

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

16 мая 2003 г.

Регистрационный № 71–0203

**ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ
И ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ
ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии»

Авторы: д-р мед. наук Г.Л. Гуревич, канд. мед. наук Л.А. Горбач,
канд. биол. наук Н.С. Шпаковская

ВВЕДЕНИЕ

Больные с прогрессирующими и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, число которых в последнее время неуклонно увеличивается, имеют самый высокий риск смертности и инвалидности.

Ведущую роль в патогенезе прогрессирующих форм туберкулеза играют нарушения иммунитета, в частности фагоцитарной активности макрофагов. Контроль за *M. tuberculosis* осуществляется широким спектром иммунокомпетентных клеток (ИКК) и продуцируемых ими цитокинов. При этом важная роль принадлежит Т-клеткам, среди которых CD4⁺ — лимфоциты, активизирующие фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов, и CD8⁺ — лимфоциты, оказывающие прямое цитотоксическое действие на клетки, инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ) (Кноринг Б.Е., 1996; Черных Е.Р. и соавт., 2002). Развитие специфического инфекционного процесса приводит к резкой активизации цитокиновой сети, что сопровождается увеличением нагрузки на ее компоненты, обеспечивающие иммунореактивность, гемопоэз и функционирование интегративных регуляторных систем. В зависимости от ситуации активация может быть адекватной, сопровождаться дисбалансом элементов системы или приводить к истощению компенсаторных возможностей. При этом практически неизбежен кратковременный или длительный дефицит продукции отдельных дистантных регуляторных сигнальных молекул-цитокинов, включая интерлейкин-2 (ИЛ-2) (Сепиашвили Р.И., 1998; Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А., 1999).

При распространенных и прогрессирующих формах туберкулеза выявляется дефект антигенспецифического Т-клеточного ответа, что проявляется в угнетении пролиферации периферических Т-лимфоцитов, уменьшении содержания Т-хелперных лимфоцитов I типа и их продукции — провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, γ -интерферона, фактора некроза опухоли α и др.) (Кольникова О.В., Тярасова К.Г., Торкатюк Е.А., 2000; Черных Е.Р., 2002). Дефицит ИЛ-2 или недостаточная скорость его продукции определяют развитие регуляторной, а при углублении патологического процесса — и структурно-функциональной вторичной иммунной недостаточности клеточного типа, что приводит к невозможности осуществления

в полном объеме эффекторных функций иммунной системы, которая стремится защитить организм от экспансии возбудителя туберкулеза и обеспечить его санацию. Вслед за первоначальной активацией иммунной системы возникает тяжелая иммунодепрессия, которой сопутствует эндотоксикоз и лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам как следствие незавершенного фагоцитоза. В этих условиях происходит прогрессирование инфекционного процесса и его хронизация. Установлено, что иммунодефицит у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких связан с цитолизом (некрозом) ИКК (макрофагов и CD4⁺ лимфоцитов); не последняя роль отводится повышенному апоптозу лимфоцитов, особенно CD4⁺, что в значительной мере определяет выраженность морфологических проявлений в легких и тяжесть клинического течения (Мишин В.Ю., 2002; Черных Е.Р., 2002). Полихимиотерапия, проводимая в этих случаях пятью и более противотуберкулезными препаратами в течение 18–20 мес., еще больше усугубляет вторичную иммунологическую недостаточность.

Всё вышеизложенное диктует необходимость проведения химиотерапии в комплексе с иммунореабилитацией больных остро прогрессирующими и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза с целью:

- иммунопротекции (для предотвращения развития иммунной недостаточности при распространенных формах туберкулеза органов дыхания с выраженным интоксикационным синдромом);
- иммунокоррекции (для компенсации проявлений иммунной недостаточности, связанной с клеточным компонентом иммунореактивности и ликвидации регуляторного дисбаланса системы иммунитета с последующей нормализацией иммунореактивности);
- иммунореставрации (для воссоздания элементов иммунореактивности и восстановления морфологической и функциональной целостности иммунной системы).

В качестве иммуномодулятора предлагается использовать ронколейкин — препарат рекомбинантного человеческого ИЛ-2, являющийся полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2 и обладающий тем же спектром биологической активности (Козлов В.И. и соавт., 2001).

Спектр иммуотропных эффектов ИЛ-2 (ронколейкина) чрезвычайно широк. Он включает активацию клональной пролиферации Т-лимфоцитов, стимуляцию клеточной дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов, клональной пролиферации В-лимфоцитов; увеличение синтеза плазматическими клетками иммуноглобулинов всех изоформ, увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и уменьшение уровня спонтанного апоптоза Т-лимфоцитов хелперов. Кроме того, опосредованно данный препарат может обеспечивать коррекцию субпопуляционного баланса Th1- и Th2-хелперных клеток, профиля цитокиновой регуляции, увеличение продукции эндогенных интерферонов, повышение экспрессии на цитоплазматических мембранах различных клеток молекул адгезии и рецепторов для цитокинов, повышение экспрессии на клеточных мембранах продуктов HLA I и II классов и увеличение эффективности презентации антигенов. Вводимый ИЛ-2 восполняет дефицит эндогенного цитокина и восстанавливает способность иммунной системы адекватно осуществлять регуляторные и защитные функции (интегральный иммунореабилитационный эффект) (Сепиашвили Р.И., 1998; Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А., 1999). Имеются публикации (Козлов В.И., 2002; Козлов В.И. и соавт., 2001), указывающие на целесообразность назначения ронколейкина в следующих случаях:

- при наличии инфекционного и/или атопического синдромов;
- при абсолютной лимфопении, снижении CD3⁺ субпопуляции лимфоцитов в периферической крови, а также при Т-клеточном субпопуляционном дисбалансе, особенно уменьшении относительного содержания CD4⁺ лимфоцитов;
- при снижении функциональной активности фагоцитирующих клеток.

Все эти факторы имеют место у больных с остро прогрессирующими и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, что и предопределяет возможность использования ронколейкина в иммунореабилитации (Кольникова О.В., Тярсова К.Г., Торкатюк Е.А., 2000; Мишин В.Ю., 2002; Черных Е.Р., 2002).

Результаты клинической апробации иммунокорректора ронколейкина в клинике НИИ пульмонологии и фтизиатрии, Витебском

государственном медицинском университете свидетельствуют о положительном клиническом эффекте, а также о способности ронколейкина повышать пролиферативную функцию лимфоцитов и восстанавливать экспрессию рецепторов Т-системы (Гуревич Г.Л. и соавт., 1999; Будрицкий А.М., Семенов В.М., Самцов В.С., 2002).

Таким образом, дефицит при туберкулезе регуляторного фактора адекватной иммунореактивности — эндогенного ИЛ-2, позитивные эффекты иммунозаместительной терапии рекомбинантным человеческим ИЛ-2, кардинально изменяющие течение и исход инфекционных заболеваний, являются основанием для раннего включения иммунокорректора ронколейкина в схемы комплексного лечения больных с остро прогрессирующими и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. В случае положительной клинико-рентгенологической динамики процесса через 3–5 мес. от начала приема противотуберкулезных препаратов рекомендуется вместе с ронколейкином применять тимомиметики (Т-активин, иммунофан) и/или адаптогены, которые потенцируют его иммуно-реставрирующее действие (Козлов В.И., 2002).

Ронколейкин (производства ООО «Биотех», г. Санкт-Петербург) зарегистрирован в Министерстве здравоохранения и разрешен для медицинского применения в медицинских учреждениях Республики Беларусь (приказ Б-2-ЛС № 2776/97 от 29.10.1997 г.).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Назначение ронколейкина показано:

1. При прогрессирующих формах туберкулеза (казеозная пневмония; диссеминированные и распространенные инфильтративные формы, фиброзно-кавернозный туберкулез при развитии казеозной пневмонии в интактных участках легочной ткани) в фазе инфильтрации, распада и обсеменения.

2. При лекарственной устойчивости МБТ к антибактериальным препаратам.

3. В период предоперационной подготовки.

4. При наличии вторичного иммунодефицита по клиническим и лабораторным данным, а именно:

– при уменьшении относительного содержания лимфоцитов в периферической крови ниже 18% (норма — 18–38%);

– при снижении относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов (Т-лимфоцитов) ниже 50% (норма — 60–70%);

– при уменьшении содержания CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперы) ниже нормы или до нижней границы нормы (менее 31%) (норма — 31–46%);

– при снижении иммунорегуляторного индекса, т.е. соотношения CD4⁺ к CD8⁺ ниже 1,0 (при норме 1,2–1,5).

В случаях замедленной инволюции инфильтративно-деструктивных изменений в легочной ткани и/или сохранении иммунодефицита больным показано последовательное курсовое введение ронколейкина и Т-активина (тималина).

Сроки назначения: во время проведения основного курса химиотерапии.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

1. Лиофильно высушенный ронколейкин в ампулах по 0,25 мг (250 тыс. МЕ), 0,5 мг (500 тыс. МЕ), 1 мг (1 млн МЕ), стерильный, для инъекций.

2. Растворитель — 0,9% раствор хлорида натрия, 400 мл.

3. Человеческий сывороточный альбумин 10%, 20 мл.

4. Стерильные одноразовые шприцы и капельницы.

5. Т-активин во флаконах, содержащих 1 мл 0,01% раствора препарата.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Ронколейкин растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. При этом содержимое ампулы сначала растворяют в нескольких миллилитрах изотонического раствора натрия хлорида для инъекций так, чтобы избежать пенообразования. Для этого ампулу по стенке медленно заполняют раствором натрия хлорида, после чего осторожно вращают или покачивают до полного растворения содержимого. Резкое встряхивание не допускается. Раствор препарата должен быть прозрачным, бесцветным, без посторонних включений. С целью стабилизации препарата в раствор для инфузии возможно добавление человеческого сывороточного альбумина. На 400 мл раствора хлорида натрия необходимо 4–8 мл

10% раствора альбумина для инъекций. Концентрация альбумина в инфузионном растворе составляет 0,1–0,2%.

Приготовленный таким образом раствор вводят внутривенно капельно, длительно в течение 4–6 ч, со скоростью 1–2 мл/мин, с интервалом в 2–3 дня, курс — 3 внутривенных вливания. Доза ронколейкина для однократного введения — 500 тыс. – 1 млн МЕ.

Т-активин в дозе 1 мл 0,01% раствора вводят подкожно 1 раз в сутки. Курс лечения — 5–7 дней. Данный иммуномодулятор рекомендуется назначать больным не ранее, чем через 7–10 дней после последнего введения ронколейкина.

Критерии эффективности

1. Ликвидация или уменьшение выраженности общего интоксикационного синдрома (слабости, потливости, субфебрилитета, адинамии, анорексии).

2. Исчезновение или уменьшение интенсивности местных проявлений заболевания (одышки, кашля, болей в грудной клетке), улучшение отхождения мокроты.

3. Уменьшение или прекращение бактериовыделения по результатам бактериоскопических, бактериологических исследований мокроты или промывных вод бронхов.

4. Прекращение прогрессирования, стабилизация специфического процесса, уменьшение и ускорение рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани, уменьшение и закрытие полостей распада по данным рентгенологического обследования.

5. Улучшение переносимости полихимиотерапии.

6. Улучшение гематологических, биохимических показателей.

7. Нормализация различных показателей иммунограммы:

– восстановление до нормы (18–38%) относительного содержания лимфоцитов в периферической крови;

– увеличение или восстановление до нормы (60–70%) относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов (Т-лимфоцитов);

– увеличение или восстановление до нормы (31–46%) содержания CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперы);

– увеличение или восстановление до нормы (1,2–1,5) иммунорегуляторного индекса, т.е. соотношения CD4⁺ к CD8⁺;

– снижение исходно высоких уровней иммуноглобулинов А и G;

- возрастание продукции неспецифических сывороточных иммуноглобулинов класса М и противотуберкулезных антител;
- увеличение или восстановление до нормы (48–88%) фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

1. Кратковременный гриппоподобный синдром, обычно не требующий дополнительного лечения.

2. Анафилактические и аллергические реакции.

В случаях выраженной гипертермии или неустранимой аллергической реакции проведение курса иммунореабилитации прекращается.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Повышенная чувствительность к рекомбинантному ИЛ-2 или Т-активину.

2. Аутоиммунные заболевания, атопическая форма бронхиальной астмы.

3. Тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний (легочно-сердечная недостаточность II–III стадии, ишемическая болезнь сердца со стенокардией покоя, постинфарктный кардиосклероз с аритмией, недостаточность кровообращения II–III стадии, гипертоническая болезнь II–III стадии).

4. Беременность.

5. Неполноценная химиотерапия: несоблюдение больным предписанных врачом режимов химиотерапии, нерегулярный прием всех назначенных препаратов, самовольное уменьшение их доз или прекращение приема, перерывы в лечении.

5. Индивидуальная непереносимость ронколейкина и/или Т-активина.