ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **BY** (11) **9692**

(13) **C1**

(46) **2007.08.30**

(51) МПК (2006)
A 61P 31/00
A 61K 38/20
A 61N 5/00

(54) СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

(21) Номер заявки: a 20050059
(22) 2005.01.19
(43) 2006.08.30

(71) Заявитель: Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии" Министерства здравоохранения Республики Беларусь (BY)
(72) Авторы: Скрягина Елена Михайловна; Гуревич Геннадий Львович; Суркова Лариса Константиновна (BY)
(73) Патентообладатель: Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии" Министерства здравоохранения Республики Беларусь (BY)

(56) Кноринг Б.Е. и др. Проблемы туберкулеза, 1999, с.26-29
Кроткова Е.Н. и др. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2004, № 4(8), с.46-49.

(57)

Способ комплексного лечения мультирезистентных форм туберкулеза легких, включающий базовую полихимиотерапию противотуберкулезными препаратами и внутривенное капельное введение ронколейкина, **отличающийся** тем, что ронколейкин вводят дважды с интервалом в 72 часа, при этом дополнительно до и после введения ронколейкина проводят 10-дневный курс миллиметроволновой терапии на область проекции вилочковой железы с частотой воздействия 42,194 ГГц, длиной волны 7,1 мм, плотностью потока энергии до 10 мВт/см^2 в режиме непрерывных генераций с длительностью процедуры 40 минут.

Изобретение относится к области медицины, а именно к фтизиатрии, и может использоваться для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

В настоящее время глобальное значение приобрела проблема лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, во многом определяющая распространение, клиническое течение и прогноз исходов туберкулезной инфекции. Эпидемиологическое значение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью, и особенно с множественной лекарственной устойчивостью (мультирезистентностью), заключается, прежде всего, в том, что они представляют собой наиболее опасный источник туберкулезной инфекции, в значительной мере определяя уровень инвалидности и смертности от туберкулеза.

Лечение больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), устойчивые к противотуберкулезным препаратам (ПТП), представляет собой сложную и дорогостоящую задачу. Особенности патогенеза заболевания - это исходно низкая реактивность макроорганизма, характер и длительность проведения специфической полихимиотерапии (пятью и более противотуберкулезными препаратами в течение 18-20 месяцев), наличие дыхательной недостаточности и тканевой гипоксии, ухудшение микроциркуляции, нарушение в оксидантно - антиоксидантной системе и ряд других отягощающих

BY 9692 C1 2007.08.30

факторов у больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП, что способствует усугублению первичной и вторичной иммунологической недостаточности, рефрактерности к стандартной антибактериальной терапии и, соответственно, торможению процессов заживления в легких. Все вышеизложенное диктует необходимость проведения химиотерапии в комплексе с иммунореабилитацией больных и патогенетическим воздействием.

Близким по технической сущности предлагаемому способу является способ комплексного лечения прогрессирующего туберкулеза легких с применением ронколейкина, включающий проведение специфической химиотерапии и дополнительного назначения ронколейкина внутривенно капельно в суточной дозе от 0,5 до 2 млн МЕ в течение 4-6 часов, с повторным введением от 3-х до 7 раз с перерывами от 1 до 4 дней [1].

Данный способ позволяет повысить исходно сниженные показатели клеточного иммунитета, функциональную активность лимфоцитов, нормализовать соотношение СД4/СД8 и, как следствие, улучшает результаты лечения.

Однако данный способ недостаточно эффективен в плане: воздействия на патогенетические механизмы лекарственно устойчивого туберкулеза; быстроты ликвидации клинических признаков заболевания; инволюции инфильтративно-деструктивных изменений в легочной ткани; прекращения бактериовыделения и длительности курса применения ронколейкина.

Задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, состоит в повышении эффективности лечения мультирезистентных форм туберкулеза легких путем комплексного воздействия на микро- и макроорганизм, иммунную систему и механизмы репаративных процессов в тканях легких.

Поставленная задача решается предлагаемым способом комплексного лечения мультирезистентных форм туберкулеза легких, включающего базовую полихимиотерапию противотуберкулезными препаратами и внутривенное капельное введение ронколейкина дважды с интервалом в 72 часа, при этом до и после введения ронколейкина проводят 10-дневный курс миллиметроволновой терапии на область проекции вилочковой железы частотой воздействия 42,194 ГГц и длиной волны 7,1 мм, плотностью потока энергии до 10 мВт/см^2, в режиме непрерывных генераций с длительностью процедуры 40 минут.

Миллиметроволновая терапия ускоряет рассасывание патологических изменений в легких, повышает резистентность организма, улучшает функцию внешнего дыхания и микроциркуляцию в легочной ткани, нормализует оксидантно - антиоксидантную систему.

Способ осуществляют следующим образом.

Во время проведения основного или поддерживающего курса полихимиотерапии (5 и более противотуберкулезных препаратов) больному проводят введение ронколейкина в дозе 500000-1000000 МЕ внутривенно капельно в течение 4-5 часов дважды с интервалом через 72 часа. До и после введения иммуномодулятора больному назначают 10-дневный курс миллиметроволновой терапии [частота воздействия 42,194 ГГц (длина волны 7,1 мм), плотность потока энергии до 10 мВт/см^2, в режиме непрерывных генераций, время процедуры 40 минут]. Физическое (физиотерапевтическое) воздействие проводят на область проекции вилочковой железы (верхняя треть грудины) аппаратами "Явь-1" или "Прамень", являющиеся источником миллиметровых волн частотой 53534 МГц и 42194 МГц.

Предлагаемый способ был применен на базе клиники ГУ "НИИ пульмонологии и фтизиатрии" МЗ РБ при лечении 34 больных туберкулезом (опытная группа), выделявших микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Исследуемые больные имели выраженные клинические признаки заболевания и деструктивный характер процесса. Всем пациентам было проведено комплексное лечение предлагаемым нами способом. Контрольную группу составили 19 больных с аналогичными процессами, которым проводилось лечение противотуберкулезными препаратами и ронколейкином более длительно вышеуказанным способом.

Под влиянием данного комплексного лечения с применением ронколейкина и миллиметроволновой терапии, проведенного больным туберкулезом легких, выделяющим микобактерии туберкулеза, устойчивые к противотуберкулезным препаратам, происходило быстрое восстановления иммунологических показателей (в основном на уровне клеточного звена иммунитета); уменьшение степени тяжести дыхательной недостаточности и тканевой гипоксии; улучшение процессов микроциркуляции в легочной ткани; нормализация оксидантно - антиоксидантного статуса, в результате чего повышалась эффективность лечения по показателям исчезновения клинических симптомов заболевания, прекращения бактериовыделения и скорости закрытия полостей распада.

Так, через 3 месяца от начала лечения было проведено сравнение иммунологической эффективности терапии у пациентов, которым проводилось лечение предлагаемым способом и выше описанным способом (прототип), которая оценивалась по динамике изменения относительного количества СД3+, СД4+, СД8+, соотношения СД4+/СД8+ и СД25+, измеряемых цитофлуометрическим методом, и была достоверно выше у пациентов опытной группы (P<0,01). Исследуемые показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): витамины А, Е, диеновые коньюгаты, диенкетоны, шиффовы основания; были достоверно выше у пациентов опытной группы (P<0,01).

После 5 месяцев лечения у всех пациентов (опытная и контрольная группы) отмечалось уменьшение или исчезновение симптомов интоксикации и "грудных" жалоб. После 7 месяцев лечения положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтративно-воспалительных и деструктивных изменений была достигнута у 29 (85,3 %) пациентов опытной группы, у 11 (57,9 %) пациентов контрольной группы. К этому времени были абациллированы 30 (88,2 %) пациентов опытной группы, 15 (78,9 %) пациентов контрольной группы. Таким образом, по сравнению с прототипом, предлагаемый способ обладает следующими преимуществами: скоростью восстановления иммунологических показателей; быстротой ликвидации клинических признаков заболевания; скоростью прекращения бактериовыделения; темпом инволюции инфильтративно-деструктивных изменений в легочной ткани; уменьшением длительности курса применения ронколейкина.

Переносимость заявляемого способа лечения была расценена как очень хорошая. Все обследуемые больные прошли полный курс лечения. Ни у одного из пациентов не отмечено побочных эффектов или нежелательных явлений, связанных с применением ронколейкина или миллиметровой терапии. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что заявляемый способ обладает иммуностимулирующим действием, оказывает нормализующее влияние на процессы перекисного окисления липидов и характеризуется высокой клинико-рентгенологической эффективностью при лечении больных. Ронколейкин на фоне миллиметровой терапии может применяться в составе комплексной терапии мультирезистентного туберкулеза на фоне полихимиотерапии. Использование ронколейкина в сочетании с миллиметровой терапией является простым, безопасным и доступным даже в амбулаторных условиях способом лечения мультирезистентного туберкулеза. Применение предложенного способа позволяет получить новый клинический эффект в лечении мультирезистентного туберкулеза.

Кроме клинического значения заявляемый способ обладает также экономической эффективностью за счет сокращения длительности курса применения ронколейкина.

Преимущества предлагаемого способа комплексного лечения мультирезистентного туберкулеза легких зафиксированы в историях болезни.

Пример 1. Больной М., 1971 г.р. 05.01.04 поступил в клинику ГУ "НИИ пульмонологии и фтизиатрии" МЗ РБ с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхних долей обоих легких в фазе распада и обсеменения. БК+. Мультирезистентность. Общее состояние больного на момент поступления расценивалось как удовлетворительное. Предъявлял жалобы на редкий кашель с небольшим количеством до 30 мл светло-желтой мокроты, плохой аппетит, потливость по ночам, повышение температуры тела по вечерам до 37,5 градусов.

Объективно патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Проводимое противотуберкулезное лечение в течение 6 месяцев с момента выявления было малоэффективно. По данным обзорной рентгенографии от 08.01.04 года в верхних долях обоих легких на фоне усиленного и деформированного рисунка - очаговые тени без четких контуров местами сливного характера с 3-мя полостями распада в диаметре до 2,5-3,5 см, в нижних отделах левого и правого легких множество очагов отсева. Иммунологическое исследование от 09.01.05: СД3+ - 20.7, СД4+ - 6.0, СД8+ - 13.8, соотношение СД4+/СД8+ - 1.2 и СД25+ - 0.43. Исследование перекисного окисления липидов от 08.01.04: вит. А - 3,07 мкмоль/л; вит. Е - 3,91 мкмоль/л; диеновые коньюгаты - 0,48 ± 0,04; диенкетоны - 0,12 ± 0,002 ед/мл; шиффовы основания - 5,43 ± 0,31 отн.ед/мл.

Во время проведения курса полихимиотерапии пятью противотуберкулезными препаратами: (Н - 15-20 мг/кг, внутривенно капельно; К. и его производные - 10-15 мг/кг, энтерально внутривенно капельно 0,45 г, после растворения в 300 мл 5 % глюкозы; 2-30 мг/кг в сутки, энтерально; Е - 30 мг/кг в сутки, энтерально; К или А 10-15 мг/кг в сутки, внутримышечно) больному производилось введение ронколейкина в дозе 500000-1000000 МЕ внутривенно капельно в течение 4-5 часов, которое делалось дважды с интервалом через 72 часа. До и после введения иммуномодулятора больному назначался 10-дневный курс миллиметроволновой терапии [частота воздействия 42,194 ГГц (длина волны 7,1 мм), плотность потока энергии до 10 мВт/см^2, в режиме непрерывных генераций, время процедуры 40 минут]. Физическое (физиотерапевтическое) воздействие проводилось на область проекции вилочковой железы (верхняя треть грудины) аппаратом "Явь-1", являющимся источником миллиметровых волн частотой 42194 МГц.

После 3 месяцев от начала лечения у пациента исчезли симптомы интоксикации, пациент был абацилирован. Проведенные повторные иммунологические исследования от 01.04.05: СД3+ - 20.7, СД4+ - 6.0, СД8+ - 13.8, соотношение СД4+/СД8 + - 1.2 и СД25+ - 0.43 и исследование перекисного окисления липидов от 01.04.04: вит. А - 4,6 ± 0,16 мкмоль/л; вит.Е - 4,4 ± 0,17 мкмоль/л; диеновые коньюгаты - 0,4 ± 0,06 ед/мл; диенкетоны - 0,1 ± 0,0025 ед/мл; шиффовы основания - 3,2 ± 0,34 отн.ед/мл показали нормализацию исследуемых показателей. После 7 месяцев лечения: достигнута положительная рентгенологическая динамика в виде значительного уменьшения инфильтративно-воспалительных и деструктивных изменений (закрылись 2 полости распада, 3-я - в 2 раза уменьшилась в размере). Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что заявляемый способ обладает иммуностимулирующим действием, оказывает нормализующее влияние на процессы перекисного окисления липидов и характеризуется высокой клинико-рентгенологической эффективностью при лечении больных.

Результаты исследований, проведенные сотрудниками ГУ "НИИ пульмонологии и фтизиатрии" МЗ РБ, доказали эффективность этого метода при реабилитации больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза органов дыхания.

Использованная литература:

1. Комплексное лечение прогрессирующего течения туберкулеза легких с применением ронколейкина / А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, Л.А. Иванова и др. - СПб, 2002. - 104 с.

Национальный центр интеллектуальной собственности.
220034, г. Минск, ул. Козлова, 20.