



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2012136683/15](#), 27.08.2012(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.08.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.08.2012

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: [20.07.2014](#) Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2295351 C1, 20.03.2007. WO 2008100498 A2, 21.08.200. ХАСАНОВ А. Г. и др. Использование клеток пуповинной крови для восстановления инфицированных дефектов длинных трубчатых костей // Казанский медицинский журнал, 2008, N4, стр.462-466. TANG X.P. et al. Clinical and experimental study of the therapeutic effect of umbilical cord blood stem cell

transplantation on liver failure and heart damage in severe viral hepatitis patients // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi., 2005, Apr;13(4), abstract. BROWN J.A. et al. Clearance of CMV viremia and survival after double umbilical cord blood transplantation in adults depends on reconstitution of thymopoiesis // Blood., 2010, May 20;115(20), p.4111-4119

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ
ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Дамбаев Георгий Цыренович (RU),
Быкова Юлия Федоровна (RU),
Попов Алексей Михайлович (RU),
Малый Евгений Викторович (RU),
Куценко Ирина Георгиевна (RU),
Аверин Артем Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации". (RU),
Дамбаев Георгий Цыренович (RU),
Быкова Юлия Федоровна (RU),
Попов Алексей Михайлович (RU),
Малый Евгений Викторович (RU),
Куценко Ирина Георгиевна (RU),
Аверин Артем Сергеевич (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для лечения хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. Для этого после проведения этапа лечения основного заболевания и при клинико-амбулаторном подтверждении иммунодефицитного состояния пациенту вводят однократно свежую неродственную пуповинную кровь в объеме трех миллилитров, смешанную с одним граммом антибиотика широкого спектра действия и одним миллилитром местного анестетика. Вводят в подлопаточную область в количестве трех инъекций с интервалом в два дня. Использование данного способа позволяет получить выраженный и стойкий эффект повышения показателей гуморального звена иммунитета, позволяя предупредить проявления вторичных инфекций. 10 табл., 2 пр.

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для профилактики и лечения хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями.

Хронические воспалительные заболевания в настоящее время распространены во всех отраслях медицины. Часто они сопровождаются иммунодефицитными состояниями, когда иммунная система не в состоянии включить свой иммунный ответ или реагирует в значительно меньшей степени, чем это требуется организму для борьбы с инфекцией. В таких случаях борьба с вялотекущими инфекциями значительно затруднена. Поэтому возникает необходимость создать новый способ, который был бы не только эффективным, но и легкодоступным для широкой массы населения.

В последнее время интенсивно разрабатываются способы лечения хронических

воспалительных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями, посредством иммунотерапии. Одним из таких способов является трансплантация стволовых клеток. К источникам стволовых клеток относят костный мозг, жировую ткань, кровь и строму пуповины и плаценты. Наибольшее применение нашла трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, получаемых из костного мозга, пуповинной крови и периферической крови после соответствующей стимуляции. По данным литературы в мире проведено более 100 тысяч трансплантаций стволовых клеток из этих источников (около пяти тысяч из пуповинной крови). И в последнее время все чаще трансплантация используется при незлокачественных болезнях крови, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, что связано с существованием феномена «пластичности», присущего стволовым клеткам [1, 4].

Вопрос о возможности применения в клинической практике аллогенных клеток дискутируется давно. И если для восстановления системы кроветворения стволовые клетки костного мозга можно трансплантировать только при условии максимального совпадения антигенов комплекса гистосовместимости донора и реципиента, то использование полностью несовместимых стволовых клеток пуповинной крови оправдано тем, что даже кратковременное присутствие активных клеток в участке поражения достаточно, чтобы процессы регенерации и ремоделирования пошли более успешно.

Пуповинная кровь, хоть и содержит в среднем меньшее количество стволовых клеток по сравнению с костным мозгом, она превосходит его в качественном отношении. Об этом свидетельствует почти в 10 раз меньшая доза клеток пуповинной крови (в том числе CD4-положительных), необходимая для успешной трансплантации. Восстановление иммунитета происходит эффективнее в связи с большей активностью новообразованных Т-клеток, что снижает вероятность развития ряда посттрансплантационных осложнений. Эти различия определяются тем, что стволовые клетки пуповинной крови «моложе» клеток костного мозга. Поскольку пуповинная кровь является кровью развивающегося плода и циркулирует во всех его органах и тканях, она обогащена не только гемопоэтическими, но и другими клетками-предшественниками, которые в определенных условиях дифференцируются в гепатоциты, эндотелиальные и мышечные клетки, нейроны и другие [1, 4].

Использование пуповинной крови для трансплантации стволовых клеток имеет ряд преимуществ по сравнению с другими источниками гемопоэтических клеток, которые заключаются в том, что есть большая возможность, по сравнению с костным мозгом, использования не полностью совместимых по HLA-системе трансплантатов, частота развития и тяжесть течения реакции «трансплантат против хозяина» ниже. А сбор пуповинной крови - безопасная, технически легко выполняемая процедура, не представляющая угрозы для здоровья матери или новорожденного (донора) и не требующая общей анестезии при сборе [6].

В целом пуповинную кровь в настоящее время следует рассматривать как богатый источник гемопоэтических стволовых клеток, пригодных для трансплантаций. А создание банков замороженной пуповинной крови поможет в решении проблемы поиска подходящего трансплантата и может рассматриваться как форма биологического страхования жизни [6].

Известен способ использования стволовых клеток пуповинной крови для лечения психических и неврологических расстройств. Для этого вводят ядросодержащие клетки пуповинной крови, полученные способом седиментации или градиентного центрифугирования образцов пуповинной крови с отбором ядросодержащих клеток в виде клеточного осадка с последующим ресуспендированием в охлажденной плазме с добавлением криопротектора, изобретение обеспечивает эффективное лечение нейродегенеративных заболеваний и шизофрении для снижения риска возникновения иммунопатологических состояний за счет того, что способ получения ядросодержащих клеток пуповинной крови исключает их культивирование в присутствии чужеродной сыворотки, патент RU №2413524, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61Р 25/28.

Известен способ лечения посттравматической энцефалопатии», при котором внутривенно вводят эффективное количество ядросодержащих клеток пуповинной крови, полученных способом седиментации или градиентного центрифугирования образцов пуповинной крови с отбором ядросодержащих клеток в виде клеточного осадка с последующим ресуспендированием в охлажденной плазме с добавлением криопротектора, замораживанием и криогенным хранением. Изобретение обеспечивает эффективное лечение за счет того, что способ получения ядросодержащих клеток пуповинной крови исключает их культивирование в присутствии чужеродной сыворотки, патент RU №2413523, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61Р 5/28.

Известен способ лечения заболеваний, связанных с нарушением кровоснабжения тканей, который включает введение в кровь мононуклеарных клеток пуповинной крови донора. При этом указанные клетки донора имеют набор антигенов HLA-A,

HLA-B, HLA-DR, отличный от набора антигенов HLA-A, HLA-B, HLA-DR реципиента не менее чем по четырем антигенам. Количество вводимых клеток составляет от $2,5 \times 10^6$ до 10×10^6 на кг массы тела в сутки. Введение повторяют от 2 до 10 раз с интервалом 10-60 дней. Способ обеспечивает замещение погибших и/или не способных к регенерации клеток реципиента указанными донорскими клетками и позволяет уменьшить частоту иммунопатологических реакций при снижении количества вводимых моноклеарных клеток донора, патент RU №2284190, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61Р 9/10.

Известен способ лечения хронического гепатита или цирроза печени. Для этого осуществляют введение в кровь больного таких моноклеарных клеток пуповинной крови донора, которые имеют набор антигенов HLA-A, HLA-B, HLA-DR, отличный от набора антигенов HLA-A, HLA-B, HLA-DR реципиента не менее чем по четырем антигенам. При этом количество вводимых клеток составляет от $2,5 \times 10^6$ до 10×10^6 клеток на кг массы тела в сутки. Курс введения моноклеарных клеток пуповинной крови донора составляет от 2 до 10 раз с интервалом 10-60 дней. При введении меньших, по сравнению с известными, доз моноклеарных клеток пуповинной крови способ обеспечивает нормализацию клинико-биохимических показателей и эффективное снижение копий вируса гепатита в крови больных и уменьшение токсических или иммунопатологических реакций, патент RU №2295351, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61Р 1/16.

Недостатками вышеуказанных способов являются ограниченная область применения, длительность исполнения, трудоемкость и высокая себестоимость, требующая специальной аппаратуры.

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому является способ лечения ВИЧ-инфекции с явными клиническими проявлениями. Способ заключается в очистке организма больного от различных вирусов, в том числе, и в первую очередь, от ретровируса-возбудителя СПИДа (ВИЧ), от контаминированных ими клеток и от микроорганизмов-ассоциантов с помощью иммуноплазмафереза, перемежаемого применением иммуноплазмасорбции. При использовании для каждого больного индивидуально изготовляемых, соответственно, полистирольной пленки или сорбента, снабжаемых ковалентно фиксированными на них специфическими антителами (из гипериммунной сыворотки в результате иммунизации кролика гемокультурой от данного больного) и CD₄-рецепторным белком (в виде коммерческого препарата), усиливающим связывание ВИЧ в условиях экстракорпорально проводимой очистки организма от ВИЧ-инфекции; процедура такой очистки дополняется последующим восполнением поврежденных в условиях СПИДа макрофагов и Т-хелперных (Т₄- или CD₄-) клеток путем внутрикостной трансплантации предварительно сконцентрированной пуповинной крови (из отсекаемой при родах плаценты), в которой содержатся все необходимые стволовые клетки-предшественники гемолейкопоэза; процедуры непрерывно-циркуляционной экстракорпоральной очистки крови методами иммуноплазмафереза и иммуноплазмасорбции завершаются курсовым применением специфической иммуностимуляции с помощью аутовакцины, приготовляемой в каждом отдельном случае на основе инактивированной УФ-облучением гемокультуры от данного больного. Способ лечения ВИЧ-инфекции применим и для лечения разных форм неспецифического иммунодефицита, различных медленных вирусных инфекций, включая прионовые, вирусных гепатитов и пр. (в условиях определенных модификаций этих способов RU №98107018 А (51). Недостатком данного способа является высокая травматичность (возможность развития ятрогенного остеомиелита), а также необходимость создания определенных условий для трансплантации (операционная). 2199999 (1997-2003 гг.), патент РФ № 2146930, МПК А61К 35/16, А61М 1/36.

Новая техническая задача - упрощение способа, сокращение сроков лечения за счет снижения числа осложнений, вызываемых травматичностью и риском инфицирования, расширение области применения

Для решения поставленной задачи в способе лечения хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями, заключающемся в трансплантации пуповинной крови, после проведения этапа лечения основного заболевания и при клинико-амбулаторном подтверждении иммунодефицитного состояния пациенту вводят одногруппную свежую неродственную пуповинную кровь в объеме 3 мл, предварительно смешанную с 1 г антибиотика широкого спектра действия и 1 мл местного анестетика, полученную смесь вводят в подлопаточную область в количестве трех инъекций с интервалом в два дня.

Способ осуществляют следующим образом: пациенту с хроническим воспалительным заболеванием, сопровождающимся иммунодефицитным состоянием, после проведения этапа лечения основного заболевания и при клинико-амбулаторном подтверждении иммунодефицитного состояния вводят одногруппную свежую неродственную пуповинную кровь в объеме 3 мл, предварительно смешанную с одним граммом антибиотика широкого спектра действия и с одним миллилитром местного

анестетика, полученную смесь вводят в подлопаточную область в количестве трех инъекций с интервалом в два дня. Для приготовления смеси можно использовать, например, антибиотик цефазолин и 2% раствор лидокаина.

Режим способа основан на анализе результатов клинических наблюдений за пациентами с хроническими воспалительными заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитными состояниями.

В ходе исследования было выявлено, что данный объем пуповинной крови, три миллилитра, является оптимальным для стимуляции иммунного ответа. Необходимо использовать свежую пуповинную кровь, так как, по данным литературы, раствор диметилсульфоксида, используемый для криоконсервации стволовых клеток, может вызывать умеренную легочную и системные токсические реакции, тогда как реинфузии свежих аллогенных компонентов не имеет таких последствий [7]. Данный объем пуповинной крови смешивается с одним граммом антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорин I поколения - Цефазолин) для профилактики местных инфекционных осложнений и с одним миллилитром местного анестетика (2% раствор лидокаина). Антибиотикопрофилактика проводится в соответствии с современными клиническими рекомендациями по антимикробной терапии. При «чистой» манипуляции в стационарах с низкой частотой MRS A (<10%) для предотвращения развития инфекции однократно рекомендуется вводить Цефазолин 1-2 г или Амоксициллин/Клавуланат 1,2 г или Цефуросим 1,5 г или, при аллергии на бета-лактамы, Клиндамицин 0,9 г и Гентамицин 5 мг/кг [2, 3]. Полученную смесь вводят в подлопаточную область, где подкожножировой слой достаточно развит, и данная область менее всего подвержена механическому воздействию извне. Кратность интервала введения составляет сорок восемь часов, что обусловлено тем, что иммунная система активируется в течение 24-48 часов [5, 8, 9]. Курс составляет три инъекции, по данным проведенных исследований является достаточным для стимуляции неспецифической резистентности организма, повышения репаративной способности иммунной системы и сохранения выраженного и стойкого эффекта.

Новым в способе является использование одноклассовой пуповинной крови в объеме три миллилитра, которую смешивают с одним граммом антибиотика широкого спектра действия и с одним миллилитром местного анестетика с последующим введением полученной смеси в подлопаточную область в количестве трех инъекций с интервалом в два дня.

Всего в исследовании приняли участие девятнадцать плановых больных клиники госпитальной хирургии и двенадцать плановых больных клиники акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета.

Обследованные больные клиники госпитальной хирургии относились к различным возрастным группам: от 20 до 40 лет - шесть больных, что составляет 32%; от 41 до 60 лет - тринадцать больных, что составляет 68%. Все больные с остеомиелитом грудины, срок заболевания от одного до трех лет. Все больные уже были оперированы по данному заболеванию, процесс не был ликвидирован. В стационаре до операции находились от трех до семи суток, антибиотикопрофилактика до операции не проводилась. Пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции грудины с восстановлением каркаса грудины при помощи синтетических материалов. Послеоперационное осложнение - пневмония у двух пациентов.

Больные разделены на пять групп в зависимости от объема вводимой пуповинной крови:

- 1) трем пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме один миллилитр;
- 2) четырем пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме два миллилитра;
- 3) пяти пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме три миллилитра;
- 4) четырем пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме четыре миллилитра;
- 5) трем пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме пяти миллилитров.

Метод забора пуповинной крови

Пуповинную кровь получали при физиологических и оперативных родах с учетом информированного согласия матери и отсутствия стандартных противопоказаний после тщательного дородового обследования. После пережатия и пересечения пуповины производили пункцию пупочного канатика иглой, входящей в состав стандартной системы для забора донорской крови, содержащей антикоагулянт (контейнеры пластиковые одинарные CPDA-1 250 GG, Terumo). Полученный материал хранили в темном месте при комнатной температуре и использовали не позднее 6 часов после процедуры сбора пуповинной крови. Использовали пуповинную кровь, совместимую по системе ABO и системе Rh (резус-система) у донора и реципиента. На HLA-совместимость исследования не проводились.

Метод исследования иммунологических показателей. Определение концентрации иммуноглобулинов M (0,37-1,95 г/л), G (5,87-16,3 г/л) в крови проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифичных сывороток фирмы «ИмБио» (Россия). (Результаты исследования приведены в Табл. 1-5)

Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у больных с остеомиелитом грудины до операции: IgM (г/л) $0,40 \pm 0,20$, IgG (г/л) $5,10 \pm 1,40$.

У одного пациента из первой группы и у одного пациента из второй группы было отмечено снижение показателей гуморального иммунитета наряду с переходом фазы заболевания из ремиссии в обострение. При введении одного и двух миллилитров пуповинной крови оптимальной стимуляции иммунного ответа по данным показателям гуморального иммунитета не достаточно. При введении пуповинной крови объемом три, четыре и пять миллилитров показатели гуморального иммунитета улучшаются примерно в одинаковых цифрах и стабильно держатся в течение одного года. Таким образом, объем пуповинной крови три миллилитра является оптимальным.

Острая реакция трансплантат против хозяина в срок до 100 дней, хроническая реакция трансплантат против хозяина через 100 дней после первого введения пуповинной крови у пациентов не была выявлена.

Пример 1

Больной К., 52 года, поступил в плановом порядке в хирургическое отделение госпитальной клиники СибГМУ с жалобами на ноющие боли в области грудины с иррадиацией в правое плечо и межреберье справа по средней подключичной линии, усиливающиеся при движениях, в верхнем плечевом поясе.

Пациенту проводилось оперативное лечение в НИИ Кардиологии в объеме бимаммарного шунтирования по поводу стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (ИБС, стенокардия напряжения). Выполнен металлоостеосинтез тремя проволочными лигатурами. В послеоперационном периоде развились осложнения: медиастинит, экссудативный плеврит, перикардит, остеомиелит грудины, инфицированная рана в области грудины (*Stafylococcus Aureus*). На фоне антибиотикотерапии рана была очищена. Пациент был переведен в хирургическую клинику СибГМУ, где выполнена первичная хирургическая обработка, на рану в проекции грудины наложены вторичные швы. Швы удалены полностью на двенадцатые сутки, заживление первичным натяжением. Через месяц рецидив остеомиелита грудины, абсцедирование в проекции верхней трети грудины, разведение и дренирование свищевого хода, перевязки. На фоне консервативной терапии рана очищена, процесс стабилизирован. Пациент был выписан на амбулаторное лечение, где регулярно проводились промывание раны, перевязки. Через месяц пациент поступил в плановом порядке с вышеперечисленными жалобами.

При объективном осмотре грудная клетка цилиндрической формы, равномерно участвует в акте дыхания. В проекции грудины по средней линии (по ходу рубца) в верхней трети и нижней трети две раны соответственно один на два сантиметра и два на три сантиметра, глубиной от полутора до двух сантиметров, с вялыми грануляциями, местами фибрин, гнойного отделяемого нет, дном ран является передняя стенка грудины, определяются проволочные лигатуры. При пальпации и надавливании на грудину в верхней трети и нижней трети грудины умеренная болезненность, крепитация не определяется.

При обследовании иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты до операции: IgM (г/л) $0,38$, IgG (г/л) $5,11$.

Группа крови первая (0). Резус-фактор положительный.

Спиральная компьютерная томография: Состояние после бимаммарного шунтирования, стернотомии. Медиастинит, экссудативный перикардит, остеомиелит грудины, воспалительный процесс с образованием дефекта тканей в коже и подкожно-жировой клетчатке передней грудной стенки.

Сцинтиграфия с Tc-технетрилом: определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в области грудины с незначительным распространением в средостение. Заключение: Сцинтиграфическая картина воспалительного процесса в грудине и окружающих мягких тканях с незначительным распространением на средостение.

Рентгенография органов грудной клетки: Легочно-вентиляционная гипертензия первой степени. Состояние после бимаммарного шунтирования. Хронический остеомиелит грудины.

Клинический диагноз: Хронический стерномедиастинит. Состояние после полной срединной стернотомии и металлоостеосинтеза проволочными лигатурами.

Послеоперационная нестабильность грудины.

В стационаре до операции пациент находился пять суток, антибиотикопрофилактика до операции не проводилась. Выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции грудины с восстановлением каркаса грудины при помощи синтетических материалов. Рана ушита с оставлением полутрубчатого дренажа. Дренаж убран на вторые сутки после операции. Швы сняты на четырнадцатые сутки после операции. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Послеоперационный период протекал без осложнений. Учитывая данные анамнеза заболевания - снижение показателей гуморального иммунитета и осложненное течение было проведено лечение согласно предлагаемому

способу, для чего на двенадцатые сутки пациенту в подлопаточную область была введена одногруппная свежая неродственная пуповинная кровь в объеме трех миллилитров, предварительно смешанная с одним граммом антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорин I поколения - Цефазолин) и с одним миллилитром местного анестетика (2% раствор лидокаина), после постановки инъекции пациент чувствовал себя удовлетворительно. Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у пациента на четырнадцатые сутки после операции: IgM (г/л) 0,44, IgG (г/л) 6,0. В этот же день повторно введена пуповинная кровь по аналогичной схеме. Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у пациента на шестнадцатые сутки после операции: IgM (г/л) 0,51, IgG (г/л) 6,9. В этот же день проведена третья инъекция пуповинной крови по аналогичной схеме. Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у пациента на восемнадцатые сутки после операции: IgM (г/л) 0,62, IgG (г/л) 8,10. В удовлетворительном состоянии больной выписан на двадцатые сутки после операции. При проведении контрольных амбулаторных осмотров в срок до двух лет пациент после операции жалоб не предъявляет, трудоспособен. При проведении рентгенологического контроля органов грудной клетки признаков рецидива остеомиелита грудины не выявлено. Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у пациента через шесть месяцев после последней инъекции пуповинной крови: IgM (г/л) 0,79, IgG (г/л) 10,30. Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у пациента через двенадцать месяцев после последней инъекции пуповинной крови: IgM (г/л) 0,80, IgG (г/л) 12,70. Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у пациента через два года после последней инъекции пуповинной крови: IgM (г/л) 0,96, IgG (г/л) 13,40.

Обследованные больные клиники акушерства и гинекологии относились к различным возрастным группам:

- от 20 до 30 лет - четверо больных, что составляет 33%;
- от 31 до 40 лет - восемь больных, что составляет 67%.

Все пациентки с хроническими заболеваниями органов малого таза, срок заболевания от двух до пяти лет. Все больные уже проходили консервативное лечение по данному заболеванию не менее трех раз, длительной ремиссии не наблюдалось.

Больные были разделены на пять групп в зависимости от объема вводимой пуповинной крови:

- 1) двум пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме один миллилитр;
- 2) двум пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме два миллилитра;
- 3) трем пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме три миллилитра;
- 4) трем пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме четыре миллилитра;
- 5) двум пациентам вводилась пуповинная кровь в объеме пяти миллилитров.

Иммунологические показатели состояния противoinфекционной защиты у больных до введения пуповинной крови: IgM (г/л) $0,35 \pm 0,15$, IgG (г/л) $4,80 \pm 1,10$ (полученные данные представлены в Табл. 6-10).

У двух пациентов из первой группы и у одного пациента из второй группы было отмечено снижение показателей гуморального иммунитета наряду с переходом фазы заболевания из ремиссии в обострение. При введении одного и двух миллилитров пуповинной крови оптимальной стимуляции иммунного ответа по данным показателям гуморального иммунитета не достаточно. При введении пуповинной крови объемом три, четыре и пять миллилитров показатели гуморального иммунитета улучшаются примерно в одинаковых цифрах и стабильно держатся в течение одного года. Таким образом, объем пуповинной крови три миллилитра является оптимальным.

Острая реакция трансплантат против хозяина в срок до 100 дней, хроническая реакция трансплантат против хозяина через 100 дней после первого введения пуповинной крови у пациентов не была выявлена.

Пример 2

Больная М., 35 лет, поступила в плановом порядке в гинекологическую клинику СибГМУ с жалобами на повышение температуры тела до 38°C, ноющие боли в области гипогастрия, иррадиирующие в левую подвздошную область.

Пациентке два года назад поставлен диагноз хронический сальпингоофорит, рецидивы возникают три четыре раза в год, последний раз госпитализировалась три месяца назад с подобным эпизодом обострения.

При объективном осмотре живот округлой формы, симметричен. При пальпации мягкий, болезненный в нижних отделах, преимущественно в левой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины не определяются. Status genitalis: тело матки не увеличено, подвижно, несколько болезненно при смещении. Придатки справа не увеличены, уплотнены, безболезненны при пальпации. Придатки слева несколько увеличены, пастозны, болезненны при пальпации. Шейка матки при осмотре в зеркалах визуально не изменена, выделения скудные, светлые.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза данных за объемное образование придатков не обнаружено, жидкости в позадматочном пространстве нет. При обследовании иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты до введения пуповинной крови: IgM (г/л) 0,38, IgG (г/л) 5,11. Клинический диагноз: Хронический сальпингоофорит, стадия обострения.

В стационаре, где проводилась консервативная терапия, пациентка находилась двенадцать суток. На вторые сутки после госпитализации пациентке в подлопаточную область была введена одногруппная свежая неродственная пуповинная кровь в объеме трех миллилитров, предварительно смешанная с одним граммом антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорин I поколения - Цефазолин) и с одним миллилитром местного анестетика (2% раствор лидокаина), после постановки инъекции пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у пациентки на четвертые сутки после госпитализации (постановка первой дозы смеси осуществлена на вторые сутки после госпитализации): IgM (г/л) 0,50, IgG (г/л) 6,10. В этот же день повторно введена пуповинная кровь по аналогичной схеме. Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у пациентки на шестые сутки после госпитализации: IgM (г/л) 0,60, IgG (г/л) 8,90. В этот же день проведена третья инъекция пуповинной крови по аналогичной схеме. Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у пациентки на восьмые сутки после госпитализации (постановка третьей дозы осуществлена на шестые сутки после госпитализации): IgM (г/л) 0,72, IgG (г/л) 10,10. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

При проведении контрольных амбулаторных осмотров в срок до двух лет после введения пуповинной крови пациентка жалоб не предъявляла, трудоспособна. При проведении контрольного ультразвукового исследования органов малого таза данных за патологию не выявлено.

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у пациента через шесть месяцев после последней инъекции пуповинной крови: IgM (г/л) 0,85, IgG (г/л) 12,30. Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у пациентки через двенадцать месяцев после последней инъекции пуповинной крови: IgM (г/л) 0,90, IgG (г/л) 13,70. Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у пациентки через два года после последней инъекции пуповинной крови: IgM (г/л) 1,05, IgG (г/л) 14,80.

В клинических условиях способ применен на пяти больных с остеомиелитом грудины с положительным эффектом и на трех больных с хроническими заболеваниями придатков. Результаты экспериментальной апробации подтверждают работоспособность предлагаемого способа и достижимость технического результата.

Способ позволяет получить выраженный и стойкий эффект, предупредить проявления вторичных осложнений, повысить иммунный статус организма. Способ может быть использован для лечения хронических и медленно текущих инфекций различного происхождения и локализации.

Источники информации

1. Вейнталь Дж., Ленарский К., Голдман С. Детский Госпиталь Северного Техаса, Даллас, Детская Онкологическая программа, Техас, 2002. Детская онкология, 2003, 3. С.4-6.

2. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. - Смоленск: МАКМАХ, 2007 г. - 608 с.

3. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2. - Смоленск: МАКМАХ, 2010 г. - 416 с.

4. Пальцев М.А., Иванов А.А., Смирнов В.Н., Романов Ю.А. Стволовые клетки в современной медицине: настоящее и будущее. Молекулярная медицина, 2006, 2. С.5-9.

5. Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина, 1983 г, 368 с.

6. Ткаченко В.В. Способ лечения ВИЧ-инфекции. Патент 2199999 (1997-2003 гг.) Класс(ы) патента: А61К 35/16, А61М 1/36. Номер патента: 2146930. Номер заявки: 98107018/14. Дата подачи заявки: 10.04.1998 г.

7. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. - М. - СПб.: «Издательство БИНОМ». - «Невский Диалект», 2000 г. - 448 с., ил.

8. Arianna Malgieri, Eugenia Kantzari, Maria Patrizia Patrizi, and Stefano Gambardella. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2010; 3(4):248-269.

9. Julia Brown, Vassiliki A. Boussiotis. Umbilical Cord Blood Transplantation: Basic Biology and Clinical Challenges to Immune Reconstitution. Clin Immunol. 2008 June; 127(3):286-297.

Таблица 1

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных с остеомиелитом грудины 14 сутки после операции (постановка первой дозы смеси осуществлена на 12 сутки после операции)

Таблица 2

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных с остеомиелитом грудины 16 сутки после операции (постановка второй дозы смеси осуществлена на 14 сутки после операции)

Таблица 3

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных с остеомиелитом грудины 18 сутки после операции (постановка третьей дозы смеси осуществлена на 16 сутки после операции)

Таблица 4

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных с остеомиелитом грудины через шесть месяцев

Таблица 5

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных с остеомиелитом грудины через двенадцать месяцев

Таблица 6

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных на четвертые сутки после госпитализации (постановка первой дозы смеси осуществлена на вторые сутки после госпитализации)

Таблица 7

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных на шестые сутки после госпитализации (постановка второй дозы смеси осуществлена на четвертые сутки после госпитализации)

Таблица 8

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных на восьмые сутки после госпитализации (постановка третьей дозы смеси осуществлена на четвертые сутки после госпитализации)

Таблица 9

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных через шесть месяцев

Таблица 10

Иммунологические показатели состояния противоинойфекционной защиты у больных через двенадцать месяцев

Таблица 1		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,35±0,10	5,80±1,40
Два миллилитра	0,40±0,20	5,9±1,80
Три миллилитра	0,50±0,10	6,10±1,30
Четыре миллилитра	0,50±0,10	6,10±0,50
Пять миллилитров	0,50±0,20	6,20±0,80

Таблица 2		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,40±0,10	5,80±1,40
Два миллилитра	0,40±0,20	6,00±1,20
Три миллилитра	0,55±0,10	8,10±0,50
Четыре миллилитра	0,60±0,10	7,90±0,50
Пять миллилитров	0,55±0,40	8,20±0,40

Таблица 3		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,40±0,10	6,00±0,80
Два миллилитра	0,45±0,10	6,90±0,70
Три миллилитра	0,70±0,30	11,10±1,10
Четыре миллилитра	0,80±0,30	11,70±0,50
Пять миллилитров	0,85±0,10	10,90±1,30

Таблица 4		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,35±0,30	5,80±1,40
Два миллилитра	0,50±0,30	6,0±0,80
Три миллилитра	1,10±0,40	12,10±1,50
Четыре миллилитра	1,00±0,10	13,40±1,10
Пять миллилитров	1,30±0,40	12,80±1,80

Таблица 5		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)

Один миллилитр	0,40±0,30	5,80±1,30
Два миллилитра	0,70±0,30	8,30±1,80

Три миллилитра	1,20±0,40	13,10±1,10
Четыре миллилитра	1,30±0,10	13,60±1,10
Пять миллилитров	1,35±0,40	12,80±1,40

Таблица 6		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,35±0,10	5,80±1,40
Два миллилитра	0,40±0,20	5,9±1,80
Три миллилитра	0,50±0,10	7,10±1,30
Четыре миллилитра	0,65±0,10	8,20±0,50
Пять миллилитров	0,55±0,20	8,00±0,80

Таблица 7		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,40±0,10	5,80±1,40
Два миллилитра	0,40±0,20	6,00±1,20
Три миллилитра	0,55±0,10	8,10±0,50
Четыре миллилитра	0,60±0,10	7,90±0,50
Пять миллилитров	0,55±0,40	8,20±0,40

Таблица 8		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,40±0,10	6,10±0,80
Два миллилитра	0,40±0,10	7,90±0,50
Три миллилитра	0,75±0,20	10,10±0,70
Четыре миллилитра	0,90±0,30	11,70±0,50
Пять миллилитров	0,85±0,10	10,90±1,30

Таблица 9		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,35±0,20	5,80±0,70
Два миллилитра	0,50±0,15	7,90±0,80
Три миллилитра	1,10±0,40	12,90±0,60
Четыре миллилитра	1,30±0,10	13,40±1,10
Пять миллилитров	1,40±0,15	13,80±1,20

Таблица 10		
Объем вводимой пуповинной крови	Сыворотка крови	
	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Один миллилитр	0,40±0,30	6,90±0,90
Два миллилитра	0,55±0,10	8,30±1,80
Три миллилитра	1,10±0,10	14,90±1,40
Четыре миллилитра	1,40±0,30	15,00±1,10
Пять миллилитров	1,45±0,50	14,80±1,80

Формула изобретения

1. Способ лечения хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями, путем трансплантации пуповинной крови, отличающийся тем, что после проведения этапа лечения основного заболевания и при клинико-амбулаторном подтверждении иммунодефицитного состояния вводят одноклассную свежую неродственную пуповинную кровь в объеме трех миллилитров, предварительно смешанную с одним граммом антибиотика широкого спектра действия и с одним миллилитром местного анестетика, причем полученную смесь вводят в подлопаточную область в количестве трех инъекций с интервалом в два дня.

2. Способ по п.1 отличающийся тем, что для приготовления смеси используют антибиотик цефалоспорин.

3. Способ по п.1 отличающийся тем, что для приготовления смеси используют местный анестетик 2% раствор лидокаина.

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: 28.08.2014

Дата публикации: [10.07.2015](#)