



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61508 (13) A

(51) 7 A61K35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОМОДУЛЯЦІЇ

1

2

(21) 2003021411

(22) 18 02 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Кілесса Володимир Володимирович, Притуло  
Леонід Федорович, Білоглазов Володимир Олексі-  
йович(73) КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ ІМ. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО

(57) Спосіб імунотерапії, що включає застосування циклоферону, який відрізняється тим, що додатково застосовують свіжозаморожену плазму, яку вводять в об'єм 100-150 мл на одне введення на добу, внутрішньовенно крапельно, курсом 1-3 дні, а циклоферон вводять внутрішньовенно крапельно в кількості 2-4 мл, розведеного в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, протягом 2-5 днів

Винахід відноситься до медицини, а саме, до клінічної імунології і може бути використаний для лікування бактеріальних захворювань, які зумовлені імунodefіцитним станом.

Відомий спосіб імунотерапії (Хренов А.А. Роль печені в формуванні імунного і протектичного потенціалів легких у больних острої пневмонією, хронічним бронхітом і бронхіальною астмою. Дисс. д.м.н. — Симферополь, 1994 — 314 с.), який включає застосування свіжозамороженої плазми з метою корекції змін механізмів неспецифічної резистентності і, зокрема, рівня не імунного опсоніну-фібринопітину.

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення ефективної імунотерапії), є та обставина, що введення з плазмою імуноглобулінів, факторів неспецифічної резистентності ще не є імунотерапією, а представляє собою лише створення умов для більш сприятливого виконання імунотерапевтичними клітинами своїх функціональних задач, ось чому необхідно час після інфузії плазми для того, щоб відбулася утилізація макро- і мікрофагоцитами опсонінів, взаємодія їх з мікроорганізмами, антигенами, імунними комплексами і наступною елімінацією фагоцитами вищевказаних складових патологічного процесу.

Як прототип обрано спосіб імунотерапії (Циклоферон и другие иммуностимулирующие средства. Методические рекомендации / Под ред. Проф. В.П. Федотова — Днепропетровск, 1999 — 34 с.), який закладається в застосуванні низькомолекулярного індуктора синтезу  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$  інтерферонів - циклоферону, що застосовується внутрішньовенно

або внутрішньом'язово по 2мл в кількості 10 ін'єкцій препарату з інтервалом введення ліків через день.

Ознаками, які співпадають із істотними ознаками заявляемого винаходу, є застосування циклоферону.

Причинами, які перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату, є повільне підвищення під дією препарату імунного потенціалу організму, оскільки схема застосування препарату не дозволяє забезпечити швидко ефект при лікуванні тяжких гострих бактеріальних захворювань, обумовлених імунodefіцитами.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу імунотерапії шляхом комбінованого використання циклоферону і свіжозамороженої плазми у хворих імунodefіцитами, що ускладнилися гострими бактеріальними захворюваннями.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб імунотерапії, який включає застосування циклоферону, згідно винаходу, додатково застосовують свіжозаморожену плазму, яку вводять в об'єм 100-150мл на одне введення на добу внутрішньовенно крапельно курсом 1-3 дні, а циклоферон вводять внутрішньовенно крапельно в кількості 2-4мл, розведеного в 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 2-5 днів.

Між сукупністю основних ознак винаходу і результатом, який може бути досягнутий, проявляється наступний причинно-наслідковий зв'язок: комбіноване використання циклоферону і свіжозамороженої плазми збільшує функціональну активність мононуклеарних фагоцитів і створює умови

(13) A

(11) 61508

(19) UA

для інтенсивної опсонізації імуноглобуліном А, фібронекином мікроорганізмів, циркулюючих імунних комплексів, їх інтенсивної фіксації, за допомогою опсонинів до активізованих моноклеарних фагоцитів, що, в свою чергу, створює сприятливі умови для інтенсивної дигестії і презентації антигенів, що призводить до росту інтенсивності імунної відповіді

Запропонованим способом було проліковано 10 осіб із імунодефіцитними станами, які спричинили розвиток гострих бактеріальних захворювань

Проведений аналіз показав, що комбіноване застосування циклоферону і свіжозамороженої плазми дозволяє забезпечити в короткі строки імуномодуляцію і досягти позитивного клінічного результату

Спосіб здійснюють наступним чином. Хворим імунодефіцитами, які ускладнились гострими бактеріальними захворюваннями, призначають по 2-4мл 2,5% розчину циклоферону внутрішньовенно крапельно на 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду з наступним внутрішньовенним крапельним введенням свіжозамороженої плазми в об'ємі 100-150мл на одне введення на добу

Курс введення циклоферону складає 2-5 днів в залежності від тяжкості стану хворого, а курс введення свіжозамороженої плазми - 1-3 дні

Результати лікування ілюструються наступними прикладами

#### Приклад №1

Хвора В, 43 роки, перебувала на лікуванні в легенево-хірургічному відділенні протитуберкульозного диспансеру

Клінічний діагноз Сепсис Полісегментарна деструктивна пневмонія Осумкований гнійний плеврит справа Дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові, гемолітична анемія

При надходженні стан хворої тяжкий, задишка в спокої - 32 дихальних рухів у хвилину, ЧСС - 140 в 1 хвил, АТ - 105/60мм рт ст, t тіла - 39,4°C При обстеженні виявлені ознаки коагулопатії споживання гемолітичної анемії Раніше хвора протягом попередніх 2-х тижнів отримувала масивну антибактеріальну терапію, яка включала церфтріаксон, амоксиклав, метронідазол, гентаміцин, дезагреганти, протизапальні засоби В легенево-хірургічному центрі хворій було призначено офлоксацин по 200мл внутрішньовенно крапельно 2 рази на день, реополіглюкін, аспаркам, глюкокортикостероїди Для боротьби з анемією - відмиті еритроцити, а для лікування синдрому внутрішньосудинного зсідання крові - свіжозаморожена плазма по 150мл 1 раз на добу, всього №3, гепарин по 1 тис од на добу протягом 3-х днів

Після першої інфузії свіжозамороженої плазми хворій було також введено розчин циклоферону в

кількості 4мл внутрішньовенно крапельно, який попередньо розводили в 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду курсом 1 раз на добу протягом 5 днів На 7-у добу після розпочатого лікування стан стабілізувався, температура тіла нормалізувалась, лабораторні ознаки дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові не реєструвались В подальшому стан хворої нормалізувався, виписана із видужанням

#### Приклад №2

Хвора А, 15 років, перебувала на лікуванні в міському клінічному протитуберкульозному диспансері

Діагноз Позагоспітальна пневмонія з локалізацією в нижній частці лівого легені IV категорія

При надходженні стан хворої тяжкий Температура тіла 40,2°C Задишка в спокої - 38 в 1 хвил ЧСС - 144 в 1 хвил, АТ - 90/55мм рт ст Із анамнезу - хворіє 5 днів Прийом в амбулаторних умовах фроміліду по 500мг, нестероїдних протизапальних препаратів і відхаркувальних засобів був не ефективний

Рентгенографія органів грудної клітки - пневмонія в нижній частці лівої легені

В аналізі крові еритроцити -  $4,7 \cdot 10^{12}/л$ , Hb - 131г/л, ЦП - 0,85, лейкоцити -  $5,8 \cdot 10^9/л$ , П - 14%, С - 55%, Л - 224, М - 9%, ШОЕ - 10мм/год

Із дня надходження хворій було призначено цефтріаксон по 1,0г внутрішньовенно крапельно на 100мл 0,5% розчину метропілу, ципрофлоксацин по 100мл внутрішньовенно крапельно 2 рази на день, а також лазолван, нестероїдні протизапальні препарати, неогемодез

Однак протягом 6 днів стан хворої залишався status quo, ппертермія зберігалась на рівні 39°-40°C

Хворій було внутрішньовенно крапельно введено 150мл однокрупної свіжозамороженої плазми і 2мл циклоферону внутрішньовенно, крапельно, розведеного на 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду

Повторно вводили по 2мл циклоферону внутрішньовенно крапельно в наступні два дні

Температура тіла знизилась критично до 37,0°C В наступні дні температура тіла була нормальною, стан хворої розцінювався як задовільний

В аналізі крові вміст лейкоцитів був  $9,8 \cdot 10^9/л$ , юних - 0,5%, паличокядерних - 6,5%, сегментоядерних - 48%, лімфоцитів - 30%, моноцитів - 12%, ШОЕ - 38мм/ч

Застосування запропонованого способу імуномодуляції дозволяє в короткі строки добитися покращення багатьох параметрів імунітету і неспецифічної резистентності