



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93956** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00
A61P 31/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 04372	(72) Винахідник(и): Матвієнко Юлія Олександрівна (UA), Рекалова Олена Михайлівна (UA), Кадан Людмила Павлівна (UA), Ільїнська Ірина Федорівна (UA), Панасюкова Оксана Романівна (UA), Ясирь Світлана Григорівна (UA), Литвиненко Наталія Анатоліївна (UA), Рева Олена Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.04.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.10.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.10.2014, Бюл.№ 20	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень включає в інтенсивній фазі лікування застосування 4-6-компонентного стандартного курсу хіміотерапії, залежно від категорії хворого. Додатково призначають імуномодулятор Бластомуніл внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-ти тижнів.

U
UA 93956

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме фтизіатрії та імунології, і може бути застосована для лікування хворих на туберкульоз легень.

Туберкульоз залишається глобальною та національною проблемою сьогодення і реальною загрозою, що пов'язана з прогресуючим поширенням мультирезистентності збудника до протитуберкульозних препаратів [див. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006-2010 роки [Текст] / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. - 2011. - № 4. - С. 5-10.].

Відомо, що у хворих на туберкульоз реєструється виразна вторинна імунологічна недостатність, яка може бути, у значній мірі, індуквана мікобактерією туберкульозу (МБТ) і проявляється зниженням функції імунних клітин головним чином, Т-лімфоцитів та макрофагів на фоні пригнічення системи гамма-інтерферону (γ -IFN), порушення якої є провідними у формуванні імуносупресії при даному захворюванні [див. Чернушенко. Е.Ф. Протитуберкульозний імунитет [Текст] / Е.Ф. Чернушенко. Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. - 2010. № 4. - С. 53-58]. Це вимагає розвитку та удосконалення методів патогенетичного лікування хворих на туберкульоз, а саме імунотерапії, - шляхом обґрунтування та диференційованого застосування імуномодуляторів з метою включення додаткових факторів боротьби з МБТ (особливо при наявності хіміорезистентності), в тому числі за рахунок корекції недостатності окремих ланок системи γ -IFN.

γ -IFN є важливішим фактором знищення збудника туберкульозу і продукується в організмі людини, головним чином, Т-лімфоцитами, природними кілерами та макрофагами. Він посилює антимікробну і протизапальну активність імунних клітин шляхом підвищення продукції супероксидних радикалів, посилення фагоцитозу та антитілоопосередкованої цитотоксичності макрофагів, що призводить до знищення патогену [див. Humoral Mechanisms Involved in the Control of Tuberculosis [Електронний ресурс] / Joaquin Zuniga [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. - 2012. Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/>].

Розлади системи γ -IFN при туберкульозі, у свою чергу, можуть призводити до виразних порушень Т-клітинного імунітету, туберкулінової анергії, дисбалансу цитокінів, дисрегуляції апоптозу лімфоїдних і фагоцитуючих клітин, зниження цитотоксичного потенціалу кілерів, гальмування активації фагоцитів. Неефективна імунна відповідь на збудник зумовлює тривале бактеріовиділення та уповільнення регресії туберкульозних змін у легенях, торпідний або навіть прогресуючий перебіг хвороби, погіршує його наслідки та збільшує ризик рецидивів захворювання [див. Ільїнська. І.Ф. Система гамма-інтерферону та її місце у патогенезі туберкульозу [Текст] / І.Ф. Ільїнська // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. - 2012. № 3. - С. 82-88.].

При туберкульозі легень в умовах функціональної недостатності факторів імунного захисту є обґрунтованим включення до схем лікування імуномодуючого засобу, зокрема, спрямованої на відновлення ефективності системи γ -IFN (у тому числі з групи синтетичних інтерферонів, препаратів-індукторів інтерферонів та ін.) [див. Мезенцева. М.В. Перспективи імунотерапії в комплексном ліценні інфільтративного туберкульоза легких [Текст] // М. В. Мезенцева [и соавт.] / Биопрепараты. - 2011. - № 2 (42). - http://www.biopreparaty-magazine.ru/articles/42_02/].

Як прототип способу, що заявляється, обраний спосіб лікування хворих на туберкульоз легень, що включає в інтенсивній фазі лікування застосування 4-6-компонентного стандартного курсу хіміотерапії, залежно від категорії хворого, та дозволяє досягти максимального клінічного ефекту при використанні хіміотерапевтичних засобів [див. "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз", який затверджений Наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1091]. Але навіть при дотриманні цих рекомендацій, які відповідають положенням доказової медицини, при лікуванні хворих на туберкульоз не вдається досягти 100 %-ого ефекту від лікування. Так, при застосуванні в режимах лікування тільки специфічних протитуберкульозних препаратів невдача від лікування (з формуванням хронічного процесу або виникненням рецидиву) спостерігається до 17 % хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [див. Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від термінів перебування у стаціонарі протягом основного курсу терапії / С.О. Черненко, О.Є. Бєгоулев, М.В. Погребна, О.В. Іванкова, Л.М. Циганкова, О.О. Лобко // Укр. пульмонол. журн. - 2004. - № 2. - С. 56-60] та у 20-46 % хворих на хіміорезистентний туберкульоз (не вдається ліквідувати клінічні прояви хвороби), які є найбільш тяжкими хворими з більш глибокими імунними порушеннями [див. Эффективность стационарного лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких на момент окончания интенсивной фазы химиотерапии [Текст] / Ю.И. Фещенко, С.А. Черненко, Н.А. Литвиненко, А.И. Барбова // Укр. хіміотерапевт. журн. - 2010. - № 1/2. - С. 33-37.].

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на туберкульоз легень, в якому шляхом застосування імуномодулятора Бластомунілу на фоні специфічної протитуберкульозної терапії відбувається збільшення щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові, в результаті чого досягається терапевтичний ефект лікування за рахунок скорочення термінів розсмоктування інфільтративних змій в легенях, збільшення відсотку хворих зі зникненням каверн, скорочення термінів перебування хворих в стаціонарі.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування хворих на туберкульоз легень, що включає в інтенсивній фазі лікування застосування 4-6-компонентного стандартного курсу хіміотерапії, залежно від категорії хворого, згідно корисної моделі, додатково призначають імуномодулятор Бластомуніл внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-ти тижнів.

Вітчизняний препарат Бластомуніл в міжнародній анатомо-терапевтично-хімічній класифікації має код L03A X21**: "Інші імуностимулятори" (L03 "Імуномодулятори", L03A "Імуностимулятори"). За фармакологічною класифікацією препарат належить до фармакотерапевтичної групи "Цитокіни та імуномодулятори". Основною діючою речовиною Бластомунілу є природний пептидоглікан із клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii*, який має неспецифічні антигенні властивості, запускає вроджену імунну реакцію шляхом активації макрофагів. Бластомуніл має імуотропну, інтерферогенну (сприяє індукції ендogenous інтерферону), непряму противірусну, непряму антибактеріальну, мікроциркуляторну та репаративну властивості [див. Бластомуніл" (Blastomunyl). Інструкція по применению. Режим доступу: <http://compendium.com.ua/info/168041>]. Основною особливістю Бластомунілу є активація моноклеарних фагоцитів та дендритних клітин через включення еволюційно створених механізмів спадкового імунітету [див. Болоховська. В.А. Бластомуніл. Природний імуномодулятор, виділений з клітин молочнокислих бактерій [Текст] / В.А. Болоховська, В.І. Васильєв, О.В. Нагорна // ЗАТ "Біофарма". - 2010. - 29 с.].

Дія препарату ретельно вивчена при захворюваннях, які супроводжуються вторинним імунодефіцитом з лейкопенією, а саме при хірургічній, хіміо- та променевої терапії онкологічних хворих та хворих на лейкоз, в комплексній протизапальній, противірусній, протибактеріальній терапії різноманітних гострих та хронічних захворювань людини, у тому числі бронхолегеневої системи, хворих на СНІД, трофічних виразках, в ослаблених хворих та ін. [див. Місце імуномодуючої терапії в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань / Ю. Спіженко та ін. // Ліки України. - 2005. - № 3. - С. 80-85; Бабик. А.І. Иммунотерапия мастопатии [Електронний ресурс] / Л.І. Бабик // Здоровье Украины - 2007. - № 4 (7). - Режим доступу: <http://mazg.com.ua/article/94.html>; Ефективність вітчизняного імуномодулятора Бластомунілу в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань / В.С. Мосієнко та ін. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2007. - № 5. - С. 91-94].

Спосіб здійснюють таким чином.

У хворих на туберкульоз легень додатково до специфічної протитуберкульозної терапії, яка в інтенсивній фазі лікування включає застосування 4-6-компонентного стандартного курсу хіміотерапії, залежно від категорії хворого, призначають імуномодулятор Бластомуніл внутрішньом'язово в дозі по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-ти тижнів, що призводить до збільшення щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові, за рахунок чого підвищується ефективність лікування даної категорії хворих, що виражається в скороченні термінів розсмоктування інфільтративних змін в легенях, збільшенні відсотку хворих зі зникненням каверн, скороченні термінів перебування хворих в стаціонарі.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хворий Ч... 23 роки, історія хвороби № 1299. Знаходився на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні хворих туберкульозом легень із супутніми захворюваннями НІФП НАМН з діагнозом: мультирезистентний туберкульоз (05. 2008) обох легень (дисемінований. інфільтративний). Деструкція (+) (визначається), виділення мікобактерії туберкульозу МБТ (+) методом мікроскопії М (+) та культурально К (+). Резистентність I (H. R. S. E. Z.). II (Ofx), новий випадок, раніше лікований протитуберкульозними препаратами I ряду.

Хворому була призначена протитуберкульозна терапія згідно протоколу із застосуванням інтенсивного режиму індивідуалізованої (відповідно тесту медикаментозної чутливості) протитуберкульозної терапії, до складу якої входило п'ять протитуберкульозних препаратів I і II ряду (Z, Mfx, Km, Trz, Pt, Clar (8 місяців)/ Z, Mfx, Cfx, Trz, Pt, Clar (2 місяці)). При первинному імунологічному дослідженні (дин. таблицю 1) щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові була у межах референтних значень.

Таблиця 1

Щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові у хворого Ч. (у. о.)

Показники	1-е дослідження	2-е дослідження	Референтні значення	Динаміка
	на фоні протитуберкульозної терапії без призначення імуномодулятора			
Лімфоцити	35,4	15,6	8-35	(↓)
Моноцити	76,4	88,5	12-150	(↑)
Гранулоцити	49,0	56,2	19-97	(↑)

Примітка ↑↓ напрямок змін: збільшилось/зменшилось.

Через 5 тижнів протитуберкульозної терапії при контрольному обстеженні спостерігалось зменшення більше, ніж в 2 рази, щільності рецепторів до γ -IFN на лімфоцитах при незначному збільшенні щільності рецепторів до γ -IFN на моноцитах та гранулоцитах крові. Це свідчило про пригнічення здатності лейкоцитів кроні до рецепції γ -IFN, в основному, за рахунок, лімфоцитів, то розвивалось у хворого під час лікування хіміопрепаратами на фоні здатності моноцитів та гранулоцитів до рецепції γ -IFN, яка відповідала такій у групі здорових, де система γ -IFN не активована, що обумовлювало недостатню мікобактерицидну ефективність імунної системи у даного хворого та подовження строків бактеріовиділення до 4-х місяців, регресії каверн до 6 місяців.

Діагноз при виписці після 10-ти місячного лікування: МРТБ (05.2008) обох легень (дисемінований). Деструкція (+). МБТ (-) (не визначаються). М (-), К (-). Резистентність: I (H, R, S, E, Z). II (Ofx). Гіст. (гістологічне підтвердження) 0 (не проводилось).

Отже, застосування лише специфічної протитуберкульозної терапії в даному випадку обумовило позитивний клінічний ефект та поступове знищення мікобактерій туберкульозу, але процес лікування супроводжувався несуттєвими змінами щодо відновлення рецепторів до γ -IFN, що обумовлювало недостатню ефективність системи γ -IFN та супроводжувалось тривалим бактеріовиділенням (до 4 місяців) та збереженням деструктивних змін в легенях. Таким чином, перелічені клініко-імунологічні особливості туберкульозного процесу були підставою для додаткового призначення імуномодуючої терапії.

Приклад 2 (за способом, що заявляється).

Хворий К... 32 роки, історія хвороби № 6332. Знаходився на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні туберкульозу та неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз легень, НІФП НАМН з діагнозом: туберкульоз із розширеною резистентністю (12.2012) верхньої долі правої легені (інфільтративний).

Деструкція (+), МБТ (+), М (+), К (+). Резистентність I (R. S. Z.). II (Et. Km), раніше нелікований.

Хворому була призначена протитуберкульозна індивідуалізована (відповідно тесту медикаментозної чутливості) терапія із застосуванням інтенсивного режиму хіміотерапії, до складу якої входило 5 протитуберкульозних препаратів I та II ряду (Z, Mfx, Km, Pas, Trz). Імуномодуючий препарат Бластомуніл хворому призначався згідно способу, що заявляється, внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-й тижнів.

При імунологічному дослідженні до призначення імуномодуючої терапії спостерігалась в межах норми щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові у хворого К. (у. о.)

Показники	До призначення Бластомунілу	Після призначення Бластомунілу	Референтні значення	Динаміка
	на фоні протитуберкульозної терапії			
Лімфоцити	10,0	22,8	8-35	(↑)
Моноцити	40,3	121,5	12-150	(↑)
Гранулоцити	49,7	65,9	19-97	(↑)

Примітка ↑↓ напрямок змін: збільшилось/зменшилось.

При повторному обстеженні по закінченні курсу імуномодулятора на фоні триваючої протитуберкульозної терапії спостерігались позитивні імунологічні зміни: істотне збільшення кількості рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові. Особливо виразне зростання щільності рецепторів на моноцитах на цьому фоні дало змогу клітинам більш інтенсивно реагувати на γ -IFN, що обумовило ефективність елімінації МБТ із організму хворого. Одночасно спостерігалась виразна позитивна клініко-лабораторна та рентгенологічна динаміка: зникнення інфільтрації в легенях та зникнення каверн протягом 5 місяців. Діагноз при виписці після 5-ти місячного лікування: МРТБ (12.2012) верхньої долі правої легені (інфільтративний). Деструкція (-), МБТ (-), М (-), К (-). Резистентність: I (R, S, Z). II (Et, Km).

Отже, застосування Бластомунілу в даному випадку дозволило відновити щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах, що дало змогу клітинам більш інтенсивно реагувати на γ -IFN і сприяло зникненню інфільтрації в легенях та каверн у хворого протягом 5 місяців.

Приклад 3 (за способом, що заявляється).

Хворий К... 20 років, історія хвороби № 1888. Знаходився на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні туберкульозу та неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз легень НІФП НАМН з діагнозом: вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз (04.2013) верхньої долі лівої легені (інфільтративний). Деструкція (+), МБТ (+), М (+), К (+). Резистентність I (H, R, S, Z). II (Ofx). раніше нелікований.

Хворому була призначена протитуберкульозна індивідуалізована (відповідно тесту медикаментозної чутливості) терапія із застосуванням інтенсивного режиму хіміотерапії, до складу якої входило 5 протитуберкульозних препаратів I та II ряду (E, Z, Mfx, IZd, Trz). Імуномодуючий препарат Бластомуніл хворому призначався згідно способу, що заявляється, внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-й тижнів.

При імунологічному дослідженні до призначення імуномодуючої терапії спостерігалась в межах норми щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові у хворого К. (у. о.)

Показники	До призначення Бластомунілу	Після призначення Бластомунілу	Референтні значення	Динаміка
	на фоні протитуберкульозної терапії			
Лімфоцити	23,6	38,0	8-35	(↑)
Моноцити	22,7	233,3	12-150	(↑)
Гранулоцити	71,7	86,3	19-97	(↑)

Примітка ↑↓ напрямок змін: збільшилось/зменшилось.

При повторному обстеженні по закінченні курсу імуномодулятора на фоні триваючої протитуберкульозної терапії спостерігались позитивні імунологічні зміни: істотне збільшення щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові - особливо виразне зростання щільності рецепторів на моноцитах на цьому фоні дало змогу клітинам адекватно реагувати на γ -IFN, що обумовило ефективність елімінації МБТ із організму хворого. Одночасно спостерігалась виразна позитивна клініко-лабораторна та рентгенологічна динаміка: зменшення інфільтрації в легенях (до призначення препарату - не зменшувалась), зникнення каверн протягом 8 місяців. Діагноз при виписці після 8-ми місячного лікування: туберкульоз із розширеною резистентністю (04.2012) верхньої долі лівої легені (інфільтративний). Деструкція (-), МБТ (-), М (-), К (-). Резистентність: I (H, R, S, Z), II (Ofx).

Отже, застосування Бластомунілу в даному випадку дозволило відновити щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах, що дало змогу клітинам більш інтенсивно реагувати на γ -IFN і сприяло зникненню каверн у хворого на мультирезистентний туберкульоз із розширеною резистентністю протягом 8 місяців.

Приклад 4 (за способом, що заявляється).

Хворий Т... 51 рік. історія хвороби № 3099. Знаходився на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні туберкульозу та неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз легень НІФП НАМН з діагнозом: вперше діагностований монорезистентний

туберкульоз легень (03.2013) (дисемінований). Деструкція (+), МБТ (+), М (+), К (+), резистентність І (Н), раніше нелікований.

Хворому була призначена протитуберкульозна індивідуалізована (відповідно тесту медикаментозної чутливості) терапія із застосуванням інтенсивного режиму хіміотерапії, до складу якої входило 5 протитуберкульозних препаратів І ряду (Н, Е, R, Z, S). Імуномодуючий препарат Бластомуніл хворому призначався згідно способу, що заявляється, внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-й тижнів.

При імунологічному дослідженні до призначення імуномодуючої терапії спостерігалась практично в межах норми щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові у хворого Т. (у. о.)

Показники	До призначення Бластомунілу	Після призначення Бластомунілу	Референтні значення	Динаміка
	на фоні протитуберкульозної терапії			
Лімфоцити	16,9	46,7	8-35	(↑)
Моноцити	165,2	295,4	12-150	(↑)
Гранулоцити	73,0	82,9	19-97	(↑)

Примітка ↑↓ напрямок змін: збільшилось/зменшилось.

При повторному обстеженні по закінченні курсу імуномодулятора на фоні триваючої протитуберкульозної терапії спостерігались позитивні імунологічні зміни: істотне збільшення щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові. Особливо виразне зростання щільності рецепторів на моноцитах та лімфоцитах на цьому фоні дало змогу клітинам адекватно реагувати на γ -IFN, що обумовило ефективність елімінації МБТ із організму хворого. Одночасно спостерігалась виразна позитивна клініко-лабораторна та рентгенологічна динаміка: зникнення інтоксикації через 1 місяць після прийому препарату, зникнення інфільтрації в легенях та зменшення каверн протягом 7 місяців (до призначення препарату не зменшувались). Діагноз при виписці після 7-ти місячного лікування: вперше діагностований монорезистентний туберкульоз легень (02.2012) (дисемінований). фаза розсмоктування, ущільнення та рубцювання каверн. Деструкція (-), МБТ(-), М (-), К (-), Резистентність: І (Н).

Отже, застосування Бластомунілу в даному випадку дозволило підвищити щільність рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах, що дало змогу клітинам більш інтенсивно реагувати на γ -IFN і сприяло зникненню інфільтрації та зменшенню каверн протягом 7 місяців у хворого на вперше діагностований монорезистентний туберкульоз легень.

Запропонований спосіб був застосований при лікуванні 22 хворих па туберкульоз легень (основна група), які проходили стаціонарне лікування з приводу туберкульозу легень в НІФП НАМН та яким на фоні протитуберкульозної хіміотерапії додатково призначали імуномодуючий препарат Бластомуніл внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-ти тижнів. Середній вік хворих становив $(34,5 \pm 2,65)$ років (від 20 до 60 років), із них чоловіків 13 (59 %) та жінок - 9 (49 %). Хворим призначали режими хіміотерапії, згідно Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги: Туберкульоз (див. Наказ МОЗ № 1091 від 21.12.12). При наявності хіміорезистентності режими хіміотерапії були індивідуалізовані із урахуванням чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів.

Контрольну групу склали 24 хворих на туберкульоз легень, котрим призначали відповідні режими хіміотерапії без додаткового призначення імуномодуючого препарату. Середній вік хворих становив $(36,1 \pm 2,4)$ років (від 23 до 56 років), із них чоловіків 10 (42 %) та жінок - 14 (58 %).

Групи порівняння вірогідно не відрізнялись за віковим, статевим складом, випадком захворювання, профілем резистентності МБТ, поширеністю туберкульозного процесу у легенях, анамнезом попередньої лікування.

До початку призначення імуномодулятора та одразу після його застосування проводили імунологічне дослідження і визначенням щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові (CD119+-Лф) методом проточної цитометрії з використанням анти-CD119 моноклональних антитіл (див. "Інструкція до набору моноклональних антитіл CD119+-Лф". (BD Biosciences.

США)). В контрольній групі також проводили аналогічне подвійне дослідження крові хворих з інтервалом в 7-8 тижнів.

Для одержання референтних значень імунологічних показників клітин крові було проведене аналогічне дослідження у здорових осіб - 20 донорів крові без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології, середній вік ($38,0 \pm 0,1$) років (від 19 до 57 років).

Побічним ефектом від застосування Блостомунілу були гіпертермія, яка спостерігалась у 4 із 22 хворих (18,2 %) та інфільтрат у місці ін'єкції у 3 із 22 хворих (13,6 %), що супроводжувались болями в суглобах, нездужанням. - які трималися від 2-3 годин до одної доби, не потребували відміни курсу Блостомунілу, слабшали та зникали при 2-й або 3-й ін'єкції. Враховуючи можливість таких побічних ефектів у хворих на туберкульоз, препарат не призначався хворим з лихоманкою, а також з полівалентною медикаментозною алергією в анамнезі.

Встановлено, що в процесі проведення протитуберкульозної терапії серед хворих на туберкульоз легень контрольної групи спостерігалось зниження щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові, що свідчило про зниження їх функціональної спроможності та неможливість адекватно реагувати на підвищення γ -IFN в оточуючому їх середовищі (див. таблицю 5). На відміну від хворих контрольної групи, серед хворих основної групи після проведеного курсу лікування Блостомунілом на фоні поліхіміотерапії спостерігалось достовірне підвищення щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові, максимально на моноцитах, що сприяло нормалізації роботи системи γ -IFN та імунної системи організму в цілому.

Таблиця 5

Динаміка показника щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові у хворих на туберкульоз легень в залежності від застосування імуномодулятора в комплексній протитуберкульозній хіміотерапії (у. о.) ($M \pm m$)

Показники	Здорові особи (n=20)	Хворі на туберкульоз легень.			
		Контрольна група (n=24)		Основна група(n=22)	
		1-е	2-е	до	після
		дослідження		лікування імуномодулятором	
		на фоні триваючої протитуберкульозної терапії			
Лімфоцити	20,1±1,6	33,1±5,3	14,8±1,3 ↓	21,6±1,6	22,2±2,6
Моноцити	58,5±3,5	106,7±18,2	67,6±7,5 ↓	99,3±9,4	151,2±19,1 ↑
Гранулоцити	48,1±4,8	69,1±8,2	48,0±7,0 ↓	53,6±3,5	60,7±5,9 ↑

Примітка $\uparrow \downarrow$ - статистично підтверджений за U критерієм Уїлкоксона напрямок змін: збільшилось/зменшилось ($p < 0,05$).

В результаті додаткового застосування Блостомунілу в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень у хворих скоротились строки розсмоктування інфільтративних змін в легенях, збільшився відсоток хворих, в яких зникли каверни в легенях, і в цілому скоротився термін перебування хворих в стаціонарі (див. таблицю 6).

Таблиця 6

Критерії клінічної ефективності лікування хворих на туберкульоз легень із додатковим призначенням імуномодулятора Блостомунілу до комплексної протитуберкульозної терапії ($M \pm m$)

Показники	Хворі на туберкульоз легень	
	Контрольна група (n=24)	Основна група (n=22)
Розсмоктування інфільтративних змін в легенях (місяців)	$7,3 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,8^*$
Зникнення каверн (% хворих)	$26,3 \pm 1,6$	$57,1 \pm 2,3^*$
Термін перебування в стаціонарі (місяців)	$7,4 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,4^*$

Примітка * різницю показника в порівнянні з контрольним статистично підтверджено за t-тестом Ст'юдента.

Отже, перевагами способу, що заявляється, є:

- розширення спектру застосування імуномодуляторів у складі засобів для лікування хворих на туберкульоз легень за рахунок використання для цих цілей препарату Бластомуніл, який через відновлення щільності інтерферонових рецепторів на лейкоцитах крові сприяє підвищенню імунологічної реактивності організму хворих та загальної ефективності протитуберкульозної терапії, що виражається: у скороченні строків розсмоктування інфільтративних змін в легенях з $(7,3 \pm 0,6)$ місяців до $(3,8 \pm 0,8)$ місяців, збільшенні відсотку хворих, в яких зникли каверни в легенях з $(26,3 \pm 1,6) \%$ до $(57,1 \pm 2,3) \%$, скороченні терміну перебування хворих в стаціонарі з $(7,9 \pm 0,5)$ місяців до $(6,1 \pm 0,4)$ місяців.
- 10 Спосіб не складний у виконанні, не потребує додаткового обладнання та може бути застосований у протитуберкульозних закладах України.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень, що включає в інтенсивній фазі лікування застосування 4-6-компонентного стандартного курсу хіміотерапії, залежно від категорії хворого, який **відрізняється** тим, що додатково призначають імуномодулятор Бластомуніл внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5-ти тижнів.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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