

Винахід відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії та вірусології, та може бути використаний в лікуванні хворих на туберкульоз.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я визнаний той факт, що смертність від інфекційних захворювань в світі взагалі знаходиться на першому місці та наближається до 75%. Велику частку в цьому відсотку займає туберкульоз. Відповідно на боротьбу з цим захворюванням витрачається багато як інтелектуальних так і фінансових ресурсів, але ряд факторів не дозволяють ефективно лікувати це захворювання. По-перше, це неповністю вивчені механізми впливу мікобактерій туберкульозу на імунну систему хворого, невідома причина незавершеного фагоцитозу та причина неефективності дії імунних факторів відносно мікобактерій туберкульозу. По-друге, дуже швидка адаптація мікобактерій до сучасних антибіотиків та протитуберкульозних препаратів. Багаточисленна лікарська стійкість (БЛС) мікобактерій туберкульозу до засобів хіміотерапії є основною перешкодою у подоланні епідемії туберкульозу на Україні. БЛС виникає на фоні повністю скомпрометованої імунної системи при повній індиферентності імунних факторів до масивної генералізації туберкульозу. Відповідно, доповнення стандартних схем лікування туберкульозу методами імунореабілітації, які б дозволяли нормалізувати імунну відповідь на інфекцію, є важливою та актуальною задачею сучасної фтизіатрії. В останній час встановлено, що одним з важливих факторів дисбалансу імунітету у туберкульозних хворих є персистенція цитомегаловірусу в імунocyтах [1]. У 41% хворих на туберкульоз у лімфоцитах спостерігається персистенція цитомегаловірусу. Відповідно, такі заражені клітини не здатні не тільки знешкодити туберкульозну паличку, а й синтезувати необхідні нейтралізуючі антитіла. Позбавлення організму туберкульозного хворого персистуючого в імунocyтах цитомегаловірусу дозволило значно підвищити ефективність лікування цих хворих та значно здовжити термін ремісії. Також слід враховувати наявність у мембрані мікобактерій туберкульозу антигенів мімікрії, схожих на антигени цитомегаловірусу, вірусу герпесу та деякі антигени макрофагів і лімфоцитів [2]. Відповідно, навіть при відсутності встановленої персистенції цитомегаловірусу в імунocyтах, використання антицитомегаловірусного імуноглобуліну у хворих на туберкульоз може бути ефективним.

Відомий спосіб лікування туберкульозу із застосуванням біспецифічних антитіл до антигенів мікобактерій туберкульозу [3]. Ці антитіла мають здатність нейтралізувати патогенний агент та викликати його преципітацію. Цей спосіб ефективний у лікуванні стійких до антибіотиків форм туберкульозу, але на персистенцію вірусів та на імунітет такі антитіла не впливають. Їх використання призводить виключно до нейтралізації частини вільних мікобактерій без урахування дисбалансу імунної системи, що викликаний персистенцією цитомегаловірусу. Використання специфічних антитіл є виключно замісною терапією у випадку туберкульозу, бо активізації імунітету у хворого з великою кількістю антигену не буде (блокада імунітету великою кількістю антигену).

Відомий спосіб активізації імунної системи хворих на туберкульоз шляхом їх імунізації імунними комплексами (комплексамі мікобактерій з нейтралізуючими антитілами) [4]. Такі комплекси здатні активізувати імунітет та викликати синтез плазматичними клітинами імуноглобулінів та ефективні у терапії туберкульозу. Але цей спосіб малоефективний при генералізованих формах туберкульозу, бо імунна система хворого блокована великою кількістю таких самих імунних комплексів, але ендogenous походження. Окрім того, персистенція цитомегаловірусу в імунocyтах перешкоджає нормальному імуногенезу у цих хворих.

Відомий спосіб використання моноклональних антитіл до мураміл-пептиду для лікування інфекційних захворювань, у тому числі і туберкульозу [5]. Ці антитіла можуть бути використані для преципітації та нейтралізації мікобактерій туберкульозу та ефективні у лікуванні важких форм інфекційних захворювань. До основних недоліків цього методу можна віднести той факт, що використання імунних комплексів є виключно замісною терапією у випадку туберкульозу, бо активізації імунітету у хворого з великою кількістю антигену не буде (блокада імунітету великою кількістю антигену). Також синтез моноклональних антитіл є дуже коштовним та не може бути використаний для масового лікування хворих на туберкульоз, бо більшість таких хворих є соціально незахищеними особами з дуже низьким рівнем доходів.

Прототипом способу, що патентується, є спосіб імунотерапії туберкульозу, що передбачає застосування препарату, який містить пептидну фракцію із стінки мікобактерії туберкульозу у суміші з ДНК, яка кодує ці пептиди у такій схемі: 20 мг суміші внутрішньом'язево один раз в місяць протягом трьох місяців [6]. Ця суміш може активувати не тільки гуморальний, а й клітинний імунітет. Окрім того, ДНК має здатність активізувати синтез інтерферонів та інтерлейкінів. Відповідно, використання лікувальної вакцини з такою композицією може призвести до значного поліпшення загального стану хворого на туберкульоз та його імунітету. Але ця композиція є дуже коштовною, бо для її створення необхідно синтезувати у необхідній кількості специфічну ДНК та синтезувати чи вилучити відповідні пептиди.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб лікування туберкульозу шляхом застосування в якості засобу для імунореабілітації антицитомегаловірусних поліклональних людських імуноглобулінів, забезпечити підвищення терапевтичної ефективності стандартної схеми лікування туберкульозу.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування в схемі комплексної протитуберкульозної терапії антицитомегаловірусного поліклонального людського імуноглобуліну у такій схемі: імуноглобулін використовують ін'єкційно внутрішньом'язево один раз на добу по 1,5 мл - 3 мл один-чотири рази на тиждень протягом трьох-чотирьох тижнів, що дозволяє втрічі збільшити термін ремісії та на 40% збільшити кількість вилікуваних хворих.

В експерименті була підтверджена ефективність схеми на хворих з туберкульозом.

Порівняння ефективності лікування хворих на туберкульоз легень яким стандартна хіміотерапія (ХТ) проводилася в комбінації з АЦЛІ та без неї.

Було обстежено 90 хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням. Всі хворі були розділені на дві групи. В першу контрольну групу увійшли 58 хворих, яким проводилася тільки ХТ. В другу групу (основну) увійшли 32 хворих, яким в стандартну схему ХТ включали АЦЛІ. Виділені групи були порівнянні поміж собою по статі, віку, об'єму поразки в легенях, виразності ендogenous інтоксикації.

Результати дослідження представлені у таблиці.

Групи хворих	Загоєння порожнин деструкції в легенях(%)	Припинення бактеріовиділення (%)
Основна(n=32)	82± 6,8	96±3,5
Контрольна (n=58)	58±6,5	85±4,6
p	<0,02	-0,05

Як видно з даних таблиці, включення антицитомегаловірусного іму-ноглобуліну в комплекс лікувальних мір у хворих на туберкульоз легень сприяє достовірному підвищенню ефективності лікування.

При зменшенні однократної дози до 1 мл, загоєння порожнин деструкції в легенях та припинення бактеріовиділення не спостерігається (таблиця), а збільшення дози більше за 3 мл недоцільно у зв'язку з відсутністю подальшої кореляції між ефективністю та дозою препарату. При зменшенні терміну між ін'єкціями не спостерігається падіння рівня інфікованих цитомегаловірусом імуніцитів у крові та клінічного ефекту, а кожноразове введення імуноглобуліну економічно недоцільно. Зменшення терміну лікування до 1-2 тижнів значно зменшує термін безрецидивного періоду захворювання, а збільшення - економічно недоцільно у зв'язку з відсутністю кореляції між подальшим зростанням ефективності та терміном лікування.

Приклад 1. Модифікація методу лікування інфільтративного туберкульозу легень.

Хворий Б., 21 рік. Діагноз: інфільтративний туберкульоз верхніх часток легень, фаза розпаду, МБТ + ВДТ (19.03.2001). При надходженні скарги на рідкий кашель з мізерним слизуватим харкотинням. Виявлена первинна резистентність МБТ до стрептоміцину. На оглядовій рентгенограмі легень й томограмах у верхній частці правої легені масивна неомогенна інфільтрація з ділянками деструкції до 2 см в діаметрі; в лівій підключичній області група вогнищ з нечіткими контурами. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА виявлений антиген ЦМВ у 70 %. В комплекс з хіміотерапією чотирма препаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6, піразинамід 2,0, стрептоміцин 1,0) був назначений антицитомегаловірусний поліклональний людський імуноглобулін (АЦЛІ) по 1,5 мл внутрішньом'язево 1 раз в дві доби протягом 4 тижнів.

Бактеріовиділення припинилось через один місяць лікування. Через 2 місяці при рентгенконтролі відзначилося значне розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях та закриття порожнини розпаду. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 10 %. Хворий був переведений на фазу продовження двома хіміопрепаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6) та виписаний під нагляд лікаря-фтизіатра амбулаторного відділення.

Приклад 2. Модифікація методу лікування інфільтративного туберкульозу легень.

Хворий Г., 48 років. Діагноз: інфільтративний туберкульоз легень, фаза розпаду і обсіменення, МБТ + ВДТ (19.12.2000). При надходженні скарги на рідкий кашель з мізерним слизуватим харкотинням, виражений інтоксикаційний синдром. Виявлена первинна резистентність МБТ до ізоніазиду і стрептоміцину. На оглядовій рентгенограмі легень і томограмах у верхніх частках легень масивна неомогенна інфільтрація з множинними ділянками деструкції до 1 см в діаметрі; в базальних відділах лівої легені одиночні вогнища бронхогенного обсіменення. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА і ІФА виявлений антиген ЦМВ у 80 %. В комплекс з хіміотерапією чотирма препаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6, піразинамід 2,0, стрептоміцин 1,0) був назначений АЦЛІ по 1,5 мл в/м 1 раз в дві доби протягом 4 тижнів.

Інтоксикаційний синдром редукувався через три тижня. Бактеріовиділення припинилось через один місяць лікування.

Через 2 місяці при рентгенологічному контролі відзначилося значне розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях, зменшення в розмірах порожнин розпаду. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 30%.

Через 5 місяців лікування відбулося загоєння порожнин розпаду легеневої тканини. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 10 %.

Хворий був переведений на фазу продовження двома хіміопрепаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6) та виписаний під нагляд лікаря-фтизіатра амбулаторного відділення.

Приклад 3. Модифікація методу лікування дисемінованого туберкульозу легень.

Хворий К., 43 роки. Діагноз: дисемінований туберкульоз легень, фаза розпаду та інфільтрації, МБТ + ВДТ (17.11.2001). При надходженні скарги на періодичний кашель з мізерним слизуватим харкотинням, задишку при звичайному фізичному навантаженні. Слабо виражений інтоксикаційний синдром. Виявлена первинна резистентність МБТ до ізоніазиду, ріфампіцину, стрептоміцину і канаміцину. На оглядовій рентгенограмі легень і томограмах на всій протязі легень переважно у верхніх частках на фоні деформованого легеневого рисунка множинні вогнищеві тіні, в верхній частці правої легені одиночна тонкостінна порожнина розпаду. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА виявлений антиген ЦМВ у 60 %. В комплекс з хіміотерапією чотирма препаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6, піразинамід 2,0, стрептоміцин 1,0; після одержання даних о резистентності МБТ приймав етамбутол 1,2, етіонамід 0,75, офлоксацин 0,8) був назначений АЦЛІ по 1,5 мл в/м 1 раз в дві доби протягом 4 тижнів.

Інтоксикаційний синдром редукувався через один, бактеріовиділення припинилось через два місяці лікування.

Через 2,5 місяці антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 10 %. Порожнина розпаду загоїлася через сім місяців. Хворий був переведений на фазу продовження двома хіміопрепаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6) та виписаний під нагляд лікаря-фтизіатра амбулаторного відділення.

Приклад 4. Модифікація методу лікування казеозної пневмонії.

Хворий К., 30 років. Діагноз: казеозна пневмонія, МБТ + ВДТ (05.12.2000). При надходженні скарги на періодичний кашель з рясним гнійно-слизуватим харкотинням, задишку в спокої, мізерне кровохаркання, виражений інтоксикаційний синдром, ніктурія 4-6 разів, минаючі набряки ніг. Виявлена первинна резистентність МБТ до канаміцину. На оглядовій рентгенограмі і томограмах легень на усій протязі переважно у верхніх та середніх частках справа є множинні неоднорідні інфільтраційні тіні з множинними ділянками

деструкції до 2,5 см в діаметрі. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА виявлений антиген ЦМВ у 80 %. В комплекс з хіміотерапією чотирма препаратами (ізоніазид 0,3, ріфампіцин 0,6, піразинамід 2,0, стрептоміцин 1,0) був назначений АЦЛІ по 1,5 мл в/м 1 раз в дві доби протягом 4 тижнів.

Інтоксикаційний синдром редукувався через три, бактеріовиділення припинилось через два місяці лікування.

Через 2,5 місяці при рентгенологічному контролі відзначилося помітне розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях, зменшення в розмірах порожнин розпаду. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 60%.

Через 5 місяців лікування відбулося подальше розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях, кількість і розміри порожнин розпаду легеневої тканини зменшилося.. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 30%. Був назначений повторний курс АЦЛІ в/м 1 раз в дві доби протягом 4 тижнів.

Через 10 місяців лікування рентгенологічне процес стабілізувався, в верхніх частках легень залишилися одиночні тонкостінні порожнинні утворення до 1 см в діаметрі на фоні масивного фіброзу и різноманітних вогнищевих тіней. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлявся у 10 %. Хворий був переведений на долікування в тубсанаторій.

Література

1. Endresz V., Kari L., Berencsi K. and al. Induction of human cytomegalovirus (HCMV)-glycoprotein B (gB)-specific neutralizing antibody and phosphoprotein 65 (pp65)-specific cytotoxic T-lymphocyte responses by naked DNA immunization // Vaccine.- 1999.- Vol.17, N 1.- P.50-58
2. Fitzpatrick D.R., Snider M. McDougall L., and al. Molecular mimicry: a herpes virus glycoprotein antigenically related to a cell-surface glycoprotein expressed by macrophages, polymorphonuclearleucocytes, and platelets.// Immunology.-1990.-Vol.70, N 4.- P.504-512
3. USA Patent N 6,458,933 by October 1, 2002. Therapeutic using a bispecific antibody.
4. USA Patent N 6,440,408 by August 27, 2002. Method of treatment
5. USA Patent N 6,391,634 by May 21, 2002. Monoclonal antibodies and their production and use
6. USA Patent N 6,290,969 by September 18, 2001. Compounds and methods for immunotherapy and diagnosis of tuberculosis.