

**А. В. Лысов,**  
доктор медицинских наук

**Ю. В. Редькин,**  
доктор медицинских наук

**А. В. Казаков**

**С. Д. Никонов,**  
доктор медицинских наук

**О. Ю. Анфилофьева,**  
кандидат медицинских наук

**И. В. Буркова**

Омская государственная медицинская академия

## Эффективность эндолимфатического введения Ронколейкина с комплексом противотуберкулезных препаратов при лечении больных прогрессирующим туберкулезом легких

**On the base of conducted researches it was stated that at development of tubercular process changes of immune status are shown with significant increase of quantity of proinflammatory cytokines that leads to increase of destructive diseases in sites of defeat of lung parenchyma. Inclusion of lymphotropic chemoimmunotherapy with Roncoleukin into complex therapy of patients with progressive pulmonary tuberculosis permits to optimize results of treatment.**

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России остается напряженной [1]. При деструктивных и остро прогрессирующих формах противотуберкулезные препараты не могут в достаточной мере проникать в очаг поражения. Уже само развитие деструктивного туберкулезного процесса говорит о наличии неадекватного ответа иммунной системы на инфицирование туберкулезными микобактериями, в частности о недостаточности местного иммунитета. Неспособные выполнять в полной мере свои функции, иммунокомпетентные клетки становятся лишь питательной средой и даже инкубатором для микобактерий, защищая их от действия противотуберкулезных препаратов. Этот процесс сопровождается неконтролируемой высокой продукцией провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- $\alpha$* ), которые привлекают в очаг специфического воспаления клетки, не способные уничтожить микобактерии, но ведущие к усугублению воспаления, что способствует прогрессированию специфического процесса и, зачастую, развитию бактериально-токсического шока [2, 3].

В этой связи, актуальным является вопрос адресной доставки иммунокорректоров и противотуберкулезных препаратов, способных направить иммунные реакции по пути улучшения специфического клеточного иммунного ответа в очаг туберкулезного поражения. Оптимальным для этих целей нам представляется рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин).

Применение Ронколейкина у больных прогрессирующим инфильтративным, фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, а также во время предоперационной подготовки больных туберкулезом легких путем внутривенных и подкожных введений оказалось достаточно эффективным [4–7].

Однако дефицит местного иммунитета в условиях массивного поражения легочной ткани и формирования процессов, препятствующих проникновению лекарственных веществ в очаг специфического воспаления, определяет обоснованность применения технологий адресной доставки химиопрепаратов и иммуномодуляторов в очаг туберкулезного поражения [8].

Таким методом, по мнению Ю. М. Левина, является адресная доставка лекарственных веществ к пораженным тканям посредством лимфотропного введения, позволяющая обеспечить направленную доставку противотуберкулезных препаратов для создания максимальной концентрации в пораженных тканях легкого. Кроме того, используя лимфотропное введение, можно значительно уменьшить токсические и системные эффекты лекарственных препаратов, а также снизить стоимость лечения путем применения интермиттирующего режима [9–12]. Лимфотропная антибиотикотерапия позволяет более длительное время обеспечивать терапевтические концентрации препаратов в лимфатической системе и тканях [13, 14].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности эндолимфатического введения противотуберкулезных препаратов и Ронколейкина в сравнении со стандартными режимами химиотерапии больных прогрессирующим туберкулезом легких.

### Материалы и методы

В открытое рандомизированное исследование были включены 40 больных с прогрессирующим ин-

филтративным туберкулезом легких. Период лечения от момента выявления туберкулезного процесса до начала лимфотропной терапии составлял от 5 сут до 6 мес. При этом в случаях длительного предшествующего лечения проводимая стандартная фармакотерапия не способствовала остановке прогрессирования туберкулезного процесса.

Пациенты были разделены на две группы. Протокол лечения пациентов 1-й основной группы ( $n=20$ ) включал применение лимфотропной смеси, содержащей Канамицин, Изониазид, Гепарин, Димексид, Лидокаин, а также Ронколейкин (500 тыс. МЕ) в загрузочную клетчатку с интервалом 48 ч (3 введения). Указанную лимфотропную смесь вводили через катетер, устанавливаемый при пункции загрудинной клетчатки в первый день начала исследования, либо в клетчатку подмышечной области при односторонней локализации поражения.

Во 2-й контрольной группе ( $n=20$ ) лечение пациентов проводили в соответствии с режимом химиотерапии (Приказ № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г.).

Жалобы пациентов данной категории на одышку, слабость, кашель с мокротой или без неё, повышение температуры тела мы оценивали с использованием количественного описания этих симптомов по четырехбалльной шкале (табл. 1).

Рентгенологическую динамику оценивали при сравнении рентгенограмм органов грудной клетки, выполненных всем пациентам до и через 2 мес после окончания лимфотропной терапии. Оценка иммунного статуса у пациентов включала тесты I и II уровней, определение содержания *IL-1b*, *IL-4* и *IL-2* перед началом терапии и через 1 мес после её окончания. Оценку уровня качества жизни осуществляли по шкале SF-36v2 до начала и через 2 мес после окончания лимфотропной терапии.

Критериями эффективности лимфотропной интермиттирующей иммунотерапии являлись регрессия симптомов интоксикации (уменьшение ощущения слабости, недомогания, отсутствие лихорадки) и

респираторных симптомов (снижение количества мокроты, интенсивности кашля, одышки), изменение лабораторных признаков (восстановление иммунологических показателей), рентгенологические признаки (наличие положительной динамики при рентгенологическом обследовании легких).

Статистическую обработку полученного материала выполняли с помощью прикладных программ (Microsoft Excel, Microsoft Word, Биостат) на персональном компьютере. Использовали методы медико-биологической статистики, вычисляли средние арифметические величины ( $M$ ) в абсолютных и относительных единицах и их ошибки. Достоверность отклонений при парном сравнении величин до и после проведенной терапии определяли при помощи парного критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. При сравнении рентгенологической динамики использовали критерий  $\chi^2$  (при всех подсчетах достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов установлено, что, несмотря на проводимую антимикобактериальную химиотерапию, у всех наблюдаемых пациентов до начала фармакотерапии выявлялись изменения, свидетельствующие о преобладании экссудативного типа тканевой реакции в пораженной легочной ткани (большая распространенность, наличие полостей распада, выраженные интоксикационный и бронхолегочный синдромы, прогрессирование специфического процесса).

У пациентов обеих групп до начала лимфотропной химиоиммунотерапии значения клинических симптомов указаны в табл. 2. Динамику этих показателей после проведенного курса лимфотропной химиоиммунотерапии отражает табл. 3. Как видно, через 2 мес у пациентов 1-й группы выраженное улучшение отмечалось по всем наблюдаемым признакам, тогда как в контрольной группе отмечалось лишь снижение уровня

Таблица 1. Шкала оценки клинических симптомов

Клинический признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Кашель	Отсутствует	Редкий	Частый, но не мешающий сну	Частый, приступообразный, нарушающий сон
Мокрота	Отсутствует	Отдельными плевками и сопровождает не каждый приступ кашля	При каждом приступе кашля выделяется незначительное количество	Более 50 мл/сут
Гипертермия	36,6–37°C	37,1–37,9°C	38–39,5°C	39,6°C и больше
Слабость, недомогание	Обычная физическая активность	После долгой ходьбы, бега	При выполнении обычной двигательной активности	Чувствуется в покое, после сна, не проходит в течение дня
Одышка	Не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	При интенсивной ходьбе или подъеме по лестнице	При ходьбе по ровной поверхности	При одевании и раздевании, а также в покое

Таблица 2. Показатели выраженности клинических симптомов до начала курса лимфотропной химиотерапии,  $M \pm t$

Группа больных	Клинические симптомы				
	кашель	мокрота	лихорадка	слабость	одышка
1-я	1,65±0,9	1,5±0,8	1,4±1,09	1,95±0,9	1,3±1,2
2-я	1,45±0,9	1,5±0,9	1,35±0,9	1,3±0,8	1,35±0,9

Таблица 3. Показатели выраженности клинических симптомов через 2 мес после окончания курса лимфотропной химиотерапии,  $M \pm t$

Группа больных	Клинические симптомы				
	кашель	мокрота	лихорадка	слабость	одышка
1-я	0,75±0,5*	0,5±0,6*	0,3±0,4*	0,6±0,6*	0,45±0,6*
2-я	1,4±0,6	1,55±0,8	0,85±0,6*	1,25±0,8	1,5±0,8

\* $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика показателей содержания ИЛ у пациентов 1-й группы,  $M \pm t$

1-я группа больных	IL-1b	IL-4	IL-2
До начала терапии	184,6±188,3	47,68±88,72	119,7±132,6
Через 1 мес после окончания терапии	38,21±11,38*	4,46±6,57*	214,5±257,1

\* $p < 0,05$

лихорадки, что на фоне продолжающегося прогрессирования процесса (по рентгенологическим данным) являлось плохим прогностическим признаком. Следует подчеркнуть, что улучшение общего состояния у пациентов 1-й группы отмечалось уже на 2–3-й день после начала курса лимфотропной химиотерапии.

Анализ рентгенологических данных показал, что через 2 мес после начала иммулотропной химиотерапии в 1-й группе положительная динамика отмечалась у 19 пациентов, а во 2-й группе — лишь у 3 ( $p < 0,05$ ; рис. 1).

При оценке показателей качества жизни пациентов до начала исследования нами отмечена значительная деформация профиля по всем шкалам. Через 2 мес лечения тенденция к восстановлению профиля качества жизни наблюдалась только у пациентов 1-й группы, особенно по шкалам физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP) и жизненной (VT) активности ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

При оценке уровней IL-1b, IL-4 и IL-2 в сыворотке крови установлено, что через 1 мес после лимфотропной химиотерапии с применением Ронколейкина содержание провоспалительных цитокинов (IL-1b и IL-4) значительно снизилось, а уровень ИЛ-2 незначительно повысился. Последнее обстоятельство, наряду с ощутимым снижением концентрации провоспалительных цитокинов, говорит о включении данного цитокина в регуляторные механизмы иммунной системы пациентов (табл. 4).

## Выводы

Таким образом, применение лимфотропной химиотерапии с использованием рекомбинантного

препарата «Ронколейкин» ведет к достоверно более быстрому улучшению общего состояния больных прогрессирующим туберкулёзом легких. Это выражается повышением показателей качества жизни пациентов, например, по шкалам физического функционирования с 58,8 до 72,2 (PF,  $p < 0,05$ ), ролевого физического функционирования с 30,5 до 53,2 (RP;  $p < 0,05$ ). Эндолимфатическое введение комплекса препаратов

Число пациентов

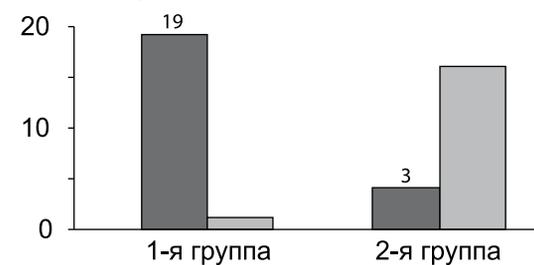


Рис. 1. Рентгенологическая динамика у пациентов обеих групп

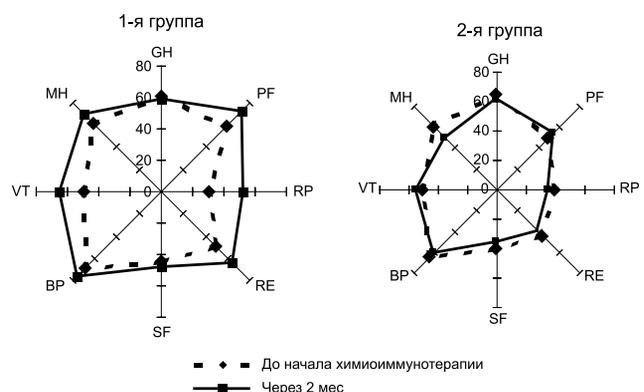


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни пациентов обеих групп

совместно с Ронколейкином приводит к более быстрому купированию интоксикационного и бронхолегочного синдромов. Это проявляется снижением выраженности кашля с 1,65 до 0,75, лихорадки с 1,4 до 0,5, слабости с 1,95 до 0,6, одышки с 1,3 до 0,45, количества отделяемой мокроты с 1,5 до 0,5, выраженным улучшением рентгенологической картины у 19 пациентов из 20, значительным снижением концентрации провоспалительных цитокинов (*IL-1b* с 184,6 до 38,21

мкмоль/л, *IL-4* с 47,68 до 4,46 мкмоль/л). Клиническая эффективность эндолимфатического введения комплекса противотуберкулезных средств совместно с Ронколейкином позволяет оптимизировать результаты лечения больных прогрессирующим туберкулезом легких как за счет нормализации функций иммунной системы, так и путём адресной доставки противотуберкулезных и иммунокорректирующих препаратов к пораженной легочной ткани и лимфатическим узлам.

## Литература

1. Баласанянц Г. С. Остро прогрессирующий туберкулез легких: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. докт. мед. наук., СПб., 2000.
2. Гергерт В. Я., Космиади Г. А., Абрамова З. П. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза легких // Пробл. туб. 1995. № 2. С. 32–34.
3. Bone C. R., Grodzin C. J., Balk R. A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. 1997. Vol. 112. P. 235–242.
4. Елькин А. В., Кноринг Б. Е., Иванова Л. А. и др. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза легких с применением Ронколейкина. СПб., 2002.
5. Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулеза: Пос. для врачей. СПб., 2005.
6. Кноринг Б. Е., Елькин А. В., Смирнов М. Н. и др. Иммунокоррекция Ронколейкином при туберкулезе легких // Пробл. туб. 1999. № 5. С. 26–29.
7. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии (опыт клинического применения препарата Ронколейкин): Пос. для врачей. СПб., 2001. С. 17–22.
8. Никонов С. Д., Огиренко А. П., Мостовая Г. В. и др. Эффективность локорегиональной и лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии туберкулеза легких // Пробл. туб. 2002. № 4. С. 9–12.
9. Герш О. Лимфотропная терапия в онкологии // В сб.: Докл. и тез. докл. II Рос. конф. с междунар. участием «Клиническая лимфология и эндоэкология». М.–Анапа, 1999. С. 62.
10. Джумбаев Э. С. Выбор способа антибиотикотерапии в профилактике и лечении госпитальной хирургической инфекции // В сб.: Тр. Междунар. хир. конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». М., 2003. С. 82.
11. Практическая лимфология /Под ред. Ю. М. Левина. Баку: Маариф, 1982.
12. Выренков Ю. Е. и др. Профилактика гнойных осложнений при операциях на крупных суставах с помощью эндолимфатического введения лекарственных веществ // Хирургия. 1998. № 12. С. 45–47.
13. Пантелеев А. М., Иванов А. К., Виноградова Е. Н. Применение регионарной лимфотропной терапии в лечении туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных лиц // Пробл. туб. 2004. № 6. С. 26–28.
14. Убайдуллаев А. М., Белоцерковец В. Г. Применение лимфотропной терапии при комплексном лечении больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией // Пробл. туб. 2004. № 12. С. 50–52.

