



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126580** (13) **U**

(51) МПК (2018.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 35/62 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2018 00835**

(22) Дата подання заявки: **30.01.2018**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.06.2018**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.06.2018, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):

**Андросов Євген Дмитрович (UA),
Терьошин Вадим Олександрович (UA),
Круглова Оксана Вікторівна (UA),
Могиленець Олена Іванівна (UA),
Сохань Антон Васильович (UA),
Компанієць Кіра Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ

(57) Реферат:

Спосіб корекції функціонального стану системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з синдромом психоемоційного вигорання включає проведення гірудотерапії й введення імуноактивних препаратів. Спосіб приставки медичних п'явок модифікують та як імуноактивний препарат вводять альфарекін.

UA 126580 U

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

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням у сучасних умовах захворювань, то супроводжуються формуванням вторинних імунодефіцитних станів, зокрема синдрому психоемоційного вигорання (СПЕВ). Встановлено, що при СПЕВ суттєво

знижена функціональна активність системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ), що органічно входить до патогенезу даного нервово-психічного розладу. Виходячи з суттєвої ролі СФМ як у природній антиінфекційній резистентності, так і в формуванні антигенспецифічного імунітету, вважаються доцільними пошуки раціональних способів відновлення функціональної активності макрофагів (ФМ) у хворих з СПЕВ.

Відомий спосіб корекції функціонального стану СФМ у хворих з СПЕВ, який включає проведення гірудотерапії [Изучение иммунотропного действия биологически активных веществ медицинской пиявки / А.К. Фролов, Е.Р. Федотов, В.В. Копейка и др. // Паука, освіта, реабілітація: Матер. IV Міжнародної науково-методичної конференції. - Луганськ: Знання, 2005. - Вип. IV. - С. 161-163].

Однак, ці автори лише констатують позитивний вплив гірудотерапії на функціональний стан СФМ у цілому й не розкривають особливості проведення гірудотерапії (відсутні дані щодо кількості приставок п'явок і схеми проведення гірудотерапії взагалі).

Тому був запропонований спосіб корекції функціонального стану СФМ у хворих з СПЕВ, що передбачає застосування при ньому синдрому медичних п'явок [Динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных с синдромом психоемоционального выгорания при гирудотерапии / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, Н.А. Пересадин, Л.Л. Высоцкий // Український медичний альманах. - 2008. - Том 11, № 4. - С. 175-179].

Але, автори даного способу не приводять дані щодо оптимальної схеми проведення гірудотерапії й кількості приставок медичних п'явок протягом усього курсу корекції функціонального стану СФМ. До того ж, при використанні цього способу в пацієнтів мають місце зсуви з боку показників ФАМ, які можуть бути причиною виникнення прогресування СПЕВ.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб корекції функціонального стану СФМ у хворих з СПЕВ, який включає проведення гірудотерапії на шийно-комірну зону в кількості приставок медичних п'явок, що зростають, починаючи з 2 приставок п'явок щоденно, або через день, поступово збільшуючи кількість приставок до 6-8 й з подальшим зниженням до 2 приставок, а також додаткове введення імуноактивного препарату нуклеїнату [Патент України на корисну модель № 69679. МПК А61К 48/00, А61К 35/62, А61Р 37/00. Спосіб корекції функціонального стану системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з синдромом психоемоційного вигорання. Опубл. 10.05.2012, бюл. № 9].

Цей спосіб є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутий, тому його вибрано як найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога належить те, що при його використанні більш ніж у третини пацієнтів після проведення гірудотерапії й введення нуклеїнату все ж таки ще зберігаються зсуви з боку показників ФАМ.

В основу корисної моделі поставлена задача, яка полягає в удосконаленні відомого способу корекції функціонального стану СФМ у хворих з СПЕВ для відновлення імунного гомеостазу.

Поставлена задача вирішується шляхом модифікації способу приставки медичних п'явок і введення хворим з СПЕВ як імуноактивного препарат) альфарекіну.

Альфарекін виробляється ТОВ "Науково-виробнича компанія "Інтерфармбіотек" (м. Київ), зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/15135/01/01) і дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 406 від 04.05.2016 р. Це лікарська форма інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини, синтезованого клітинами кишкової палички, у вигляді ліофілізату для розчину для ін'єкцій. Як і природний лейкоцитарний інтерферон, він має три основні види біологічної активності: імуномодулюючу, антивірусну й протипухлинну. Механізм дії препарату заснований на тому, що інтерферон, зв'язуючись з відповідними рецепторами клітин організму, індукуює комплекс внутрішньоклітинних механізмів, що призводить до появи ферментів, які запобігають реплікації вірусів, збільшують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до клітин-мішеней.

Наша пропозиція щодо модифікації способу приставки п'явок і використання альфарекіну як імуноактивного препарату для корекції показників СФМ у хворих з СПЕВ базується на отриманих дослідним шляхом даних, які дозволили встановити закономірність, що застосування саме альфарекіну й модифікованого способу приставки п'явок не тільки обумовлює поліпшення функціонального стану СФМ, але також сприяє нормалізації загального стану й самопочуття

пацієнтів, досягненню стійкої й тривалої ремісії захворювання. Раніше з метою корекції імунологічних показників у хворих з СПЕВ дана схема приставки п'явок та альфарекін не використовувалися.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином. Хворим з наявністю СПЕВ, які потребують проведення корекції функціонального стану СФМ, на тлі симптоматичного лікування призначають від 5 до 10 сеансів гірудотерапії на шийно-комірну зону, починаючи з 1-2 приставок медичних п'явок щоденно або через день, поступово збільшуючи кількість п'явок до 5-6 приставок і з подальшим зниженням до 1 приставки, і в якості імуноактивного препарату альфарекін внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Лабораторними критеріями ефективності призначення альфарекіну й модифікації способу приставки медичних п'явок є чітка тенденція до нормалізації показників фагоцитарних реакцій, які вивчаються, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу й, поперед усього, функціонального стану СФМ. Саме застосування альфарекіну й модифікації способу приставки медичних п'явок сприяють у патогенетичному плані позитивним зсувам показників (DAM, а в клінічному аспекті - досягненню стійкої й тривалої ремісії СПЕВ, а також суттєвому зменшенню в подальшому частоти загострень цього клініко-імунологічного синдрому.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих з установленим експертним шляхом діагнозом СПЕВ, з яких основна група пацієнтів (45 осіб), отримувала корекцію імунологічних показників, а саме функціонального стану СФМ, за допомогою заявленого способу, а група зіставлення (40 осіб) - за допомогою найближчого аналога. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком і статтю, а також ступенем пригнічення фагоцитарних показників.

До початку проведення корекції функціонального стану СФМ у хворих з СПЕВ в обох групах була однотипна клінічна симптоматика СПЕВ, яка характеризувалася наявністю підвищеної стомленості й безсоння, диспептичних проявів, запаморочення й коливання артеріального тиску, песимізму, агресивності, дратівливості, тривоги, нестачі емоцій та нездатності зосередитися на виконуваний роботі, втратою смаку й інтересу до життя, дозвілля, захоплень і соціальних контактів.

Дослідження ФАМ до початку проведення корекції функціонального стану СФМ дозволило відмітити наявність чітко вираженого зниження величин усіх фагоцитарних показників, що вивчаються, в обох групах обстежених хворих з діагнозом СПЕВ. Так, значення фагоцитарного індексу (ФІ) було знижено в основній групі хворих з СПЕВ у середньому в 1,85 рази відносно норми, у групі зіставлення - в 1,93 рази, фагоцитарного числа (ФЧ) в 1,77 рази в основній групі й в 1,87 рази в групі зіставлення, індексу атракції (ІА) - в 1,43 рази й 1,51 рази, індексу перетравлення (ІП) - у 2,05 рази й в 2,14 рази відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ФАМ у хворих з СПЕВ до початку корекції функціонального стану СФМ (Mtin)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих на СПЕВ		Р
		основна (n=45)	зіставлення (n=40)	
ФІ.	28,6±0,8	15,5±0,7***	14,8±0,6***	
ФЧ	4,0±0,06	2,26±0,04***	2,14±0,03***	>0,1
ІА, %	16,9±0,6	11,8±0,5**	11,2±0,4**	>0,1
ІП, %	26,5±0,9	12,9±0,6***	12,4±0,5***	>0,1

Примітка: у таблицях 1 і 2 достовірність різниці відносно норми * при $P < 0,05$. ** при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$; стовпець Р - відображає вірогідність розбіжностей між показниками хворих основної групи й групи зіставлення.

Найбільш значиме зниження величини саме останнього показника свідчить про незавершеність фагоцитарної реакції й, тим самим, зниження функціональної активності СФМ у цілому. Характерно, що не було виявлено вірогідних розбіжностей значень усіх вивчених фагоцитарних показників між хворими основної групи й групи зіставлення, що свідчить про однотипність цих груп хворих з СПЕВ в імунологічному плані.

При повторному клінічному обстеженні хворих з СПЕВ після завершення курсу корекції функціонального стану СФМ було встановлено, що в основній групі в більшості випадків

відмічалось поліпшення загального стану пацієнтів, фізично, емоційно, інтелектуально й соціально значущих симптомів.

Поряд з цим, проведення в динаміці імунологічного обстеження дозволило встановити позитивний вплив заявленого способу на показники ФАМ, який характеризувався вірогідним збільшенням фагоцитарної активності клітин макрофагально-фагоцитарного ряду. Так, середні величини фагоцитарних показників досягали нижньої межі норми, а саме: коефіцієнт ФІ зріс у середньому в 1,80 рази по відношенню до його вихідного рівня ($P<0,001$); ФЧ - в 1,75 рази ($P<0,001$), ІА - в 1,38 рази ($P<0,01$), ІП - у 2 рази ($P<0,001$). Отже, під впливом альфарекіну й модифікованого способу гірудотерапії у хворих з СПЕВ основної і руни відмічалось вірогідне підвищення значень показників ФАМ, що свідчило про нормалізацію функціональної активності СФМ (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ФАМ у хворих з СПЕВ після завершення корекції функціонального стану СФМ ($M\pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих на СПЕВ		Р
		основна (n=45)	зіставлення (n=40)	
ФІ,	28,6 $\pm$ 0,8	27,9 $\pm$ 0,7	21,5 $\pm$ 0,6*	$P<0,05$
ФЧ	4,0 $\pm$ 0,06	3,96 $\pm$ 0,05	3,21 $\pm$ 0,04*	$P<0,05$
ІА, %	16,9 $\pm$ 10,6	16,3 $\pm$ 0,5	13,4 $\pm$ 0,4*	$P<0,05$
ІП,	26,5 $\pm$ 0,9	25,8 $\pm$ 0,8	20,3 $\pm$ 0,7*	$P<0,05$

У групі зіставлення також мала місце тенденція до збільшення величин фагоцитарних показників стосовно їхніх вихідних значень, однак суттєво менше виражена, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення лікування в цій групі величини показників ФАМ залишалися вірогідно нижче таких як норми, так і аналогічних показників в основній групі. Так, значення ФІ, ФЧ, ІА й ІП хоча й підвищувалися за час проведення корекції згідно прототипу в 1,45 рази ($P<0,01$), в 1,50 рази ($P<0,01$), в 1,20 рази ($P>0,05$) і в 1,64 рази ($P<0,01$) відповідно, на момент її завершення залишалися в 1,33 рази, в 1,25 рази, в 1,26 рази й в 1,31 рази нижче норми, а також в 1,30 рази, в 1,23 рази, в 1,22 рази й в 1,27 рази відповідно нижче таких у пацієнтів основної групи.

Таким чином, проведені імунологічні дослідження й клінічні спостереження показали, що включення альфарекіну й модифікації способу постановки п'явок у хворих з СПЕВ з метою корекції функціонального стану СФМ патогенетично виправдане й клінічно доцільне. Призначення альфарекіну й модифікації способу постановки п'явок згідно до заявленого способу забезпечує чітко виражений імунологічний ефект, який полягає, поперед усього, у підвищенні вихідно знижених величин фагоцитарних показників моноцитів/макрофагів і, внаслідок цього, функціональної активності СФМ у цілому. Отримані дані дозволяють вважати вельми перспективним включення заявленого способу з використанням гірудотерапії та альфарекіну в комплекс лікувальних засобів у хворих з СПЕВ.

Наводимо приклади конкретного застосування заявленого способу.

Приклад 1. Хворий І.Д., 32 роки, працівник сфери соціальної служби, звернувся до дільничного терапевта зі скаргами на почуття втоми, фізичної стомленості, порушення сну у вигляді безсоння, раннього просинання, поверхневого сну з частими просинаннями в нічний час, який не приносив відчуття ранкової свіжості. При лабораторному обстеженні були отримані такі дані: показник ФІ - 16,0 %, ФЧ - 2,49, ІА - 12,3 %, ІП - 13,5 %. Був консультований психотерапевтом і клінічним імунологом. Хворому було експертним шляхом встановлено діагноз СПЕВ. У зв'язку з наявністю порушень з боку СМФ була призначена корекція функціонального стану СМФ методом гірудотерапії на шийно-комірну зону, починаючи з 1 приставки медичних п'явок щоденно, поступово збільшуючи кількість п'явок до 5 приставок і з подальшим зниженням до 1 приставки, усього п'ять сеансів гірудотерапії, і введенням як імуноактивного препарату альфарекіну внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10 діб поспіль.

Після завершення курсу гірудотерапії й прийому альфарекіну було здійснено повторне лабораторне обстеження, при цьому показник ФІ збільшився до 28,3 %, ФЧ - до 4,02, ІП - 16,9 %, ІІ - до 26,4 %, що відповідало межах норми. Поряд з відновленням функціонального стану СМФ, у хворого відмічалось покращення стану й працездатності, нормалізація сну, зниження почуття втоми. За даними диспансерного спостереження протягом 1 року загострень захворювання на СПЕВ не було, якість його життя - задовільна.

Приклад 2. Хвора О., 40 років, шкільний психолог; звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на почуття втоми, головний біль при професійному навантаженні розумового характеру, часті зміни настрою, постійне почуття стомленості, порушення сну у вигляді раннього просинання, поверхневого сну з частими просинаннями в нічний час, зниження апетиту. При лабораторному обстеженні були отримані такі дані: показник ФІ склав 15,1 %, ФЧ - 2,06, ІД - 1 1,2 %, ІП - 12,4 %. Консультована психотерапевтом і клінічним імунологом, експертним шляхом встановлений діагноз СПЕВ. Була призначена, виходячи з наявності порушень з боку СМФ, корекція з застосуванням заявленого способу, а саме гірудотерапія на шийно-комірну зону, починаючи з 2 приставок медичних п'явок через день, поступово збільшуючи кількість п'явок до 6 приставок і з подальшим зниженням до 1 приставки, усього десять сеансів гірудотерапії, і введення як імуноактивного препарату альфарекіну внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 14 діб поспіль.

Після завершення курсу гірудотерапії й прийому альфарекіну було проведено повторне лабораторне обстеження, при якому отримані такі результати: показник ФІ складав 27,4 %, ФЧ - 3,91, ІА - 15,7 %, ІП-25,3 %, що відповідало межах норми. За даними диспансерного спостереження протягом 1 року загострень СПЕВ не було, якість життя хворої була задовільною.

Отже, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб корекції функціонального стану СФМ у хворих з СПЕВ має суттєві переваги стосовно найближчого аналога, які характеризуються прискоренням нормалізації функціонального стану СФМ, що в клінічному плані супроводжується досягненням стійкої й тривалої клінічної ремісії СПЕВ, відсутністю подальших його загострень, тобто забезпечує реалізацію задачі корисної моделі. Спосіб корисний, добре переноситься пацієнтами, а тому може бути рекомендований для широкого використання в клінічній та амбулаторно-поліклінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції функціонального стану системи фагоцитуючих макрофагів у хворих з синдромом психоемоційного вигорання, що включає проведення гірудотерапії й введення імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що модифікують спосіб приставки медичних п'явок та як імуноактивний препарат вводять альфарекін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що проводять від 5 до 10 сеансів гірудотерапії на шийно-комірну зону, починаючи з 1-2 приставок медичних п'явок щоденно або через день, поступово збільшуючи кількість п'явок до 5-6 приставок і з подальшим зниженням до 1 приставки.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що альфарекін вводять внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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