



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41048 (13) A

(51) 7 G01N33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДБОРУ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПЕВНОГО ХВОРОГО

(21) 2001010426

(22) 19.01.2001

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Ободніков Олександр Олександрович,
Паршиков Олександр Вікторович, Орловський
Олексій Аркадійович

(73) ОБОДНІКОВ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(57) 1. Спосіб індивідуального підбору лікувальних засобів для певного хворого, згідно з яким здійснюють культивування компонентів крові хворого із засобами, що тестуються, аналіз субстратів компонентів крові до та після культивування компонентів крові, визначають співвідношення [-SH] і [-SS-] концентрацій тіолових (-SH) та дисульфідних (-SS-) груп у клітинній фракції (тіол-дисульфідне співвідношення - ТДС) і обирають з урахуванням останнього оптимальний засіб, який **відрізняється** тим, що культивування компонентів крові хворого здійснюють протягом 24 - 48 годин, а ТДС визначають з інтервалом 30 - 120 хвилин, будують графік зміни ТДС як функції часу, а вибір оптимального засобу проводять шляхом порівняння площин під графіками, обчислених за даними ТДС і часу культивування.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що культивування компонентів крові хворого здійснюють одночасно з кількома засобами.

3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що культивують засіб цитратної крові.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при підборі як лікувальних засобів лікарських препаратів для культивування компонентів крові хворого ви-

користовують препарат, що тестується з урахуванням його біодоступності при різних шляхах введення (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ентерально) і з урахуванням статі та ваги хворого, а при підборі як лікувальних засобів немедикаментозних лікувальних засобів їх дозування здійснюється так: для лікувальних засобів високої потужності (індуктотермії, протипухлинної радіотерапії) час дії на зразок крові хворого обирається у стільки ж разів меншим за терапевтичний, у скільки разів обсяг зразка крові менший за обсяг тканин, які входять у поле опромінення при проведенні процедури на людині; для лікувальних засобів низької потужності й переважно інформаційно-коригуючої дії (енергоінформаційна терапія) тривалість дії на зразок крові така ж, як час дії на хворого під час проведення терапевтичної процедури.

5. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що при використанні як лікувальних засобів протиінфекційних та протипухлинних лікарських хіміопрепаратів, променевої протипухлинної терапії та інших лікувальних засобів, які спрямовані на безпосереднє порушення життєдіяльності пухлинної тканини, обирають препарат з найменшою площею під графіком залежності ТДС від часу культивування.

6. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що при використанні як лікувальних засобів лікарських препаратів та немедикаментозних лікувальних засобів імуномодуючої, загальнозміцнюючої і/або інформаційно-коригуючої дії обирають препарат з найбільшою площею під графіком залежності ТДС від часу культивування.

Винахід стосується медицини, а саме способів індивідуального підбору (скринінга) лікувальних засобів: як лікарських препаратів, так і немедикаментозних засобів лікування для певного хворого при різних захворюваннях людини (запальних, онкологічних, імунодефіцитних, інфекційних та інш.)

Відомий спосіб індивідуального підбору лікарських препаратів для певного хворого, а саме противірусних, згідно з яким здійснюють відбір проби крові хворого, виділення з неї суспензії лей-

коцитів, культивування їх з препаратами, які досліджуються, фіксацію формаліном моноцитів, їх профарбування, визначення клітин з вірусними включеннями і вибір як цільового препарату з тих, що досліджуються, того, що забезпечує найбільше зниження параметрів, які визначаються (див. Авт. св. СРСР № 1266029, М.кл. А61В 10/00, G01N 33/15, опубл. 10.06.2000 р. Бюл. № 16).

Недоліком способу є вузький спектр використання, довготривалість аналізу (близько 2-х діб).

Відомий також найбільш близький за своєю суттю до способу, що заявляється, спосіб індивідуального підбору лікувальних засобів, а саме лікарських препаратів (скринінга) для певного хворого (див. Патент РФ № 2150700, М. кл. 7 G01N 33/15, опубл. 10.06.2000р. Бюл. № 16), який передбачає культивування компонентів крові хворого з лікувальними засобами, що тестуються, аналіз субстратів компонентів крові до та після культивування, визначають співвідношення концентрацій тіолових (-SH) та дісульфідних (-SS-) груп у клітинній фракції крові (тіол-дісульфідне співвідношення - ТДС) і обирають по його співвідношенню оптимальний засіб, причому культивують як засіб препарат цільної гепаринізованої крові хворого, вводять його у культивовану кров у дозі, що відповідає 1:5000 від терапевтичної, в результаті обирають препарат з найбільшим співвідношенням ТДС для певного хворого, причому культивування проводять протягом 1 години при 37°C.

Недоліками цього способу є наступне:

- як показали наші дослідження, вузький часовий інтервал інкубації лікарського препарату з кров'ю хворого та використання лише однієї часової точки (1 година) для визначення ТДС недостатньо відображає можливі імунно-біохімічні реакції на препарат чи немедикаментозний лікувальний засіб у реальні терапевтично значущі для імунотерапії проміжки часу (24 - 48 годин і більше);

- застосування для дослідження цільної гепаринізованої крові хворого: гепарин, що застосовується як протизгортуючий засіб, суттєво впливає на імунологічні реакції і, таким чином, змінює безпосередню імунологічну дію лікарського препарату або немедикаментозного лікувального засобу, що тестується;

- лабораторне тестування імунопрепаратів в дозі, що відповідає 1:5000 від терапевтичної, не відображає суттєвої різниці об'ємів крові в людей залежно від їхньої статі та ваги;

- розрахунок ефективних доз препаратів проводиться без урахування їх біодоступності при різних шляхах введення в організм хворого (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ентерально), а також без урахування ресурсів компенсаторних систем, що приймають участь в імунно-біохімічних реакціях;

- відсутність технологічної регламентації для тестування терапевтичної дії немедикаментозних засобів лікування (фізіотерапії, енергоінформаційної терапії, променевої терапії).

В основу винаходу поставлено задачу такого удосконалення способу індивідуального підбору лікарських препаратів та немедикаментозних засобів лікування для певного хворого, при якому за рахунок вибору інших часових інтервалів культивування і зміни оцінки вибору оптимального лікувального впливу, а також завдяки урахуванню цілого ряду інших обставин процесу забезпечується підвищення точності вибору потрібних лікувальних засобів, оптимізація їх доз та комбінацій, що призведе до підвищення наступного лікувального ефекту, крім того розширюються медичні можливості процесу за рахунок підбору немедикаментозних засобів лікування.

Для цього у способі індивідуального підбору лікувальних засобів для певного хворого, згідно з

яким здійснюють культивування компонентів крові хворого із засобами, що тестуються, аналіз субстратів компонентів крові до та після культивування компонентів крові, визначають співвідношення [-SH] і [-SS-] концентрацій тіолових (-SH) та дісульфідних (-SS-) груп у клітинній фракції (тіол-дісульфідне співвідношення - ТДС) і обирають з урахуванням останнього оптимальний засіб, згідно винаходу культивування компонентів крові хворого здійснюють протягом 24-48 годин, а ТДС визначають з інтервалом 30-120 хвилин, будують графік зміни ТДС як функції часу, а вибір оптимального засобу проводять шляхом порівняння площин під графіками, обчислених за даними ТДС і часу культивування, при цьому культивування компонентів крові хворого здійснюють одночасно з кількома засобами, культивують клітинну фракцію, одержану з цитратної крові, а при підборі як лікувальних засобів лікарських препаратів для культивування компонентів крові хворого використовують препарат, що тестується, з урахуванням його біодоступності при різних шляхах введення (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ентерально) і з урахуванням статі та ваги хворого, а при підборі як лікувальних засобів немедикаментозних лікувальних засобів їх дозування здійснюють так: для лікувальних засобів високої потужності (індуктотермії, протипухлинної радіотерапії) час дії на зразок крові хворого обирають у стільки ж разів меншим за терапевтичний, у скільки разів обсяг зразка крові менший за обсяг тканин, які входять у поле опромінення при проведенні процедури на людині; для лікувальних засобів наднизької потужності й переважно інформаційно-коригуючої дії (енергоінформаційна терапія) тривалість дії на зразок крові обирають такою ж, як час дії на хворого при проведенні терапевтичної процедури; крім того при використанні як лікувальних засобів протиінфекційних та протипухлинних лікарських хіміопрепаратів, променевої протипухлинної терапії та інших лікувальних засобів, які спрямовані на безпосереднє порушення життєздатності пухлинної тканини, обирають препарат з найменшою площею під графіком залежності ТДС від часу культивування, а при використанні як лікувальних засобів лікарських препаратів та немедикаментозних лікувальних засобів імуномодуючої, загальнозміцнюючої і/або інформаційно-коригуючої дії обирають препарат з найбільшою площею під графіком залежності ТДС від часу культивування.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляється, і медичними результатами, які досягаються при їх реалізації, полягає у наступному.

Завдяки збільшенню часу культивування компонентів крові до 24-48 годин і вибору іншого критерію оцінки оптимального препарату забезпечується підвищення достовірності вибору лікарських препаратів та немедикаментозних засобів лікування для певного хворого за рахунок відображення інтегральної динаміки тіол-дісульфідного співвідношення (ТДС), як одного з найважливіших показників імунологічної резистентності організму.

Ефективні лікувальні впливи на організм хворого призводять до підвищення ТДС крові, неефективні - навпаки до його зниження. Як показали наші експериментально-клінічні дослідження, вп-

лив лікарських препаратів та немедикаментозних засобів лікування на ТДС у культивованій фракції крові змінюється в часі, і найбільш достовірні результати можна отримати при вивченні цього процесу протягом 24-48 годин, визначаючи, з інтервалом щонайменше 30-120 хвилин, величину ТДС. Це обумовлено тим, що, по-перше, кожен препарат має фармакодинамічні характеристики, які обумовлюють часові зміни біохімічних реакцій з поступово зростаючою постійною часу; по-друге, що цілий ряд лікарських препаратів (протівірусних, протимікробних, протипухлинних) та променева терапія (рентгенівське, γ -, нейтронне випромінювання) мають значний імунодепресорний вплив, що відображається у зниженні ТДС крові. Крім того, динаміка реакцій організму на лікарські препарати та немедикаментозні лікувальні чинники накладається на власні біоритми організму. Таким чином, оптимізація лікування багатьох хвороб значною мірою залежить від коректного вибору етіотропних та патогенетичних препаратів з різноспрямованим впливом на імунний статус, а отже й на ТДС крові. Тому ми вважаємо, що найкраще здійснювати культивування компонентів крові хворого одночасно з кількома препаратами або при комбінації різних лікувальних засобів, важливим елементом має бути також врахування біодоступності кожного лікарського препарату при різних шляхах його введення, а також розрахунок терапевтичної дози в залежності від статі та ваги хворого. Розрахунок лікувальних доз проводиться з використанням формули для обчислення об'єму крові у хворого: $V = 71 \text{ ml} \cdot P \text{ (kg)}$ для чоловіків та $V = 66 \text{ ml} \cdot P \text{ (kg)}$ для жінок, де V - об'єм крові, P - вага тіла пацієнта. Шляхом експериментів нами також виявлено відповідність різних піків співвідношення тіолових та дісульфідних груп різними групами препаратів, що також залежить від часу культивування. Отже, нами вперше пропонується проводити саме інтегральний тест рівня імунологічної резистентності. При цьому активуюча терапія повинна значною мірою компенсувати імуносупресію, спричинену протиінфекційними або протипухлинними препаратами. Вибір оптимальних засобів лікування, їх доз та комбінацій пропонується здійснювати на підставі контролю динаміки тіол-дісульфідного співвідношення (ТДС) протягом 24-48 годин з визначенням інтервалом. Вибір часових точок визначався оптимальним балансом між необхідністю відслідковувати найголовніші етапи взаємодії лікарського впливу і крові хворого (1-й етап - індукція імуно-біохімічних реакцій протягом 10-40 хвилин, 2-й - протягом 1 - 3 годин, 3-й - протягом 24 - 72 годин) та забезпечення умов для збереження клітин крові. Тому ТДК доцільно фіксувати в інтервалах саме цих основних трьох етапів сигнальної трансдукції та індукованого синтезу білків (наприклад, через 30-60 хвилин, 2-3 години, 24-48 годин після початку тестування). Найбільш об'єктивні показники цього процесу спостерігались при культивуванні препарату саме цитратної крові, оскільки остання змішувалась не з антикоагулянтним гепарином, який сам по собі є одночасно імуномодулюючим засобом, а з розчином практично індиферентного для імунної системи цитрату натрію. Спосіб, що заявляється, включає в себе технологічну регламентацію для тестування те-

рапевтичної дії немедикаментозних засобів лікування, яка пов'язана з фізичною природою та фізіологічними механізмами дії таких засобів і полягає в тому, що при тестуванні немедикаментозних лікувальних засобів їх дозування здійснюються так: для лікувальних засобів високої потужності (індуктотермії, протипухлинної радіотерапії) час дії на зразок крові хворого обирають у стільки ж разів меншим за терапевтичний, у скільки разів обсяг зразка крові менший за обсяг тканин, які входять у поле опромінення при проведенні процедури на людині; для лікувальних засобів наднизької потужності й переважно інформаційно-коригуючої дії (енергоінформаційна терапія) тривалість дії на зразок крові обирають такою ж, як час дії на хворого при проведенні терапевтичної процедури. Цей спосіб не потребує вельми коштовних приладів та реактивів і може бути здійснений у будь-якій клініко-біохімічній лабораторії за стандартними методиками (амперометричним титруванням або з реактивом Елмана).

Опис графічних зображень

На фіг. 1-4 подано графіки, що відображають динаміку впливу лікарських препаратів у різних дозах на величину тіол-дісульфідного співвідношення (ТДС) у культивованій фракції крові хворих.

Фіг. 1 відноситься до Прикладу 1 (пацієнтка Г.). Тут 1 (горизонтальна пряма) - контроль до початку інкубації; 2 - контроль, інкубований без препаратів; 3 - Лаферон в дозі 3 млн МО; 4 - Лаферон, 2 млн МО; 5 - Лаферон, 1 млн МО; 6 - ГМДП, 8 мг; 7 - ГМДП, 6 мг; 8 - ГМДП, 4 мг; 9 - Циклоферон, 500 мг; 10 - Циклоферон, 250 мг.

Фіг. 2 відноситься до Прикладу 2 (пацієнтка Б.). 1 - контроль до інкубації; 2 - контроль, інкубований без препаратів; 3 - Лаферон, 2 млн МО; 4 - Лаферон, 1 млн МО; 5 - Тималін, 10 мг; 6 - ГМДП, 8 мг; 7 - ГМДП, 4 мг; 8 - 1Л-2, 500 тис. МО; 9 - 1Л-2, 250 тис. МО; 10 - Ліамет, 80 мкг; 11 - Ліамет, 40 мкг.

Фіг. 3 відноситься до Прикладу 3 (пацієнт Ф.). 1 - контроль до інкубації; 2 - контроль, інкубований без препаратів; 3 - Доксіциклін, 250 мг; 4 - Доксіциклін, 500 мг; 5 - Індуктотермія, 2с (25 - 30 хв); 6 - Індуктотермія + Доксіциклін 250 мг.

Фіг. 4 відноситься до Прикладу 4 (пацієнт М.). 1 - контроль до інкубації; 2 - контроль, інкубований без препаратів; 3 - Цефазолін; 4 - Індуктотермія, 2с (25 - 30 хв); 5 - Цефазолін + Індуктотермія.

Приклади конкретної реалізації способу індивідуального підбору лікувальних засобів для певного хворого

В подальшому викладі Приклади 1 та 2 стосуються індивідуального підбору імуномодулюючих лікарських препаратів, а Приклади 3 та 4 - підбору протиінфекційних препаратів (антибіотиків) та їх комбінацій з фізіотерапевтичним лікувальним засобом (індуктотермією).

Приклад 1. Пацієнтка Г., 68 років (іст. хв. № 243 від 13.09.2000р.) проходила лікування в клініці торакальної хірургії лікарні № 17 м. Києва, що є базою кафедри пульмонології Київської медичної академії післядипломної освіти. Діагноз: "Аденокарцинома яєчників з метастазами у праву легеню; IV клінічна стадія, IV клінічна група." З 18.09.2000р. хвора почала отримувати хіміотерапію та імунотерапію. Індивідуальний вибір імунокоригуючих

препаратів ґрунтувався на підставі тестування динаміки тіол-дісульфідного співвідношення клітинної фракції з цитратної крові з Лафероном (лікувальні дози 1 млн МО; 2 млн МО; 3 млн МО), ГМДП - глюкозамінілмурамілдіпептидом (лікувальні дози 5 мг; 7,5 мг; 10 мг), Циклофероном (дози 250 та 500 мг), в ході якого здійснювали культивування клітинної фракції крові хворої з кожним з наведених препаратів, при цьому проводили аналіз субстратів клітинної фракції до та після культивування. Розрахунок дози препаратів, які тестувалися у пробірках, проводили з урахуванням біодоступності препаратів (для внутрішньом'язового введення Лаферону й Циклоферону біодоступність дорівнює 90%, для ентерального введення ГМДП - 10%), та об'єму крові ($66\text{мл} \cdot 78\text{ кг ваги тіла} = 5148\text{ мл}$). Визначення ТДС проводили методом прямого та зворотнього амперометричного титрування через 1 годину, 2 години та 24 години після внесення робочих доз препаратів у аликвоти культивованої фракції крові хворої. Динаміка ТДС у культивованій фракції подана у Табл. 1 та на Фіг. 1 (додаються), де представлено графіки зміни ТДС як функції часу. Порівнювали площини під графіками і дійшли висновку, що найбільшою імуностимулюючою дією на ранніх етапах імунно-біохімічної взаємодії володіє Лаферон (особливо в дозі 2 млн МО, при якій ТДС збільшився на 30% порівняно з контролем за 1-у годину). На пізніх етапах інкубації (24 години) найбільшу здатність підвищувати ТДС проявили 2 інші препарати - індуктор інтерферогенезу Циклоферон (особливо в дозі 250 мг, при якій ТДС збільшився на 101% порівняно з контролем) та ГМДП (особливо в дозі 5 мг, при якій ТДС збільшився на 64%). Вищий ефект менших доз цих препаратів порівняно з більшими свідчить про значне виснаження імунної системи хворої, стан якої на момент тестування відповідав парадоксальній стадії парабіотичного процесу за М.Є.Введенським. Водночас досить високий рівень реакцій на етапі розгорненого синтезу індукційних білків (24 години) при оптимальних (малих) дозах свідчить, що це виснаження має, головним чином, не метаболічний характер, а характер сигнальної рефрактерності. Усуненню цього стану сприяє той препарат, що здатен викликати істотне підвищення ТДС на ранніх етапах реакції (у даному разі це Лаферон у дозі 2 млн МО). Позитивним фактором є те, що ці препарати не співпадають ні за рецепторною специфічністю, ні за метаболічними шляхами клітинної відповіді на них, завдяки чому можна певною мірою вважати їхні ефекти адитивними. Таким чином, оптимальним вибором для даної хворої визначена комбінація Лаферону в дозі 2 млн МО, Циклоферону в дозі 250 мг та ГМДП в дозі 5 мг двотижневим курсом.

Після проведеного курсу лікування з включенням індивідуального підбору імунокоригуючих препаратів у пацієнтки досягнута часткова об'єктивна регресія пухлини яєчника і повна регресія метастазів у праву легеню з резорбцією ексудативного метастатичного плевриту.

Приклад 2. Пацієнтка Б., 68 років (іст. хв. №510 від 10.10.2000р.); діагноз: "Центральний рак верхньої долі лівої легені з метастазами в праву легеню, лімфовузлі середостіння та шиї, IV клінічна стадія, IV клінічна група". 18.10.2000 року па-

цієнтку прооперували (паліативна резекція верхньої долі лівої легені), після чого вона повинна була лікуватися хіміотерапією в поєднанні з імунотерапією. Проведено індивідуальний підбір імуноактивних препаратів серед 5 ліків з різними їх дозами (для чого здійснювали культивування клітинної фракції крові з кожним з препаратів, при цьому проводили аналіз субстратів клітинної фракції до та після її культивування), результати якого наведено у Табл. 2 та на Фіг. 2 (додаються), де представлено графіки зміни ТДС як функції часу. Порівнювали площини під графіками й дійшли такого висновку: аналіз показав, що на ранніх етапах взаємодії (через 1 годину інкубації препаратів з клітинною фракцією крові хворої) найбільше підвищення ТДС викликали Ліамет у дозі 50 мг (підвищення на 78% порівняно з контролем) та ІЛ-2 (Інтерлейкін-2) у дозі 500 тис. МО - підвищення ТДС на 25%. На пізніх етапах взаємодії (після 24 годин інкубації) найбільший ефект підвищення ТДС показали ІЛ-2 в дозі 500 тис. МО (підвищення на 467%), Лаферон у дозі 2 млн МО (підвищення на 287%) та ГМДП у дозі 10 мг (підвищення на 228%). Окремої уваги заслуговував ефект багаторазового підвищення ТДС в контрольних пробах на ранніх термінах їх інкубації в термостаті (0,5 - 2 години) та різке падіння цього показника на пізній стадії (24 години). Така сукупність даних свідчить про те, що на момент дослідження метаболічний ресурс імунокомпетентних клітин хворої був навіть дещо вищим за норму, а система сигнальної трансдукції цих клітин перебувала у стані, що відповідає екзальтаційній стадії парабіотичного процесу, причому цей екзальтаційний стан пов'язаний, мабуть, з надмірною індукційністю термоіндукційних білків.

Виходячи з клініко-імунологічних показників та результатів індивідуального тестування імунопрепаратів *in vitro*, хворій було призначено хіміотерапію в сполученні з комбінованою імунотерапією (ІЛ-2, 500 тис. МО + Ліамет, 50 мг + ГМДП, 10 мг) двотижневим курсом. В результаті хіміо-імунотерапії у хворої досягнута часткова регресія пухлинних метастазів правої легені та значне зменшення розмірів уражених лімфовузлів середостіння та шиї.

Приклад 3. Пацієнт Ф., 16 років (іст. хв. №741 від 21.12.2000р), лікувався амбулаторно. Діагноз: "Хронічний риніт алергічного генезу, хронічний бронхіт з алергічним компонентом у стадії загострення". В анамнезі: специфічні захворювання легенів (туберкульоз, злоякісні пухлини, сифіліс) виключено спеціальними обстеженнями; алергічні реакції на антибіотики пеніцилінового ряду, відсутність таких реакцій на антибіотики тетрациклінового ряду; палить лише епізодично; харчування достатньо різноманітне, нормальне за вмістом вітамінів та мікроелементів. У зв'язку з низькою ефективністю звичайної протибактерійної та протиалергічної терапії хворому проведено пробу харкотиння на чутливість мікрофлори до антибіотиків та індивідуальне тестування таких терапевтичних чинників як антибіотик тетрациклінового ряду Доксіциклін, індуктотермія за допомогою апарата "Магнітерм" та сполучення цих чинників. В процесі тестування проводили культивування клітинної фракції крові хворого з антибіотиком Доксіцикліном, після дії немедикаментозного лікувального

засобу (індуктотермії) та при їх комбінації, здійснюючи аналіз субстратів клітинної фракції до та після культивування. Доксіциклін застосовували в дозах 250 та 500 мг; при розрахунку тривалості індуктотермічного впливу було прийнято тривалість дії на зразок крові хворого 2 секунди, що відповідає тривалості реальної процедури 25-30 хвилин. Результати тестування наведено у Табл. 3 та на Фіг. 3 (додаються), де представлено графіки зміни ТДС як функції часу.

З порівняння площин під графіками видно, що Доксіциклін викликав прогресивне зниження ТДС у зразках крові хворого, причому це зниження виявилось дозозалежним на ранніх стадіях та майже незалежним від дози через 24 години інкубації. Навпаки, індуктотермія призвела до транзитного зниження ТДС на ранніх термінах та до його значного підйому (на 79% вище від контролю) через 24 години. Комбінований вплив індуктотермії та Доксіцикліну в дозі 250 мг призвів до різкого (втричі) зниження ТДС на інтервалі 0,5 - 2 години та до його майже повного відновлення до контрольних значень через 24 години. На основі цих даних хворому було призначено лікування за такою схемою термоантибіотикотерапії: 1 капсула Доксіцикліну (250 мг) per os, через 1 годину сеанс індуктотермії легенів (25 хвилин) у зустрічних полях двох апаратів "Магнітерм", сеанси терапії повторювати щоденно протягом 5 днів.

В результаті лікування у хворого досягнута нормалізація температури тіла, вмісту еозинофілів та лімфоцитів у периферійній крові, припинення кашлю, задишки та надмірних виділень з носу, що можна розглядати як ознаки досягнення повної ремісії захворювання дихальних шляхів.

Приклад 4. Пацієнт М., 47 років (іст. хв. № 644 від 27.11.2000р.), лікувався амбулаторно. Діагноз: "Хронічний обструктивний бронхіт". Відчуває

себе хворим близько двох років. В анамнезі: палить близько 20 цигарок з фільтром на день; кілька разів, під час загострень, займався малоуспішним самолікуванням шляхом прийому сульфаніламідів та антибіотиків у таблетованих формах; робота пов'язана з частими відрядженнями, тому харчується безсистемно. Хворому проведено пробу харкотиння на чутливість до антибіотиків, а потім - індивідуальне тестування препаратів, обраних за пробю на чутливість, та індуктотермічного впливу. В ході тестування здійснювали культивування клітинної фракції крові хворого з антибіотиком Цефазоліном у різних дозах, після дії немедикаментозного засобу лікування (індуктотермії) та при їх комбінації, проводили аналіз субстратів клітинної фракції до та після культивування, будували графіки зміни ТДС як функції часу та порівнювали площини під графіками. Тестування показало (Табл. 4 та Фіг.4, додаються), що мікрофлора дихальних шляхів хворого високо чутлива до антибіотиків цефалоспоринового ряду, які водночас викликають прогресуюче протягом інкубації зниження ТДС зразків крові хворого. Індуктотермія (дія на зразок крові протягом 2 секунд, що відповідає лікувальній процедурі тривалістю 25 -30 хвилин) призводила до транзитного зниження ТДС протягом перших 2-х годин та значного його підвищення (67% порівняно з контролем) через 24 години інкубації зразків.

На основі результатів проведених досліджень хворому було призначено комбіновану термоантибіотикотерапію: ендобронхіальне введення антибіотика Цефазоліна в дозі 250 мг та одразу після цього сеанс індуктотермії легенів у зустрічних полях двох апаратів "Магнітерм". Курсове лікування протягом 2 тижнів (1 процедура термоантибіотикотерапії на день, всього 10 процедур) призвело до стійкої ремісії хронічного бронхіту.

Таблиця 1

Час (години)	Показники ТДС									
	Ряд									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13
1	2,13	4,07	4,72	5,30	2,57	4,16	2,30	2,65	1,46	2,12
2	2,13	2,13	2,01	1,57	1,60	1,35	1,81	1,65	1,70	1,56
24	2,13	2,43	1,47	1,47	1,55	2,83	4,00	3,41	4,90	3,56

Таблиця 2

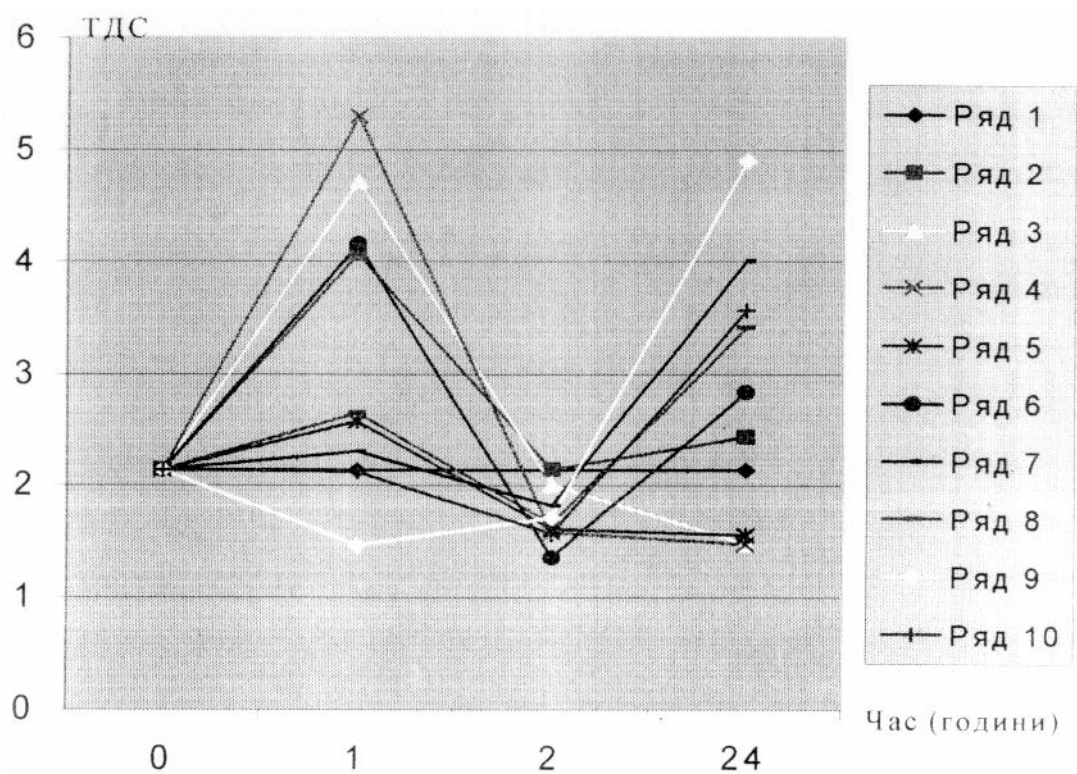
Час (години)	Показники ТДС										
	Ряд										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63	1,63
0,5	1,63	2,11	1,43	2,11	2,12	2,34	2,26	2,49	2,55	2,36	2,51
1	1,63	5,91	4,57	5,46	6,35	5,11	5,92	7,40	6,50	2,00	10,57
2	1,63	10,57	7,50	8,75	7,36	4,33	5,60	6,50	7,00	5,18	4,88
24	1,63	1,25	4,84	4,10	2,96	4,10	4,00	7,09	3,26	3,02	3,03

Таблиця 3

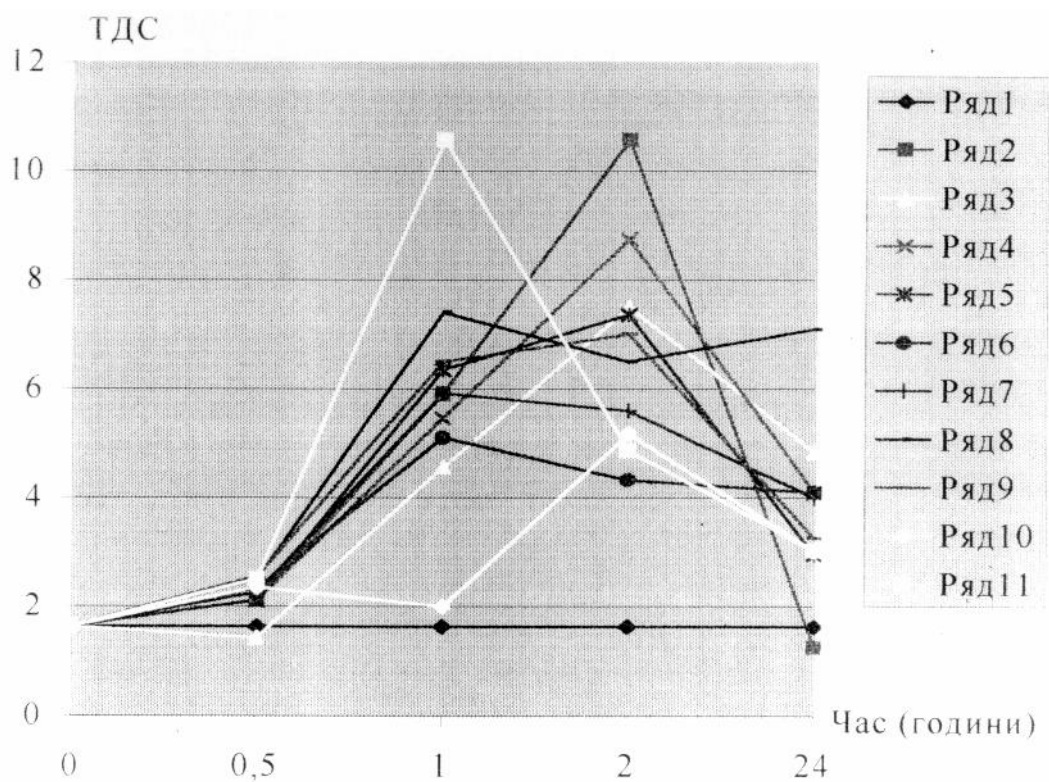
Час (години)	Показники ТДС					
	Ряд					
	1	2	3	4	5	6
0	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10
1	2,10	2,71	1,86	1,63	1,80	0,89
2	2,10	3,23	1,69	1,28	2,81	1,05
24	2,10	2,05	0,62	0,60	3,67	1,83

Таблиця 4

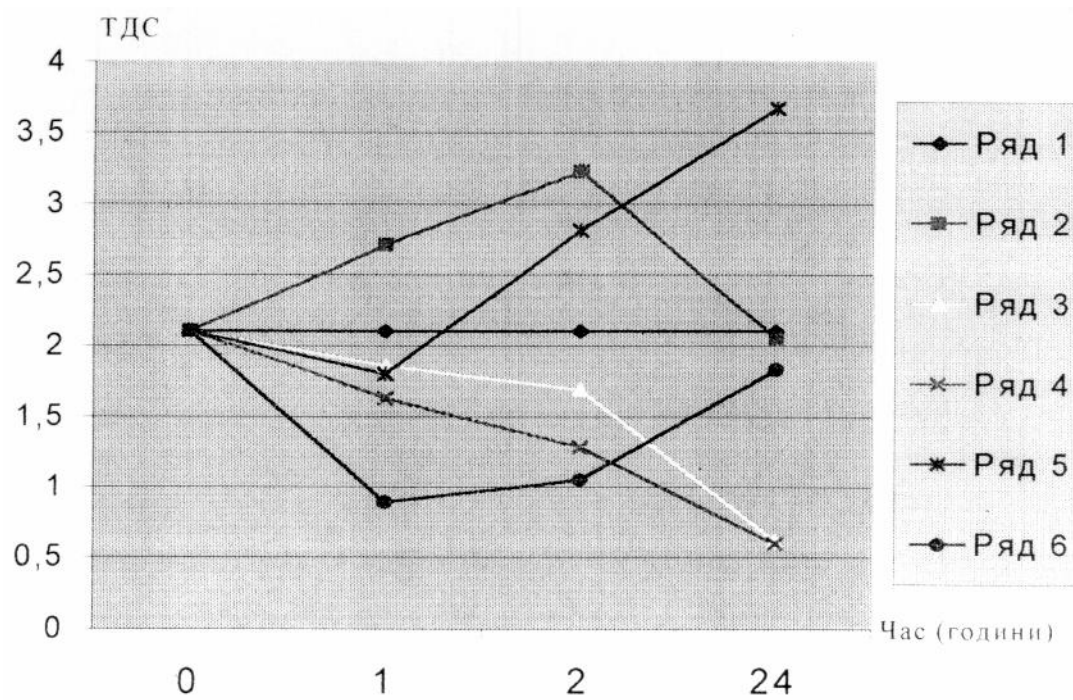
Час (години)	Показники ТДС				
	Ряд				
	1	2	3	4	5
0	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21
1	2,21	2,75	2,11	1,34	1,09
2	2,21	2,80	1,33	2,45	0,87
24	2,21	1,94	0,57	3,24	2,00



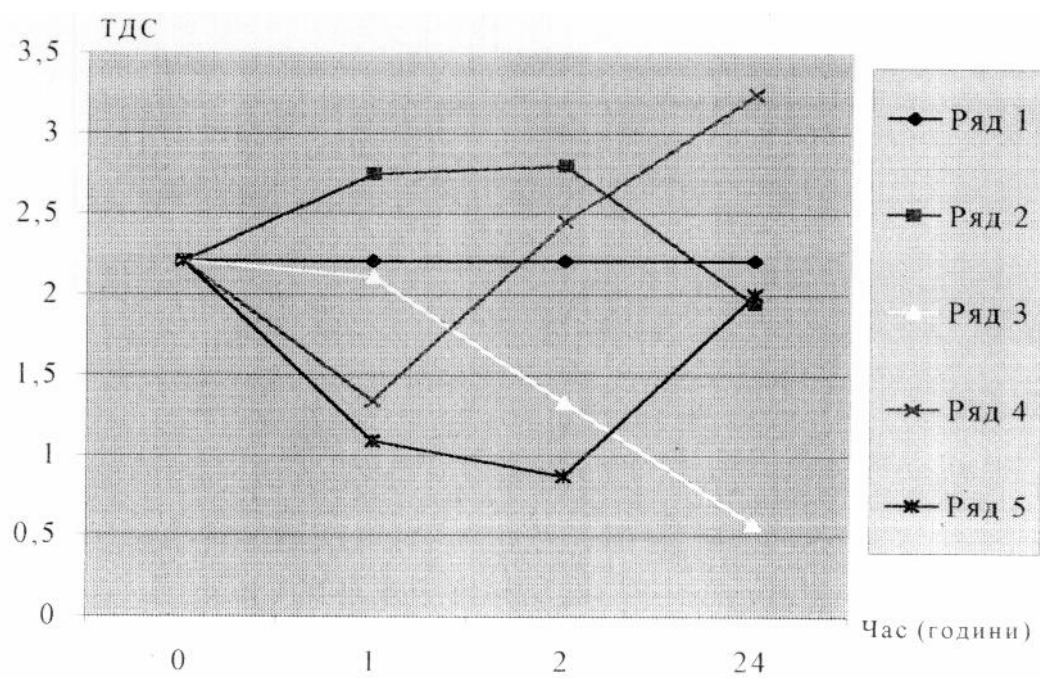
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
 (03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03