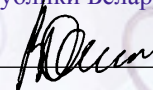


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Министр здравоохранения
Республики Беларусь



В.А. Остапенко

11 февраля 2002 г.
Регистрационный № 78-0601

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С ВЫРАЖЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ ИММУННОГО СТАТУСА**
(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: Витебский государственный медицинский университет

Авторы: А.М. Будрицкий, д-р мед. наук, проф. В.М. Семенов, канд. мед. наук, доц. В.С. Самцов

Перейти к оглавлению

ОГЛАВЛЕНИЕ

Показания к применению	4
Критерии отбора больных для проведения курсов ИТ.....	4
Перечень необходимого медицинского оборудования, реактивов и лекарственных средств.....	6
Описание технологии использования метода.....	6
Критерии для оценки эффективности ИТ.....	7
Перечень возможных осложнений или ошибок при выполнении и пути их устранения.....	8
Противопоказания к применению	10

Течение инфильтративного туберкулеза ассоциировано с развитием синдрома вторичного иммунодефицита. Наличие иммунодепрессии обуславливает нарастание частоты быстро прогрессирующих клинико-рентгенологических вариантов инфильтративного туберкулеза, формирование лекарственной полирезистентности. Кроме того состояние иммунодефицита приводит к нарушению процессов репарации во время проведения полихимиотерапии, что существенно снижает эффективность лечения.

Согласно современным представлениям, ключевую роль в формировании иммунитета к туберкулезной инфекции играют альвеолярные макрофаги и различные субпопуляции Т-клеток. При этом важную роль в генерации антимикробной активности макрофагов выполняют Т-хелперные клетки 1-го типа, продуцирующие противовоспалительные цитокины: интерлейкина-2 (ИЛ-2), γ -интерферона (γ -ИНФ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и др. При инфильтративном туберкулезе легких (ИТЛ) цитокиновая сеть резко активизируется, реализуя механизмы естественной резистентности в месте внедрения, а при их неэффективности — на системном уровне. При этом многократно возрастает и нагрузка на цитокиновую сеть, связанная с обеспечением адекватного гемопоэза и функций интегративных систем. ИЛ-2 продуцируется CD4 позитивными лимфоцитами TH0 и TH1 в ответ на антигенную стимуляцию и является Т-клеточным ростовым фактором. Данный цитокин активирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и естественных киллеров, регулирует экспрессию на цитоплазматических клеточных мембранах рецептора ИЛ-2R и других молекул и рецепторов клеточной адгезии, а также продукцию самого ИЛ-2. В условиях вторичного иммунодефицита (воздействие микобактерий туберкулеза с повышенной вирулентностью, генерализация инфекции в ослабленном организме, хронизация процесса) при туберкулезе легких продукция эндогенного ИЛ-2 может оказаться недостаточной или же не будет обеспечена необходимая скорость наработки данного цитокина. В этих обстоятельствах вводимый с целью заместительной терапии рекомбинантный ИЛ-2 (ронколейкин) оказывает иммуностимулирующий эффект, что компенсирует проявления иммунной недостаточности.

Метод ИТ ронколейкином применяется с целью коррекции вторичного иммунодефицита на фоне основного заболевания и профилактики прогрессирования заболевания у больных ИТЛ. Учитывая данные собственных исследований по применению ронколейкина в комплексном лечении больных ИТЛ можно предположить, что его применение имеет важное практическое значение в связи с рядом оказываемых благоприятных эффектов на течение заболевания:

- сокращение сроков и массивности бактериовыделения;
- уменьшение выраженности симптомов интоксикации;

- уменьшение полостей распада;
- увеличение функциональной активности клеточного звена иммунитета;
- восстановление баланса цитокиновой регуляции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Распространенные прогрессирующие клинико-рентгенологические варианты течения ИТЛ (полисегментарный облаковидный, перисцисурит, лобит) у впервые выявленных больных.

2. Наличие первичной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у больных ИТЛ.

3. При возможности выполнения иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови (ИЛПК) по CD3, CD4, CD8, ТУБ (туберкулин) маркерам лимфоцитов показанием для проведения курсов иммунокорректирующей терапии (ИТ) является вторичный иммунодефицит на фоне основного заболевания (критерии см. ниже), независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков.

Критерии отбора больных для проведения курсов ИТ

1. Больные ИТЛ в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом туберкулеза легких с высоким риском прогрессирования заболевания и имеющие сочетание следующих неблагоприятных прогностических признаков:

- наличие выраженных симптомов интоксикации;
- потеря массы тела $>10\%$ от исходной;
- СОЭ >30 мм/ч при поступлении;
- обширное поражение легочной ткани;
- массивное бактериовыделение;
- наличие деструктивных изменений в легких.

Для оценки прогноза заболевания рекомендуется использование существующих и используемых в различных учреждениях методов и алгоритмов прогнозирования.

2. В клиниках, где проводится иммунологическое обследование, курсы ИТ назначаются больным ИТЛ, которые соответствуют приведенным критериям отбора и имеют явления вторичного иммунодефицита, независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков.

Больным с малыми ограниченными клинико-рентгенологическими вариантами ИТЛ (бронхолюлярный, округлый), имеющим незначительные изменения иммунного статуса и минимальные клинические проявления, курсы ИТ не проводят.

Диагностические критерии вторичного иммунодефицита

При определении иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, ТУБ-рецепторам лимфоцитов периферической крови отмечается:

- снижение средних показателей CD3⁺ лимфоцитов (норма 60,0–70,0%). В нашем исследовании количество CD3⁺ лимфоцитов в группе доноров было $65,2 \pm 3,6\%$;

- снижения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) — соотношения CD4⁺ Т-хелперов и CD8⁺ Т-супрессоров (норма 1,7–2,2). В нашем исследовании соотношение CD4⁺/CD8⁺ в группе доноров было $1,78 \pm 0,16$;

- содержание CD4⁺ лимфоцитов ниже нормы или на нижней границе нормы (норма 35,0–45,0%). В нашем исследовании в группе доноров было $43,5 \pm 3,4\%$;

- повышение или на уровне верхней границе нормы содержание CD8⁺ лимфоцитов (норма 25,0–32,0%). В группе доноров $25,4 \pm 3,2\%$;

- снижения содержания количества ТУБ-позитивных лимфоцитов (норма 25,0–35,0%). В группе доноров было $34,1 \pm 2,7\%$;

- методом реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на ППД (норма 4,0–10,0%) и на ФГА (норма 60,0–70,0%) в крови определяется резкое снижение количества бластных лимфоцитов. В группе доноров — $62,4 \pm 2,6\%$ и $9,6 \pm 0,8\%$ соответственно.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Ронколейкин в ампулах, содержащих 500 000 МЕ человеческого рекомбинантного ИЛ-2, производства фирмы «Биотех» (Россия).
 2. Человеческий сывороточный альбумин 10% во флаконах (20 мл).
 3. Изотонический раствор NaCl 0,9% во флаконах по 400 мл.
 4. Вода для инъекций в ампулах по 2 мл.
 5. Стерильные одноразовые шприцы и капельницы.
 6. Анкеты для самостоятельного заполнения больным, в которой указываются Ф.И.О. больного, возраст, вид иммунотерапии, схема лечения (режим, путь введения, доза и суточные колебания температуры), максимальная температура (время) после введения препарата, осложнения и побочные реакции при лечении.
 7. Широкая панель моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, ТУБ, маркерам лимфоцитов (минимум).
 8. Методика проведения, реактивы для проведения иммунофенотипирования лимфоцитов с использованием стабильных диагностиков на основе моноклональных антител.
 9. Проточный цитометр «Coulter» или «Becton Dickinson».
 10. Лабораторное оборудование: термостат, холодильник, центрифуги, автоматические пипетки, одноразовые наконечники, пластиковые пробирки для проточной цитометрии.
- Пункты 7, 8, 9, 10 выполнимы при наличии современной иммунологической лаборатории.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Комплексная диагностика, направленная на установление клинической формы, фазы, стадии и распространенности основного заболевания, наличия у больного неблагоприятных прогностических признаков, выраженности сопутствующей патологии. Оценка состояния системы иммунитета производится при ИЛПК по маркерам CD3, CD4, CD8, ТУБ лимфоцитов (при необходимости).

2. С целью коррекции выявленных нарушений проводят ИТ по схеме: ронколейкин внутривенно в разовой дозе 1 млн МЕ (из расчета 0,02 мг/кг веса) на 400 мл 0,9% NaCl (в 400 мл 0,9% NaCl разводят 1 млн МЕ ронколейкина и 8 мл 10% альбумина), инфузия не менее 4 ч (скорость введения 80–100 мл/ч), трехкратно с интервалом 3 дня, курсовая доза — 3 млн МЕ в начале заболевания, затем по показаниям аналогичный курс ИТ (курсовая доза 3 млн МЕ) повторно через 2–3 мес. Суммарная доза двух курсов — 6 млн МЕ.

3. Оценка реакции системы иммунитета после курса ИТ производят при ИЛПК на 30–40-е сутки после ИТ (при необходимости).

4. При недостаточной эффективности курса ИТ по вышеописанной схеме (критерии эффективности приведены в табл.), а также если иммунологическое обследование невозможно и имеется неблагоприятный прогноз течения заболевания, курсы ИТ с использованием ронколейкина проводят повторно.

Критерии для оценки эффективности ИТ

Иммунологическая эффективность анализируется и оценивается при определении показателей ИЛПК у больных ИТЛ в начале заболевания, через 30–40 дней и 3 мес. после комплексного лечения (стандартная полихимиотерапия + курс ИТ) и сравнении их с полученными данными в группе доноров. Доказательством иммунологической эффективности предложенной нами схемы комплексного лечения ИТЛ являются результаты, полученные при сравнении ИЛПК больных ИТЛ, которые получили комплексное лечение с использованием ронколейкина с больными ИТЛ, которым проводилась только стандартная полихимиотерапия. Полученные нами данные могут быть критериями для оценки эффективности ИТ в каждом отдельном случае (табл.).

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

Проведенные нами исследования показали, что при проведении курсов ИТ ронколейкином по вышеописанной 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 назначения жаропонижающих препаратов. Во всех случаях описанные реакции развивались через 2–6 ч от момента окончания введения препарата и сохранялись еще на протяжении 2–4 ч после своего начала. При плохой переносимости лихорадочного синдрома больным рекомендуется давать 500 мг парацетамола или аспирина.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

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

- анафилактические и аллергические реакции;
- опасные для жизни побочные действия препарата субъективного характера: резкое ухудшение самочувствия, 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.

Динамика нормализации показателей иммунитета больных ИТЛ

Маркеры лимфоцитов	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	ТУБ ⁺ -лимфоцитов (%)	ИРИ	РБТЛ на ППД	РБТЛ на ФГА
Доноры (n = 32)	65,2 ± 4,6	43,5 ± 3,4	25,4 ± 3,2	34,1 ± 2,7	1,78 ± 0,17	9,6 ± 0,8	62,4 ± 2,6
Больные ИТЛ при поступлении (n = 43)	44,5 ± 2,7	31,4 ± 3,9	25,4 ± 3,3	17,6 ± 3,4	1,39 ± 0,13	2,4 ± 0,8	44,6 ± 2,1
Через 30–40 дней после комплексного лечения (n = 43)	52,5 ± 3,0	38,7 ± 2,8	23,8 ± 3,0	22,9 ± 3,8	1,57 ± 0,15	4,2 ± 2,1	56,3 ± 2,26
Через 90 дней после комплексного лечения (n = 43)	57,8 ± 3,3	39,2 ± 2,7	24,1 ± 3,2	29,8 ± 4,8	1,69 ± 0,15	6,9 ± 2,6	58,1 ± 2,8
Больные ИТЛ при поступлении (n = 40)	43,4 ± 2,1	30,1 ± 3,0	26,5 ± 3,2	18,7 ± 3,6	1,4 ± 0,14	2,1 ± 0,7	42,9 ± 2,8
Через 30–40 дней после стандартной химиотерапии (n = 40)	48,1 ± 2,9	34,8 ± 2,9	26,1 ± 3,4	18,3 ± 3,5	1,44 ± 0,15	2,6 ± 0,9	52,4 ± 2,3
Через 90 дней после стандартной химиотерапии (n = 40)	51,8 ± 3,0	36,4 ± 2,5	25,1 ± 3,3	19,1 ± 3,6	1,52 ± 0,15	5,1 ± 1,9	55 ± 2,5

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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