



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116733** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2016 01587	(72) Винахідник(и):	
(22) Дата подання заявки:	22.02.2016	(73) Власник(и):	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	12.06.2017	Борисова Інна Станіславівна,	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.06.2017, Бюл.№ 11	вул. Совхозна, 68, кв. 52, с. Ювілейне,	
		Дніпропетровська обл., 52005 (UA)	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ФОНІ ГОСТРИХ ЛЕЙКОЗІВ

(57) Реферат:

Спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, що включає комплексне використання симптоматичних, антибактеріальних препаратів. Додатково застосовують неспецифічну імуномодельючу терапію: хворому внутрішньовенно вводять по 2 мл 3 % розчину глутоксиму № 5, через день.

UA 116733 U

Корисна модель належить до медицини, її розділів - онкології, гематології, а саме до способів лікування пневмонії у хворих на гострі лейкози. Спосіб включає комплексне використання симптоматичних, антибактеріальних препаратів та додатково включає неспецифічну імуномодельючу терапію.

5 Технічний результат - спосіб забезпечує комплексну корекцію неспецифічної резистентності організму у хворих на гострі лейкози, включаючи підтримку імунного гомеостазу як клітинної її ланки, так і гуморальної, покращує переносимість програмного лікування основного захворювання та знижує кількість днів лікування пневмонії та госпіталізації хворих з цього приводу.

10 Хворі на гострі лейкози є групою ризику щодо розвитку пневмоній, що обумовлено порушеннями в клітинному і гуморальному ланках імунітету. Відомо, що патогенетичним підґрунтям виникнення гострих лейкозів, є дефекти клітинного імунітету, які проявляються змінням кількісних показників та функціональною нездатністю Т-лімфоцитів та моноцитарно-фагоцитарної системи. Вважається також, що бластні клітини крові у хворих на лейкози 15 продукують біологічно активні речовини, які мають імуносупресивну дію [5]. У зв'язку з цим, частота виникнення пневмонії у хворих на гострі лейкози сягає від 20 % до 50 %. При цьому летальність від пневмонії є досить високою і становить при гострих лімфобластних лейкозах (ГЛЛ) - 30-45 %, а при гострих мієлобластних (нелімфобластних) лейкозах (ГнелЛЛ) - 40-90 % [10, 17].

20 Порушення імунітету у хворих на гострі лейкози обумовлені не тільки патогенетичними процесами пухлинного росту, а і методами лікування захворювання. Вплив цитостатичної терапії, кортикостероїдної, хіміо- та високодозної поліхіміотерапії сучасних схем лікування гострих лейкозів також негативно впливає як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунітету. Кортикостероїди гальмують розмноження Т-лімфоцитів, стимулюють апоптоз, провокують 25 масову загибель лімфоцитів у тимусі, пригнічують комплемент-індуковану агрегацію гранулоцитів, макрофагів, знижують кількість Т-хелперів, призупиняючи їх кооперацію з В-лімфоцитами та гальмуючи утворення імуноглобулінів [7, 19]. Імуносупресивною дією характеризуються і цитостатики. Спленектомія також має негативний вплив на імунітет шляхом порушення дозрівання та функціональне диференціювання лімфоцитів із-за органної 30 недостатності та гормонального дисбалансу. Отже, в процесі хіміотерапії відбувається кількісне придушення клітин крові, в першу чергу - гранулоцитів, та зниження їх функціональної здатності. Це підтверджується зменшенням кількості маркерів мієлоїдного диференціювання. У зв'язку з цим, корекція пригнічення відновної функції кісткового мозку (КМ) при проведенні хіміотерапії повинна бути спрямована і на попередження загибелі клітин, і на відновлення втрачених 35 функцій клітин-попередників мієлоїдного ряду КМ.

Отже, у хворих на гострі лейкози у зв'язку з проведенням протипухлинної ХТ формується вторинний (придбаний) імунодефіцит - клініко-імунологічний синдром, що характеризується стійким вираженням зниженням кількісних і функціональних показників специфічних та/або неспецифічних факторів імунорезистентності організму.

40 За сучасними принципами лікування гострих лейкозів під час проведення протипухлинної ХТ обов'язково проводять супровідне лікування, в якому використовують симптоматичне лікування: компоненти крові або кровозамінники, засоби, що поліпшують порушені функції внутрішніх органів, препарати, що впливають на еритропоез, гемостаз, гемодинаміку та обмінні процеси. Серед засобів симптоматичного лікування для профілактики і лікування інфекційних 45 ускладнень, при епізодах фебрильної нейтропенії (ФН), пневмоніях застосовують селективну деконтамінацію та антимікробну терапію антибіотиками широкого спектра, протівірусними та протигрибковими препаратами [1, 15, 16]. Антибактеріальну терапію (АБТ) у хворих на гострі лейкози проводять з дотриманням загальних принципів раціональної антибіотикотерапії [1, 16]. При гострих лейкозах використовують β-лактамі антибіотики - цефазолін, цефалоспорины III і 50 IV покоління (фортул, максипім), "захищені" пеніциліни широкого спектра (тазоцин), а також карбапенеми (меронем, тієсам) та аміноглікозиди (амікацин). За показаннями застосовують також ванкомицин. В лікуванні герпесвірусної інфекції у хворих з гострими лейкозами зазвичай застосовують зовіракс. При виникненні мітотичної пневмонії застосовують амфотеріцин та воріконазол [1, 5, 20]. Однак, антимікробні препарати широкого спектра дії мають і побічні 55 прояви, які полягають в посиленні індукованого цитостатичними препаратами вторинного імунодефіцитного стану. У зв'язку з цим, стратегія використання лише етіотропної терапії та інших видів традиційної, в тому числі супровідної - АБТ терапії, при пневмоніях у хворих з на фоні гострих лейкозів, навіть за умов її оптимізації, не призводить до очікуваних результатів. Тому, в останні роки для підвищення ефективності супровідної терапії та зниження побічної 60 імунодепресивної дії цитотоксичних препаратів у хворих на гострі лейкози все ширше

застосовують імунотерапію, основна мета якої - допомогти імунній системі атакувати пухлину та стимулювати імунітет [2, 6, 7, 11]. За даними наукового пошуку, саме використання імуномодуляторів може стати препаратом позитивного активного впливу на перебіг пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів [9, 16].

Аналіз сучасних публікацій, присвячених питанням застосування імунокорегуючої терапії у хворих на гострі лейкози, свідчать, що ця проблема досить далека від її вирішення. В наш час для багатьох імуномодельюючих препаратів рослинного або тваринного походження не доведена клінічна ефективність у хворих на гострі лейкози, в тому числі при пневмоніях [16]. В той же час, в спеціальній літературі висвітлено переконливу кількість зарубіжних і вітчизняних досліджень, які засвідчують можливість корекції показників імунітету у хворих на гострі лейкози на фоні використання імуномодуляторів [4, 9, 12].

Отже, у хворих на гострі лейкози за умов розвитку пневмоній, патогенетично обумовлено застосування імуномодуляторів - препаратів, що впливають на імунну систему і підтримують належний імунний статус хворого.

Відомий спосіб лікування гострого лімфобластного лейкозу у дітей з використанням препаратів α -інтерферону [5]. Застосування реаферону або егіферону в гострому періоді захворювання, призводить до цитостатичного ефекту, що сприяє зниженню кількості бластних клітин КМ. Відомий ефект цих препаратів і запобігання розвитку нейтропенії. Дані ефекти α -інтерферонів реалізуються саме через активацію імунної системи, що проявляється зростанням загальної кількості Т-лімфоцитів, вирівнюванням співвідношення імунорегуляторних Т-лімфоцитів, посиленням експресії рецепторів до імуноглобулінів, а саме IgG та IgM. Клінічними дослідженнями доведено, що використання α -інтерферонів підвищує ефективність ХТ з більш раннім настанням ремісії, ніж у групах порівняння [5, 8].

Однак даний спосіб лікування має суттєві недоліки. Відомо, що застосування реаферону та людського лейкоцитарного інтерферону у хворих на гострі лейкози в періоді ремісії одночасно з підтримуючою терапією досить часто індукує еритропенію і нейтропенію та температурну реакцію головний біль, блювоту тощо. Такі побічні ефекти, особливо нейтропенія і еритропенія, стають на заваді можливості продовження програмного лікування основного захворювання - лейкозу. Отже, даний спосіб лікування має суттєві обмеження до використання.

Відомий спосіб лікування гострого лімфобластного лейкозу [14]. Даний спосіб включає в себе комплексне використання симптоматичних, антибактеріальних, загальноозміцнюючих засобів і неспецифічну імуномодуючу терапію. Для цього перорально вводять порошок лізоциму гідрохлориду у добовій дозі 500-1800 мг 2 рази на день, щодня протягом 20-30 днів, на тлі якого додатково вводять всередину або сублінгвально натрію нуклеїнат у добовій дозі 100-1500 мг 2 рази на день протягом 20-30 днів, а також лактулозу перорально по 2,5-5 мл 1-2 рази на день щодня протягом 10-30 днів. При цьому лізоциму гідрохлорид вводять за 0,5-1 годину до їжі, натрію нуклеїнат - відразу після прийому лізоциму гідрохлориду, а лактулозу - за 20-30 хв. до їжі або безпосередньо перед їжею, або через 3-4 години після прийому лізоциму гідрохлориду та натрію нуклеїнату.

Даний спосіб прийнятий нами за найближчий аналог (прототип). Копія прототипу надається.

Ознаками прототипу, що збігаються з найважливішими ознаками корисної моделі, що заявляється, є комплексне використання симптоматичних, антибактеріальних препаратів для лікування хворих на гострі лейкози.

Важливим недоліком прототипу є використання для впливу на імунні показники хворих на гострі лейкози одночасно двох препаратів - лізоциму гідрохлориду та натрію нуклеїнату. Такий підхід, з одного боку, значно погіршує фармакоекономічний вплив препаратів, що полягає в подорожченні лікування, з іншого боку - є досить складним в питаннях дозування та способах використання (перорально вводять порошок лізоциму гідрохлориду у добовій дозі 500-1800 мг 2 рази на день, щодня протягом 20-30 днів, на тлі якого додатково вводять всередину або сублінгвально натрію нуклеїнат у добовій дозі 100-1500 мг 2 рази на день протягом 20-30 днів, а також лактулозу перорально по 2,5-5 мл 1-2 рази на день щодня протягом 10-30 днів).

Найважливішим недоліком прототипу є використання імуномодуляторів рослинного та тваринного походження. Лізоцим білка курячого яйця (фермент ЄС 3.2.1.17, N-ацетил-мурамид-глицаногидролаза, - мурамидаза) застосовується в медичній практиці у вигляді очищеного ін'єкційного препарату. Досить часто використовується при виробництві БАД. Більшість науковців підкреслюють роль лізоциму в місцевому імунітеті та не визначають впливу препарату на клітинну або гуморальну ланку імунних показників [8]. Саме динаміка місцевого імунітету (показники бактеріологічного дослідження кишкової мікрофлори) є, в тому числі, фактами, якими автори прототипу доводять свої висновки. Важливо також, що в світовій літературі взагалі відсутні дані щодо клінічного застосування даного препарату у хворих на гострі лейкози.

Натрію нуклеїнат - натрієва сіль рибонуклеїнової кислоти, що виділена з пекарських дріжджів, також є представником неспецифічної стимуляції імунітету рослинного походження. Наукові данні, щодо клінічного використання подібного препарату у хворих на гострі лейкози за умов виникнення пневмонії, також відсутні. Для імуномодельюючих препаратів рослинного та тваринного походження не доведена клінічна ефективність у хворих на гострі лейкози [8].

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів.

Задача вирішується шляхом використання як імуномодельюючої терапії розчину глютоксиму 3 % по 2 мл в/в № 5 через день.

Таке вдосконалення дозволяє забезпечити комплексну корекцію неспецифічної резистентності організму у хворих на гострі лейкози, включаючи підтримку імунного гомеостазу, що покращує переносимість програмного лікування основного захворювання та знижує кількість днів лікування пневмонії та госпіталізації хворих з цього приводу.

Глутоксим - хімічно синтезована біологічно активна сполука - гексапептид зі стабілізованим дисульфідним зв'язком (біс-(гамма-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-глїцин динатрієва сіль) з загальною формулою - (C₂₀H₃₂O₁₆N₆S₂). Препарат є представником нового класу лікарських речовин - тіопоетинів, які завдяки модельюючому впливу на внутрішньоклітинні процеси тіолового обміну регулюють генетичні і метаболічні процеси у клітинах і тканинах [3]. Особливою властивістю препарату є здатність надавати диференційований вплив на нормальні та трансформовані (баластні, пухлинні) клітини. Під впливом Глутоксиму відбувається стимуляція проліферації та диференціювання нормальних клітин і активуються процеси генетично програмованої клітинної загибелі (апоптозу) трансформованих (баластних, пухлинних) клітин. Маючи унікальну здатність індукувати p53-залежний і p53-незалежний шлях апоптозу тільки в трансформованих клітинах Глутоксим суттєво підвищує чутливість бластних клітин до ХТ. Активуючи процеси метаболізму, проліферації і диференціювання нормальних клітин Глутоксим одночасно підвищує стійкість інтактних (здорових) клітин до впливу хіміопрепаратів, попереджаючи, таким чином, розвиток гепато-, нефро-, кардіо - і нейротоксичності. Отже, Глутоксим забезпечує абсолютно нову ефективність лікування та якість життя пацієнтів.

Експериментальні результати застосування препарату Глутоксим дозволили виявити його протипухлинну активність, реалізовану через депресію редокс-потенціалу в трансформованих клітинах. Показано, що депресія редокс-потенціалу може викликати апоптоз як за рахунок збільшення періоду напівжиття білка p53, так і за допомогою впливу на каскад фосфопротейніназ Ras-сигнального шляху [3, 8]. Отримані результати досліджень *in vitro* дії Глутоксиму на кількість клітин HL60 протягом 48 годин інкубації показують, що препарат у концентрації 100 мкг/мл викликає майже 100 % загибель злоякісних клітин.

Важливою перевагою імунокорегуючої дії препарат Глутоксим є і доведений факт, що по відношенню до нормальних клітин організму імуно- та гемопоезу він здійснює ініціацію системи цитокинів, у тому числі регулює ендогенну продукцію широкої палітри інтерлейкінів і гемопоетичних факторів: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN; GM-CSF і еритропоетину; відтворення ефектів IL-2 за допомогою індукції експресії рецепторів IL-2Ra і IL-2Kb. Відтворення ефектів ряду цитокинів Глутоксिमом має виключне значення, бо, при захворюваннях, для яких характерне формування вираженої імунодепресії, в тому числі при гострих лейкозах, в першу чергу порушується рецепція регуляторних ефектів цитокинів. Наведені елементи специфічної активності, в тому числі імуномодулюючу ефективності препарату, отримали своє експериментальне підтвердження в дослідях по вивченню апоптоз-регулюючих механізмів; в моделях радіаційного і хімічного (циклофосфан) імунодефіцитних станів; а також у процесі клініко-експериментальних досліджень при лікуванні онкологічних хворих [4, 13, 18].

Отже, препарат Глутоксим, має доведену в експерименті імунокорегуючу дію, направлену на нормалізацію імунної відповіді організму хворого і не порушує нормальні регуляторні відносини гуморальної та клітинної ланки імунітету. Аналіз спеціальної медичної наукової літератури доводить отриманий фактичний матеріал клініко-експериментального характеру, що свідчить:

- про індукції препаратом диференціювання пре-Т-лімфоцитів (маркер Thy-1 антиген) кісткового мозку;

- про можливості активації препаратом проліферації і диференціювання CD34+ клітин нормальної гемопоетичної тканини і запуску апоптоз-індукують механізмів (які визначаються методом проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл до Fas-антигену) в активно проліферуючих клітинах при лейкоміях [3, 7]. Представлені механізми дії препарату пояснюють функціональну цілісність спостережуваних імунофізіологічних ефектів, що включають:

- високу тропність препарату до клітин центральних органів імунітету та системи лімфоїдної тканини з формуванням цитопротекторних механізмів;
 - посилення процесів еритропоезу, лімфопоезу та гранулоцито-моноцитопоезу;
 - активацію системи фагоцитозу, у тому числі, в умовах набутого імунodefіциту,
 5 відновлення у периферичній крові рівня нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і тромбоцитів;
 - активацію проліферації і диференціювання переважно Т-лімфоцитів, в тому числі, в умовах радіаційної та хімічної імуносупресії, відновлення рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ та CD25+-клітин.

Аналіз клінічних наукових досліджень доводить позитивні висновки результатів
 10 використання даного препарату у хворих з онкологічними захворюваннями [4, 13, 18].

Непоодинокими є також наукові дослідження, щодо використання Глутоксиму і при запальних захворюваннях легень [3, 4, 17].

Таким чином, дія препарату Глутоксим на ключові процеси клітинного та гуморального імунітету у хворих на гострі лейкози сприяє реставрації як специфічного протипухлинного
 15 імунітету, так і посиленню апоптозної загибелі злоякісних (бластних) клітин. Глутоксим покращує стан генетично нормальних і ініціює елімінацію генетично дефектних клітин, індукує широкий спектр клітинних реакцій, забезпечуючи підвищення стійкості організму до впливу ХТ.

Багатогранність внутрішньоклітинних та гуморальних регуляторних ефектів Глутоксиму, його позитивний вплив на всі ланки імунної відповіді у хворих на лейкози з проявами пневмонії та
 20 його можливість впливу на недиференційовані злоякісні клітини основного захворювання, визначив вибір даного препарату для розробки способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів на основі проведених клінічних спостережень.

Розроблений метод - спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів - апробований в клінічній практиці. За даним методом було проліковано 34 хворих на гострі
 25 лейкози, у яких на фоні курсу програмного лікування, відповідно до нозологічної форми та етапу лікування, розвинулася пневмонія. Серед хворих групи дослідження було 13 чоловіків та 21 - жінка; вік яких становив від 26 до 54 років. Хворих на ГЛЛ було 23; на ГнелЛЛ - 11. При використанні в клінічній практиці метода лікування, що пропонується - способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів - за результатами контрольних аналізів крові
 30 визначено:

- проліферацію і запуск диференціювання CD34+ клітин нормальної гемопоетичної тканини, що запускають, в свою чергу, апоптоз-індукуючі механізми;
- посилення процесів еритропоезу, лімфопоезу, гранулоцито- та моноцитопоезу;
- активацію системи фагоцитозу в умовах набутого імунodefіциту;
- 35 - відновлення у периферичній крові рівня нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і тромбоцитів;
- активацію проліферації і диференціювання Т-лімфоцитів,
- відновлення рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ та CD25+-клітин.

Клінічними проявами вищезазначених процесів були:

- відновлення показників картини периферичної крові;
- 40 - підвищення захисних імунних функцій організму хворих, що ставало патогенетичним підґрунтям

- можливістю більш раннього відновлення та продовження хіміо- та цитостатичної терапії основного захворювання (лейкозу) за умов переривання у зв'язку із погіршенням стану на фоні пневмонії;

- 45 - кращої переносимості хіміо- та цитостатичної терапії основного захворювання (лейкозу).

Віддаленими результатами удосконалення способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів стало зниження строків лікування пневмонії та загальної тривалості перебування хворих в стаціонарі у зв'язку із програмним лікуванням гострого лейкозу. Очікуваними результатами є зниження летальності даного контингенту хворих від пневмонії.
 50 Поставлена задача вирішується тим, що в заявленому способі у якості імуномодельючої терапії для лікування пневмонії хворим на гострі лейкози вводять в/в 3 % розчин глутоксиму по 2 мл № 5 через добу.

Таке удосконалення способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів дозволить уникнути важливих недоліків прототипу. А саме, забезпечить комплексну корекцію імунної резистентності організму у хворих на гострі лейкози, включаючи підтримку імунного гомеостазу, покращення переносимості програмного ХТ лікування основного захворювання та сприяння зниженню кількості днів лікування пневмонії і госпіталізації з цього приводу шляхом використання сучасного препарату імунокорегуючої дії на показники клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, що пропонується, відповідає критерію "новизна", так як в процесі патентно-інформаційних досліджень не виявлено джерела патентної і науково-технічної інформації, що заперечує новизну запропонованого способу.

Спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, що пропонується, відповідає також критерію винаходу "винахідницький рівень", так як у джерелах літератури не виявлено способи лікування пневмонії з істотними ознаками пропонованого винаходу.

Спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, проводять у наступній послідовності

Клінічні приклади.

Приклад 1.

Хворий С., 27 років, був прийнятий у вересні 2014 р. в гематологічний центр КЗ "Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4 ДОР" м. Дніпропетровська з діагнозом: Гострий лейкоз, мієлобластний варіант. Хворіє з грудня 2013 р., за період хвороби проведено 3 курси стандартної поліхіміотерапії (7+3 і 7+3+VP16). На фоні програмного лікування ГнеЛЛ, відповідно стадії захворювання, у Хворого С. на 12 добу перебування в стаціонарі було діагностовано пневмонію на основі клінічних та рентгенологічних даних. У зв'язку із погіршенням стану Хворого С. на фоні прояву супутнього захворювання - пневмонії - лікування ГнеЛЛ було призупинено. Для лікування Хворого С. був застосований спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів. Для цього на фоні супровідної антибактеріальної терапії (меронем в/в по 2,0 г 2 рази на добу) хворому С вводили в/в по 2 мл 3 % глютоксиму 1 раз на добу № 5 через день.

На фоні застосування даного способу лікування пневмонії після перших двох ін'єкцій глютоксиму клінічна картина покращилася: температура хворого С знизилася до субфебрильних цифр і становила 37,3 °С; кашель значно зменшився; слабкість зменшилась, фізична працездатність підвищилася. Такі позитивні зміни клінічного перебігу пневмонії обумовили можливість продовження курсу хіміотерапевтичного лікування основного захворювання (лейкозу) Хворого С. уже на 5 добу застосування даного Способу. Після закінчення курсу лікування відповідно даного способу були визначені позитивні зміни з боку імунологічного аналізу крові Хворого С., а саме, зменшилася кількість В лімфоцитів, які характеризувалися функціональною нездатністю. Позитивна імунна відповідь клітинного імунітету Хворого С. характеризувалася також нормалізацією кількості лімфоцитів в крові та кількості В-лімфоцитів із відповідною тенденцією до нормалізації лейко-В-клітинного коефіцієнту та лейко-Т-клітинного коефіцієнту. Гуморальна ланка імунітету Хворого С. характеризувалася підвищенням концентрації Ig G та Ig M, що свідчило про підвищення імунної відповіді.

Отже, спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів забезпечив комплексну корекцію імунної резистентності організму, що було підтверджено кількісними та якісними показниками клітинного і гуморального імунітету та покращив переносимість програмного лікування основного захворювання. Позитивний вплив способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, став причиною також і зниження кількості днів лікування пневмонії та госпіталізації з цього приводу, які становили відповідно 15 та 27 днів.

Приклад 2.

Хвора І., 47 років, вперше була прийнята в гематологічний центр КЗ "Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4 ДОР" м. Дніпропетровська у лютому 2014 р., де був верифікований діагноз: Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ). На фоні програмного курсу лікування (протокол BSM) отримана ремісія. У листопаді 2014 р. на фоні гострого респіраторного захворювання з фебрильною (вище за 38,0 С) температурною реакцією в гематологічному центрі КЗ "Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4 ДОР" м. Дніпропетровська за показниками загального аналізу крові та КМ в динаміці визначено рецидив ГЛЛ, з розвитком фебрильної нейтропенії (ФН). Кількість нейтрофілів (ЗАК від 3.11.2014 р.) - 380/мкл, що відповідало 3-ому (важкому) ступеню нейтропенії.

Відповідно до протоколів лікування хворих з ФН ("Practice Guidelines in Oncology"-v. 1.2007 NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.) Хворі І. була призначена в/в антибіотикотерапія (АБТ), а саме - меронем в/в по 2,0 г 2 рази на добу та призупинено лікування основного захворювання. На фоні супровідної терапії стан Хворої І. не покращився і на 5 день застосування АБТ (14 доба перебування в стаціонарі) визначена пневмонія, яка підтверджена рентгенологічним дослідженням від 17.11.2014 р. Для лікування Хворої І. було посилене супровідна терапія: кількість в/в введень меронему збільшили до 3 разів на добу по 2,0 г. та додатково призначили амікацин із розрахунку 15 мг/кг 1 раз на добу. З метою корекції імунної резистентності організму, підтримки імунного гомеостазу та відновлення переносимості програмного лікування основного захворювання Хворі І. було

розпочато лікування відповідно до способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, що включало: в/в введення 3 % розчину глутоксиму по 2 мл № 5 через день.

На фоні застосування даного способу лікування пневмонії після перших двох ін'єкцій глутоксиму клінічна картина покращилася: температура Хворої І. знизилася до субфебрильних цифр і становила 37,8 °С; зменшилась слабкість. Після третьої ін'єкції глутоксиму температура тіла не перевищувала - 37,4 С, що супроводжувалося покращенням самопочуття та підвищенням працездатності. Кількісні показники крові, що характеризували цитопенічний синдром на початку пневмонії, на фоні застосування способу лікування пневмонії з використанням глутоксиму, мали чітку тенденцію до нормалізації, а саме: ЗАК від 8.11.2014 р. - кількість нейтрофілів - 395/мкл, ЗАК від 10.11.2014 р. - кількість нейтрофілів - 400/мкл, ЗАК від 12.11.2014 р. - кількість нейтрофілів - 406/мкл, ЗАК від 15.11.2014 р. - кількість нейтрофілів - 419/мкл.

Такі позитивні зрушення з боку показників крові та сприятливий на фоні використання глутоксиму перебіг пневмонії обумовив можливість продовження курсу хіміотерапевтичного лікування основного захворювання (лейкозу) Хворої І. Після закінчення курсу АБТ та лікування відповідно Способу лікування пневмонії у хворих на гострі лейкози у Хворої І. були визначені позитивні зміни з боку імунологічної відповіді організму. Імунологічний аналіз крові від 22.11.2014 р. довів, порівняно з показниками клітинного та гуморального імунітету від 16.09.2014 р.: підвищення лейко-Т-клітинного коефіцієнту, зниження відносної кількості Т-лімфоцитів та показника імуnoreгуляторного індексу за рахунок зниження кількості Т-хелперів (індукторів) і підвищенням CD8. Зі сторони гуморального імунітету спостерігалася тенденція до підвищення концентрації Ig G в крові, що свідчило про підвищення гуморальних факторів захисту організму Хворої І.

Таким чином, спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів забезпечив підтримку імунного гомеостазу організму Хворої І., що було підтверджено кількісними та якісними показниками, в першу чергу, гуморального імунітету, що більш притаманно для відповіді імунної системи хворих на ГЛЛ. Комплексна корекція імунної резистентності організму Хворої І. обумовила можливість відновлення програмного лікування основного захворювання (ГЛЛ) та покращила її переносимість.

Позитивним результатом використання Способу лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів у Хворої І. було і зниження прогнозованої кількості днів лікування пневмонії та госпіталізації з цього приводу, які становили відповідно 23 та 32 дні, при очікуванні значних більш пролонгованих строків лікування.

Джерела інформації::

1. Абдулкадыров К.М. Диагностика и лечение бактериальных и микотических инфекций у больных гемобластомами // Абдулкадыров К.М., Чуданова Т.В. // Вестник гематологии. - 2005. - № 3. - С. 5-13.

2. Бергольц В.М., Кисляк Н.С., Еремеев В.С. Иммунология и иммунотерапия лейкоза / В.М. Бергольц, Н.С. Кисляк, В.С. Еремеев - Москва: Медицина, 1978. - 408 с.

3. Влияние Глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани / А.Д. Куничан, Г.Б. Соколова, М.В. Синицин, СЕ. Бугаенко [и др.] // Большой Целевой Журнал о туберкулезе. - 2001. - № 12. С.

4. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза / Г.Б. Соколова, М.В. Синицин, Л.А. Кожемякин, Перельман М.И. // Антибиотики и химиотерапия. - 2002. - № 1-2. - С. 20-23.

5. Експресія активаційних маркерів Т-лімфоцитами хворих на гостру і хронічну лейкемію / А.І. Гордієнко, Л.М. Ісакова, Г.Н. Дранник, Н.Н. Третяк // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2010. - №4 (10). - С. 40-43.

6. Инфекции в онкологии / под ред. Давыдова М.И. и Дмитриевой Н.В. Москва: Медицина, 2009. - 471 с.

7. Кадагидзе З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей. // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. - 2001. - №5. - С. 12-13.

8. Клінічна імунологія та алергологія / за ред. професора Г.М.Дранніка. - Київ: Здоров'я, 2006. - 886 с.

9. Клінічна гематологія / А.Ф. Романова, Я.І. Виговська, В.Є. Логинський [та ін.]; під ред. проф. А.Ф. Романової. - К.: Медицина, 2006. - 452 с.

10. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластомами на фоне программной химиотерапии / И.Ю. Торопова, Е.Н. Паровичникова, Г.А. Клясова [та ін.] // Гематология и трансфузиол. - 2011. - Т.56, № 6. - С. 10-19.

11. Новиков В.И. Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях/ В.И. Новиков, В.И. Карандашов, И.Г. Сидорович. - Москва: Медицина, 2002. - 160 с.
12. Опыт применения интерлейкина-2 в терапии рецидивов острых миелобластных лейкозиев // С.А. Гусева, И.Р. Гатовская, Стельмах И.А. [и др.] // Укр. журн. гематологи та трансфузиологи. - 2005. - № 4: - С. 26-32.
13. Орлов С.В. Современные методы детоксикации и иммунокоррекции в профилактике и лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких, плевры и средостения: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед.наук // С.В. Орлов-Санкт-Петербург, - 2000. - 35с.
14. Пат. 34 Россия, А 61К31/7008, А 61К38/17. Способ сопроводительного лечения острого лимфобластного лейкоза / Барсуков А.А., Щербакова Э.Г., Маякова С.А. [и др.]; заявитель и правообладатель Рос. Мед. Акад. Последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию - №2320367; опубл. 27 марта 2008 г.
15. Стан захворюваності злоякісними новоутвореннями лімфатичної та кровотворної тканини населення України / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук, З.П. Федоренко, Т.Г. Суханова // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2003. - №4 (3). - С. 5-11.
16. Фещенко Ю.І. Сучасні підходи і нові перспективи в лікуванні інфекційних захворювань дихальних шляхів // Ю.І. Фещенко // Здоров'я України. - 2002. - № 1. - С. 8-9.
17. Glauser M.P. Management of Infections in Immunocompromised Patients / M.P. Glauser, P.A. Pizzo, W.B. Saunders. - London, 2000. - P. 17-24.
18. Nosanchuk J.D., Sepkowitz K.A., Pearse R.N. Infectious complications of autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma / Nosanchuk J.D., Sepkowitz K.A., Pearse R.N. // Bone Marrow Transplant. - 1996. - Vol. 18, № 2. - P. 355-359.
19. Pardoll D.M. The role of CD4+T cell responses in antitumor immunity / D.M. Pardoll, S.L. Topalian // Curr. Immunol. - 1998. - № 10. - P. 588-594.
20. Practice Guidelines in Oncology"-v. 1.2007 NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30. Спосіб лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів, що включає комплексне використання симптоматичних, антибактеріальних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують неспецифічну імуномодельючу терапію: хворому внутрішньовенно вводять по 2 мл 3 % розчину глутоксиму № 5, через день.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601