



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35016 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 35/26

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ВИКЛИКАНИЙ ПОЛІХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

1

2

(21) u200805190

(22) 22.04.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) СИДОРЕНКО ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA(73) СИДОРЕНКО ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA(57) 1. Спосіб корекції цитокінового профілю крові
у хворих на вперше діагностований туберкульоз

легень (ВДТБ), викликаний поліхіміорезистентними штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ), що включає введення імуноактивного препарату, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять тимоген.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тимоген хворим на ВДТБ легень, викликаний полірезистентними штамми МБТ, вводять внутрішньом'язово у вигляді 0,01% розчину по 1мл 1 раз на добу протягом 15-20 днів поспіль.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до фтизіатрії та клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням в сучасних умовах туберкульозу легень (ТЛ), а також зі значною розповсюдженістю хіміорезистентних штамів мікобактерій як вторинного, так і особливо первинного характеру, що значно ускладнює лікування захворювання та погіршує його результати. Брак нових ефективних протитуберкульозних засобів примушує використовувати для лікування ТЛ комбінації з великої кількості існуючих препаратів, тобто проведення поліхіміотерапії туберкульозу. Так, для лікування поліхіміорезистентного туберкульозу рекомендується застосування водночас не менш 5 протитуберкульозних препаратів. В таких умовах ще більше пригнічується стан імунної системи, нерідко виникають побічні ефекти, що обмежує можливість хіміотерапії та вчиняє негативний вплив на результати лікування.

Встановлено, що порушення генезі туберкульозу суттєву роль мають порушення з боку імунної системи. При аналізі показників імунологічного гомеостазу при ТЛ суттєву увагу надають характеристика цитокінового профілю (ЦП) крові, оскільки саме цитокінам (ЦК) належить провідна роль у регуляції імунних процесів в організмі хворого на ТЛ, оскільки ЦК посилюють активацію макрофагів, що знищують мікобактерії туберкульозу (МБТ). Особливу роль у протитуберкульозному імунітеті відіграє Фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП α), дія якого

важлива, зокрема, при формування туберкульозної гранульоми - важливого елементу захисту організму.

Нами досвідним шляхом було встановлено, що ТЛ характеризується тривалим збереженням підвищеної концентрації прозапальних ЦК у крові, що створює патогенетичні умови для подальшого прогресування та хронізації туберкульозного процесу. У той же час, відомі експериментальні дані щодо виникнення некрозу легеневої тканини під тривалим впливом занадто високих концентрацій ФНП α . Це дозволяє вважати важливими раціональні підходи до корекції порушень ЦП крові у плані призупинення подальшого прогресування та хронізації ТЛ.

Існує спосіб корекції ЦП крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень шляхом введення пацієнтам фітопрепарату протефлазиду, який володіє чітко вираженою імунокорегуючою дією [Дюльгер А.Д., Вольман О.В. Деякі особливості клініко-рентгенологічної динаміки туберкульозного процесу при лікуванні хворих із застосуванням препарату протефлазиду // Український пульмонологічний журнал. - №2 (40). - С.168-169].

Однак клінічний досвід показує, що фітозасіб протефлазид ефективний як імуномодуючий фітозасіб здебільшого при відсутності поліхіміорезистентності МБТ. При наявності поліхіміорезистентності ефективність протефлазиду недостатня.

(13) U

(11) 35016

(19) UA

Тому цей спосіб недостатньо ефективний та підлягає подальшому удосконаленню.

Також був розроблений більш досконалий спосіб корекції ЦП крові у хворих на ВДТБ шляхом введення пацієнтам з даною патологією імуоактивного препарату глутоксиму [Кноринг Б.Б., Аветисян А.О., Елькин А.В. Динамика иммунологических показателей у больных туберкулезом легких при лечении глутоксимом //Проблемы туберкулеза. - 2003. - №7. - С.42-46].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що при розповсюдженному процесі в легенях хворих на ВДТБ відмічається менш виражений позитивний вплив на систему цитокінів, ніж при обмеженому ураженні легень: не відмічається повної нормалізації ЦП крові таких пацієнтів, зберігається підвищений рівень прозапальних ЦК в крові хворих, тобто залишаються порушення з боку цитокінового статусу, переважно у вигляді збільшення вмісту прозапальних і відносно недостатності протизапальних ЦК у крові хворих на ВДТБ легень.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу корекції ЦП крові хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними МБТ, а саме прискорення досягнення нормалізації співвідношення прозапальних і протизапальних ЦК та їхньої загальної концентрації у крові.

Вказана задача досягається шляхом введення хворим на ТЛ в якості імуоактивного препарату тимогену.

Тимоген - сучасний імуоактивний препарат, який за хімічною структурою є синтетичним дипептидом, а саме L-глутаміл L-триптофаном, тобто діюча речовина препарату складається із залишків двох амінокислот - L-глутаміна та L-триптофана. Тому цей препарат не містить у своєму складі ніяких баластних білків або інших потенційно антигенних речовин та не викликає яких-небудь небажаних побічних ефектів, в тому числі аутоімунних реакцій. Тимоген володіє чітко вираженою імуномодуючою активністю відносно регуляції продукції ЦК та оптимізації ЦП: у випадку підвищеної вихідної концентрації ЦК в сироватці крові, їх рівень знижується, тоді як при відносно низькому їх вмісті в крові відбувається підвищення концентрації. Таким чином, введення тимогену сприяє нормалізації співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК в крові та в цілому забезпечує відновлення як ЦП, так і взагалі імуного гомеостазу хворих. Препарат тимоген виробляється в Україні, зареєстрований в якості лікувального засобу та дозволений для використання в клінічній практиці без обмежень.

Наша пропозиція щодо використання тимогену в якості імуоактивного препарату з метою корекції показників ЦП у хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними штамми МБТ, базується на отриманих саме авторами корисної моделі досвідних шляхом даних, які дозволили встановити раніше не відому закономірність, що використання тимогену у даного контингенту хворих сприяє в більшості випадків корекції ЦП крові,

а в клінічному плані сприяє досягненню стабілізації туберкульозного процесу в легенях, більш швидкому припиненню бактеріовиділення та загостренню порожнин розпаду та таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення тимогену не має протипоказань, не спричиняє будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворому на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними МБТ при наявності дисбалансу ЦП крові за даними імунологічного обстеження вводять 0,01% розчин тимогену внутрішньом'язово по 1мл 1 раз на добу протягом 15-20 днів поспіль.

Вищевказані курси введення тимогену хворим на ВДТБ були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення тимогену забезпечується максимальне зниження концентрації прозапальних ЦК у сироватці та оптимізація ЦП крові.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними штамми МБТ, рандомізовані за віком, статтю пацієнтів, спектром хіміорезистентності МБТ та особливо за клінічним формами туберкульозного процесу в легенях. Вік хворих, які знаходилися під наглядом, становив від 17 до 65 років.

Основна група (48 осіб) отримувала під час лікування ВДТБ легень корекцію ЦП крові за допомогою заявленого способу (тобто за допомогою тимогену), група зіставлення (50 осіб) - за допомогою відомого способу-прототипу. Фонове лікування ВДТБ легень в обох групах було однаковим, типовим та включало протитуберкульозні хіміопрепарати в кількості 5-6 засобів згідно 1 категорії хворих на туберкульоз до визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів, після чого пацієнтам корегувалась хіміотерапія згідно профілю антибіотикорезистентності.

Хворі основної групи отримували курс корекції ЦК крові у відповідності до заявленого способу, а саме тимоген дорослим по 0,1мг у вигляді 0,01% розчину в об'ємі 1мл внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 15-20 днів поспіль. Критерієм ефективності заявленого способу були позитивні зміни з боку ЦП крові, а саме - зменшення вмісту у крові прозапальних ЦК - IL-1 β , IL-2, ФНП α й IL-6 при тенденції до підвищення рівня протизапального ЦК - IL-4 в сироватці крові хворих, а тому й зниження коефіцієнтів, які відображають співвідношення ЦК з прозапальною й протизапальною активністю, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу. Саме введення імуоактивного препарату тимогену сприяє в патогенетичному плані позитивним зсувам вищезгаданих імунологічних показників, а в клінічному відношенні - досягненню стабілізації туберкульозного процесу в легенях, більш швидкому знебацленню мокротиння та рубцюванню каверн.

Пацієнти групи зіставлення отримували корекцію ЦП крові у відповідності до відомого способу-прототипу.

До початку проведення корекції ЦП у хворих на ТЛ в обох групах, які були під наглядом, була однотипова клінічна симптоматика хвороби, що характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, зниження апетиту та працездатності, кашлю з виділенням харкотиння, задишки при фізичному навантаженні. При об'єктивному обстеженні відмічалися вкорочення перкуторного звуку над ділянкою ураження, жорстке дихання, вологі хрипи різного калібру, інколи розсіяні сухі хрипи.

При імунологічному обстеженні до початку проведення корекції у хворих досліджуваних груп були виявлені однотипові зсуви з боку показників ЦП крові, які характеризувалися перш за все під-

вищенням концентрації прозапальних ЦК: IL-1 β , IL-6 IL-2 та ФНП α , і, навпаки, рівень протизапального ЦК IL-4 мав тенденцію до зниження. Виходячи з отриманих даних, коефіцієнти, що відображають співвідношення ЦК з прозапальною й протизапальною активністю, суттєво були збільшені. Таким чином, зміни імунного статусу в обох групах хворих на ВДТБ, викликаний хіміорезистентними штамми МБТ, були однаковими відносно норми, що свідчить про однотиповість обстежених груп не тільки в клінічному, але й імунологічному плані (Таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст ЦК у сироватці крові в обстежених хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними штамми МБТ до початку проведення корекції (M \pm m), пг/мл

Вміст ЦК	Норма(пг/мл)	Групи хворих, які підлягали проведенню корекції ЦП крові		Р
		основна (n=48)	зіставлення (n=50)	
IL-1 β	18,8 \pm 1,7	47,1 \pm 2,3***	46,7 \pm 2,1***	>0,1
IL-2	20,8 \pm 1,4	39,6 \pm 2,2**	40,4 \pm 2,2**	>0,05
ФНП α	39,6 \pm 2,2	72,5 \pm 3,0***	73,1 \pm 2,9***	>0,05
IL-6	24,4 \pm 2,8	48,8 \pm 3,0***	49,3 \pm 3,1***	>0,05
IL-4	47,2 \pm 1,6	32,1 \pm 1,9*	31,8 \pm 2,0*	>0,05
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	1,23 \pm 0,05***	1,27 \pm 0,04***	>0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	1,47 \pm 0,04***	1,47 \pm 0,05***	>0,1
ФНП α /IL-4	0,84 \pm 0,04	2,26 \pm 0,07***	2,29 \pm 0,08***	>0,05
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	1,52 \pm 0,06***	1,55 \pm 0,07***	>0,1

Примітка: у Таблицях 1 і 2 ймовірність розбіжностей відносно показників норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик Р вірогідність різниці між показниками в основній групі й групі зіставлення.

З Таблиці 1 видно, що до початку проведення корекції ЦП концентрація IL-1 β у крові хворих на ВДТБ, викликаний поліхіміорезистентними МБТ, була в цей період у середньому в 2,5 рази (P<0,001), а IL-6 - у 2,0 рази (P<0,001) вище норми в обох групах обстежених, IL-2 - у 1,9 разів (P<0,01), ФНП α - в 1,8 разів вище норми (P<0,001) як в основній групі, так і групі зіставлення відповідно. Навпаки, рівень протизапального ЦК IL-4 мав тенденцію до зниження (у середньому в 1,5 разів стосовно норми в обох групах; P<0,05). Виходячи з цього, коефіцієнти, що відображають співвідношення ЦК з прозапальною й протизапальною активністю, суттєво збільшувалися: індекс IL-2/IL-4 в 2,8 і 2,9 рази стосовно норми (P<0,001) у хворих основної групи й групи зіставлення відповідно, IL-1 β /IL-4 - в середньому у 3,7 рази (P<0,001), ФНП α /IL-4 - у 2,7 рази (P<0,001) та IL-6/IL-4 - у 2,9

рази (P<0,001). Отже, отримані дані свідчать, що до початку проведення корекції в обох обстежених групах хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними штамми МБТ, має місце чітко виражена перевага прозапальних компонентів ЦП в сироватці крові, яка свідчить про наявність активного туберкульозного процесу. В клінічному плані у обстежених хворих мала місце значна вираженість інтоксикаційного та бронхо-легеневого синдромів, відсутність достатньої ефективності від лікування протитуберкульозними засобами.

При повторному вивченні імунологічних показників після завершення курсу корекції було встановлено, що в основній групі пацієнтів, яка отримувала корекцію відповідно до заявленого способу, тобто з використанням тимогену, має місце практично повна нормалізація вивчених імунологічних тестів (Таблиця 2).

Таблиця 2

Концентрація ЦК у сироватці крові в обстежених хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміорезистентними штамами МБТ, після завершення корекції ЦП крові ($M \pm m$), пг/мл

Вміст ЦК	Норма(пг/мл)	Групи хворих, які підлягали проведенню корекції ЦП крові		Р
		основна (n=48)	зіставлення (n=50)	
IL-1 β	18,8 \pm 1,7	20,2 \pm 1,5	27,0 \pm 1,6*	<0,05
IL-2	20,8 \pm 1,4	21,4 \pm 1,8	26,5 \pm 1,4*	<0,05
ФНП α	39,6 \pm 2,2	42,1 \pm 1,8	48,3 \pm 1,6*	<0,05
IL-6	24,4 \pm 2,8	25,2 \pm 1,6	32,4 \pm 1,7*	<0,05
IL-4	47,2 \pm 1,6	45,4 \pm 1,3	36,8 \pm 1,5*	<0,05
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,47 \pm 0,03	0,72 \pm 0,04*	<0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	0,44 \pm 0,04	0,73 \pm 0,05*	<0,05
ФНП α /IL-4	0,84 \pm 0,04	0,92 \pm 0,05	1,31 \pm 0,06*	<0,05
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,55 \pm 0,04	0,88 \pm 0,04*	<0,05

Дійсно, з Таблиці 2 видно, що немає вірогідних розбіжностей між показниками основної групи та нормою ($P > 0,05$), тобто під впливом заявленого способу корекції у хворих основної групи відмічена практично повна нормалізація вивчених імунологічних показників, що свідчить про ефективність заявленого способу. В групі зіставлення була також відмічена позитивна динаміка показників, які характеризують стан ЦП крові, під впливом відомого способу-прототипу. Однак ступінь позитивних змін з боку імунного статусу в обстежених хворих групи зіставлення була суттєво меншим, ніж з використанням заявленого способу (тобто у пацієнтів основної групи). Тому після завершення корекції показників ЦП у хворих групи зіставлення зберігалися вірогідні розбіжності низки вивчених показників стосовно як норми, так і відповідних показників у основній групі обстежених (дивись Таблицю 2).

З Таблиці 2 видно, що динаміка вивчених лабораторних імунологічних показників суттєво відрізнялася в основній групі й групі зіставлення пацієнтів з діагнозом ВДТБ. Дійсно, при практично однакових вихідних показниках ЦК у крові в цих групах до початку проведення корекції ЦП, після завершення курсу корекції було встановлено, що в групі хворих, яка отримувала тимоген, відмічалася практично повна нормалізація як вмісту ЦК у крові, так і співвідношення між прозапальними й протизапальними ЦК. У хворих групи зіставлення, також мала місце позитивна динаміка з боку ЦК, але менш вірогідна. Тому в цій групі зберігалася помірна підвищення вмісту в крові IL-1 β (в 1,44 рази вище норми; $P < 0,05$), IL-2 (в 1,27 рази; $P < 0,05$), ФНП α (в 1,22 рази; $P < 0,05$), IL-6 (в 1,33 рази; $P < 0,05$), а концентрація протизапального ЦК (IL-4) була в 1,28 рази нижче норми ($P < 0,05$). Індекси, які відображають співвідношення прозапальних і протизапальних ЦК, зберігалися підвищеними ($P < 0,05$) - коефіцієнт IL-2/IL-4 в 1,64 рази, IL-1 β /IL-4 - в 1,83 рази, ФНП α /IL-4 - в 1,56 рази й IL-6/IL-4 - в 1,69 рази вище норми. Це свідчить про суттєве превалювання прозапальних активностей в сироватці крові на тлі відносної недостатності протизапальних властивостей, а в патогенетичному плані - про збереження активності туберкульозного про-

цесу та в деяких випадках відбувається його хронізація (дивись Таблицю 2).

Таким чином, отримані дані свідчать про високу ефективність застосування заявленого способу корекції ЦП у хворих на ВДТБ легень, викликаний поліхіміо-резистентними штамами МБТ, його корисність для практичної медицини та переваги стосовно відомого способу-прототипу. При застосуванні заявленого способу ніяких побічних ефектів від його використання, в тому числі алергічних реакцій виявлено не було. Заявлений спосіб не потребує коштовних та дефіцитних ліків, доступний за ціною. Тимоген, який використовують при здійсненні заявленого способу, виготовляють в Україні (наприклад фірмою Дніпрофарм, м. Дніпропетровськ), він є в достатній кількості в аптечній мережі нашої держави та не має протипоказань для введення дорослим хворим. Тому заявлений спосіб може бути рекомендований для клінічного використання в умовах противотуберкульозних стаціонарів. В клінічному плані було встановлено, що використання способу сприяє більш швидкому регресу симптоматики захворювання, зменшенню строків знебацлювання та загоєння порожнин розпаду у хворих на ВДТБ легень, викликаний полірезистентними штамами МБТ.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хворий А., 43 роки, не працює, з клінічним діагнозом ВДТБ С6 лівої легені (інфільтративний) Дестр+, обсіменіння, МБТ+, М+, К+, Резит+ (S, H, E) ДН-I, підтвердженим клінічно (скарги на кашель з невеликою кількістю слизово-гнійного харкотиння, загальну слабкість, пітливість, фебрильну температуру, вкорочення легеневого звуку в підлопатковій ділянці, там же на тлі жорсткого дихання вислуховуються численні дрібнопухріцеві хрипи), рентгенологічно (на оглядовій рентгенограмі та томограмах лівої легені зліва в С6 порожнина розпаду з інфільтративними стінками 3,5 см в діаметрі, по всім легеним полям зліва та у прикореневій зоні справа поліморфні вогнищеві тіні, корінь лівої легені розширений) та бактеріологічно (в посіві мокротиння виявлені МБТ, стійкі до 3-х протитубе-

рикульозних препаратів) отримував лікування в умовах протитуберкульозного диспансеру: ізоніазид по 0,6г на добу, рифампіцин по 0,6г на добу, піразинамід по 2,0г на добу, етамбутол по 1,2г на добу, стрептоміцин 1,0 внутрішньом'язово N 60.

Оскільки ефект поліхіміотерапії в перші тижні її проведення був недостатнім, та у хворого зберігались ознаки інфекційного токсикозу (загальна слабкість, нездужання, суттєве зниження апетиту, наявність пропасниці та ін.), пацієнт був консультований клінічним імунологом та обстежений імунологічно. Внаслідок цього встановлено наявність суттєвих зсувів з боку показників ЦП крові: значне підвищення концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β - 45,5пг/мл; IL-2 - 38,6пг/мл; ФНП α - 72,4пг/мл; IL-6 - 48,5пг/мл) на тлі зниження вмісту в крові протизапального ЦК (IL-4 - 32,2пг/мл), і, таким чином, підвищення коефіцієнтів, які відображають співвідношення між прозапальними й протизапальними ЦК (IL-2/IL-4 - 1,2; IL-1 β /IL-4 - 1,41; ФНП α /IL-4 - 2,25; IL-6/IL-4 - 1,51).

У зв'язку з виявленням імунологічних порушень хворому А. була призначена корекція клітинних показників імунітету за допомогою заявленого способу, а саме введення тимогену у вигляді 0,01% розчину по 1мл (0,1мг препарату) внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 15 діб поспіль.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу корекції було встановлено, що під впливом тимогену відмічена практично повна нормалізація концентрації ЦК у крові хворого А. (IL-1 β - 21,2пг/мл; IL-2 - 21,6пг/мл; ФНП α - 40,5пг/мл; IL-6 - 25,2пг/мл; IL-4 - 46,4пг/мл) і співвідношення між прозапальними й протизапальними ЦК (IL-2/IL-4 - 0,47; IL-1 β /IL-4 - 0,46; ФНП α /IL-4 - 0,87; IL-6/IL-4 - 0,54), що свідчить про нормалізацію ЦП крові даного пацієнта.

Отже, при використанні заявленого способу корекції ЦП у хворого А. відмічена практично повна нормалізація вивчених параметрів ЦП крові. Водночас у пацієнта також відмічена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників та в подальшому повне одужання (припинення бактеріовиділення, загоєння порожнини розпаду, значне розсмоктування вогнищ обсіменіння). При використанні заявленого способу не відмічено небажаних побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій.

Приклад 2

Хвора К., 31 рік, швачка, знаходилась на лікуванні з діагнозом: ВДТБ нижньої частки правої легені (інфільтративний) Дестр+, обсеменіння, МБТ+, М+, К+, Резит+ (S,H,R,E) ДН-I. При вступі на лікування скаржилась на загальну слабкість, підвищену пітливість, кашель з відділенням невеликої кількості мокротиння слизового характеру, увечері постійне підвищення температури до субфебрильних цифр, задишку при помірному фізичному навантаженні. При огляді: загальний стан пацієнтки середньої тяжкості, частота дихальних рухів - 20 за 1хв. При перкусії реєструвалося незначне укорочення звуку в підлопатковій ділянці справа. При аускультатії на тлі везикулярного дихання вислуховувалися розсіяні сухі хрипи, а в підлопатковій ділянці на тлі жорсткого дихання нечисленні

вологі дрібнопухирцеві хрипи. Тони серця ритмічні, помірно приглушені. АТ 110/60мм рт.ст. Пульс - 72уд/хв., ритмічний, задовільних якостей. Живіт м'який, безболісний. Печінка у краю реберної дуги. Симптоми Кера та Ортнера - негативні.

Ан. крові загальний: Ер. - $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, Нb - 116г/л, КП - 0,9, Л. - $6,0 \cdot 10^9$ /л, е - 3, п - 8, с - 52, л - 33, м - 4%; ШОЕ - 27мм/год. Ан. мокротиння: слизового характеру, лейкоцитів 10-15 в полі зору, КУП 3+.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки у прямій проекції та томограмі правої легені виявляється в нижній частці неоднорідне зниження пневматизації за рахунок посилення легеневого малюнка та інфільтративно-вогнищевих змін, місцями компактно розташованих, на тлі яких є 3 порожнини розпаду розміром 1,0x1,5см з нерівномірно потовщеними стінками. Зліва в С1-2,6,10 вогнища засіву. Корені легень малоструктурні. Тінь серця та куполи діафрагми без особливостей, плевральні синуси вільні.

Призначена протитуберкульозна терапія ізоніазидом по 0,45г на добу, рифампіцином по 0,45г на добу, піразинамідом по 1,5г на добу, етамбутолом по 1,2г на добу, стрептоміцином 1,0 внутрішньом'язово N 45. Після отримання даних посів мокротиння на середовище Циля-Нільсена та антибіотикорезистентності до лікування додано канаміцин 1,0 внутрішньом'язово N 60, етіонамід по 1,0 на добу, мікобутін по 0,6 на добу, офлоксацин по 0,8 на добу.

У зв'язку з недостатньою ефективністю лікування протитуберкульозними препаратами, що проводилась, збереженням лихоманки та інших інтоксикаційних симптомів, хвора була проконсультована клінічним імунологом та обстежена імунологічно. Порушення з боку цитокінового статусу у хворі К. характеризувалися значним підвищенням рівнем прозапальних ЦК: IL-1 β - 46,5пг/мл; IL-2 - 40,8пг/мл; ФНП α - 73,2пг/мл; IL-6 - 48,4пг/мл; і навпаки зниженням протизапального IL-4 - 30,2пг/мл; виходячи з цього індекси коефіцієнтів, які віддзеркалюють співвідношення ЦК з прозапальною й протизапальною активністю теж мали тенденцію до суттєвого підвищення відносно норми: IL-2/IL-4 - 1,35; IL-1 β /IL-4 - 1,53; ФНП α /IL-4 - 2,4; IL-6/IL-4 - 1,6.

Керуючись отриманими даними, хворій Г. було також призначено проведення корекції цитокінового профілю за допомогою заявленого способу, а саме - введення 0,01% розчину тимогену по 1мл (0,1мг препарату) внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 20 діб поспіль.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення введення розчину тимогену у відповідності до заявленого способу корекції, було встановлено, що під впливом препарату відбулася повна нормалізація концентрації ЦК у крові хворої К., тобто рівень прозапальних ЦК зменшився до нормального IL-1 β - 20,2пг/мл; IL-2 - 21,4пг/мл; ФНП α - 39,9пг/мл; IL-6 - 25,2пг/мл; а протизапальних підвищився IL-4 - 45,5пг/мл; і кінцем це призвело до нормалізації коефіцієнтів відношення між прозапальними та протизапальними активностями сироватки крові: IL-2/IL-4 -

0,47; IL-1 β /IL-4 - 0,44; ФНП α /IL-4 - 0,88; IL-6/IL-4 - 0,55.

В клінічному плані нами відмічено сприятливий перебіг туберкульозу легень у хворої К., в якій було досягнуто повне клініко-рентгенологічне одужання: припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду.

Отже, з даного клінічного прикладу ми бачимо високу ефективність заявленого способу корекції ЦП крові у хворої К. та його позитивний вплив на загальний стан пацієнтки та прискорення виду-

ження. Ніяких побічних ефектів від застосування заявленого способу у хворої Г.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Він корисний, не потребує коштовних або дефіцитних ліків та важливий для клінічної практики, оскільки при його використанні прискорюються темпи нормалізації клініко-лабораторних показників та зменшуються терміни знебацилення мокротиння та рубцювання каверн. Виходячи з цього, заявлений спосіб може бути рекомендований для поширеного використання в умовах протитуберкульозних стаціонарів.