



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125565** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 12973**
(22) Дата подання заявки: **27.12.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.05.2018**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.05.2018, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):
Андросов Євген Дмитрович (UA),
Терьошин Вадим Олександрович (UA),
Жерновая Марина Євгеніївна (UA),
Андрушенко Вікторія Валеріївна (UA),
Ігнатова Анна Юріївна (UA),
Руденко Ірина Василівна (UA)

(73) Власник(и):
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)

(74) Представник:
Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З НАЯВНІСТЮ СИНДРОМУ ЕКОЛОГІЧНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

(57) Реферат:

Спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю синдрому екологічного імунодефіциту включає введення фітозасобів (екстрактів кореня солодки й коренів і кореневищ родіоли рожевої). Додатково вводять імуноактивний препарат нуклеїнат.

UA 125565 U

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

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням синдрому екологічного імунодефіциту (CEI), особливо серед осіб, які мешкають безпосередньо поблизу підприємств металургійної, хімічної, коксохімічної індустрії, великих теплоенергоцентралей та інших джерел забруднення довкілля екологічно небезпечними речовинами. В Україні CEI часто має в патогенетичному плані комбінований характер, оскільки він може бути пов'язаний як з дією радіаційного фактору низької інтенсивності внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і забруднення зовнішнього середовища радіонуклідами, так і водночас забрудненням довкілля відходами великих промислових підприємств, а в сільській місцевості - пестицидами й отрутохімікатами. Усі ці екологічно небезпечні речовини завдяки накопиченню в зелених рослинах, організмах сільськогосподарських тварин з м'ясом, молоком, овочами й фруктами потрапляють в організм людини, де негативно впливають на стан імунної системи й обумовлюють формування CEI. У клінічному плані CEI характеризується суттєвим підвищенням захворюваності на вірусні, бактеріальні інфекції (гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), ангіна й ін.), герпес, частим формуванням хронічних запальних вогнищ у ЛОР-органах (синусити, хронічний тонзиліт), а також підвищенням частоти алергічних захворювань та алергічних реакцій на медикаментозні препарати.

Відомий спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю CEI шляхом введення пацієнтам екстракту елеутерокока по 25-30 крапель за 30 хвилин до вживання їжі протягом 2-3 місяців поспіль [Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова. - София: Медицина и физкультура, 1988. - С. 340-341].

Однак, у тих випадках, коли імунодефіцит зберігається вже протягом тривалого часу, імуномодулююча дія екстракту елеутерокока виявляється недостатньою.

Існує також спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю CEI, що включає введення пацієнтам настоянки з коренів аралії манжурської по 30-40 крапель після їжі 2-3 рази на день протягом 30-40 діб поспіль [Акопов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение. - Ташкент: Медицина УзССР, 1990. - С. 30-31].

Але, введення хворим настоянки з коренів аралії манжурської недоцільне при наявності артеріальної гіпертензії, підвищеної емоційної лабільності, порушеннях сну, у той час, як такі явища нерідко мають місце у хворих з наявністю CEI.

Відомий також спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю CEI шляхом введення пацієнтам препаратів лимонника китайського, що мають виражену імунокорегуючу дію [Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова и И.С. Фрейдлин. - СПб.: Фолиант, 2000. - С. 542-543].

Однак, при введенні цих препаратів більше двох тижнів поспіль нерідко виникає так званий "провал" імунітету, тобто зниження імунологічних показників після періоду їх попереднього підвищення, причому цей "провал" може тривати 2-3 тижні й більше, у той час як практичний досвід показує, що при корекції CEI потрібно введення імуноактивних препаратів не менше, як 1 місяць поспіль. Крім цього в окремих хворих препарати лимонника китайського викликають безсоння й підвищення артеріального тиску.

Існує також спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю CEI, який включає введення хворим препаратів з кореня солодки по 0,5 г 3-4 рази після вживання їжі протягом 30 днів поспіль, оскільки вони одночасно мають імуномодулюючий ефект і підвищують функціональну активність кори надниркових залоз, нормалізують ендокринно-імунну регуляцію, що вельми важливо при медичній реабілітації хворих з наявністю CEI, тому що при даній патології, крім імунодефіциту, формується також дисбаланс ендокринно-імунних співвідношень [Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - Одесса: АстроПринт, 1999. - С. 362-365].

Але, цей спосіб також має недолік, пов'язаний з тим, що в осіб зі значним дисбалансом імунологічних показників введення лише препаратів солодки не забезпечує повної нормалізації імунологічних показників. Крім цього, при дуже тривалому введенні препаратів з кореня солодки (більше 3 місяців) у частини хворих можуть виникати побічні ефекти фітотерапії, а саме затримання води в організмі, підвищення артеріального тиску, а в чоловіків також розлади з боку статевої сфери - послаблення лібідо, розвиток гінекомастії.

Тому був запропонований спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю CEI шляхом додаткового введення пацієнтам рідкого екстракту з коренів і кореневих родіоли рожевої по 5-10 крапель 3 рази на день за 15-20 хвилин до їжі протягом 30 днів поспіль [Патент України № 67056 А. МПК А61К 35/78. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту. Опубл. 15.06.2004, бюл. № 6].

Даний спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю СЕІ є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутий, тому його вибрано за найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога належить те, що в деяких хворих з наявністю СЕІ все ж таки ще зберігаються ознаки імунodefіциту.

В основу корисної моделі поставлена задача, яка полягає в удосконаленні відомого способу медичної реабілітації хворих з наявністю СЕІ для корекції імунологічних показників у пацієнтів з даним синдромом.

Поставлена задача вирішується шляхом додаткового введення хворим з наявністю СЕІ сучасного імунoактивного препарату нуклеїнату.

Нуклеїнат є високоочищеною, низькомолекулярною дріжджовою рибонуклеїновою кислотою з молекулярною масою 7000 дальтон і з послідовністю 23-25 нуклеотидів. Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку й збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті. У людей з набутими імунodefіцитами різного походження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імунoglobulinів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендогенного інтерферону. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- й мононуклеари, посилює хемотаксис. Нуклеїнат зареєстрований в Україні як лікарський засіб й дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України №41 від 19.01.2017).

Наша пропозиція щодо додаткового використання нуклеїнату як імунoактивного препарату для корекції імунологічних показників у хворих з наявністю СЕІ, базується на отриманих дослідним шляхом даних, які дозволили встановити закономірність, що препарати кореня солодки, коренів і кореневищ родіоли рожевої, а також імунoактивний засіб нуклеїнат при одночасному введенні виявляють взаємопотенціюючу дію на організм та його імунну систему, причому імунорегуючий ефект перевищує просту сумачію ефектів від введення кожного з цих препаратів окремо. Крім цього нами було встановлено, що додаткове введення нуклеїнату прискорює нормалізацію імунологічних показників у хворих з наявністю імунodefіцитних станів і водночас попереджує виникнення небажаних побічних ефектів, що можливі при тривалому введенні препаратів кореня солодки. Тому сумісне введення хворим з наявністю СЕІ препаратів з кореня солодки, коренів і кореневищ родіоли рожевої й нуклеїнату в комплексі медичної реабілітації доцільне й перспективне.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином. Хворому з наявністю СЕІ вводять густий екстракт кореня солодки по 0,5 г 3-4 рази на день після вживання їжі, рідкий екстракт коренів і кореневищ родіоли рожевої по 5-10 крапель 3 рази на день за 15-20 хвилин до їжі протягом 30 днів поспіль і додатково - нуклеїнат усередині по 0,25 г (1 капсулі) 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 2-3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При розробці заявленого способу обстежено дві групи хворих з наявністю СЕІ, встановленого експертним шляхом, з яких з основною групою пацієнтів (42 особи) проводилася медична реабілітація за допомогою заявленого способу, а з групою зіставлення (41 особа) - за допомогою найближчого аналога. Обидві групи були рандомізовані за статтю, віком, а також за ступенем вираженості імунних порушень та їх спрямованістю, наявністю хронічних захворювань ЛОР-органів. Усі пацієнти, що були під наглядом, постійно мешкали в умовах екологічно несприятливого регіону з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами. Більшість обстежених мешкала безпосередньо поблизу великих промислових підприємств металургійної, коксохімічної, хімічної, горновугільної промисловості або теплоенергоцентралей, що є джерелами забруднення довкілля екологічно небезпечними речовинами. У клінічному плані в більшості обстежених виявлена хронічна патологія ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, синусити, фарингіт), а за даними анамнезу в них мала місце підвищена захворюваність на ГРВІ, повторні ангіни й алергійну патологію, у тому числі й медикаментозну алергію.

До початку проведення медичної реабілітації в обстежених були виявлені чітко виражені зсуви імунологічних показників, що характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості Т-хелперів (CD4⁺), а в частини пацієнтів - Т-супресорів (CD8⁺) у периферичній крові, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також зниженням показника реакції бласттрансформації лейкоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) у крові. В окремих випадках переважало зниження кількості Т-супресорів, у таких хворих коефіцієнт CD4/CD8 був надмірно підвищений (3,3-4,0). У клінічному плані саме в таких пацієнтів нерідко в анамнезі були алергічні захворювання й алергічні реакції на медикаментозні препарати (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що в усіх хворих з наявністю СЕІ до початку медичної реабілітації мали місце чітко виражені й однакові порушення з боку показників клітинної ланки імунітету. Так, відносне число CD3⁺-лімфоцитів (загальна кількість Т-клітин) у пацієнтів основної групи було знижено стосовно норми в середньому в 1,33 рази, а групи зіставлення - в 1,37 рази, абсолютна кількість CD3⁺-лімфоцитів - в 1,57 рази й в 1,6 рази відповідно.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету
у хворих з наявністю СЕІ до початку медичної реабілітації (М±ш)

Імунологічні показники		Норма	Групи обстежених		Р
			основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
CD3 ⁺	%	69,5±2,1	52,1±1,5**	50,6±1,6**	>0,05
	Г/л	1,30±0,04	0,83±0,03***	0,81±0,03***	>0,05
CD4 ⁺	%	45,5±1,6	32,3±1,2**	33,1±1,3**	>0,05
	Г/л	0,85±0,03	0,51±0,03***	0,52±0,02***	>0,05
CD8 ⁺	%	22,4±1,3	21,2±1,2	21,7±1,3	>0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,33±0,03*	0,34±0,02*	>0,1
CD4/CD8		2,03±0,02	1,52±0,01***	1,53±0,02***	>0,1
РБТЛ з ФГА, %		66,5±2,3	45,6±2,0***	45,9±2,1***	>0,1

Примітки: у таблицях 1 і 2 вірогідність різниці стосовно норми

*- при P<0,05;

** - при P<0,01;

*** - при P<0,001; стовпчик Р - вірогідність розбіжностей між показниками основної групи й групи зіставлення

Кількість циркулюючих у периферичній крові CD4⁺-клітин була зменшена до початку проведення медичної реабілітації у пацієнтів основної групи в 1,41 рази у відносному значенні й в 1,67 рази - в абсолютному, а групи зіставлення - в 1,37 рази й в 1,63 рази відповідно. У той же час, відносна кількість CD8⁺-лімфоцитів в обох групах знаходилася біля межі норми й вірогідно від неї не відрізнялася. Абсолютна кількість цих клітин була зменшена: в основній групі - в 1,27 рази, у групі зіставлення - в 1,24 рази. Виходячи з вказаних змін субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, імуно-регуляторний індекс був знижений: в основній групі - в 1,34 рази й в групі зіставлення - в 1,33 рази. Показник РБТЛ з ФГА був знижений в основній групі в 1,46 рази й в групі зіставлення - в 1,45 рази, що свідчить про пригнічення функціональних спроможностей Т-клітинної ланки імунної відповіді.

При повторному проведенні імунологічних досліджень після завершення імунокорекції було встановлено, що в основній групі хворих відмічена нормалізація вивчених показників клітинної ланки імунітету. Так, в пацієнтів основної групи має місце ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до нижньої межі норми лімфоцитів з фенотипом CD4⁺ та імунорегуляторного індексу. У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка з боку вивчених імунологічних показників, однак суттєво менш виражена. Тому після завершення медичної реабілітації в пацієнтів цієї групи величини досліджуваних показників залишалася вірогідно нижче як норми, так і відносно таких в основній групі. Так, відносна кількість CD3⁺-лімфоцитів залишилася в 1,19 рази нижче норми й в 1,17 рази - відносно показника в основній групі, абсолютний їх вміст - в 1,27 рази й в 1,25 рази відповідно, відносне число CD4⁺-лімфоцитів - в 1,26 рази й в 1,28 рази, абсолютне число - в 1,39 рази й в 1,38 рази, імунорегуляторний індекс - в 1,26 рази й в 1,30 рази, показник РБТЛ з ФГА - в 1,24 рази й в 1,23 рази відповідно (табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у хворих
з наявністю CEI після завершення медичної реабілітації (M±m)

Імунологічні показники		Норма	Групи обстежених		P
			основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
CD3 ⁺	%	69,5±2,1	68,4±1,6	58,3±1,5*	<0,05
	Г/л	1,30±0,04	1,28±0,04	1,02±0,02**	<0,05
CD4 ⁺	%	45,5±1,6	46,2±1,4	36,1±1,5*	<0,05
	Г/л	0,85±0,03	0,84±0,03	0,61±0,02*	<0,05
CD8 ⁺	%	22,4±1,3	22,0±1,1	22,4±1,2	>0,05
	Г/л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,42±0,03	>0,05
CD4/CD8		2,03±0,02	2,10±0,02	1,61±0,01**	<0,01
РБТЛ з ФГА, %		66,5±2,3	66,4±2,2	53,8±1,9*	<0,05

При проведенні диспансерного обстеження протягом 6 місяців після завершення курсу медичної реабілітації було встановлено, що в основній групі задовільний імунорегулюючий ефект протягом цього терміну зберігався в 37 осіб (88,1±2,6) %, тоді як у групі зіставлення - у 21 пацієнта (51,2±1,9) %, тобто в 1,72 рази менше (P<0,01). У клінічному плані за 6 місяців диспансерного нагляду в основній групі було лише по 2 епізоди ГРВІ й загострення хронічної патології ЛОР-органів і 2 випадки запальних процесів інфекційної патології (9,52 %). У групі зіставлення за цей же час було 5 епізодів ГРВІ, 3 випадки загострення хронічної патології ЛОР-органів (переважно хронічного гаймориту) й 5 випадків запальних процесів інфекційного ґенезу, тобто 31,71 %, що в 3,33 рази частіше, ніж у хворих основної групи (P<0,01).

Отже, використання заявленого способу медичної реабілітації сприяє прискоренню ліквідації імунodefіциту у хворих з наявністю CEI, а також підвищенню питомої ваги пацієнтів, в яких протягом півроку зберігаються нормальні показники імунітету.

Тому отримані данні дозволяють вважати доцільним рекомендувати заявлений спосіб для широкого використання у внутрішній медицині й клінічній імунології для медичної реабілітації пацієнтів з наявністю CEI.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Л., 45 років, робітниця коксохімічного комбінату, поблизу якого постійно й мешкає. Останні роки відмічає суттєве збільшення частоти випадків ГРВІ (6-7 разів на рік), на які вона страждає, 2-4 рази протягом року бувають загострення хронічного гнійного гаймориту, етмоїдиту, у зв'язку з чим отримує медичну реабілітацію в ЛОР-фахівця. Оскільки загострення ЛОР-патології має тривалий перебіг, хвора консультована клінічним імунологом. При імунологічному спостереженні отримані такі результати: CD3⁺ - 53 % (0,84 Г/л), CD4⁺ - 33 % (0,54 Г/л), CD8⁺ - 21 % (0,33 Г/л), CD4/CD8-1,57, показник РБТЛ з ФГА - 46 %. Висновок імунолога: вторинний імунodefіцит по відносному супресорному варіанту з суттєвим зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів та активацією імунотоксичних реакцій. Виходячи з клініко-імунологічних даних, клінічним імунологом встановлена наявність у хворої CEI середнього ступеня тяжкості.

Хворій призначена медична реабілітація CEI відповідно до заявленого способу, а саме: введення густого екстракту кореня солодки по 0,5 г 3 рази на день після вживання їжі, рідкого екстракту коренів і кореневищ родіоли рожевої по 5 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до їжі протягом 30 діб і додатково - імуноактивного препарату нуклеїнату всередину по 0,25 г (1 капсула) 3 рази на день після вживання їжі протягом 2 тижнів поспіль.

Після завершення курсу медичної реабілітації отримані такі результати імунограми: CD3⁺ - 69 % (1,29 Г/л), CD4⁺ - 47 % (0,86 Г/л), CD8⁺ - 22 % (0,40 Г/л), CD4/CD8-2,14, показник РБТЛ з ФГА - 67 %. Отже, під впливом проведеного курсу медичної реабілітації стосовно до заявленого способу, протягом 1 місяця була досягнута нормалізація імунологічних показників і відновлення імунологічного гомеостазу у хворої. Проведення диспансерного нагляду протягом 6 місяців після завершення курсу медичної реабілітації дозволило встановити, що весь цей час загострень патології ЛОР-органів або ГРВІ не було. Показники імунограми зберігалися в межах норми.

Приклад 2.

Хворий Ж., 54 роки, маляр на ремонтно-механічному заводі. Постійно мешкає в екологічно несприятливій зоні, поблизу великого хімічно-металургійного підприємства. На роботі має контакт з нітрофарбами й нітроемалями. Останні 2-3 роки відмічає суттєве збільшення частоти ГРВІ (6-8 випадків протягом року), причому нерідко інфекційний процес має тривалий характер, оскільки ускладнюється бронхітом. Місяць тому хворів на гострий токсико-алергічний дерматит. Консультований пульмонологом, встановлена наявність хронічного бронхіту на тлі вторинного імунodefіцитного стану. Тому хворий направлений на консультацію до клінічного імунолога.

При імунологічному обстеженні встановлена наявність вторинного імунodefіцитного стану за відносним супресорним варіантом: CD3⁺ - 52 % (0,81 Г/л), CD4⁺ - 31 % (0,47 Г/л), CD8⁺ - 20 % (0,31 Г/л), CD4/CD8-1,55, показник РБТЛ з ФГА - 44 %.

Констатована наявність у хворого СЕІ середнього ступеня тяжкості. Призначено проведення медичної реабілітації, відповідно до заявленого способу, а саме: введення густого екстракту солодки по 0,5 г 4 рази на добу після вживання їжі, рідкого екстракту коренів і кореневищ родіоли рожевої по 10 крапель 3 рази на день за 20 хвилин до їжі протягом 30 днів поспіль і додатково - нуклеїнату всередину по 0,25 г (1 капсулі) 4 рази на день після вживання їжі протягом 3 тижнів поспіль.

Після завершення курсу медичної реабілітації отримані такі результати імунограми: CD3⁺ - 67 % (1,25 Г/л), CD4⁺ - 46 % (0,84 Г/л), CD8⁺ - 22 % (0,40 Г/л), CD4/CD8-2,09, показник РБТЛ з ФГА - 65 %. Під впливом проведеного курсу медичної реабілітації стосовно до заявленого способу досягнуте відновлення імунологічного гомеостазу й нормалізація імунологічних показників. При диспансерному обстеженні протягом 6 місяців після завершення медичної реабілітації загострень хронічного бронхіту або ГРВІ у хворого не було, алергічних реакцій не відмічено. Показники імунограми зберігалися в межах норми.

Таким чином, заявлений спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю СЕІ має суттєві переваги стосовно прототипу. Він не потребує дефіцитних або коштовних ліків, а тому доступний для пацієнтів, може проводитися в амбулаторних умовах. Заявлений спосіб сприяє скороченню терміну медичної реабілітації й зменшенню в подальшому частоти ГРВІ й загострень хронічної патології ЛОР-органів. Спосіб корисний для практичної медицини й може бути рекомендований для широкого впровадження.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб медичної реабілітації хворих з наявністю синдрому екологічного імунodefіциту, що включає введення фітозасобів (екстрактів кореня солодки й коренів і кореневищ родіоли рожевої), який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат нуклеїнат.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нуклеїнат вводять усередину по 0,25 г (1 капсулі) 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 2-3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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