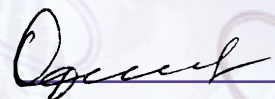


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Разрешено Минздравом Республики
Беларусь для практического использования

Первый заместитель министра здравоохранения



В.М. Ореховский

2 апреля 2001 г.
Регистрационный № 157-0011

**МЕТОД АДЬЮВАНТНОЙ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: Витебский государственный медицинский университет

Авторы: д-р мед. наук, чл.-кор. БАМН, проф. А.Н. Косинец, А.А. Жебентяев

[Перейти к оглавлению](#)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Показания к применению	3
Критерии отбора больных для проведения курсов АИТ	3
Перечень необходимого медицинского оборудования, реактивов и лекарственных средств.....	5
Описание технологии использования метода.....	6
Критерии оценки эффективности АИТ	7
Перечень возможных осложнений или ошибок и пути их устранения	9
Противопоказания к применению	9

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Ранний и поздний послеоперационный период после радикальной нефрэктомии у больных почечно-клеточным раком (ПКР) III клинической группы.

2. При возможности выполнения иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови (ИЛПК) по CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95 маркерам лимфоцитов показанием для проведения курсов адъювантной иммунокорректирующей терапии (АИТ) является вторичный иммунодефицит (ИД) на фоне основного заболевания (критерии ИД см. ниже), независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков (в том числе больные с I, II и III стадиями и II клинической группой ПКР).

Критерии отбора больных для проведения курсов АИТ

1. Больные ПКР III клинической группы в возрасте от 18 до 65 лет с I, II и III стадиями заболевания, с верифицированным диагнозом рака и высоким риском рецидива и прогрессирования заболевания после радикальной нефрэктомии, имеющие сочетания следующих неблагоприятных прогностических признаков:

- наличие местных симптомов заболевания (гематурия, боль, пальпируемая опухоль);
- потеря массы тела >10% от исходной;
- СОЭ > 30 мм/ч до операции;
- размеры опухоли более 5 см в наибольшем измерении;
- изменения лабораторных показателей, паранеопластических признаков заболевания: превышение нормальных значений С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, фибриногена; гиперкальциемия, анемия или вторичный эритроцитоз;
- низкая степень дифференцировки, веретенноклеточный вариант рака и наличие метастаз в удаленных лимфоузлах при гистологическом исследовании;
- прорастание опухоли в жировую капсулу почки, опухолевый тромб в почечной и нижней полой вене при макроскопическом исследовании.

Для упрощения оценки прогноза заболевания рекомендуется использовать существующие методы и алгоритмы прогнозирования:

а) метод автоматической классификации больных раком почки (Суконко О.Г. Прогнозирование результатов лечения операбельных больных раком почки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.14/ НИИ ОМР. — Вильнюс, 1990. — 27 с.).

б) метод оценки прогноза исхода местно-ограниченных и местно-распространенных форм почечно-клеточного рака (Серняк Ю.П. Выбор метода лечения почечно-клеточного рака в зависимости от прогноза заболевания: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.06/ АМН Украины. Ин-т урологии и нефрологии. — Киев, 1998. — 33 с.).

в) метод прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения больных раком почки (Фурашев Д.В. Клинический анализ и прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения больных раком почки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.40/ Гл. воен. клин. госпиталь им. Н.Н. Бурденко. — М., 1997. — 27 с.).

г) алгоритм послеоперационного ведения больных раком почки (Косанов М.С. Прогностическое значение различных факторов при раке почки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.14/ Каз. НИИ онкологии и радиологии. — Алматы, 1997. — 26 с.).

2. В клиниках, где возможно выполнение иммунологического обследования, курсы АИТ назначаются больным, которые соответствуют приведенным критериям отбора и имеют явления вторичного ИД на фоне основного заболевания, независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков (в том числе больные с I, II и III стадиями заболевания и II клинической группой).

Диагностические критерии вторичного ИД:

– методом прямой или непрямой реакции иммунофлуоресценции (РИФ) в периферической крови не определяется или резко снижено ($N = 20-25\%$, по А.Н. Чередееву¹) количество $CD8^+$ цитотоксических лимфоцитов. В нашем исследовании количество $CD8^+$ лимфоцитов в группе доноров было $21,16\% \pm 3,13$;

– косвенно (по расчету) определяется повышение количества недифференцированных на субпопуляции $CD4^+$ (Т-хелперы) и $CD8^+$ (Т-цитотоксические) $CD3^+$ Т-лимфоцитов. В нашем исследовании количество $CD3^+/CD4^-/CD8^-$ лимфоцитов в группе доноров было $7,12\% \pm 2,03$;

– увеличение иммунорегуляторного индекса (соотношения $CD4^+/CD8^+$) выше нормальных значений ($1,2-2,5$, по А.Н. Чередееву). В нашем исследовании соотношение $CD4/CD8$ в группе доноров было $2,17 \pm 0,43$;

Метод адъювантной иммунокорректирующей терапии больных почечно-клеточным раком в послеоперационном периоде

– содержание CD16⁺ лимфоцитов (натуральные киллеры) ниже нормы или на нижней границе нормы (норма 8–22%, по А.Н. Чередееву). В нашем исследовании количество CD16⁺ лимфоцитов в группе доноров было $15,26\% \pm 2,58$;

– превышение нормальных значений (норма 10–30%, по А.Ю. Барышникову²) количества лимфоцитов с маркером апоптоза (CD95⁺). В нашем исследовании количество CD95⁺ лимфоцитов в группе доноров было $35,54 \pm 4,72$.

3. Больные после хирургического удаления солитарного метастаза ПКР. Больным IV клинической группы в состоянии кахексии и с клинически и инструментально определяемыми отдаленными метастазами, не подлежащими хирургическому удалению, курсы АИТ не проводятся.

4. Согласие больного и его родственников на проведение курсов АИТ лекарственным препаратом «Ронколейкин» (ООО «Биотех», Санкт-Петербург). Ронколейкин зарегистрирован в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь и разрешен для медицинского применения (приказ Б-2-ЛС № 2776/97 от 29.10.1997).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

– Ронколейкин в ампулах, содержащих 500 000 ЕД человеческого рекомбинантного интерлейкина-2 («Биотех», Россия, Санкт-Петербург);

– 10% человеческий сывороточный альбумин во флаконах (200 мл) или ампулах (20 мл);

– 0,9% изотонический раствор NaCl во флаконах по 400 мл;

– вода для инъекций в ампулах по 2 мл;

– стерильные одноразовые шприцы и капельницы;

– термометр;

– анкета для самостоятельного заполнения больным, в которой указываются: Ф.И.О., возраст больного, дата операции, вид иммунотерапии, схема лечения (режим, путь введения, доза и суточные колебания температуры (после сна, максимальная температура (+время) после введения последней дозы препарата, температура перед сном), осложнения и побочные реакции при лечении;

Метод адъювантной иммунокорректирующей терапии больных почечно-клеточным раком в послеоперационном периоде

- широкая панель моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95 маркерам лимфоцитов (минимум);
- методика проведения, реактивы для проведения прямой и непрямой реакции поверхностной иммунофлуоресценции в пластиковых пробирках;
- проточный цитометр «Coulter» или «Becton Dickinson»;
- лабораторное оборудование: термостат, холодильник, центрифуги, автоматические пипетки, одноразовые наконечники, пластиковые пробирки для проточной цитометрии.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Комплексная предоперационная диагностика, направленная на установление стадии и распространенности основного заболевания, наличия у больного неблагоприятных прогностических признаков, выраженности сопутствующей патологии, оценку степени операционного риска и функции контралатеральной почки. Оценка состояния системы иммунитета до радикальной нефрэктомии проводится при ИЛПК по маркерам CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95 (при необходимости).

2. Радикальная нефрэктомия и интенсивная терапия больного в отделении реанимации. Оценка степени негативного влияния оперативного вмешательства (травма, стресс, наркоз, кровопотеря) проводится при ИЛПК по вышеуказанным маркерам в течении одной недели после операции (при необходимости).

3. С целью коррекции выявленных нарушений в раннем послеоперационном периоде проводят АИТ по схеме лечения: ронколейкин внутривенно в разовой дозе 1 млн ЕД на 800 мл 0,9% NaCl (в 400 мл 0,9% NaCl разводят 500 000 ЕД ронколейкина и 4 мл 10% альбумина), инфузия не менее 4 ч, ежедневно, пять раз, курсовая доза — 5 млн ЕД. После перерыва (в позднем послеоперационном периоде) — аналогичный курс лечения (курсовая доза 5 млн ЕД). Суммарная доза двух курсов — 10 млн ЕД.

4. Оценку реакции системы иммунитета на курс АИТ производят при ИЛПК на 6–9-е сутки после АИТ (при необходимости).

5. При недостаточной эффективности курса АИТ по описанной схеме (критерии эффективности см. ниже), а также если проведение иммунологического обследования невозможно и имеется неблагоприятный прогноз течения заболевания, курсы АИТ с использованием ронколейкина проводятся повторно.

Критерии оценки эффективности АИТ

Иммунологическая эффективность анализируется и оценивается при определении показателей ИЛПК больного и сравнении их с полученными показателями в группе контроля (доноры), группе больных ПКР через 5–9 сут после курса АИТ и группе больных ПКР через 3 мес. после радикальной нефрэктомии и курса АИТ. Доказательства иммунологической эффективности предложенной схемы лечения (через 3 мес. после лечения) получены при сравнении ИЛПК больных ПКР, получивших комплексное лечение с использованием ронколейкина, с больными ПКР, которым была проведена только радикальная нефрэктомия или комбинированное лечение (радикальная нефрэктомия и курс лучевой терапии 20 Гр). Полученные нами данные могут являться критериями для оценки эффективности АИТ в каждом отдельном случае (см. табл.).

Клиническая эффективность оценивается по динамике изменения общего состояния больных и по анализу динамики прогностических признаков течения заболевания.

Проведенные нами исследования показали, что при проведении курсов АИТ ронколейкином по предложенной схеме лечения и в пределах указанных разовых и курсовых доз ни в одном случае не было зарегистрировано необратимой и резко выраженной токсичности, требующей неотложных мероприятий. Побочное действие лечения проявлялось в виде гипертермической реакции, озноба и легкого «гриппоподобного синдрома». Лихорадка и озноб носили умеренный характер у всех больных и в большинстве случаев исчезали самостоятельно без дополнительного введения жаропонижающих препаратов. Во всех случаях описанные реакции развивались через 2–6 ч от момента окончания введения препарата и сохранялись на протяжении 2–4 ч. При плохой переносимости лихорадочного синдрома больным рекомендуется давать 500 мг парацетамола или аспирина.

Показатели ИЛПК

Маркеры лимфоцитов	CD3	CD3+/CD4-/CD8-	CD4	CD8	CD4/CD8	CD16	CD20	CD95
Доноры (n = 28)	74,50 ± 3,02	7,12 ± 2,03	45,71 ± 3,81	21,16 ± 3,13	2,17 ± 0,43	15,26 ± 2,58	4,75 ± 1,05	35,54 ± 4,72
Больные ПКР III стадии до операции	74,93 ± 6,62	9,72 ± 2,60	53,14 ± 6,30	11,89 ± 3,48	4,56 ± 1,52	15,49 ± 5,16	5,42 ± 1,80	55,39 ± 7,17
Больные ПКР III стадии в раннем послеоперационном периоде	84,04 ± 5,09	48,47 ± 13,21	33,65 ± 10,66	2,69 ± 1,79	11,87 ± 3,47	8,88 ± 2,32	2,55 ± 0,94	56,22 ± 8,22
5–9 сут после комплексного лечения (n = 18)	70,34 ± 7,29	9,62 ± 3,51	44,66 ± 9,78	18,02 ± 2,81	2,17 ± 0,49	25,20 ± 5,85	6,48 ± 1,25	30,22 ± 6,15
3 мес. после комплексного лечения (n = 18)	54,93 ± 3,53	14,95 ± 3,08	27,12 ± 7,90	11,08 ± 2,13	2,28 ± 0,73	35,41 ± 4,57	7,44 ± 2,09	28,80 ± 4,61
3 мес. после радикальной нефрэктомии (n = 22)	75,41 ± 3,80	37,81 ± 7,75	33,75 ± 4,95	3,83 ± 1,25	8,59 ± 2,88	19,13 ± 4,33	4,10 ± 0,47	42,17 ± 5,05
3 мес. после комбинированного лечения (n = 12)	73,71 ± 5,39	31,87 ± 8,99	33,66 ± 7,27	8,73 ± 3,83	4,42 ± 1,43	17,80 ± 4,79	6,18 ± 2,31	52,18 ± 15,79

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Проведение курсов АИТ прекращается при индивидуальной непереносимости ронколейкина в следующих случаях:

1. Анафилактические и аллергические реакции.
2. Опасные для жизни побочные действия препарата субъективного характера (резкое ухудшение самочувствия, общего состояния, гипертермия выше 40°C , энцефалопатия, отеки, выпот в серозные полости, лабораторно подтвержденное ухудшение функции печени, почек и желудочно-кишечного тракта, выраженные нарушения со стороны ЭКГ и других показателей сердечно-сосудистой системы, включая гипотензивные реакции).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Выраженные функциональные нарушения жизненно важных органов (стадия декомпенсации), в том числе сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная, почечная недостаточности и др., подтвержденные соответствующими клиническими и лабораторными исследованиями.
2. Гормонозависимые заболевания (прием глюкокортикоидов).
3. Гектическая лихорадка.
4. Сопутствующие аллергические или аутоиммунные заболевания (крапивница, отек Квинке, синдром Лайелла, системные заболевания соединительной ткани и др., псориаз, нейродермит).