



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 69673

(13) U

(51) МПК

A61K 35/26 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 12342**
(22) Дата подання заявки: **21.10.2011**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.05.2012**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.05.2012, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):
Пустовий Юрій Григорович (UA),
Фролов Валерій Митрофанович (UA),
Роєнко Галина Миколаївна (UA),
Гріцова Наталя Анатоліївна (UA),
Андросов Євген Дмитрович (UA)
(73) Власник(и):
Пустовий Юрій Григорович,
вул. Оборонна, 2-а, кв. 11, м. Луганськ,
91011 (UA),
Фролов Валерій Митрофанович,
кв. Леваневського, 2, кв. 2, м. Луганськ,
91002 (UA),
Роєнко Галина Миколаївна,
кв. Героїв Ленінського комсомолу, 24, кв. 32,
м. Луганськ, 91025 (UA),
Гріцова Наталя Анатоліївна,
кв. 50 років Жовтня, 1-б, кв. 24, м. Луганськ,
91034 (UA),
Андросов Євген Дмитрович,
кв. Ольховський, 10, кв. 244, м. Луганськ,
91015 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ВИКЛИКАНИЙ ПОЛІАНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми збудника туберкульозу включає введення імуноактивного препарату нуклеїнату.

UA 69673 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до фтизіатрії й клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням у сучасних умовах захворюваності на туберкульоз легень (ТЛ) у країнах СНД. В Україні з 1995 року зареєстровано епідемію туберкульозу, а однією з важливих причин активації епідемічного процесу є поліхіміорезистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ). Останнім часом значно зросла частка первинної стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів, що в свою чергу знижує ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТЛ) і потребує призначення поліхіміотерапії з введенням водночас разом 5-6 антибактеріальних засобів, внаслідок чого ще більше пригнічується стан імунної системи організму хворих і виникає, великий відсоток побічних ефектів, у тому числі розвиток дисбіозу.

Під час поглибленого вивчення особливостей патогенезу ТЛ, викликаного полірезистентними штамми МБТ, було встановлено, що велике значення в розвитку й прогресуванні специфічного патологічного процесу в легенях хворих має суттєве пригнічення функціонального стану імунної системи, зокрема супресія показників клітинної ланки імунітету. Встановлено, що в зв'язку зі зниженням кількісних і функціональних показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними МБТ, визначається суттєве зменшення ефективності протитуберкульозної терапії. Тому відновлення показників імунного гомеостазу і, зокрема, корекція стану клітинної ланки імунітету повинно бути самостійним, патогенетично важливим напрямком при складанні загальної програми терапії хворих на ВДТЛ та обов'язково входить до курсу лікування хворих на ТЛ, особливо при наявності множинної стійкості збудника туберкульозу до протитуберкульозних ліків.

Існує спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ шляхом введення пацієнтам фітопрепарату протекфлазиду [Дюльгер А.Д., Вольман О.В. Деякі особливості клініко-рентгенологічної динаміки туберкульозного процесу при лікуванні хворих із застосуванням препарату протекфлазиду // Український пульмонологічний журнал. - № 2 (40). - С. 168-169].

Однак клінічний досвід показує, що протекфлазид ефективний як імуномодуючий фітозасіб здебільше при відсутності поліхіміорезистентності збудника туберкульозу. При наявності поліантибіотикорезистентності МБТ ефективність протекфлазиду у хворих на туберкульоз суттєво зменшується. Тому цей спосіб недостатньо ефективний і підлягає подальшому удосконаленню.

Був розроблений також більш досконалий спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, що включає введення таким пацієнтам імуноактивного препарату з групи похідних тимусу - тактивіну [Гергерт В.Я., Хоменко І.С., Абрамова З.П. Комплексная терапия больных деструктивным туберкулезом легких химиопрепаратами в сочетании с Т-активином // Проблемы туберкулеза.-1986. - № 2. - С. 28-31].

Але до складу тактивіну (Т-активіну), крім діючої речовини у вигляді біологічно активних поліпептидів тимусу великої рогатої худоби, входить також деяка частина так званих баластних білків, які можуть провокувати або посилювати розвиток аутоімунних та імунокомплексних реакцій, що в клінічному плані може викликати тенденцію до тривалого перебігу хвороби. Крім того, у теперішній час Т-активін терміново не зареєстрований в Україні як лікарський засіб й практично відсутній в аптечній мережі. Тому цей спосіб не може бути використаний в клінічній практиці.

Відомий також спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, який передбачає введення пацієнтам імуноактивного препарату тимогену [Патент України на корисну модель № 35009 А. - Спосіб корекції клітинних показників імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний полірезистентними штамми мікобактерій туберкульозу. - МПК (2006) А61К35/26. - Опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16].

Однак при використанні цього способу не завжди досягається повна корекція показників клітинної ланки імунітету у хворих на ВДТЛ, особливо показника реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА), який характеризує функціональну активність Т-лімфоцитів. Крім того, за останні роки тимоген практично відсутній в аптечній мережі України, оскільки він не був своєчасно перереєстрований в Україні фірмами, які виробляють цей препарат. Тому вказаний спосіб у теперішній час фактично не може бути використаний в Україні в умовах клінічної практики.

Тому був запропонований спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, який передбачає введення як імуноактивного препарату для корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними МБТ, імуномодуючого засобу циклоферону [Патент України на корисну модель № 58750. - МПК (2006) А61К 35/26. - Спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у хворих на вперше діагностований

туберкульоз легень, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми збудника туберкульозу. - Опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому вибраний як найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога відноситься те, що й при його використанні в частини 5 хворих на ВДТЛ, ще мають місце зсуви все того ж показника клітинної ланки імунітету - РБТЛ з ФГА, що свідчить про недостатню патогенетичну ефективність у таких пацієнтів.

Задача корисної моделі полягає в удосконаленні відомого способу корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми МБТ, і зменшення ймовірності розвитку побічних ефектів у ході лікування таких хворих.

10 Поставлена задача вирішується тим, що як імуноактивний препарат для корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними МБТ використовують сучасний імуномодуючий засіб - нуклеїнат. Таке вирішення задачі корисної моделі базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що введення хворим на поліантибіотикорезистентний ТЛ імуноактивного препарату нуклеїнату 15 забезпечує відновлення клітинної ланки імунітету й в той же час не викликає небажаних побічних ефектів, оскільки нуклеїнат у своєму складі не містить ніяких баластних білків та інших речовин, які можуть негативно впливати на стан організму хворих та його імунної системи.

Нуклеїнат - це фізіологічно активна сполука, природного походження, яка є біологічно активним екстрактом дріжджової РНК, що виявляє виражену імуотропну активність. Нуклеїнат 20 чинить позитивний вплив на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені й знижуючи підвищені показники імунітету, тобто є істинним імуномодулятором. Мішенями для фармакологічної дії нуклеїнату є поперед усього клітини фагоцитарної системи й природні кілери. Він стимулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки цитокінів, а саме IL-1 β , IL-6, TNF α й α -інтерферону. Отже, важливою 25 властивістю нуклеїнату є його здатність підсилювати активність системи фагоцитуючих макрофагів. При пригніченні гуморального імунітету нуклеїнат також стимулює антитілоутворення. Крім імуномодуючого ефекту, нуклеїнат характеризується також наявністю детоксикуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його незамінним препаратом у комплексному лікуванні гострих і хронічних інфекцій будь-якої 30 етіології, у тому числі хламідійних. У лікуванні хворих на ТЛ цей препарат раніше не використовувався.

Наша пропозиція щодо використання нуклеїнату як імуноактивного препарату щодо корекції: показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми МБТ, базується на отриманих дослідним шляхом даних, які дозволили встановити 35 закономірність, що використання нуклеїнату в даного контингенту хворих сприяє в більшості випадків відновленню показників імунного гомеостазу, а саме забезпечує нормалізацію як загальної кількості імунокомпетентних клітин у периферичній крові хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними МБТ, так і співвідношення між основними регуляторними субпопуляціями Т-клітин - Т-хелперами/індукторами (CD4⁺) і Т-супресорами/кілерами (CD8⁺), а 40 також забезпечує нормалізацію функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином: хворому на ВДТЛ, викликаний стійкими до протитуберкульозних препаратів МБТ, при наявності за даними імунологічного обстеження пригнічення кількісних і функціональних показників клітинної ланки імунної системи вводять 45 нуклеїнат усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. При необхідності введення нуклеїнату проводять 2-3 рази на рік з інтервалами 3-4 місяці між повторними курсами.

При розробці корисної моделі було обстежено 2 групи хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми МБТ, які були рандомізовані за віком, статтю, спектром хіміорезистентності МБТ та особливо за клінічними формами туберкульозного процесу в легенях. 50 Вік хворих, які знаходилися під наглядом, складав від 18 до 65 років. За даними імунологічного обстеження в обох групах переважали прояви імунної недостатності з боку показників клітинної ланки імуногенезу II ступеня вираженості.

Основна група (60 осіб) отримувала під час лікування ТЛ корекцію показників клітинного імунітету за допомогою заявленого способу (тобто за допомогою нуклеїнату), група зіставлення 55 (61 особа) - за допомогою відомого способу-прототипу. Лікування ТЛ в обох групах було однаковим, типовим і включало протитуберкульозні хіміопрепарати - 5-6 засобів згідно 1 категорії хворих на туберкульоз до визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів, після чого пацієнтам корегувалася хіміотерапія згідно з профілем антибіотикорезистентності, що відповідало діючому Протоколу лікування хворих на ТЛ з наявністю 60 поліантибіотикорезистентності МБТ, затвердженому МОЗ України.

Хворі основної групи отримували курс корекції показників клітинного імунітету у відповідності до заявленого способу, а саме нуклеїнат усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 15-20 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. При необхідності введення нуклеїнату проводили 2-3 рази на рік з інтервалами 3-4 місяці між повторними курсами.

Критерієм ефективності заявленого способу були позитивні зміни з боку імунограми, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація хелперно/супресорного співвідношення (CD4/CD8), підвищення показника РБТЛ.

Пацієнти групи зіставлення отримували корекцію показників клітинної ланки імунітету у відповідності до відомого способу-прототипу.

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету до початку проведення корекції в обстежених хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамами МБТ (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=60)	зіставлення (n=61)	
CD3 ⁺ % Г/л	69,5±2,0	47,3±1,6**	46,8±1,5**	>0,05
	1,31±0,04	0,76±0,02***	0,74±0,02***	>0,1
CD4 ⁺ % Г/л	45,6±1,6	31,9±1,4**	31,5±1,3**	>0,05
	0,86±0,03	0,51±0,02***	0,50±0,02***	>0,1
CD8 ⁺ % Г/л	22,5±1,2	20,2±1,1	19,8±1,0	>0,05
	0,42±0,02	0,32±0,01*	0,30±0,01*	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,02	1,58±0,01***	1,59±0,01***	>0,05
CD22 ⁺ % Г/л	20,8±1,2	18,4±0,7	18,9±0,8	>0,1
	0,39±0,02	0,30±0,01*	0,33±0,01*	>0,1
РБТЛ з ФГА, %	65,5±2,5	37,8±1,9***	37,5±1,8***	>0,05

Примітки: у табл. 1 і 2 вірогідність різниці стосовно норми: * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик Р - вірогідність розбіжностей між відповідними показниками основної групи й групи зіставлення.

До початку проведення корекції у хворих обох груп, що знаходилися під наглядом, були виявлені однотипові зсуви з боку показників клітинної ланки імунітету, які характеризувалися поперед усього Т-лімфопенією різного ступеня вираженості, зниженням кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) і зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також суттєвим зниженням показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про наявність пригнічення функціональної активності Т-клітин (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що до початку проведення корекції в основній групі хворих на ВДТЛ кратність зниження кількості Т-клітин (CD3⁺) складала 1,47 разу (P<0,01) і в групі зіставлення - 1,49 разу (P<0,01) стосовно норми у відносному вимірюванні й відповідно - 1,72 разу (P<0,001) та 1,77 разу (P<0,001) в абсолютних значеннях. Це свідчить про наявність чітко вираженої Т-лімфопенії в обох обстежених групах хворих до початку лікування. Відносна кількість CD4⁺-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) була знижена в середньому в 1,43 разу в основній групі (P<0,01) і в 1,45 разу в групі зіставлення (P<0,01). При цьому в цей період обстеження абсолютне число CD4⁺-лімфоцитів було знижено в середньому в 1,69 разу в пацієнтів основної групи (P<0,001) і в 1,72 разу в групі зіставлення (P<0,001). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8, був зменшений до початку проведення корекції в обох групах у середньому в 1,28 разу стосовно норми (P<0,001). Показник РБТЛ з ФГА до початку проведення корекції був знижений в основній групі в середньому в 1,73 разу стосовно норми (P<0,001) і в групі зіставлення - в 1,75 разу (P<0,001), що свідчить про суттєве зменшення функціональної активності Т-клітин (таблиця 1).

Отже, отримані дані свідчать, що до початку проведення корекції в обох обстежених групах хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамами МБТ, мають місце чітко виражені зсуви з боку показників клітинного імунітету, що свідчить про наявність імунодефіциту переважно II ступеня. У клінічному плані в обстежених хворих мала місце значна вираженість інтоксикаційного й бронхо-легеневого синдромів і відсутність достатньої ефективності від лікування протитуберкульозними засобами.

При повторному вивченні імунологічних показників після завершення курсу корекції показників клітинного імунітету було встановлено, що в основній групі пацієнтів, яка отримувала

корекцію відповідно до заявленого способу, тобто з використанням нуклеїнату, має місце практично повна нормалізація вивчених імунологічних тестів (табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинного імунітету після завершення проведення корекції у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамами МБТ ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=60)	зіставлення (n=61)	
CD3 ⁺	%	69,5±2,0	63,2±1,6*	=0,05
	Г/л	1,31±0,04	1,12±0,03*	<0,05
CD4 ⁺	%	45,6±1,6	40,5±1,3*	=0,05
	Г/л	0,86±0,03	0,73±0,02*	<0,05
CD8 ⁺	%	22,5±1,2	22,3±1,1	>0,05
	Г/л	0,42±0,02	0,41±0,01	>0,05
CD4/CD8		2,03±0,02	1,82±0,01*	<0,05
CD22 ⁺	%	20,8±1,2	20,4±1,1	>0,05
	Г/л	0,39±0,02	0,36±0,02	>0,05
РБТЛ з ФГА, %		65,5±2,5	54,2±2,1*	<0,05

- 5 Дійсно, з таблиці 2 видно, що немає вірогідних розбіжностей між показниками клітинного імунітету в основній групі й 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. У групі зіставлення при застосуванні відомого способу-прототипу була також відмічена позитивна динаміка
- 10 проаналізованих імунологічних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету. Однак ступінь позитивних змін з боку показників імунного статусу в обстежених хворих групи зіставлення був суттєво меншим, ніж при використанні заявленого способу (тобто в пацієнтів основної групи). Тому після завершення корекції показників клітинного імунітету у хворих групи зіставлення зберігалися вірогідні розбіжності низки вивчених імунологічних показників стосовно
- 15 як норми, так і відповідних показників імунного статусу в основній групі обстежених.

- Дійсно, відносна кількість Т-клітин (CD3⁺) у периферичній крові хворих групи зіставлення в цей період обстеження склала в середньому (63,2±1,6) %, що було в 1,10 разу нижче норми ($P = 0,05$) і в стільки ж раз нижче відповідного показника у хворих основної групи ($P = 0,05$). Абсолютна кількість CD3⁺ клітин складала на момент завершення корекції у хворих групи
- 20 зіставлення в середньому (1,12±0,03) Г/л, що було в 1,17 разу нижче норми ($P < 0,05$) і водночас в 1,15 разу нижче, ніж у цей же період обстеження у хворих основної групи ($P < 0,05$). Рівень субпопуляції Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) у периферичній крові хворих групи зіставлення на момент завершення корекції складав у середньому у відносному вимірюванні (40,5±1,3) %, що було в 1,13 разу нижче норми даного показника ($P < 0,05$) і водночас в 1,11 разу нижче, ніж у
- 25 хворих основної групи в цей період обстеження ($P = 0,05$). Абсолютна кількість CD4⁺-клітин у цей період обстеження складала в середньому (0,73±0,02) Г/л, що було в 1,18 разу нижче норми ($P < 0,05$) і водночас в 1,12 разу нижче, ніж в основній групі обстежених хворих ($P < 0,05$). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 на момент завершення курсу корекції клітинного імунітету у хворих групи зіставлення складав у середньому 1,82±0,01, що було в 1,12 разу нижче норми
- 30 ($P < 0,05$) і водночас в 1,11 разу нижче, ніж у хворих основної групи в цей період обстеження ($P = 0,05$).

- Важливою є також та обставина, що показник РБТЛ з ФГА на момент завершення корекції клітинного імунітету в групі зіставлення залишався вірогідно нижче норми, а саме в 1,21 разу
- 35 ($P < 0,05$) і водночас в 1,19 разу нижче, ніж у пацієнтів основної групи ($P < 0,05$). Це свідчить, що поряд зі збереженням кількісних порушень з боку клітинної ланки імунітету, у хворих з групи зіставлення має місце також зниження функціональної активності Т-клітин, яка повністю не відновлюється при застосуванні найближчого аналога (у хворих групи зіставлення), у той час як при використанні заявленого способу корекції (у пацієнтів основної групи) відмічена практично повна нормалізація даного показника (табл. 2).

- 40 Таким чином, отримані дані свідчать про високу ефективність застосування заявленого способу корекції показників клітинного імунітету у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамами МБТ, корисність заявленого способу для практичної медицини й наявність суттєвих переваг щодо найближчого аналога: При застосуванні

заявленого способу ніяких побічних ефектів від його використання, у тому числі алергічних реакцій, у обстежених хворих виявлено не було. Заявлений спосіб не потребує дорогих і дефіцитних ліків, доступний за ціною. Вітчизняний нуклеїнат, який використовують при здійсненні заявленого способу, є в достатній кількості в аптечній мережі нашої держави й не має протипоказань для введення хворим. Тому заявлений спосіб може бути рекомендований для практичного використання в умовах протитуберкульозних стаціонарів. У клінічному плані було встановлено, що використання заявленого способу сприяє більш швидкому регресу симптоматики захворювання, зменшенню строків знебацилювання й прискорення загоєння порожнин розпаду у хворих на ВДТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми МБТ.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора С., 38 років, знаходилася на лікуванні з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз легень С6 правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, К+, Резит+ (R, Et) ДН-I. При прийнятті до стаціонару скаржилася 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. Вважає себе хворою протягом останніх 3 місяців. При огляді: загальний стан пацієнтки середньої тяжкості, частота дихальних рухів - 22 за 1 хв. При перкусії реєструвалося незначне скорочення звуку в міжлопатковій ділянці справа. При аускультції на тлі везикулярного дихання вислуховувалися розсіяні сухі хрипи, а в міжлопатковій і підлопатковій ділянках на тлі жорсткого дихання - нечисленні вологі дрібнопухирцеві хрипи. Тони серця ритмічні, помірно приглушені. Артеріальний тиск - 115/65 мм рт. ст. Пульс - 70 уд/хв., ритмічний, задовільних якостей. Живіт м'який, безболісний. Печінка на краю реберної дуги. Симптоми Кера й Ортнера - негативні.

Аналіз крові загальний: Ер. - $3,35 \cdot 10^{12}/л$, Нб-98 г/л, КП - 0,88, Л. - $12,6 \cdot 10^9/л$, е - 2, п - 9, с - 73, л - 12, м - 4; ШОЕ - 42 мм/год.; ККП = 5,25. Ан. мокротиння: слизового характеру, лейкоцитів $10-15$ у полі зору, КУП +.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки в прямій проекції й томограмі правої легені виявляється в С6 неоднорідне зниження пневматизації за рахунок посилення легеневого рисунка й інфільтративно-вогнищевих змін, місцями компактно розташованих, на тлі яких виявляється порожнина розпаду розміром $3,5 \times 2,5$ см з нерівномірно потовщеними стінками, що зв'язана з коренем легені бронхо-судинною "доріжкою". Корені легень розширені. Тінь серця й куполи діафрагми без особливостей, обидва плевральні синуси вільні.

Призначена протитуберкульозна терапія ізоніазидом по 0,3 г на добу, рифампіцином по 0,45 г на добу, піразинамідом по 1,5 г на добу, етамбутолом по 1,2 г на добу, стрептоміцином $1,0$ внутрішньом'язово N 60.

У зв'язку з недостатньою ефективністю лікування протитуберкульозними препаратами, що проводилось, збереженням пропасниці й інших симптомів інфекційного токсикозу, хвора С. була проконсультована клінічним імунологом та обстежена імунологічно. Виявлені порушення з боку клітинної ланки імунітету, які характеризувалися наявністю Т-лімфопенії (47 % $CD3^+$ -лімфоцитів, тобто 0,74 Г/л), зниженням загальної кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (32 %, тобто 0,53 Г/л), а також імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ до 1,59, зменшенням показника РБТЛ з ФГА до 38 %, тобто зниженням його в 1,72 разу відносно норми. Висновок по імунограмі: ознаки вторинного імунодефіцитного стану за відносним супресорним варіантом, II ступінь імунодефіциту.

Виходячи з цих даних, хворій С. було призначено проведення корекції стану клітинного імунітету за допомогою заявленого способу, а саме - введення нуклеїнату всередину по 0,5 г (2 капсули) 2 рази на добу протягом 20 діб поспіль.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення введення нуклеїнату у відповідності до заявленого способу корекції, було встановлено, що під впливом заявленого способу корекції ліквідувалася Т-лімфопенія: кількість $CD3^+$ -лімфоцитів підвищилася до 69 % (1,23 Г/л), збільшилося число циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів ($CD4^+$ -клітин) до 45 %, тобто 0,81 Г/л, нормалізувався імунорегуляторний індекс $CD4/CD8$ (2,04) і показник РБТЛ з ФГА (65 %). Виходячи з динаміки імунологічних показників, була констатована висока ефективність здійсненої корекції показників клітинного імунітету у відповідності до заявленого способу, ліквідація вторинного імунодефіциту.

У клінічному плані нами був в подальшому відмічений сприятливий перебіг туберкульозу легень у хворої С., в якій було досягнуто повне клініко-рентгенологічне одужання: припинення бактеріовиділення, загоєння порожнини розпаду.

Отже, з цього клінічного прикладу видно високу ефективність заявленого способу корекції показників клітинної ланки імунітету у хворої С. і його позитивний вплив на загальний стан пацієнта й прискорення видужання. Ніяких побічних ефектів від застосування заявленого способу у хворої С. виявлено не було.

5 Хворій С. рекомендовано провести повторний курс введення нуклеїнату ще один раз на рік через 4 місяці після завершення першого курсу з метою підтримки досягнутого ефекту імуноткорекції.

Приклад 2

10 Хворий В., 40 років, з клінічним діагнозом вперше діагностованого туберкульозу легень (дисемінованого) Дестр+, МБТ+, М+, К+, Резит+ (S, H) ДН-I, підтвердженим клінічно (скарги на кашель з невеликою кількістю слизового харкотиння, загальну слабкість, пітливість, фебрильну температуру, вкорочення легеневого звуку в міжлопатковій ділянці, наявності на тлі жорсткого дихання численних дрібнопухирцевих хрипів), рентгенологічно (на оглядовій рентгенограмі й томограмах верхніх часток легень по всіх легневих полях поліморфні вогнищеві тіні, що

15 місцями зливаються у фокуси, справа й зліва на верхівках порожнини розпаду з інфільтративними стінками розмірами 1 × 5 см і 4,5 × 2 см) і бактеріологічно (у посіві мокротиння виявлені МБТ, стійкі до 2-х протитуберкульозних препаратів), отримувал лікування в умовах протитуберкульозного диспансеру. Хворому В. було призначено протитуберкульозні препарати: ізоніазид по 0,4 г на добу, рифампіцин по 0,6 г на добу, піразинамід по 2,0 г на добу, етамбутол

20 по 1,2 г 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 проконсультований клінічним імунологом та обстежений імунологічно. Внаслідок цього виявлені суттєві зсуви з боку показників клітинної

25 ланки імунітету. При цьому встановлено наявність Т-лімфопенії (45 % $CD3^+$ -лімфоцитів, тобто 0,68 Г/л), зниження кількості лімфоцитів з фенотипом $CD4^+$ (Т-хелперів/індукторів), які циркулюють у периферичній крові (30 % $CD4^+$ -клітин, тобто 0,44 Г/л), зменшення імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (1,54) і показника РБТЛ з ФГА (36 %). У зв'язку з чітко вираженими порушеннями з боку низки показників імунограми констатована наявність у хворого

30 вторинної імунної недостатності II ступеня.

У зв'язку з виявленням імунологічних порушень II ступеня хворому В. була також призначена корекція показників клітинного імунітету за допомогою заявленого способу, а саме введення нуклеїнату всередину по 0,5 г (2 капсули) 3 рази на добу протягом 30 діб поспіль.

35 При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу корекції було встановлено: ліквідація Т-лімфопенії (кількість $CD3^+$ -клітин підвищилася до 68 %, тобто до 1,23 Г/л), підвищення кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у периферичній крові до 45 % (0,81 Г/л), збільшення імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (2,02) і показника РБТЛ з ФГА (63 %). Отже, при використанні заявленого способу корекції показників клітинного імунітету у хворого В. відмічено практично повна нормалізація вивчених параметрів імунологічних тестів. Водночас у

40 пацієнта також відмічена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників і в подальшому повне одужання. При використанні заявленого способу у хворого В. не було відмічено ніяких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій.

Хворому В. рекомендовано провести протягом року ще 2 повторних курси введення нуклеїнату з інтервалом 3 місяці між курсами.

45 Отже, заявлений спосіб корекції показників клітинного імунітету має суттєві переваги відносно найближчого аналога. Він корисний, не потребує дорогих або дефіцитних ліків і важливий для клінічної практики, оскільки при його використанні прискорюються темпи нормалізації клініко-лабораторних показників і зменшуються терміни знебацелення мокротиння й рубцювання каверн. Виходячи з цього, заявлений спосіб може бути рекомендований для

50 поширеного використання в умовах протитуберкульозних стаціонарів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми збудника туберкульозу, що включає введення імуноактивного препарату, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нуклеїнат вводять усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль.
3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності введення нуклеїнату проводять 2-3 рази на рік з інтервалами 3-4 місяці між повторними курсами.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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