



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15425 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

#### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЧЕРЕВНИЙ ТИФ

1

2

(21) 20041008274

(22) 12.10.2004

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Баскаков Ігор Миколайович, Фролов Валерій Митрофанович, Вафакулова Гюльноза Садуллаїв-на, UZ

(73) Баскаков Ігор Миколайович, Фролов Валерій Митрофанович, Вафакулова Гюльноза Садуллаїв-на, UZ

(57) 1. Спосіб лікування хворих на черевний тиф,

що включає введення антибактеріальних та імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивні препарати вводять комбінацію циклоферону та віферону.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять у вигляді 12,5% розчину по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу через день усього 7-10 ін'єкцій препарату та віферон - одночасно у вигляді ректальних свічок, що містять по 1 млн. МО препарату, двічі на добу протягом 10-15 діб поспіль в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з поширенням у сучасних умовах черевного тифу (ЧТ) не лише у країнах, які розвиваються, але і в економічно розвинутих країнах, де спостерігаються як спорадичні захворювання, так і локальні спалахи черевнотифозної інфекції. Тому потрібна розробка досить ефективних способів лікування хворих на ЧТ.

Існує спосіб лікування ЧТ шляхом введення хворим антибактеріальних препаратів у середньотерапевтичних дозах та детоксикаційних засобів [Борисова М.А., Зарицький А.М., Церков С.П. Брюшной тиф и паратифы А и В. - Киев: Здоровья. - 1990. - 190 с.].

Однак цей спосіб лікування ЧТ недостатньо ефективний, оскільки у багатьох хворих залишається високою частота розвитку рецидивів, ускладнень, а також реконвалесцентного та хронічного бактеріоносійства S. typhi.

Тому було запропоновано одночасно з антибактеріальною терапією хворим на ЧТ вводити комплекс антиоксидантів [Ахмедов Д.Р. Клинико-патогенетическое значение нарушений антиоксидантной системы, иммунного статуса и их коррекция у больных брюшным тифом и хронических брюшнотифозных бактерионосителей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1994. - 43 с.].

Однак цей спосіб також недостатньо ефективний, так як у багатьох хворих на ЧТ поряд із пору-

шеннями з боку антиоксидантної системи розвиваються також і суттєві імунологічні порушення, що потребує проведення імунотерапії.

Тому було запропоновано при лікуванні ЧТ поряд з призначенням антибактеріальних препаратів додатково вводити також комбінацію імуноактивних препаратів, а саме - лаферон та тимоген [Фролов В.М., Хомутянська Н.І., Зарицький А.М. Патогенетичне обґрунтування використання комбінації лаферону, тимогену та антралю в лікуванні хворих на черевний тиф // Український медичний альманах. - 2001. - Том 4, № 5. - С. 163-167].

Цей спосіб лікування ЧТ найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що лаферон у частини хворих викликає підвищення температури тіла, в той час як у таких хворих вона вже і так підвищена у зв'язку з наявністю інфекційної інтоксикації. Крім того, у низки хворих лаферон не забезпечує відновлення інтерферонового статусу, тоді як за нашими даними при зниженні концентрації сироваткового інтерферону і зменшенні інтерферонпродукуючої активності лімфоцитів суттєво посилюється частота розвитку ускладнень і рецидивів ЧТ.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу лікування ЧТ, скорочення терміну лікування, попередження розвитку ускладнень, рецидивів захворювання та формування в подальшому хронічного бактеріоносійства S. typhi шляхом введення хворим в якості імуноактивних препаратів комбінації циклоферону та віферону.

(19) UA (11) 15425 (13) U

Циклоферон - новий імуноактивний препарат, який також посилює синтез ендogenous інтерферону і одночасно володіє протизапальною дією. Оскільки у більшості хворих на ЧТ концентрація сироваткового інтерферону та інтерферонпродукуюча активність лейкоцитів периферійної крові суттєво знижені, ми вважаємо патогенетичне обґрунтованим введення циклоферону в якості імуноактивного препарату при лікуванні ЧТ. Крім того, нами було встановлено в клінічних умовах, що циклоферон посилює ефект антибактеріальних препаратів, однак не сприяє активації аутоімунних реакцій. Віферон - це генно-інженерний рекомбінантний  $\alpha$ -інтерферон людини. Цей препарат вводять у вигляді ректальних свічок, що має суттєві переваги відносно використання лаферону та інших препаратів інтерферону для парентерального введення: по-перше, при такому способі введення ніколи не відмічається підвищення температури та інших небажаних реакцій; по-друге, при ректальному введенні препарат всмоктується у судинну систему кишечника і виявляє позитивний вплив не тільки на загальний інтерфероновий статус, а також і на рівень інтерферону безпосередньо у судинах кишечника, де локалізуються черевнотифозні виразки.

Наша пропозиція щодо використання комбінації циклоферону та віферону як імуноактивних засобів при лікуванні ЧТ базується на вперше встановленій досвідним шляхом, а потім підтвердженій у клінічній практиці закономірності, що одночасне введення антибактеріальних препаратів, та імуноактивних засобів - циклоферону та віферону обумовлює взаємне потенціювання позитивних ефектів цих препаратів в плані пригнічення подальшого розмноження в організмі збудника ЧТ, а в клінічному плані - суттєве зменшення можливості розвитку рецидивів та ускладнень ЧТ, а також формування реконвалесцентного та хронічного бактеріоносійства, значно більше, ніж проста сума позитивних ефектів кожного з цих препаратів при їх окремому введенні.

У патогенетичному плані це пов'язано з тим, що введення циклоферону сприяє підвищенню активності макрофагальної фагоцитуючої системи та стимулює продукцію ендogenous інтерферону. У той же час циклоферон володіє протизапальною дією, він зменшує можливість прогресування виразкового процесу у кишечнику хворих на ЧТ, а тому і знижує можливість перфорації черевнотифозних виразок. Віферон підвищує концентрацію сироваткового і лейкоцитарного інтерферону та сприяє підвищенню ефективності антибактеріальної терапії ЧТ.

На експериментальній моделі було встановлено, та потім підтверджено в умовах клініки, що

саме ця комбінація (антибактеріальний препарат + циклоферон + віферон) забезпечує оптимізацію лікування хворих на ЧТ у зв'язку із взаємопотенціюючою дією вказаних препаратів, і тому сприяє вирішенню задачі корисної моделі.

Заявлений спосіб виконується таким чином. Хворим на ЧТ додатково до антибактеріальних засобів вводять в якості імуноактивних препаратів циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу через день, усього 7-10 ін'єкцій препарату, та віферон у вигляді ректальних свічок, що містять 1 млн МО препарату двічі на добу протягом 10-15 діб поспіль, в залежності від досягнутого клінічного та імунокорегуючого ефектів.

При розробці заявленого способу лікування хворих на ЧТ нами було обстежено 2 групи пацієнтів із встановленим діагнозом даної інфекції, підтвердженим бактеріологічно. Основна група включала 67 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення - 61 хворого, що отримували лікування згідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю клінічного перебігу ЧТ та наявністю ускладнень. До початку лікування клінічні прояви ЧТ в обох групах були однотипові і характеризувалися лихоманкою, головним болем, нездужанням, порушенням сну та апетиту, гепатомегалією та спленомегалією, диспептичними явищами.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що включення циклоферону та віферону в комплекс лікувальних засобів у хворих ЧТ має позитивний клінічний ефект. Тому тривалість збереження клінічних симптомів ЧТ в основній групі (яка додатково в комплексі лікування одержувала циклоферон і віферон, згідно до заявленого способу) істотно відрізнялася від тривалості аналогічних клінічних симптомів у групі зіставлення, хворі якої одержували тільки лікування згідно до існуючого способу - прототипу (табл. 1). Так, тривалість лихоманки в хворих основної групи складала в середньому  $15,1 \pm 2,4$  днів, у групі зіставлення -  $25,7 \pm 3,5$  днів, що було в 1,7 рази більше, ніж в основній групі ( $P < 0,02$ ). Головний біль у хворих основної групи (яка лікувалася за допомогою заявленого способу) зникав в 1,5 рази швидше, ніж у хворі групи зіставлення, оскільки тривалість збереження цього синдрому складала відповідно  $13,3 \pm 1,6$  днів в основній групі і  $19,6 \pm 1,8$  днів у групі зіставлення ( $P < 0,05$ ). Загальна слабкість у хворих основної групи зберігалася в середньому  $22,3 \pm 2,0$  дні, що було в 1,4 рази менше, ніж у групі зіставлення, у якій цей симптом зберігався в середньому  $31,9 \pm 2,1$  дні ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

## Динаміка клінічних симптомів при лікуванні хворих на ЧТ

Клінічні симптоми	Заявлений спосіб (n=67)	Відомий спосіб-прототип (n=61)	P
Тривалість збереження (дів):			
лихоманки	15,1±2,4	25,7±3,5	<0,02
головного болю	13,3±1,6	19,6±2,8	<0,05
загальної слабкості	22,3±2,4	31,9±3,1	<0,05
порушень сну	12,4±1,7	18,7±2,5	<0,05
відсутності апетиту	16,4±2,3	26,4±3,1	<0,01
гепатомегалії	27,6±2,7	37,8±3,9	<0,05
спленомегалії	20,5±2,2	31,3±3,3	<0,05

Порушення сну в основній групі продовжувалися в середньому 12,4±1,7 днів, у групі зіставлення - 18,7±2,5 днів, тобто в 1,5 рази менше (P<0,05). Відсутність апетиту в хворих основної групи зберігалася в 1,6 рази менше, складаючи в основній групі - у середньому 16,4±2,3 днів, а в групі зіставлення - 26,4±3,1 днів (P<0,01). Гепатомегалія у хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, зберігалася в середньому 27,6±2,7 дні, а в хворих, що одержували тільки загальноприйняті препарати, - 37,8±3,9 дні, тобто в 1,4 рази довше (P<0,05). Спленомегалія в основній групі хворих ЧТ відзначалася в середньому 20,5±2,2 днів, а в групі зіставлення - 31,3±3,3 днів, що було більше в 1,5 рази показника в основній групі (P<0,05).

Таким чином, у хворих, які отримували лікування ЧТ відповідно до заявленого способу (з введенням в якості імуноактивних препаратів ком-

бінації циклоферону і віферону), відмічено вірогідне скорочення терміну збереження клінічних симптомів, що характеризують загальну інфекційну інтоксикацію (лихоманка, головний біль, загальна слабкість, порушення сну, відсутність апетиту), а також гепатомегалії та спленомегалії. У середньому тривалість скорочення пропасниці склала 10,6±2,1 доби, що суттєво прискорило одужання хворих на ЧТ, які отримували лікування відповідно до заявленого способу.

Клінічне обстеження у порівнюваних групах хворих на ЧТ дозволило встановити, що в основній групі хворих (яка отримувала в комплексі лікування комбінацію циклоферону та віферону) ускладнень практично не було зареєстровано, тоді як у хворих групи зіставлення (яка отримувала відомий спосіб-прототип) мав місце розвиток ускладнень (табл. 2).

Таблиця 2

## Вплив заявленого та відомого способів лікування ЧТ на розвиток ускладнень у хворих черевним тифом

Ускладнення	Заявлений спосіб (n=67)	Відомий спосіб-прототип (n=61)
Пневмонія	1 (1,5%)	5 (8,2%)
Інфекційно-токсичний шок	-	1 (1,6%)
Тифозний статус	-	1 (1,6%)
Гепатит	-	2 (3,3%)
Носова кровотеча	-	3 (4,9%)
Кишкова кровотеча	-	7 (11,5%)
Перфорація кишки	-	1 (1,6%)
Психоз інфекційний	-	1 (1,6%)
Тромбофлебіт	-	2 (3,3%)
Анемія	6 (9,8%)	20 (32,8%)

У групі, що лікувалася за допомогою відомого способу-прототипу, ускладнення зустрічалися частіше. Так, найбільш часто зустрічалася анемія - у 20 (32,8%) пацієнтів цієї групи, пневмонія відмічена у 5 (8,2%) хворих на ЧТ із групи зіставлення. Інфекційно-токсичний шок, як і тифозний статус розвинулися в 1 (1,6%) хворого, гепатит - у 2 (3,3%), тромбофлебіт - також у 2 (3,3%) хворих, які лікувалися за допомогою відомого способу-прототипу. Перфорація кишки та інфекційний психоз розвинулися у 1 хворого (1,6%), тоді, в той же час в групі, яка отримувала комбінацію циклоферону та віферону, цих ускладнень не було виявлено.

Кишкова кровотеча відмічалася у 7 (11,5%), а носова - у 3 (4,9%) хворих, які отримували лікування відповідно до відомого способу - прототипу. Таким чином, у хворих, які в комплексі лікування ЧТ отримували комбінацію циклоферону та віферону, практично були відсутні ускладнення даної інфекції.

Крім того у хворих, що одержували в комплексі лікування комбінацію циклоферону та віферону, не відзначені рецидиви ЧТ, тоді як у групі зіставлення рецидиви захворювання спостерігалися у 9 (14,8%) хворих.

В основній групі, яка отримувала лікування за

допомогою заявленого способу, не відзначено жодного випадку реконвалесцентного і хронічного бактеріоносійства. У той же час у групі зіставлення реконвалесцентне носійство *S.typhi* реєструвалося в трьох перехворілих (4,9%), а хронічне бактеріоносійство сформувалося в двох осіб, які перехворіли ЧТ(3,3%).

Відмічено також позитивний вплив заявленого способу на динаміку імунологічних показників в хворих на ЧТ (табл. 3). До початку лікування у хворих на ЧТ обох груп мали місце однотипові зсуви з боку імунологічних показників, а саме Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу - коефіцієнту CD4/CD8, зменшення показника реакцій бласттрансформації лейкоцитів (РБТЛ) з ФГА, підвищення концентрації циркулюю-

чих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові. Вказані зсуви імунологічних показників свідчать про наявність вторинного імунодефіцитного стану. Застосування заявленого способу лікування ЧТ забезпечує суттєву позитивну динаміку вивчених імунологічних показників. Дійсно, під впливом проведеного курсу лікування у хворих основної групи відмічається нормалізація як відносного, так і абсолютного вмісту загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+), нормалізація їхнього субпопуляційного складу, підвищення імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ та концентрація ПІК у хворих основної групи теж досягали межі норми. Отже, у хворих на ЧТ, які отримували лікування згідно до заявленого способу, відмічається ліквідація вторинного імунодефіцитного стану та відновлення імунологічного гомеостазу.

Таблиця 3

Вплив заявленого та відомого способів лікування на деякі імунологічні показники у хворих на ЧТ (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Заявлений спосіб (n=67)	Відомий спосіб-прототип (n=61)	P
CD3+ %	69,5±2,2	$\frac{55,2 \pm 1,8}{68,9 \pm 1,6}$	$\frac{55,6 \pm 1,6}{59,4 \pm 1,5}$	$>0,1$ $<0,05$
		$\frac{0,91 \pm 0,03}{1,24 \pm 0,03}$	$\frac{0,92 \pm 0,02}{1,0 \pm 0,02}$	$>0,1$ $<0,05$
CD4+ %	45,6±1,6	$\frac{36,6 \pm 1,0}{45,0 \pm 1,2}$	$\frac{37,2 \pm 1,1}{40,2 \pm 1,0}$	$>0,1$ $=0,05$
		$\frac{0,6 \pm 0,02}{0,81 \pm 0,02}$	$\frac{0,61 \pm 0,02}{0,68 \pm 0,02}$	$>0,1$ $<0,1$
CD4/CD8	2,03±0,02	$\frac{1,69 \pm 0,02}{2,02 \pm 0,02}$	$\frac{1,71 \pm 0,02}{2,852 \pm 0,02}$	$>0,1$ $<0,05$
		$\frac{46,3 \pm 2,5}{67,9 \pm 2,2}$	$\frac{46,4 \pm 2,8}{52,5 \pm 2,4}$	$>0,1$ $<0,05$
РБТЛ, %	68,5±2,3	$\frac{0,91 \pm 0,03}{1,24 \pm 0,03}$	$\frac{2,90 \pm 0,04}{2,35 \pm 0,05}$	$>0,1$ $<0,05$
ЦІК, г/л	1,88±0,03			

Примітки: в чисельнику - показник до початку лікування, в знаменнику - після його завершення; P обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення.

У групі зіставлення також відмічена деяка позитивна динаміка імунологічних показників, однак суттєво менше виражена, ніж в основній групі. Тому у хворих групи зіставлення і після завершення лікування зберігається помірна Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, показника РБТЛ та підвищений рівень ЦІК (див. таблицю 3).

Отримані дані свідчать, що поряд з прискоренням одужання хворих застосування заявленого способу лікування ЧТ забезпечує також відновлення імунологічного гомеостазу.

У всіх обстежених хворих на ЧТ відмічався дисбаланс в системі інтерферогенезу, що проявлялося суттєвим зменшенням титрів сироваткового інтерферону (СІФ) і пригніченням продукції  $\alpha$ -та  $\gamma$ -ІФН. Наслідком виснаження системи ІФН є зниження резистентності організму до дії інфекційного агента, що може приводити до розвитку

специфічних ускладнень, та формуванню хронічного бактеріоносійства *S. typhi*.

Застосування в комплексному лікуванні хворих на ЧТ комбінації циклоферону та віферону сприяло поліпшенню інтерференового статусу у хворих на ЧТ. Так, у хворих на ЧТ, які одержували лікування відповідно до заявленого способу, вміст СІФ підвищувався у середньому до  $2,83 \pm 0,26$  МО/мл, тобто практично відповідав показнику норми.

Продукція індукованого  $\alpha$ -ІФН після завершення лікування в групі хворих, які отримували заявлений спосіб лікування ЧТ, складала  $340 \pm 24,6$  МО/мл. У хворих, які в комплексі лікування ЧТ отримували комбінацію циклоферону та віферону, відмічалось також суттєве підвищення продукції  $\gamma$ -ІФН, рівень якого досягнув  $40,3 \pm 3,5$  МО/мл. У хворих групи зіставлення, які отримували лікування за допомогою відомого способу-прототипу, показники інтерференового статусу

су після завершення лікування були достовірно нижче ніж відповідні показники у хворих основної групи, які приймали додатково комбінацію циклоферону та віферону: СІФ -  $1,69 \pm 0,3$  МО/мл ( $P < 0,05$ ); продукція  $\alpha$ -ІФН -  $186 \pm 21,5$  МО/мл ( $P < 0,01$ );  $\gamma$ -ІФН -  $22,5 \pm 2,8$  МО/мл ( $P < 0,001$ ). Таким чином, комбінація циклоферону та віферону позитивно впливає на індукцію  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ІФН, та забезпечує нормалізацію інтерферонового статусу хворих на ЧТ.

Оскільки заявлений спосіб сприяє скороченню терміну лікування захворювання, він обумовлює підвищення працездатності хворих і тому корисний для практичної медицини. Умовний економічний ефект від його використання складає біля 163 гривень на 1 хворого. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків і тому може з успіхом використовуватися в клінічній практиці. Циклоферон - препарат вітчизняного виробництва, у достатній кількості присутній в аптечній мережі України, добре переноситься хворими і не викликає небажаних побічних ефектів та алергічних реакцій. Віферон є в достатній кількості в аптечній мережі України, не має протипоказів до введення, в тому числі у дітей.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хворий М., 22 років, студент вищого навчального закладу, госпіталізований до інфекційного стаціонару на 7-й день хвороби з приводу підвищення температури до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , загальної слабкості, відсутності апетиту, діареї. Початок захворювання поступовий. З епіданамнезу відомо, що останній місяць перебував на канікулах в епідеміологічне несприятливому відносно ЧТ регіоні де вживав сиру воду, молоко, та молочні вироби. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, визначається блідість шкіри, потовщений язик з відбитками зубів, вкритий брудно-сірим нальотом, здуття живота, притуплення перкуторного звуку над правою здухвинною областю - позитивний симптом Падалки, печінка виступає з-під реберного краю на 1,5-2 см, пальпується збільшена еластична селезінка. Температура тіла -  $38,7^{\circ}\text{C}$ , пульс - 86 за 1 хвилину, артеріальний тиск - 110/70 мм рт.ст. Попередній діагноз - черевний тиф у подальшому був підтверджений виділенням із крові збудника черевного тифу.

Обстеження при вступі до лікарні: загальний аналіз крові: Ер. -  $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін - 112 г/л, КП - 0,8, лейкоцити  $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$  е - 0, п - 5, с - 65, л - 26, м - 4, ШОЕ - 18 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір світло жовтий, щільність 1017, осаду немає, цукор відсутній, білок - сліди, лейкоцити - 4-5 у полі зору, еритроцити - 1-2 у полі зору, незмінні.

При імунологічному обстеженні встановлені зсуви з боку показників клітинного та гуморального імунітету: Т-лімфопенія (загальна кількість Т-лімфоцитів - 52,4% ( $0,65 \cdot 10^9/\text{л}$ )), зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів ( $\text{CD4}^+$  до 36,7% ( $0,46 \cdot 10^9/\text{л}$ )), імунорегуляторний індекс  $\text{CD4}/\text{CD8}$  був понижений до 1,68, зменшення показника реакцій бласттрансформації лейкоцитів (РБТЛ) з ФГА відмічено до 46,3%, підвищення кон-

центрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці до 2,87 г/л, СІФ - 1,06 МО/мл, індукований  $\alpha$ -ІФН - 159 МО/мл,  $\gamma$ -ІФН - 16,5 МО/мл. Виставлений клінічний діагноз: Черевний тиф, середньотяжкий перебіг захворювання. Вторинний імунodefіцит.

Хворому М. призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме антибактеріальні препарати у середньотерапевтичних дозах із врахуванням чутливості до них збудника черевного тифу (левоміцетин по 2 г на добу усередину), а в якості імуноактивних препаратів циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2 мл 1 раз на добу через день, усього 7 ін'єкцій препарату та віферон у вигляді ректальних свічок, що містять 1 млн МО препарату, двічі на добу протягом 10 діб поспіль.

Під впливом проведеного лікування самопочуття хворого покращилося, температура знизилася до норми на 10-й день лікування, апетит та сон нормалізувалися на 11-й та 7-й день від початку лікування відповідно, загальна слабкість тривала 20 діб від початку хвороби, гепатомегалія та спленомегалія зберігалися протягом 25 та 18 діб відповідно. При повторному бактеріологічному обстеженні крові у хворого М. після завершення курсу лікування згідно до заявленого способу, збудник черевного тифу не було виявлено.

При повторному лабораторному обстеженні після завершення лікування (на 23-й день перебування в стаціонарі) загальний аналіз крові: Ер. -  $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін - 125 г/л, КП - 0,9, лейкоцити  $5,78 \cdot 10^9/\text{л}$ , е - 2, п - 4, с - 62, л - 27, м - 5, ШОЕ - 7 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір світло жовтий, щільність 1015, осаду немає, цукор відсутній, білок - відсутній, лейкоцити - 1-2 у полі зору, еритроцити - відсутні.

Проведення повторного імунологічного обстеження після завершення лікування відповідно до заявленого способу дозволило відмітити нормалізацію імунологічних показників, а саме підвищення кількості загальної популяції Т-лімфоцитів ( $\text{CD3}^+$ ) до 68% ( $1,06 \cdot 10^9/\text{л}$ )), Т-хелперів ( $\text{CD4}^+$ ) - до 46% ( $0,77 \cdot 10^9/\text{л}$ )), імунорегуляторного індексу  $\text{CD4}/\text{CD8}$  до 2,04, показника РБТЛ - до 65%, зниження концентрації ЦІК до 2,02 г/л, СІФ - 2,82 МО/мл, індукований  $\alpha$ -ІФН - 354 МО/мл,  $\gamma$ -ІФН - 43,7 МО/мл. Отже у хворого було ліквідовано вторинний імунodefіцит, відновлено імунологічний гомеостаз. Хворий М. виписаний у задовільному стані на 35-у добу захворювання (28 ліжко-днів). При диспансерному нагляді протягом 1 року самопочуття залишалось задовільним рецидивів захворювання не спостерігалось. При бактеріологічному обстеженні випорожнень та сечі через 3. 6 та 12 місяців після виписки збудника черевного тифу не було виявлено.

#### Приклад 2

Хвора К., 38 років, бухгалтер, поступила на 8-й день хвороби до інфекційної лікарні зі скаргами на гарячку, погіршення самопочуття, порушення сну, відсутність апетиту, наявність нудоти та порушення стільця (закрепи). Захворіла поступово, коли відмітила недомагання, підвищення температури тіла до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , протягом 4-х днів температура досягла  $39^{\circ}\text{C}$ , появилися вище вказані скарги. З епі-

данамнезу відомо, що мала контакт з сестрою, хворою на ЧТ, яка зараз знаходиться на стаціонарному лікуванні з приводу ЧТ. За допомогою лікаря не зверталася, лікувалася у домашніх умовах симптоматичними препаратами. При огляді: загальний стан тяжкий, відмічається характерний „тифозний” язик, пальпаторно відмічається збільшення печінки (виступає з-під реберного краю на 3см) та селезінки (виступає з-під реберного краю на 1,5см у положенні лежачи на правому боці), здуття живота, позитивний симптом Падалки. На шкірі живота та нижніх відділів грудної клітки відмічаються поодинокі елементи розеольозного висипу. При бактеріологічному дослідженні крові виявлений збудник черевного тифу. При серологічному дослідженні парних сироваток за допомогою реакції непрямой гемаглютинації (РНГА) відмічене наростання титру антитіл - з 1:50 до 1:400, тобто в 8 разів.

При поступленні до стаціонару загальний аналіз крові: Ер. -  $3,4 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін - 100г/л, КП - 0,75, лейкоцити  $4,1 \cdot 10^9/л$ , е - 0, п - 4, с - 65, л - 28, м - 3, ШОЕ - 16мм/год. Загальний аналіз сечі: колір світло жовтий, щільність 1019, осаду немає, цукор відсутній, білок - сліди, лейкоцити - 5-6 у полі зору, еритроцити - 1-2 у полі зору, незмінні.

Проведення імунологічного дослідження встановило наявність вторинного імунодефіциту: загальна кількість Т-лімфоцитів зменшувалася до 51% ( $0,58 \cdot 10^9/л$ ), знижувалася також кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) до 35% ( $0,4 \cdot 10^9/л$ ), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був понижений до 1,56, показник реакцій бласттрансформації лейкоцитів (РБТЛ) з ФГА становив 45,4%, відмічався підвищеним рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці до 2,96 г/л, СІФ - 0,92МО/мл, індукований  $\alpha$ -ІФН - 124МО/мл,  $\gamma$ -ІФН - 15,1 МО/мл.

Клінічний діагноз: Черевний тиф, тяжкий перебіг захворювання. Вторинний імунодефіцит.

Хворій К. призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме антибактеріальні препарати у середньотерапевтичних дозах із врахуванням чутливості до антибіотиків збудника черевного тифу, а в якості імуоактивних препаратів циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу через день, усього 10 ін'єкцій препарату, та віферон у вигляді ректальних свічок, що містять по 1 млн МО препарату, двічі на добу протягом 15 діб поспіль.

Під впливом проведеного лікування самопочуття хворої покращилося, температура знизилася до норми на 16-у добу хвороби (8-у добу з початку лікування), апетит та сон нормалізувалися на 10-у

та 8-у добу лікування відповідно, головний біль зник на 7-у добу лікування, розміри печінки та селезінки зменшилися до норми на 28-у та 20-у добу хвороби відповідно. Після завершення курсу лікування згідно до заявленого способу при повторному бактеріологічному обстеженні крові у хворої К. збудник черевного тифу не було виявлено.

При виписці із стаціонару (на 30-у добу знаходження в стаціонарі) загальний аналіз крові: Ер. -  $4,1 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін - 120г/л, КП - 0,9, лейкоцити  $6,2 \cdot 10^9/л$ , е - 1, п - 2, с - 66, л - 27, м - 4; ШОЕ - 8мм/год. Загальний аналіз сечі: колір світло жовтий, щільність 1014, осаду немає, цукор і білок відсутні, лейкоцити - 1-2 у полі зору, еритроцити відсутні.

Проведення повторного імунологічного обстеження після завершення лікування відповідно до заявленого способу дозволило відмітити нормалізацію імунологічних показників, а саме підвищення кількості загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) до 68% ( $1,13 \cdot 10^9/л$ ), Т-хелперів (CD4+) - до 46% ( $0,77 \cdot 10^9/л$ ), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 2,02, показника РБТЛ - до 68%, зниження концентрації ЦІК до 2,03г/л; підвищення СІФ - 2,76МО/мл, індукованого  $\alpha$ -ІФН - 367МО/мл,  $\gamma$ -ІФН - 42,5МО/мл. Отже повністю були ліквідовані явища вторинного імунодефіциту. Виписана із стаціонару у задовільному стані через 32 доби від початку лікування (на 40-у добу захворювання). При диспансерному нагляді протягом 1 року самопочуття залишалось задовільним, рецидивів захворювання не спостерігалось. При бактеріологічному обстеженні випорожнень та сечі через 3, 6 та 12 місяців після виписки збудника черевного тифу не було виявлено.

Клінічний досвід показує, що введення циклоферону у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу через день та віферону у вигляді ректальних свічок, що містять 1млн. МО препарату, двічі на добу протягом 10-15 діб поспіль залежно від досягнутого клінічного та імунокорегуючо-го ефектів добре переноситься хворими, не викликають яких-небудь небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, та не мають протипоказань.

Отже, заявлений спосіб корисний для клінічної практики, не потребує коштовних або дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, не викликає яких-небудь небажаних побічних реакцій та ускладнень, і тому може бути рекомендований для поширеного використання в умовах інфекційних відділень.