

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) BY (11) 7129



(13) C1

(46) 2005.06.30

(51)⁷ A 61K 31/4415, 31/51,
31/714, A 61P 37/02,
C 07K 14/55

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ

(21) Номер заявки: а 20020517

(22) 2002.06.14

(43) 2003.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (BY)

(72) Авторы: Виноградов Сергей Влади-
мирович; Спас Владимир Владими-
рович; Виноградов Владимир Вик-
торович (BY)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (BY)

(56) Ронколейкин. Рекомбинантный интер-
лейкин-2 человека. - Санкт-Петербург,
2001. - С. 17.
КОСТЮЧЕНКО А.Л. Ронколейкин:
иммунокоррекция в лечении сепсиса. -
Санкт-Петербург, 2000. - С. 5-9.
RU 2115428 C1, 1998.
RU 2098125 C1, 1997.

(57)

Способ коррекции иммунных нарушений у больных сепсисом, включающий внутри-
венное введение ронколейкина в дозе 500000 МЕ, отличающийся тем, что дополнитель-
но за 24 часа и за 2 часа до введения ронколейкина больному внутривенно вводят по 2 мл
6 % раствора витамина В₁, а за 1 час до введения ронколейкина - последовательно 2 мл
5 % раствора витамина В₆ и 2 мл 0,01 % раствора витамина В₁₂.

Изобретение относится к области медицины, а именно к реаниматологии и может ис-
пользоваться для лечения сепсиса.

В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост септической патоло-
гии, смертность при которой достигает 40-60 %. Нарушения в иммунной системе при сеп-
сисе, с одной стороны, являются тем фоном, на котором развивается данное заболевание,
а, с другой, - без их коррекции невозможно выздоровление. Это явилось поводом для по-
иска новых путей патогенетической коррекции иммунных нарушений и создания предла-
гаемого изобретения.

Наиболее близким к предлагаемому является способ коррекции иммунных нарушений
при сепсисе путем назначения ронколейкина (56). Ронколейкин вводят в суточной дозе от
0,5 до 2 млн. МЕ внутривенно, капельно. При необходимости вводят повторно с переры-
вами 1-3 дня.

Недостатком данного метода является недостаточно высокий иммуномодулирующий
эффект препарата.

Задача изобретения - повышение иммуномодулирующего действия ронколейкина.

Поставленная задача решается путем введения ронколейкина в дозе 500000 МЕ, при
этом дополнительно за 24 ч и за 2 ч до введения ронколейкина больному внутривенно

BY 7129 C1 2005.06.30

ВУ 7129 С1 2005.06.30

вводят по 2 мл 6 % раствора витамина В₁, а за 1 час до введения ронколейкина - последовательно 2 мл 5 % раствора витамина В₆ и 2 мл 0,01 % раствора витамина В₁₂.

Способ осуществляют следующим образом. Больным сепсисом вводят ронколейкин с помощью инфузомата в одну из центральных вен в дозе 500 000 МЕ, в 1-3 приема через сутки. Количество введений зависело от выраженности иммунодефицита. За 24 ч и за 2 ч до каждой инфузии ронколейкина внутривенно вводят 2 мл 6 % раствора витамина В₁, а через 1 ч последовательно 2 мл 5 % раствора витамина В₆ и 2 мл 0,01 % раствора витамина В₁₂.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

В исследовании участвовало 36 пациентов с сепсисом, которые были разделены на 3 группы: 1 группа (контроль) - 12 больных, которым проводилась интенсивная комплексная терапия сепсиса без применения ронколейкина и витаминов; 2 группа - 12 больных, которым проводилась терапия ронколейкином; 3 группа - 12 больных, которым перед введением ронколейкина вводили комплекс витаминов группы В - накануне и за 2 ч до каждой инфузии ронколейкина внутривенно вводили 2 мл 6 % раствора витамина В₁, а через 1 ч последовательно 2 мл 5 % раствора витамина В₆ и 2 мл 0,01 % раствора витамина В₁₂. Результаты исследований отражены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови больных сепсисом через сутки после 1-ой инфузии ронколейкина

| Показатели | Норма | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|-------------------------------------|---------|------------------|------------------|---------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$ | 4-9 | 13,83 \pm 1,94 | 10,95 \pm 2,72 | 9,7 \pm 1,0 |
| Базофилы, % | 0-1 | 1,5 \pm 0,2 | 1,33 \pm 0,17 | 1,5 \pm 0,17 |
| Эозинофилы, % | 0,5-5 | 1,5 \pm 0,24 | 3,11 \pm 1,11 | 3,45 \pm 0,52*** |
| Миелоциты, % | 0 | 1,83 \pm 0,22 | 1,5 \pm 0,29 | 1 \pm 0,1*** |
| Юные, % | 0 | 1,67 \pm 0,24 | 1,0 \pm 0,1** | 1,5 \pm 0,2 |
| Палочки, % | 1-6 | 15,8 \pm 2,8 | 11,17 \pm 2,62 | 6,58 \pm 1,42** |
| Сегменты, % | 47-72 | 63,9 \pm 3,92 | 63,75 \pm 3,32 | 60 \pm 3,75 |
| Лимфоциты, % | 19-37 | 10,25 \pm 1,29 | 13,92 \pm 2,13 | 20,92 \pm 3,29*** |
| Моноциты, % | 3-11 | 5 \pm 0,78 | 7,75 \pm 1,05* | 8,75 \pm 1,11** |
| Индекс сдвига | 0,06 | 0,3 \pm 0,06 | 0,23 \pm 0,05 | 0,12 \pm 0,03** |
| ЛИИ | 0,3-1,5 | 6,68 \pm 1,23 | 3,9 \pm 1,08 | 2,70 \pm 0,46*** |

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,001;

Таблица 2

Содержание субфракций Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов в крови больных сепсисом через сутки после 1-ой инфузии ронколейкина

| Показатели | Норма | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|------------|---------|------------------|-------------------|--------------------|
| CD 3, % | 67-76 | 62,0 \pm 6,1 | 64,1 \pm 3,9 | 78,6 \pm 4,7* |
| CD 4, % | 38-46 | 28,1 \pm 3,3 | 35,1 \pm 2,3 | 45,7 \pm 2,4*** |
| CD 8, % | 28-40 | 36,7 \pm 4,3 | 29,1 \pm 2,3 | 37,7 \pm 2,4 |
| CD 4/CD 8 | 1,2-1,8 | 0,84 \pm 0,1 | 1,25 \pm 0,09** | 1,2 \pm 0,05*** |
| Ig A, г/л | 1,4-4,2 | 2,28 \pm 0,38 | 2,75 \pm 0,46 | 4,21 \pm 0,48*** |
| Ig M, г/л | 0,5-1,3 | 1,28 \pm 0,12 | 1,39 \pm 0,2 | 1,89 \pm 0,3 |
| Ig G, г/л | 8-16,6 | 10,27 \pm 0,96 | 9,83 \pm 0,62 | 15,68 \pm 1,78** |

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,001.

Таким образом, из таблиц 1-2 видно, что уже через сутки после первой инфузии ронколейкина в лейкограмме и иммунограмме появляются достоверные сдвиги показателей в

сторону нормализации. Самая значительная положительная динамика показателей отмечается в 3-й группе (ронколейкин + витамины группы В), хотя нельзя не отметить и динамику данных показателей во 2-ой группе (ронколейкин) по сравнению с контролем (1 группа).

Таблица 3

Клинические показатели тяжести состояния больных до и после лечения

| Показатели | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|-------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Число больных | 12 | 12 | 12 |
| Кол-во умерших | 3 | 2 | 1 |
| SAPS до лечения | $8,08 \pm 0,78$ | $8,08 \pm 0,89$ | $8,00 \pm 1,25$ |
| SAPS после лечения | $6,83 \pm 2,14$ | $4,92 \pm 2,13$ | $4,00 \pm 1,77$ |
| APACHE II до лечения | $14,17 \pm 3,61$ | $14,0 \pm 1,21$ | $13,83 \pm 1,95$ |
| APACHE II после лечения | $12,00 \pm 3,48$ | $8,92 \pm 3,74$ | $6,92 \pm 2,55$ |
| Прогнозируемая летальность, % | 25 | 25 | 25 |
| Фактическая летальность, % | 25 | 16,6 | 8,3 |

Из таблицы 3 видно, что показатели летальности и тяжести состояния пациентов по шкалам SAPS и APACHE II в 3-й группе ниже, чем в 1 и 2 группах.

Приводим конкретный пример, подтверждающий возможность использования способа с получением положительных результатов.

Пример 1.

Больной Ш. (3 группа), 1978 г.р., поступил в реанимационное отделение с диагнозом: Травматическая болезнь. Острый период. Проникающее ранение грудной клетки. Множественные переломы ребер справа. Повреждение правого легкого, сердца с дефектом перикарда. Двусторонний гемопневмоторакс. Открытый перелом правого предплечья. Закрытый перелом локтевой кости слева. Закрытый оскольчатый перелом правого бедра со смещением. Закрытый перелом правой голени. Открытый перелом левой голени. Ушиб почек. Гематурия. ОПН в стадии полиурии. Травматический шок III степени. Двусторонняя пневмония. ДН II. Состояние при поступлении крайне тяжелое.

Через неделю после поступления в отделение реанимации у больного развивается сепсис, причиной которого явилась политравма с множественными нарушениями кожных покровов, длительная ИВЛ проводимая ввиду нарушения каркасности грудной клетки. Лечение сепсиса проводилось по стандартной схеме, включавшей: хирургическую санацию очагов инфекции, антибактериальную терапию, инфузционно-трансфузционную терапию, шоковые явления купировались допамином, коррекция иммунологических нарушений проводилась путем внутривенного введения ронколейкина в комбинации с витаминами В₁ В₆, В₁₂. Ввиду выраженности иммунных нарушений потребовалось 5 инфузий ронколейкина, которые проводились 1 раз в сутки с интервалом 1-2 дня. После стабилизации основных жизненных функций пациент переведен в травматологическое отделение БСМП.

Из приведенного примера видно, что способ повышения иммуномодулирующего действия ронколейкина с помощью витаминов группы В может использоваться для достижения поставленной задачи.

Предлагаемое изобретение легко выполнимо, имеет значительный медико-социальный эффект и может быть выполнено в любом отделении реанимации.