



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120700** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 05820	(72) Винахідник(и): Андросов Євген Дмитрович (UA), Жерновая Марина Євгеніївна (UA), Потапенко Галина Сергіївна (UA), Коцар Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.06.2017	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2017	(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЮВАНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб корекції показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомлюваності включає введення імуноактивного препарату поліоксидонію.

UA 120700 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до клінічної імунології, і може бути використана для корекції показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомлюваності.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням синдрому підвищеної стомлюваності (СПС) у сучасних умовах, який є наслідком екологічних негараздів і негативного впливу ксенобіотиків та інших факторів, що забруднюють довкілля, на стан імунної системи й організму в цілому. Встановлено, що в механізмах формування й подальшого прогресування СПС суттєву роль відіграють порушення з боку імунної системи, зокрема макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС). Тому корекція показників МФС у хворих з СПС має самостійне значення при лікуванні й медичній реабілітації хворих з даною патологією.

Відомий спосіб корекції показників МФС у хворих з СПС шляхом призначення таким пацієнтам піримідинових похідних, зокрема метилурацилу [Фролов В.М., Дранник Г.Н. Влияние метилурацила на показатели фагоцитарной активности макрофагов у больных с синдромом повышенной утомляемости // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36 наукових праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1996. - Вип. 3 (9). - С 213-220].

Однак, при використанні вказаного способу майже в третини обстежених, особливо при наявності фонових соматичних захворювань, не відмічається повної нормалізації показників МФС.

Існує також спосіб корекції показників МФС у хворих з СПС, який включає введення пацієнтам тималіну імуноактивного препарату, який виготовляють з тимусів великої рогатої худоби [Фролов В.М., Дранник Г.Н. Влияние тималина на показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных с синдромом повышенной утомляемости // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36 наукових праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1999. - Вин. 6 (26). - С 110-118].

Але, у частини хворих з СПС використання цього способу не забезпечує відновлення показників МФС.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб корекції показників МФС у хворих з СПС, що включає введення таким пацієнтам імуноактивного препарату нуклеїнату, який також водночас має високу метаболічну активність й, виходячи з цього, суттєво покращує стан метаболізму моноцитів/макрофагів [Пат. 34796 U, UA, МПК А61К 36/06. / Фролов В.М., Пересадім М.О., Соцька Я.А., Шаповалова І.О.-З. № u200803118, Заявл. 12.03.2008, Опубл. 26.08.2008. Спосіб корекції стану макрофагальної системи у хворих з синдромом підвищеної стомлюваності].

Даний спосіб є найближчим аналогом.

До недоліків найближчого аналога є те, що в деяких хворих з СПС ще зберігаються зсуви з боку показників фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ), які свідчать про пригнічення функціональної активності МФС.

Задачею корисної моделі було удосконалення способу-прототипу й поліпшення функціональної активності МФС у хворих з СПС.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі корекції показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомлюваності, що включає введення імуноактивних препаратів, згідно з корисною моделлю, як імуноактивний препарат вводять поліоксидоній.

Згідно з корисною моделлю, поліоксидоній вводять внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на день протягом 5 діб поспіль і потім здійснюють ще 5-7 ін'єкцій цього препарату по 6 мг через день.

ПО - це високомолекулярна фізіологічно активна сполука, що виявляє виражену імунотропну активність. Встановлено, що ПО чинить позитивний вплив на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені й знижуючи підвищені показники імунітету, тобто є істинним імуномодулятором. Мішенями для фармакологічної дії ПО є, перш за все, клітини фагоцитарної системи й природні клітери, тобто НК-клітини. ПО чинить стимулюючий ефект на продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-6, TNF α й α -інтерферону. При недостатності гуморального імунітету ПО також суттєво посилює антитілоутворення. Важливо, щоо крім імуномодулюючого ефекту, ПО характеризується також наявністю детоксикуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його ефективним препаратом у комплексному лікуванні гострих і хронічних інфекцій будь-якої етіології. ПО зареєстрований в Україні як лікарський препарат [реєстраційне посвідчення № UA/3344/02/01] й дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України від 26.01.15 р.

Технічний результат способу базується на вперше встановленій в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що саме ПО забезпечує нормалізацію функціональної активності фагоцитуючих макрофагів при даній патології. Раніше ПО при

лікуванні хворих з СПС не використовувався. Оптимальна добова й курсова дози ПО при введенні хворим з СПС встановлені дослідним шляхом.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином. Хворому з СПС проводиться імунологічне дослідження з метою вивчення стану МФС. При цьому в клінічній практиці для аналізу функціонального стану МФС використовують метод вивчення ФАМ периферичної крові в модифікації Фролова В.М. і співавт. (1990). При наявності суттєвих порушень основних фагоцитарних показників ФАМ, а саме зниження фагоцитарного індексу (ФІ) до 16 % і нижче, фагоцитарного числа (ФЧ) до 3,0 і нижче й індексу перетравлення (ІП) до 14 % і нижче, констатують наявність вираженого пригнічення стану МФС (II або III ступеня) і тому призначають проведення корекції її показників за допомогою заявленого способу, а саме введення ПО внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на день протягом 5 діб поспіль і потім здійснюють ще 5-7 ін'єкцій цього препарату по 6 мг через день, у залежності від досягнутого ефекту. При цьому критеріями ефективності заявленого способу в лабораторному (імунологічному) плані слід вважати нормалізацію показників ФАМ, а в клінічному відношенні - поліпшення загального стану хворих з СПС і, поперед усього, ліквідацію або зниження інтенсивності симптомів астеничного, астено-невротичного й астено-депресивного реєстрів.

При створенні корисної моделі було обстежено дві групи хворих зі встановленим експертним шляхом діагнозом СПС. Основна група включала 53 пацієнта й група зіставлення - 78 хворих. Як фонові соматична патологія у хворих обох груп виявлена наявність хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) поза фазою загострення й стеатозу печінки або хронічного гастродуоденіту поза фазою загострення патологічного процесу. У всіх хворих, що знаходилися під наглядом, встановлена наявність СПС II ступеня. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю та характером фонові соматичної патології. До початку корекції показників МФС у всіх хворих було здійснено дослідження ФАМ за допомогою вищевказаного модифікованого чашечкового методу. Отримані при цьому результати узагальнені в таблиці 1.

Таблиця 1

ФАМ в обстежених хворих з СПС до початку проведення корекції показників МФС ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих з СПС		P ₂
		Основна (n=53)	Зіставлення (n=78)	
ФІ, %	26,5±1,3	14,7±0,9 P ₁ <0,001	14,1±0,8 P ₁ <0,001	>0,1
ФЧ	4,0±0,1	2,2±0,07 P ₁ <0,001	2,0±0,06 P ₁ <0,001	>0,1
ІП, %	25,1±1,2	12,6±0,8 P ₁ <0,001	12,0±0,7 P ₁ <0,001	>0,1

Примітки: у табл. 1 і 2 P₁ віддзеркалює розбіжності між показниками норми й значеннями фагоцитарних індексів в обстежених групах, а P₂ - між відповідними показниками в основній групі й групі зіставлення.

З таблиці 1 видно, що до початку корекції ФІ був знижений в основній групі хворих у середньому в 1,80 рази стосовно норми, а в групі зіставлення - в 1,88 рази, ФЧ - в 1,82 і 2,00 рази, ІП - в 1,99 і 2,09 рази відповідно.

Отже, отримані дані свідчать, що до початку проведення корекції показників МФС в обох групах обстежених хворих з СПС мали місце практично однакові зсуви з боку показників ФАМ, які свідчили про недосконалість усіх фаз фагоцитозу. Між цими показниками у хворих основної групи й групи зіставлення не виявлено розбіжностей (P>0,1), що свідчить про однотипність вивчених груп у патогенетичному (імунологічному) плані.

Після виявлення порушень з боку ФАМ, що свідчило про пригнічення функціональної активності МФС, було здійснено корекцію показників МФС у хворих основної групи за допомогою заявленого способу й в групі зіставлення - за допомогою способу-прототипу. Дані щодо стану ФАМ після завершення корекції показників МФС узагальнені в таблиці 2.

ФАМ в обстежених хворих з СПС після завершення корекції показників МФС ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих з СПС		P ₂
		основна (n=53)	зіставлення (n=78)	
ФІ, %	26,5±1,3	26,1±1,2 P ₁ >0,05	19,7±1,0 P ₁ <0,05	<0,05
ФЧ	4,0±0,1	3,8±0,1 P ₁ >0,05	3,2±0,1 P ₁ <0,05	<0,05
ІП, %	25,1±1,2	25,0±1,1 P ₁ >0,05	18,5±0,7 P ₁ <0,05	<0,05

З цієї таблиці видно, що на момент завершення лікування у хворих основної групи практично всі вивчені показники ФАМ були в межах норми. У групі зіставлення була також відмічена їх позитивна динаміка, але суттєво менш виражена. Тому на момент завершення корекції в пацієнтів групи зіставлення показники ФАМ залишалися вірогідно нижче норми, а саме: ФІ - в 1,35 рази, ФЧ - в 1,25 рази й ІП - в 1,36 рази. Крім цього вони залишалися вірогідно нижче й відповідних показників у хворих основної групи: ФІ - в 1,32 рази, ФЧ - в 1,19 рази й ІП - в 1,35 рази.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу корекції показників МФС у хворих з СПС та його переваги стосовно способу-прототипу. У клінічному плані застосування заявленого способу сприяло суттєвому зниженню вираженості симптомів астеничного, астено-невротичного й астено-депресивного реєстрів, які були характерні для хворих з СМС до початку проведення корекції.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1. Хворий У., 42 роки. Страждає на СПС протягом останніх 3 років, неодноразово лікувався амбулаторно й в стаціонарі, переважно в лікаря-невролога. Два роки тому в зв'язку зі скаргами на тяжкість у правому підбер'ї й гіркоту в роті обстежений лікарем-гастроентерологом, встановлений діагноз ХНХ, лікувався в денному стаціонарі. Загострення СПС відмічає останній тиждень, коли посилилася слабкість і нездужання, знизилася працездатність і водночас виник субфебрилітет увечері. Обстежений неврологом і потім клінічним імунологом. Встановлений діагноз загострення СПС.

При здійсненні лабораторного обстеження встановлені такі показники ФАМ: ФІ - 14,8 %, ФЧ - 2,2, ІП - 12,9 %. Хворий проконсультований клінічним імунологом і гастроентерологом. Враховуючи результати клініко-лабораторного обстеження, був поставлений діагноз СПС II стадії (субкомпенсованої) на тлі ХНХ у фазі нестійкої ремісії. У зв'язку з цим хворому була призначена корекція показників МФС відповідно до заявленого способу, а саме - введення ПО внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на день протягом 5 днів поспіль і потім ще 5 ін'єкцій ПО по 6 мг через день.

Через 15 днів від початку проведення корекції стану МФС при повторному вивченні вказаних показників ФАМ відмічено підвищення ФІ до 26,3 %, ФЧ - до 3,9 та ІП - до 25,2 %.

Отже, проведення корекції МФС у хворого за допомогою заявленого способу забезпечило практично повну нормалізацію вивчених показників ФАМ. Самопочуття й загальний стан хворого після завершення корекції були задовільними. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити відсутність загострень ХНХ і подальшого прогресування СПС за цей період. Показники, що характеризують стан ФАМ, залишалися в межах норми. Це свідчить про високу ефективність заявленого способу корекції показників МФС у хворого з СПС. При застосуванні заявленого способу у хворого були відсутні будь-які побічні реакції на введення ПО.

Приклад 2. Хвора Ж., 54 років. Протягом останніх 4 років страждає на СПС, неодноразово лікувалася амбулаторно й в стаціонарі, переважно в лікаря-невролога. Три роки тому в зв'язку зі скаргами на біль у правому підбер'ї обстежена лікарем-гастроентерологом. Був виставлений діагноз ХНХ, лікувалася амбулаторно. Останнє загострення СПС виникло біля 4 днів тому, коли після емоційного стресу посилилися слабкість і нездужання, знизилася працездатність. Хвора проконсультована клінічним імунологом і гастроентерологом. Виходячи з даних анамнезу, клінічної картини захворювання й даних лабораторного обстеження встановлений діагноз СПС II стадії на тлі ХНХ у фазі нестійкої ремісії.

При лабораторному обстеженні у хворій встановлена наявність суттєвих порушень з боку МФС, а саме зниження ФІ в крові до 13,2 %, ФЧ - до 2,0 та ПІ - до 11,4 %. У зв'язку з виявленими імунологічними порушеннями хворій була призначена корекція показників МФС відповідно до заявленого способу, а саме - введення ПО внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на день протягом 5 днів поспіль і потім ще 7 ін'єкцій ПО по 6 мг через день.

При повторному лабораторному обстеженні після завершення корекції МФС було встановлено, що під впливом заявленого способу корекції відмічена практично повна нормалізація вивчених показників ФАМ, а саме: підвищення ФІ крові до 25,9 %, ФЧ - до 3,8 та ПІ - до 24,8 %, що було позитивно в патогенетичному плані. При диспансерному нагляді протягом 1 року встановлена відсутність загострень ХНХ і подальшого прогресування СПС.

Таким чином, отримані дані свідчать про високу ефективність заявленого способу корекції показників МФС у хворих з СПС, що підтверджується результатами як клінічного, так і лабораторного (імунологічного) обстеження пацієнтів, які знаходилися під наглядом, а тому й перспективність його використання. Заявлений спосіб добре переноситься хворими, не потребує коштовних і дефіцитних ліків. ПО - сучасний препарат, який в достатній кількості є в аптечній мережі України. Побічних ефектів на введення 110 відмічено не було. Заявлений спосіб корисний для практичної медицини й може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомлюваності, що включає введення імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять поліоксидоній.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що поліоксидоній вводять внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на день протягом 5 днів поспіль і потім здійснюють ще 5-7 ін'єкцій цього препарату по 6 мг через день.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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