррекции при одностороннем ФКТ наблюдается у 33% больных (ПТП без иммунокоррекции — 7%); использование пролонгированной схемы введения Ронколейкина® приводит к абациллированию 13% больных с двусторонним ФКТ, стандартная ПТП была у этого контингента больных не эффективна (0%);

- *клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса* по комплексным показателям «некупируемое прогрессирующее» (НП) и «относительная стабилизация» (ОС):
  - при поступлении НП было характерно для всех больных ФКТ;
  - иммунокоррекция Ронколейкином® положительно влияла на клинико-рентгенологическую динамику специфического процесса, способствуя относительной его стабилизации, при этом лучшие результаты были достигнуты у больных с односторонним ФКТ по сравнению с более тяжёлым контингентом больных с двусторонним ФКТ: при одностороннем ФКТ — относительную стабилизацию процесса наблюдали, в среднем, у 60% больных при стандартной схеме иммунокоррекции против 25% при лечении ПТП/ $P_{\phi} < 0,01/$ ; при двустороннем ФКТ — относительная стабилизация была отмечена, как правило, у 40% пациентов при пролонгированной схеме иммунокоррекции против 6% при использовании специфической ПТП/ $P_{\phi} < 0,01/$ ; некупируемое прогрессирующее процесса наблюдали в большем количестве случаев у пациентов с двусторонним ФКТ при любых вариантах лечения;
- *эволюция синдрома СВО*: введение Ронколейкина® в схему предоперационной подготовки больных ФКТ способствовало снижению активности воспаления:
  - после стандартной иммунокоррекции (односторонний ФКТ) повышенный уровень СОЭ отмечен у 20%, при ПТП — у 73% больных/ $P_{\phi} < 0,001/$ ;
  - при проведении пролонгированной схемы иммунокоррекции (двусторонний ФКТ) повышение СОЭ наблюдалось при у 27% пациентов против 60% для ПТП/ $P_{\phi} < 0,05/$ ;
- *частота послеоперационных плевролёгочных осложнений*:
  - наблюдали следующие послеоперационные осложнения: остаточная плевролёгочная полость, эмпиема плевры с бронхиальным свищём;
  - частота их возникновения, в значительной степени, зависит от фазы процесса перед операцией — относительная стабилизация или некупируемое прогрессирующее: при достижении относительной стабилизации туберкулёза частота послеоперационных плевролёгочных осложнений достоверно

меньше, чем у больных с некупируемым прогрессирующим/Р<sub>φ</sub> < 0,001/;

- независимо от распространённости процесса частота послеоперационных осложнений была достоверно меньше при использовании иммунокоррекции, чем при ПТП;
- у больных с распространённым ФКТ лёгких послеоперационные осложнения возникали в 2 раза чаще (Р<sub>φ</sub> < 0,05), при этом значительную часть осложнений составила специфическая эмпиема плевры; обострение туберкулёза в оперированном лёгком чаще наблюдалось у больных с односторонним ФКТ;
- неосложнённое течение послеоперационного периода у больных с односторонним ФКТ при стандартной схеме иммунокоррекции отмечено, в среднем, у 87% больных, что достоверно превышает аналогичный показатель для ПТП (53%); для клинически более тяжёлых больных с двусторонним ФКТ отсутствие осложнений в послеоперационном периоде при пролонгированном методе иммунокоррекции зарегистрировано в 80% случаев против 40% для ПТП;
- *послеоперационная летальность* при использовании только специфической полихимиотерапии была значительно выше при двустороннем ФКТ (27%), чем при одностороннем ФКТ (0%); введение Ронколейкина® по пролонгированной схеме позволило снизить летальность больных этой группы практически в 3 раза.

Таким образом, предоперационная подготовка больных с прогрессирующим течением ФКТ лёгких позволяет устранить факторы хирургического риска. Проведённые исследования показали, что наиболее существенными критериями эффективности предоперационной подготовки больных с прогрессирующим течением ФКТ лёгких, определяющими прогноз оперативного лечения, являются клиническая фаза специфического процесса и массивность бактериовыделения перед операцией. Так, у больных ФКТ, оперированных в фазе некупированного обострения с массивным бактериовыделением, частота 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 в значительной степени определяются состоя-*

*нием иммунореактивности:* у пациентов с клеточным иммунодефицитом частота специфических послеоперационных плевролёгочных осложнений и их тяжесть существенно превышают соответствующие показатели при адекватном клеточном и гуморальном ответе.

Исходная недостаточность клеточного иммунитета у больных прогрессирующим ФКТ лёгких усугубляется операцией, что повышает риск развития послеоперационных специфических и неспецифических инфекционных плевролёгочных осложнений.

Введение Ронколейкина® в предоперационную подготовку больных ФКТ оказывает стимулирующее действие на клеточное звено иммунитета:

- отмечается более существенное повышение по сравнению с ПТП как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов у всех больных;
- вне зависимости от степени распространённости процесса происходит достоверное повышение исходно сниженного количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>), нормализация иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>);
- достоверное (в сравнении с ПТП) возрастание экспрессии CD25<sup>+</sup> и HLA-DR рецепторов, а также числа натуральных киллеров характерно для больных с односторонним ФКТ (стандартная схема иммунокоррекции), существенного возрастания анализируемых показателей у пациентов с двусторонним ФКТ не отмечено;
- сдерживание экспрессии маркёров апоптоза (CD95<sup>+</sup> рецепторов) наблюдается у всех пациентов, удельный вес больных с односторонним ФКТ, снизивших уровень CD95<sup>+</sup> при стандартной иммунокоррекции, составил 73%, при двустороннем ФКТ после пролонгированной иммунокоррекции — 60%, при этом на фоне ПТП у 100% больных происходило только повышение уровня CD95<sup>+</sup>, что является прогностически неблагоприятным признаком;
- характерным является существенное увеличение функциональной активности лимфоцитов по результатам исследования РБТЛ на ППД и ФГА, нарастание значений происходило, в основном, за счет больных с исходно низким специфическим клеточным ответом (РБТЛ на ФГА ≤50% и РБТЛ на ППД ≤3%), одинаковая направленность изменений отмечена как при стандартной, так и при пролонгированной иммунокоррекции;

- показано, что уровень индуцированной продукции IL-2 зависит от метода иммунокоррекции: удельный вес больных с повышением индуцированной продукции IL-2 был значительно больше при стандартной, чем при пролонгированной иммунокоррекции.

По показателям гуморального звена иммунитета после применения Ронколейкина® отмечается:

- снижение уровня IgM, IgG, ЦИК, особенно у больных с односторонним ФКТ, что отражает стабилизацию воспаления в лёгких и подтверждается синхронным снижением СОЭ;
- концентрация ПТАТ имеет тенденцию к дальнейшему росту вне зависимости от степени распространённости процесса и методов иммунокоррекции.

Таким образом, включение Ронколейкина® в схему предоперационной подготовки больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом обеспечивает иммуномодулирующий эффект, проявляющийся повышением исходно низких показателей клеточного иммунитета и снижением исходно высоких параметров гуморального звена. Улучшение показателей клеточного иммунитета у больных, в предоперационную подготовку которых включён Ронколейкин®, происходит, в основном, за счет достоверного повышения пролиферативной активности лимфоцитов, что подтверждается тестами РБТЛ на ФГА и ППД.

При оценке иммунологической эффективности предоперационной подготовки больных по интегральному показателю ( $CD3 \leq 55\%$ ,  $CD4/CD8 \leq 1,5$ , РБТЛ на ФГА  $\leq 50\%$  и IL-2 ФГА  $\leq 10$  у. е. — нормализация трех и более показателей) подтверждено, что у больных с односторонним ФКТ наиболее эффективным является стандартная схема иммунокоррекции. Положительная динамика показателей клеточного иммунитета при стандартной схеме иммунотерапии отмечена у 27% пациентов (ППП — 0%). В то же время, при лечении пациентов с двусторонним ФКТ более эффективна пролонгированная схема: нормализация интегрального показателя отмечена в 40% случаев против 13% для ППП.

По результатам исследования определена корреляционная зависимость между показателями иммунитета перед операцией и непосредственными результатами хирургического лечения больных (таблица 2, 3).

Таблица 2

**Корреляционная зависимость неосложнённого течения  
послеоперационного процесса  
от показателей иммунитета перед операцией**

Показатели иммунитета до операции	Неосложнённое течение послеоперационного периода	
	% больных	r
Положительная корреляция		
CD3 >50%	74,5	0,801 #
CD95 ≤25%	91,7 *	0,666 #
РБТЛ на ФГА >50%	77,8	0,767 #
IL-2 на ФГА >5 у. е.	79,2 *	0,682 #
IgA >3 г/л	74,1	0,969 #
IgM >1,7г/л	72,9	0,822 #
Отрицательная корреляция		
CD4/CD8 ≤1,2	67,8	- 0,776 #

r — коэффициент корреляции

# — сильная корреляционная зависимость (при  $r > 0,6$  или  $< -0,6$ )

Достоверность различий в интервалах по каждому показателю:  
\* $P_{\phi} < 0,05$ ; \*\* $P_{\phi} < 0,01$

Положительное влияние на непосредственные результаты хирургического лечения прогрессирующего ФКТ лёгких оказывают следующие показатели клеточного иммунитета: относительное содержание зрелых Т-лимфоцитов (CD3 >50%), уровень рецепторов апоптоза (CD95<sup>+</sup> ≤25%), функциональная активность лимфоцитов (РБТЛ



ФГА >50%) и уровень индуцированной ФГА продукции ИЛ-2 (>5 у. е.). Среди показателей гуморального иммунитета неосложнённому течению послеоперационного периода способствует уровень IgA >3г/л, IgM >1,7г/л (таблица 2).

**Таблица 3**

**Корреляционная зависимость осложнённого течения  
послеоперационного процесса  
от показателей иммунитета перед операцией**

Показатели иммунитета до операции	Осложнённое течение послеоперационного периода	
	% больных	r
CD4/CD8 ≤1,2	32,2 **	0,658 #
CD95 >25%	31,2 *	0,762 #
РБТЛ на ФГА ≤50%	34,5	0,786 #
РБТЛ на ППД ≤3%	40,6 *	0,647 #
ИЛ-2 на ФГА ≤5 у. е.	45,0 *	0,648 #
IgA ≤3г/л	36,0 *	0,461
IgM ≤1,7г/л	34,7	0,655 #
CD4/CD8 ≤1,2	32,2 **	0,658 #

В то же время возникновение послеоперационных плевролёгочных осложнений положительно коррелирует в клеточном звене: с величиной иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8 ≤1,2), уровнем рецепторов апоптоза (CD95 >25%), функциональной активностью лимфо-

цитов (РБТЛ ФГА >50%) и (РБТЛ на ППД  $\leq 3\%$ ) и уровнем индуцированной ФГА продукции IL-2 ( $\leq 5$  у. е.). Среди показателей гуморального иммунитета осложнённое течение послеоперационного периода наблюдается при уровне IgA  $\leq 3$  г/л и IgM  $\leq 1,7$  г/л (таблица 3). Эти интервалы показателей иммунитета являются иммунологическими факторами хирургического риска. Их нормализация является основной целью предоперационной иммунокоррекции, эффективность которой можно оценивать по степени их нивелирования.

Таким образом, иммунокоррекция Ронколейкином<sup>®</sup>, повышая показатели клеточного иммунитета (по интегральному критерию, характеризующему состояние клеточного иммунитета), позволяет воздействовать на эффективность хирургического лечения больных. Иммунокоррекция Ронколейкином<sup>®</sup> оказывает положительное влияние на клиническую эффективность предоперационной подготовки больных, способствует улучшению результатов предоперационной подготовки по критерию бактериовыделения и позитивной клинкорентгенологической динамике, а также сокращает частоту послеоперационных специфических осложнений. Отмечены достоверные преимущества пролонгированного введения препарата у пациентов с распространённым ФКТ лёгких, у пациентов с относительно ограниченным односторонним ФКТ лёгких наиболее эффективной является стандартная схема инфузии препарата.

Проведённые исследования позволили решить следующие задачи:

- обоснована целесообразность включения Ронколейкина<sup>®</sup> в схему предоперационной подготовки больных прогрессирующим ФКТ лёгких для нивелирования иммунологических факторов хирургического риска;
- доказана его безопасность и высокая эффективность как средства коррекции иммунной недостаточности у больных прогрессирующим ФКТ;
- определены клинико-лабораторные показания к применению иммунокоррекции Ронколейкином<sup>®</sup> в комплексной предоперационной подготовке больных прогрессирующим ФКТ;
- установлены оптимальные режимы иммунокоррекции в зависимости от распространённости ФКТ.

Иммунокоррекция с использованием современного иммуностропного препарата — Ронколейкин<sup>®</sup> (дрожжевой рекомбинантный ин-

терлейкин-2 человека) — может быть рекомендована для включения в комплексную предоперационную подготовку больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом, проявляющимся массивным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью МБТ (шифр «А 15.06» по МКБ-10). Рекомендуются две схемы применения Ронколейкина® в зависимости от степени распространённости процесса: пролонгированная схема инфузии Ронколейкина® имеет клинические преимущества для больных с распространённым ФКТ лёгких и двусторонней очаговой диссеминацией, стандартная методика введения препарата эффективна при ограниченных процессах. Показано, что назначение Ронколейкина® при туберкулёзе лёгких нецелесообразно при дефиците массы тела более 30%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие вторичной иммунной недостаточности является одним из факторов развития туберкулёза, а затем — и следствием болезни. Прогрессирующее течение туберкулёза, приводящее к хронической форме заболевания, в значительной мере обусловлено состоянием иммунной системы, определяющей развитие и течение туберкулёзного процесса. Недостаточность клеточного иммунитета у больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких имеет стойкий характер и усугубляется по мере прогрессирования и распространения специфического процесса. Иммунокоррекция Ронколейкином® способствует восстановлению клеточного звена иммунитета, что является необходимым условием для достижения положительного клинического эффекта.

Применение Ронколейкина® на фоне полихимиотерапии у больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких способствует ускорению положительной динамики течения процесса, закрытию полостных образований, увеличению доли больных без бактериовыделения. В результате эффективность лечения возрастает практически в 2 раза: полный клинический эффект к завершению стационарного этапа лечения (6 мес.) наблюдали у 60% пациентов против 30% в контроле.

Включение Ронколейкина® в курс предоперационной подготовки на треть увеличивает её клиническую эффективность и способствует снижению послеоперационной летальности (более чем в 3 раза), сокращению частоты послеоперационных осложнений (почти в 2 раза), ускорению положительной клинико-рентгенологической динамики (от 2,5 до 6 раз), увеличению доли больных без бактериовыделения (более чем в 4 раза).

Применение Ронколейкина® хорошо переносится больными, не приводит к обострению течения основного процесса и возникновению нежелательных реакций на препарат.

На основании проведённых исследований внесены изменения в Инструкцию по применению препарата «Ронколейкин® (Интерлейкин-2 человека рекомбинантный), раствор для внутривенного и подкожного введения».

Фтизиатрия:

- впервые выявленный инфильтративный деструктивный туберкулёз лёгких у взрослых, в том числе, вызванный лекарственно-

устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза («А15.0 — А15.3» по МКБ 10), при наличии абсолютной и /или относительной лимфопении.

*При впервые выявленном инфильтративном деструктивном туберкулёзе лёгких — 3 в /в инфузии Ронколейкина® в дозе 0,5 мг с интервалом 48 часов на фоне специфической полихимиотерапии.*

Фтизиатрия:

- предоперационная подготовка при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулёзе лёгких у взрослых, подлежащих хирургическому лечению («А15.06» по МКБ 10).

*Для предоперационной подготовки при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулёзе (ФКТ) лёгких на фоне специфической полихимиотерапии:*

при одностороннем ФКТ лёгких — 3 в /в введения Ронколейкина® по 1 мг с интервалом 48 часов;

при распространённом ФКТ лёгких с двусторонней очаговой диссеминацией — 7 в /в введений Ронколейкина® — 3 введения в течение первой недели по 1 мг с интервалом 48 часов, далее — по 1 мг два раза в неделю в течение двух недель.

Назначение Ронколейкина® при туберкулёзе лёгких нецелесообразно при дефиците массы тела более 30%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.Е. Ронколейкин в терапии экспериментального туберкулёза./А.Е. Александрова, Н.В. Заболотных, Е.В. Антоненкова // III Росс. нац. конгр. «Человек и Лекарство». Москва, 1996. Тезисы докладов. — С. 5-6.
2. Александрова А.Е. Роль цитокинов в развитии экспериментального туберкулёза и эффективность его терапии./А.Е. Александрова, Н.В. Заболотных, Е.В. Антоненкова и др. // III (XII) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Москва, 1997. Сборник резюме. — С. 104.
3. Аленова А.Х. Результаты применения иммуномодуляторов нового поколения у фтизиатрических больных./А.Х. Аленова, К.Д. Еримбетова, А.Т. Исмаилова // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. — С. 18-34.
4. Аленова А.Х., Ракишев Г.Б., Абдукаримов Х.Х., Смаилова Г.А. Способ лечения прогрессирующего туберкулёза лёгких./Аленова А.Х., Ракишев Г.Б., Абдукаримов Х.Х., Смаилова Г.А. // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. — С. 34-37.
5. Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с применением рекомбинантных цитокинов./Л.И. Арчакова // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2001. — 24 с.
6. Бармина Н.А. Эффективность применения ронколейкина в комплексной терапии инфильтративного туберкулёза у подростков./Н.А. Бармина // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2008. — 23 с.
7. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./Т.С. Басек // Автореф. дисс....канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2000. — 20 с.
8. Басек Т.С. Результаты применения Ронколейкина в хирургии фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких./Т. С Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг // Научно-практич. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. — С. 26-30.
9. Басек Т.С. Иммунокоррекция Ронколейкином у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./Басек Т.С., Елькин А.В., Кноринг Б.Е., и др. // VII Всеросс. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». СПб, 2003. Материалы. — С. 41-43.

10. Басек Т.С. Ронколейкин в хирургии прогрессирующего фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких./Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, М.Э. Кобак, Ю.В. Кириллов // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 148.
11. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./Т.С. Басек, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг и др. // Туберкулёз. Проблемы диагностики, лечения и профилактики. Труды Всерос. науч.-практ. конф., под ред. Ю.Н. Левашова. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 186-192.
12. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином® больных с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких по результатам двойного слепого метода исследования./Т.С. Басек, Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов // Науч. конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000». Симп. «Ронколейкин® — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». СПб, 2000. Материалы. — С. 16-18.
13. Блюм Н.М. Роль ронколейкина в реализации морфогенетического потенциала лёгких и лимфоузлов при туберкулёзе, вызванном лекарственно устойчивыми микобактериями./Н.М. Блюм, Б.М. Ариэль, Т.М. Виноградова, А.В. Елькин, Т.С. Басек // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 238.
14. Будрицкий А.М. Применение Ронколейкина® в комплексном лечении больных распространённым туберкулёзом лёгких./А.М. Будрицкий, В.С. Самцов, И.В. Кучко // Научно-практич. конф. «Современная этиотропная терапия инфекционных болезней человека». Гомель, 2000. Материалы. — Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 3. — С. 75.
15. Будрицкий, А.М. Применение Ронколейкина в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с выраженным нарушением иммунного статуса./А.М. Будрицкий, В.М. Семёнов, В.С. Самцов. // Инструкция по применению. — Министерство здравоохранения республики Беларусь. — Витебск, 2002 г. — 7 с.
16. Виноградова Т.И. Перспективы направления совершенствования этиопатогенетической терапии туберкулёза./Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Е.В. Антоенкова и др. // Туберкулёз как глобальная проблема здравоохранения на рубеже XXI века. СПб, 1999. Тезисы докладов. — С. 98.
17. Гуревич, Г.Г. Иммунореабилитация больных лекарственно-устойчивыми и прогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания./Г.Г. Гуревич, Л.А. Гор-

- бач, Н. С. Шпаковская // Инструкция по применению. — С. 11-19. — Министерство здравоохранения республики Беларусь. — Минск, 2003.
18. Данькевич, Е. Н. Ронколейкин в комплексной терапии остро прогрессирующих форм туберкулёза лёгких./Е. Н. Данькевич, Н. Д. Медуница, А. В. Симонова, В. В. Семиошин // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. Том 2 (11), №2-3. — С. 192.
  19. Елькин А. В. Послеоперационные рецидивы туберкулёза лёгких: факторы риска, хирургическое лечение./А. В. Елькин // Автореф. дисс....докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2000. — 40 с.
  20. Елькин А. В. Предоперационная иммунокоррекция Ронколейкином больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./А. В. Елькин, Т. С. Басек, Б. Е. Кноринг и др. // Туберкулёз в северо-западном регионе России: современные проблемы. Сборник научных трудов. Выпуск 2. — СПб, 2002. — С. 135-143.
  21. Елькин А. В. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина®./А. В. Елькин, Б. Е. Кноринг, Л. А. Иванова, Т. С. Басек и др. — СПб.: изд. С.-Петерб. ун-та, 2002. — 103 с.
  22. Заболотных Н. В. Ронколейкин как корректор иммунодепрессивного эффекта преднизолон в терапии туберкулёзной инфекции./Н. В. Заболотных, Е. В. Антоенкова // 9-ый национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 1999. Сб. резюме. — С. 179.
  23. Заболотных Н. В. Эффективность ронколейкина при остро прогрессирующих формах экспериментального туберкулёза./Н. В. Заболотных, Т. И. Виноградова, Н. В. Пигарева // Туберкулёз в северо-западном регионе России: современные проблемы. Научные труды СПб НИИ фтизиопульмонологии. — СПб, 2001 — С. 106-111.
  24. Заболотных Н. В. Цитокины в патогенезе и лечении экспериментального туберкулёза./Н. В. Заболотных // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 113.
  25. Иванова Л. А. Современные методы коррекции этиопатогенетической терапии деструктивных форм туберкулёза лёгких./Л. А. Иванова // Автореф. дисс....д-ра мед. наук. — Санкт-Петербург, 1995. — 46 с.
  26. Иванова Л. А. Ронколейкин в лечении лёгких./Л. А. Иванова и др. // Туберкулёз как глобальная проблема здравоохранения на рубеже XXI века. СПб, 1999. Тезисы докладов. — С. 106.
  27. Иванова Л. А. Использование иммуномодуляторов цитокинового ряда в комплексной терапии различных вариантов течения туберкулёза лёгких./Л. А. Ива-



- нова, Л.И. Арчакова, М.В. Павлова, Б.Е. Кноринг // Вторая Межд. Ассамблея «Новые Медицинские Технологии». Москва, 2000. Тезисы. — С. 21.
28. Иванова Л.А. Новые лекарственные препараты в лечении туберкулёза лёгких с лекарственной устойчивостью разных возрастных групп./Л.А. Иванова, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова // Вторая Межд. Ассамблея «Новые Медицинские Технологии». Москва, 2000. Тезисы. — С. 20.
29. Иванова Л.И. Новые аспекты в лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких./Л.И. Иванова, П.М. Чужова, Л.И. Арчакова и др. // Научно-практич. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, 2000. Материалы. — С. 31-37.
30. Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулёза. Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 31 с.
31. Кноринг Б.Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулёзом лёгких и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции терапии./Б.Е. Кноринг // Автореф. дисс....докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 1996. — 48 с.
32. Кноринг Б.Е. Оценка иммунного статуса больных туберкулёзом с учётом патогенетических особенностей заболевания./Б.Е. Кноринг // Проблемы туберкулёза. — 1995. — № 1. — С. 18-21.
33. Кноринг Б.Е. Влияние Ронколейкина на иммунный статус больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких./Б.Е. Кноринг, И.Я. Сахарова, А.В. Елькин, Т.С. Басек // Научно-практич. конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. проф. М.М. Авербаха. Москва, 2000. Материалы. — С. 34-35.
34. Кноринг Б.Е. Иммунокоррекция Ронколейкином при туберкулёзе лёгких./Б.Е. Кноринг, М.Н. Смирнов, А.Е. Александрова, И.Я. Сахарова, А.В. Елькин, Т.С. Басек // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 39-40.
35. Кноринг Б.Е. Иммунокоррекция Ронколейкином® при туберкулёзе лёгких./Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов, И.Я. Сахарова, Т.С. Басек, В.Ю. Журавлев // Проблемы туберкулёза. — 1999. — № 5. — С. 26-29.
36. Кноринг Б.Е. Определение состояние иммунитета и уровня цитокинов для оценки течения туберкулёза лёгких. Пособие для врачей и научных работников, работающих в области фтизиатрии./Б.Е. Кноринг, Н.М. Чужова, И.Я. Сахарова, Е.М. Леонченко, Т.Б. Ряснянская. — СПб., 1998.
37. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. Пособие для врачей./В.К. Козлов — СПб: изд. СПбГУ, 2001. — 24 с.

38. Мишин В.Ю. Состояние процессов активации Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций у больных туберкулёзом лёгких./В.Ю. Мишин, А.С. Павлюк, Л.В. Ковальчук // Проблемы туберкулёза. — 1995. — № 1. — С. 38-40.
39. Мишин В.Ю. К проблеме оптимизации и доказательности современных режимов химиотерапии туберкулёза лёгких./В.Ю. Мишин и др. // Проблемы туберкулёза. — 2004. — №8. — С. 7-11.
40. Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения./А.М. Попович, В.Н. Егорова. — СПб.: ООО «Издательский Дом «Новости правопорядка», 2006. — 39 с.
41. Репин Ю.М. Значение иммунологического тестирования больных в хирургии туберкулёза лёгких./Ю.М. Репин, А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, М.А. Трофимов // Проблемы туберкулёза. — 1996. — №2. — С. 20-21.
42. Сагинтаева Г.Л. Ронколейкин в комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких./Г.Л. Сагинтаева, Г.А. Смаилова, А.Х. Аленова // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. — С. 11-15.
43. Сагинтаева Г.Л. Опыт лечения ронколейкином больного с казеозной пневмонией./Г.Л. Сагинтаева, Г.А. Смаилова, А.Х. Аленова // Городская конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». Алматы, 2003. Материалы. — С. 15-18.
44. Сахно Л.В. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулёзом лёгких./Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Останин, С.Д. Никонов, О.А. Жданов, Е.Р. Черных // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. — 2006. — № 1. — С. 48-52.
45. Скворцова Л.А. Ронколейкин при туберкулёзе лёгких. Экспериментально-клиническое исследование./Л.А. Скворцова, Н.В. Заболотных, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Т.И. Виноградова // Объединённый иммунологический форум. Екатеринбург, 2004. Тезисы докладов. — Russian J. Immunol. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 269.
46. Стаханов В.А. Клиническая и иммунологическая эффективность применения ронколейкина у больных остро прогрессирующим туберкулёзом лёгких./В.А. Стаханов, Е.Н. Данькевич, А.В. Симонова // XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2006. Тезисы докладов. — С. 293.
47. Хоменко А.Г. Современные представления о патогенезе туберкулёза. А.Г. Хоменко. // Русский медицинский журнал. — 1998. — Том 6, № 17. — С. 23-26.
48. Хоменко А.Г. Современные тенденции распространения туберкулёза в России./А.Г. Хоменко. // Русский медицинский журнал. — 1998. — Том 6, № 17. — С. 20-23.

49. Хоменко А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулёза лёгких с лекарственно-устойчивыми микобактериями./А.Г. Хоменко, В.И. Чуканов, А.А. Корнеев // Проблемы туберкулёза. — 1996. — №6. — С. 42-44.
50. Хонина Н. А. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулёза лёгких./Н. А. Хонина, С. Д. Никонов, С. В. Шпилевский и др. // Проблемы туберкулёза. — 2000. — №4. — С. 21-23.
51. Champs J.H. The role cytokines in mycobacterial infection./J.H. Champs, L. E. Bermudes, L. S. Young // Biotherapy. — 1994. — Vol. 7. — P. 187-193.
52. Dannenberg A.M. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis./A.M. Dannenberg // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 11, No 2. — P. 369-378.
53. Ellner J.J. Immunologic aspects of mycobacterial infections./J.J. Ellner, R. S. Waillis // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 11, No 2. — P. 455-459.
54. Ellner J.J. Regulation of the human immune response during tuberculosis./J.J. Ellner // J. Lab. Clin. Med. — 1997. — Vol. 130, No 5. — P. 469-475.
55. North R.J. Immunity to tuberculosis./R.J. North, Y.J. Jung // Ann.Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 22. — P. 599-623.
56. Raja A. Immunology of tuberculosis./A. Raja // Indian J. Med. Res. — 2004. —Vol. 120 (4). — P. 213-232.

Подписано в печать 05.05.09  
Формат 60×84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times. Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,25  
Тираж 1000 экз. Заказ № 050501

Издательство «Альтер Эго»  
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н

Отпечатано в типографии «Альтер Эго»  
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н