

УДК: 616.24-002.5-085.37:612.017.1

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА ЛИМФОТРОПНО В ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг профессор, д. м. н.,
С.Б. Вольф доцент, к. м. н.

Кафедра фтизиатрии с курсом профпатологии ГГМУ
ГОУЗ «Фтизиатрия»

Обследовано 88 впервые выявленных больных с распространенными, в основном деструктивными, формами туберкулеза легких и 35 здоровых лиц. Все больные получали полихимиотерапию по показаниям. Пациенты разделены на 2 группы: 1-й (35 человек) назначался Ронколейкин® непрямым эндолимфатическим способом по 500 тыс. ЕД, трехкратно через 48 часов, 2-й (53 человека) - только химиотерапия.

Установлено, что в 1-ой группе ликвидация проявлений интоксикации наступала быстрее и чаще, динамика очагово-инфильтративных изменений, показателей периферической крови более выражена, частота закрытия полостей, распада и прекращения бактериовыделения выше. При этом достоверно улучшились основные показатели клеточного иммунитета, в то время как во 2-й группе они за аналогичный период не изменились. Переносимость Ронколейкина хорошая.

Сделан вывод о целесообразности применения Ронколейкина в лечении распространенных форм туберкулеза легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, лечение, Ронколейкин® лимфотропно, иммунитет.

88 primarily identified patients with common, mostly destructive forms of pulmonary tuberculosis and 35 intact people have been examined. All the patients undertook polychemotherapy according to their indications. The patients were divided into 2 groups: in Group 1 (35 patients) Roncoleukin® was administered by indirect endolymphatic route in the dose of 5000 MU (500000 U), three times in 48 hours and in Group 2 (53 patients) only chemotherapy was employed.

It has been determined that in Group 1 intoxication manifestations were controlled faster and more frequently, the dynamics of focal and infiltrative alterations as well as that of peripheral blood findings was more marked, the incidence of cavity closure, breakdown and cessation of bacterial release was higher. At the same time the main indices of cellular immunity improved evidently while in Group 2 they did not change for the same period. The conclusion has been drawn that administration of Roncoleukin® is effective in treatment of common forms of pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, treatment, Roncoleukin® endolymphatic, immunity.

В последнее десятилетие в РБ, других странах наблюдается повышение распространенности туберкулеза, ухудшение его клинической структуры, более тяжелое течение, рост лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) [2, 5]. Острое и прогрессирующее течение туберкулеза, формирование деструктивного компонента с множественными полостями распада, плохо поддающимися терапии туберкулостатиками, в значительной мере обусловлены дисфункциями иммунной системы [3, 5].

Доказано, что одна из причин недостаточности иммунитета при туберкулезе легких связана с дефицитом продукции интерлейкина-2 [1, 3], ответственными за которую являются Т-лимфоциты-хелперы. Поэтому перспективным следует считать проведение иммунокоррекции препаратами Интерлейкина-2. Препарат Ронколейкин® - это рекомбинантный генно-инженерный цитокин человека - ИЛ-2 (рИЛ-2). ИЛ-2 выполняет ключевую роль в

процессе инициации и развития иммунного ответа и оказывает множественное действие на различные компоненты и звенья иммунной системы.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и изменения иммунофенотипов лимфоцитов в периферической крови при применении Ронколейкина® (рекомбинантного дрожжевого ИЛ-2 человека, ООО «Биотех», (рег. уд. МЗ РБ 2776\97\03) непрямым эндолимфатическим (лимфотропным) способом при туберкулезе органов дыхания.

Материалы и методы.

Исследования выполнены у больных, находившихся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера. Иммунофенотипирование лимфоцитов с помощью стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител проводили в ЦНИЛ Гродненского медицинского университета.

Всего обследовано 88 больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких, преимущественно инфильтративной (72,5%), а также диссеминированной и фиброзно-кавернозной формой, и 35 здоровых людей. Все больные получали антибактериальную терапию по стандартной схеме (1,2-я категория), 4-5 противотуберкулезных препаратов (АБП), с учетом наличия лекарственной устойчивости. В 1-ой группе (35 человек) проводилась иммунокоррекция: на 1-ой неделе после установления диагноза вводился Ронколейкин® непрямым эндолимфатическим способом в дозе 500 тыс. ЕД (0,5 мг), растворенный в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Препарат вводили трехкратно, 1 раз в сутки через 48 часов. Данная методика использовалась ранее при других заболеваниях, а при туберкулезе применена впервые. Группу контроля составили 53 больных туберкулезом легких, где Ронколейкин® не применялся.

По представленным показателям группы между собой существенно не различались.

Таким образом, среди больных преобладали мужчины трудоспособного возраста с выраженным туберкулезным процессом, сопровождавшимся явлениями интоксикации, деструкцией и бактериовыделением, что характерно в целом для современного патоморфоза туберкулеза.

Клиническую эффективность комплексной терапии оценивали в течение периода стационарного лечения и к моменту выписки. Иммунологическое обследование больных проводили до начала патогенетического лечения, после курса лечения и через месяц после окончания курса иммуномодулирующей терапии, в контрольной группе в аналогичные сроки.

Результаты и обсуждение

Из таблицы 2 видно, что у больных, получавших Ронколейкин® предлагаемым способом, ликвидация проявлений интоксикации происходит достоверно быстрее, чем в контрольной группе, а динамика очагово-инфильтративных изменений более выражена. Частота и сроки заживления полостей распада и прекращение бактериовыделения также выше в 1-й группе (различие показателей не достоверно, но однонаправленно). Уже на следующий день после первого введения улучшалось самочувствие, настроение, нормализовался сон, аппетит, одновременно отмечалась достоверная положительная динамика показателей общего анализа крови.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных.

Наименование показателя	1-я группа n=35, 100%		2-я группа, n=53, 100%	
	абс.	%	абс.	%
1. Пол				
1.1. Мужской	27	77,1	48	90,6
1.2. Женский	8	22,9	5	9,4
2. Возраст				
2.1. 21-29 лет	7	20	4	7,5
2.2. 30-39 лет	10	28,6	6	11,3
2.3. 40-49 лет	10	28,6	28	52,8
2.4. 50-59 лет	3	8,6	11	20,8
2.5. старше 60 лет	5	14,2	4	7,5
3. Распространенность процесса				
3.1. Ограниченный	4	11,5	9	17,1
3.2. Распространенный	31	88,5	44	82,9
4. Бактериовыделение				
4.1. БК+	29	82,9	45	84,9
4.2. БК-	6	17,1	8	15,1
5. Лекарственная устойчивость				
5.1. Всего	11	31,4	13	24,3
5.2. К 1-ому препарату	1	2,9	2	3,8
5.3. Множественная лекарственная устойчивость	10	28,5	11	20,8
6. Выраженность симптомов интоксикации				
6.1. Выраженная	22	62,9	28	52,8
6.2. Умеренно выраженная	11	31,4	19	35,8
6.3. Отсутствует	2	5,7	6	11,4
7. Наличие полости распада	28	80	45	84,8

Таблица 2. Показатели клинической эффективности Ронколейкина® в комплексном лечении у больных с преимущественно распространенным туберкулезом легких (количество больных в группах принято за 100%).

№	Показатели	1-я группа n=35		2-я группа, (контроль) n=53	
		абс.	%	абс.	%
1. Ликвидация проявлений интоксикации					
1.1	быстрая (до 15 дней)	23	66,6*	16	29,7
1.2	умеренная (до 1 мес.)	8	24,2	17	31,9
1.3	замедлен. (больше 1 мес.)	4	10,1*	20	38,4
2. Прекращение бактериовыделения					
2.1	через 2 месяца	16	55,2	18	40
2.2	через 4 месяца	22	75,9	28	61,6
3. Динамика инфильтративно-очаговых изменений через 4 месяцев					
3.1	выраженная	22	62,9*	14	26,4
3.2	умеренная	8	22,9*	24	45,9
3.3	слабая	3	8,5	8	15,1
3.4	прогрессирование	2	5,7	7	13,2
4. Закрытие полостей распада в легких					
4.1	через 2 месяца	12	42,8	15	33,3
4.2	через 4 месяца	17	60,7	20	44,4

* $P < 0,05$ – достоверно по отношению к контрольной группе.

Таблица 3. Динамика показателей общего анализа крови у больных туберкулезом легких при применении в комплексном лечении Ронколейкина®

	1 гр., n=35			2 гр., n=53		
	1	2	3	1	2	3
Эр.	3,9±0,1	4,3±0,2	4,3±0,3	3,8±0,07	3,5±0,03	3,7±0,1
Нв	127,3±4,6	128,6±4,9	136,7±2,7	125,1±2,8	127,9±2,4	124,5±2,3
Л.	9,1±0,4	6,1±0,3*	6,1±0,3**	8,1±0,5	6,9±0,4	7,1±0,4
Э	2,1±0,3	2,6±0,4	2,2±0,3	2,2±0,3	3,1±0,4	3,0±0,6
п	5,9±0,5	2,5±0,5*	1,0±0,3**	5,5±0,6	3,6±0,5	3,1±0,4
с	68,6±1,4	62,8±1,5*	59,5±2,4*	67,5±1,1	63,1±1,4	63,6±1,7
л	19,6±1,3	29,1±1,8*	29,8±2,3**	22,2±1,2	23,6±0,9	26,1±1,5
м	3,5±0,3	3,3±0,3	3,0±0,4	3,7±0,3	4,2±0,4	3,5±0,4
СОЭ	36,1±3,2	26,8±3,2*	18,5±2,4**	40,1±2,5	36,4±2,7	33,9±2,7

* $P 1-2 < 0,05$ ** $P 1-3 < 0,05$

В таблице 3 представлена динамика показателей периферической крови у обеих групп больных. (1-ое исследование проводилось до начала лечения, 2-ое после курса иммунотерапии Ронколейки-

Таблица 4. Содержание иммунофенотипов лимфоцитов в периферической крови больных деструктивным туберкулезом легких при лечении Ронколейкином® (в % и абсолютное число)

Здоровые	1-я группа			контроль		
	до лечения	после лечения	через 1 мес.	до лечения	после лечения	через 1 мес.
6,3±0,1	7,16±0,4	6,6±0,4	6,5±0,3	7,5±0,5	6,9±0,4	7,09±0,4
лим.%						
33,0±1,0	27,3±1,8	29,1±1,8	29,7±2,4	23,6±1,3	26,1±1,3	26,1±1,5
CD 3+						
57,1±1,8	28,2±1,2*	47,1±1,9**	49,6±3,4**	32,1±1,3*	36,1±3,2	32,5±2,4
0,97±0,054	0,72±0,8*	0,93±0,06	0,79±0,09	0,6±0,04*	0,61±0,07	0,58±0,07
CD4+						
32,3±0,8	21,9±1,1*	32,9±1,4**	38,1±3,4**	24,1±1,9*	25,9±2,4	26,0±2,0
0,555±0,03	0,45±0,02	0,71±0,07**	0,5±0,05	0,4±0,04	0,12±0,06**	0,25±0,04
CD8+						
21,9±0,8	19,6±0,9	23,6±1,3**	24,1±2,4**	19,3±1,3	20,4±1,3	19,8±0,9
0,385±0,018	0,4±0,03	0,45±0,03	0,38±0,05	0,36±0,29	0,36±0,05	0,3±0,03
CD25+						
18,4±1,5	10,8±0,87*	15,9±1,7**	21,0±3,05**	18,3±0,19	15,7±0,23	15,8±0,25
0,313±0,029	0,32±0,04	0,33±0,06	0,41±0,03	0,35±0,04	0,31±0,08	0,29±0,03
CD 16+						
20,46±1,96	17,1±1,7	19,2±1,6	21,6±3,2	15,4±1,3	14,2±1,9	18,1±1,8
0,335±0,033	0,34±0,03	0,39±0,06	0,42±0,05	0,35±0,05	0,29±0,06	0,35±0,05
CD 19+						
	17,1±1,7	18,8±1,8	24±1,9	18,3±3,2	16,1±2,6	23±1,8
	0,35±0,4	0,39±0,06	0,35±0,06	0,34±0,04	0,29±0,08	0,43±0,06

Примечания: * $P < 0,05$ в сравнении с группой здоровых лиц
 ** $P < 0,05$ в сравнении с 1-ым исследованием в данной группе
 CD19+ в группе здоровых лиц не определяли

ном®, 3-ее - через месяц после окончания курса лечения, во 2-ой группе - в те же сроки).

Представленные данные свидетельствуют, что положительная динамика показателей периферической крови четко выражена за указанные сроки только в 1-й группе пациентов, получавших АБП в сочетании с Ронколейкином. Это касается общего числа лейкоцитов, а также лейкоцитарной формулы.

Таким образом, включение Ронколейкина® непрямым эндолимфатическим способом в комплексную терапию способствовало повышению клинической эффективности и улучшению показателей периферической крови на начальном этапе стационарного лечения.

В таблице 4 представлены данные о показателях клеточного иммунитета в основной, контрольной группах и здоровых лиц.

В результате исследования в исходном общеклиническом анализе крови не выявлены достоверные различия по количеству лейкоцитов, процентному содержанию лимфоцитов у больных исследуемых групп по сравнению с референтной группой здоровых лиц. Содержание общего количества лимфоцитов (CD 3+) было снижено у всех больных туберкулезом достоверно в 1-ой и в 2-ой группах в сравнении с референтной группой здоровых лиц, причем более глубокие изменения Т-системы иммунитета у больных туберкулезом легких в исследуемых группах отмечаются по уровню Т-хелперов (CD4+).

Под влиянием Ронколейкина®, по сравнению с исходным уровнем, в 1-ой группе достоверно выросло содержание в периферической крови общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, повышение экспрессии CD25+ антигенов.

Уровень Т-супрессоров (CD8+) в 1-ой группе изменился не достоверно, нормализовался иммунорегуляторный индекс. Применение Ронколейкина® незначительно повлияло на уровень естественных Т-киллеров (CD 16+) и В-лимфоцитов (CD 19+). Полученные результаты свидетельствуют о значительном улучшении и явной тенденции к нормализации показателей клеточного звена иммунорезистентности. В 2-й группе за аналогичные сроки, несмотря на проведение полихимиотерапии, улучшения показателей клеточного иммунитета не происходило, а некоторые из них даже снижались (CD4+, абсолютное число).

Клинический эффект совпадал с улучшением параметров иммунного статуса в периферической крови. Показатели иммунограммы отражают нормализацию состояния больного, его лимфопоэза. Побочные реакции и осложнения в 1-ой группе отсутствовали. На основании полученных результатов обосновывается целесообразность использования в комплексном лечении туберкулеза простого и доступного для применения во всех противотуберкулезных стационарах, не требующего дополнительных затрат для приобретения оборудования и подготовки медицинского персонала, эндолимфатического непрямого введения Ронколейкина® как высокоэффективного средства патогенетической терапии больных туберкулезом. В настоящее время проводится изучение отдаленных результатов.

Литературы

1. Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных интерлейкинов: Автореф. дисс.-к.та. мед. наук. - СПб., 2001.
2. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Гуревич Г.Л., Богомазова А.В. Туберкулез в Беларуси: эпидемиология, стратегия борьбы, реформирование фтизиатрической службы // Тезисы докладов пленума Белорусского научного общества фтизиатров (31 мая - 1 июня 2001 г.) – Витебск, 2001. - С. 4-7.
3. Гергерт В.Я., Космиади Г.А., Абрамова З.П. Цитокины в иммуннопатогенезе туберкулеза легких // Пробл. туб. - 1995. - №2. - С. 32-34.
4. Зиновьев И.П. Милеева Л.М. и др. Недостаточность иммунитета и показания для иммунокоррекции у больных туберкулезом легких // Материалы 4 (14) съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Йошкар-Ола, 1999. - С. 101.
5. Хоменко И.С. Течение деструктивного туберкулеза введения лекарственных препаратов в комплексном лечении больных туберкулезом // Метод. рек.- Мн., 1992 г. - С. 3.