



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126584** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)

A61K 31/00

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2018 00841**

(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),
Жерновая Марина Євгеніївна (UA),
Ігнатова Анна Юріївна (UA),
Руденко Ірина Василівна (UA)**

(73) Власник(и):

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НАЯВНІСТЮ СИНДРОМУ ЕКОЛОГІЧНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих з наявністю синдрому екологічного імунодефіциту включає введення фітозасобів (екстрактів кореня солодки й коренів і кореневищ родіоли рожевої, а також комбінованого - "Джерело"), та імуноактивного препарату альфарекін.

UA 126584 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 синдром CEI часто має в патогенетичному плані комбінований характер, оскільки він може бути пов'язаний як з дією радіаційного фактора 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 накопичуються в зелених рослинах, організмах сільськогосподарських тварин і потім з м'ясом, молоком, овочами й фруктами попадають в організм людини, негативно впливають на стан імунної системи й обумовлюють формування CEI. У клінічному плані CEI характеризується суттєвим підвищенням захворюваності на вірусні й бактеріальні інфекції (гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), ангіна й інш.), частим формуванням хронічних запальних вогнищ у ЛОР-органах (синусити, хронічний тонзиліт), а також підвищенням частоти алергічних захворювань та алергічних реакцій на медикаментозні препарати. Тому доцільна розробка раціональних способів лікування хворих з наявністю CEI.

Існує спосіб лікування 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. Петова. - София: Медицина и физкультура, 1988. - С. 340-341].

Спосіб досить ефективний в початкових фазах CEI, однак, коли імунодефіцит зберігається вже протягом тривалого часу, імуномодуюча дія екстракту елеутерокока виявляється недостатньою.

Тому був запропонований спосіб лікування хворих з наявністю CEI, що включає введення хворим 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, порушень сну, у той час як такі явища нерідко мають місце у хворих з наявністю CEI.

Відомий також спосіб лікування хворих з наявністю CEI шляхом введення хворим препаратів лимоннику китайського, що володіють імунокорегуючою дією [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 лимоннику китайського викликають безсоння й підвищення артеріального тиску.

Існує також спосіб лікування хворих з наявністю CEI, який включає введення пацієнтам препаратів з кореня солодки по 0,5 г 3-4 рази на добу після вживання їжі, оскільки вони одночасно мають імуномодуючий ефект і підвищують функціональну активність кори надниркових залоз, нормалізують ендокринно-іммунну регуляцію, що важливо при лікуванні CEI, тому що при цій патології, крім імунодефіциту, формується також дисбаланс ендокринно-іммунних співвідношень [Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Одесса: АстроПринт, 1999. - С. 362-365].

Але, 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 лікування хворих з наявністю CEI шляхом додаткового введення пацієнтам екстракту з коренів і кореневищ родіоли рожевої по 5-10 крапель 3 рази на день за 15-20 хвилин до їжі протягом 30 діб поспіль [Деклараційний патент України № 67056 А. МПК А61К 35/78. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту. Опубл. 15.06.2004, бюл. № 6].

Однак, клінічний досвід показує, що в низки хворих з наявністю СЕІ спосіб недостатньо ефективний в осіб, що постійно мешкають в екологічно несприятливих регіонах і підлягають дії екологічно шкідливих речовин, зокрема не забезпечує повної нормалізації імунологічних показників.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб лікування хворих з наявністю СЕІ, що включає додаткове до кореня солодки й родіоли рожевої введення хворим сиропу ехінацеї пурпурової [Патент України на корисну модель № 17879. МПК А61К 35/00. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту. Опубл. 16.10.2006, бюл. № 10].

Але, в частини хворих з наявністю СЕІ ще зберігаються ознаки імунодефіциту. Крім цього введення препаратів ехінацеї пурпурової доцільно здійснювати не більш як 2 тижні поспіль, оскільки в подальшому в більшості хворих теж виникає вже згаданий "провал" імунітету, тобто погіршення показників клітинної ланки імунної відповіді.

Тому був запропонований спосіб лікування хворих з наявністю СЕІ шляхом додаткового введення хворим, крім кореня солодки й родіоли рожевої, замість сиропу ехінацеї пурпурової, настоянки женьшеню [Патент України на корисну модель № 32674. МПК А61К 36/00. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту. Опубл. 26.05.2008, бюл. № 10].

Однак, при застосуванні й цього способу в деяких хворих з наявністю СЕІ все ж таки ще зберігаються ознаки імунодефіциту.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб лікування хворих з наявністю СЕІ, що передбачає введення замість настоянки женьшеню - комбінованого фітозасобу "Джерело" по 20-30 крапель на півсклянки води за 30-40 хвилин до вживання їжі 2-3 рази на день протягом 3-4 тижнів поспіль [Патент на корисну модель № 35017. МПК А61К 36/00. Спосіб фітотерапії хворих з наявністю синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту. Опубл. 26.08.2008, бюл. № 16].

Даний спосіб лікування хворих з наявністю СЕІ 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 в окремих хворих з наявністю СЕІ все ж таки ще зберігаються ознаки імунодефіциту.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення відомого способу лікування хворих з наявністю СЕІ для відновлення імунного гомеостазу.

Поставлена задача вирішується шляхом додаткового введення хворим з наявністю СЕІ сучасного імуноактивного препарату 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 № 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, індукує 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 використання альфарекіну для корекції імунного гомеостазу у хворих з наявністю СЕІ базується на отриманих дослідним шляхом даних, які дозволили встановити закономірність, що використання альфарекіну в даного контингенту пацієнтів сприяє в більшості випадків відновленню показників імунного гомеостазу, а саме забезпечує нормалізацію функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) при його аналізі за показниками фагоцитарної активності моноцитів (ФМ) - фагоцитарним числом (ФЧ), фагоцитарним індексом (ФІ), індексом атракції (ІА) й індексом перетравлення (ІП). Раніше вказаний препарат у хворих з наявністю СЕІ не використовувався. Тому сумісне введення хворим з наявністю СЕІ препаратів з кореня солодки, коренів і кореневищ родіоли рожевої, комбінованого фітозасобу "Джерело", а також альфарекіну 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 добу 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 діб поспіль, комбінований фітозасіб "Джерело" по 20-30 крапель на півсклянки води за 30-40 хвилин до вживання їжі 2-3 рази на день протягом 3-4 тижнів поспіль і додатково - імуноактивний препарат альфарекін внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При розробці заявленого способу обстежено дві групи хворих з наявністю СЕІ, з яких основна група пацієнтів (32 особи) отримувала лікування за допомогою заявленого способу, а група зіставлення (36 осіб) - за допомогою прототипу. Обидві групи були рандомізовані за статтю, віком, ступенем вираження імунних порушень та їхньою спрямованістю, наявністю хронічних захворювань ЛОР-органів. Усі хворі, 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, гірничовугільної промисловості або теплоенергоцентралей, що є джерелами забруднення довкілля екологічно небезпечними речовинами. У клінічному плані в більшості обстежених виявлена хронічна патологія ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, синусит, фарингіт), а за даними анамнезу в них мала місце підвищена захворюваність на ГРВІ, повторні ангіни й алергічну патологію, у тому числі й медикаментозну алергію.

При оцінці стану ФАМ у хворих з наявністю СЕІ до початку лікування встановлені суттєві порушення з боку МФС, що проявлялися зниженням проаналізованих показників ФАМ, особливо ІП, який характеризує фазу перетравлення (табл. 1). Це вкрай важливо, оскільки завершеність фагоцитозу є найбільш значущою його характеристикою.

Таблиця 1

Стан ФАМ у хворих з наявністю СЕІ до початку лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=32)	зіставлення (n=36)	
ФІ, %	26,5±2,0	14,3±1,2**	14,6±1,1**	>0,1
ФЧ	4,0±0,15	2,2±0,1**	2,3±0,12**	>0,1
ІА, %	14,8±0,3	11,1±0,6*	11,6±0,5*	>0,1
ІП, %	25,0±1,6	12,1±0,8***	12,5±0,7***	>0,1

Примітка: у таблицях 1 і 2 Р відображає розбіжності між фагоцитарними показниками у хворих основної групи й групи зіставлення; імовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

Як видно з таблиці 1, до початку лікування ФІ в основній групі був менше норми в середньому в 1,85 рази, а в групі зіставлення - в 1,82 рази, ФЧ - в 1,82 рази й в 1,74 рази відповідно, ІА - в 1,33 рази й в 1,28 рази, ІП - у 2,07 рази й в 2,00 рази. Зокрема, таке суттєве зниження ІП свідчить про значне порушення процесів перетравлення поглинутих мікроорганізмів, тобто про незавершеність процесів фагоцитозу.

Таким чином, у всіх обстежених хворих з наявністю СЕІ до початку лікування відмічалася пригнічення функціонального стану МФС, що проявлялося зниженням усіх проаналізованих показників ФАМ. Істотних відмінностей між аналогічними показниками в основній групі й групі зіставлення не було (P>0,1), що свідчить про однотипність цих обох груп в імунологічному плані й дуже важливо в плані вирішення задачі корисної моделі в зв'язку з необхідністю порівняльного аналізу показників ФАМ.

Після завершення лікування при повторному вивченні показників ФАМ у хворих з наявністю СЕІ було встановлено (табл. 2), що в основній групі пацієнтів відмічалася чітко виражена тенденція до нормалізації імунологічних показників, а саме підвищення ФІ в 1,73 рази, у зв'язку з чим він укладався в межах норми, ФЧ - в 1,64 рази (наближалася до нижньої межі норми), ІА - в 1,31 рази (досягав нормальних величин) та ІП - в 1,91 рази (також досягав значень норми).

Таблиця 2

Стан ФАМ у хворих з наявністю СЕІ після завершення лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=32)	зіставлення (n=36)	
ФІ, %	26,5±2,0	24,7±1,9	18,6±1,2*	<0,05
ФЧ	4,0±0,15	3,6±0,07	2,8±0,05*	<0,05
ІА, %	14,8±0,3	14,5±0,5	12,2±0,6*	<0,05
ІП, %	25,0±1,6	23,1±0,6	18,1±1,3*	<0,05

У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка з боку вивчених імунологічних показників, однак суттєво менш виражена. Тому після завершення лікування хворих з наявністю СЕІ даної групи величини досліджуваних показників залишалися вірогідно нижче як норми, так і відносно таких в основній групі. Так, значення ФІ залишалося в 1,42 рази нижче норми й в 1,33 рази - відносно такого в основній групі, ФЧ - в 1,43 рази й в 1,29 рази, ІА - в 1,21 рази й в 1,19 рази, ІП - в 1,38 рази й в 1,28 рази відповідно.

При проведенні диспансерного обстеження протягом 6 місяців після завершення курсу лікування було встановлено, що в основній групі задовільний імунорегулюючий ефект протягом цього терміну зберігався в 28 осіб (87,5±2,3) %, тоді як у групі зіставлення - у 21 пацієнта (58,3±2,0) %, тобто в 1,50 рази менше ($P<0,01$). У клінічному плані за 6 місяців диспансерного нагляду у хворих основної групи спостерігалось лише 2 випадки запального процесу інфекційної патології (6,25 %), у той час як у групі зіставлення - 4 (11,11 %), що в 1,78 рази частіше, ніж у пацієнтів основної групи ($P<0,01$).

Отже, заявлений спосіб лікування сприяє прискоренню ліквідації імунodefіциту у хворих з наявністю СЕІ, а також підвищенню питомої ваги пацієнтів, в яких протягом півроку зберігаються нормальні показники імунітету. Тому отримані дані дозволяють вважати доцільним рекомендувати цей спосіб для широкого використання у внутрішній медицині й клінічній імунології для лікування хворих з такою патологією.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора Х., 49 років, робітниця коксохімічного комбінату, біля якого постійно й мешкає. Останні роки відмічає суттєве збільшення частоти випадків ГРВІ (4-6 разів на рік), 2-3 рази протягом року бувають загострення хронічного гнійного гаймориту, етмоїдиту, у зв'язку з чим отримує лікування в ЛОР-фахівця. Оскільки загострення ЛОР-патології має тривалий перебіг, хвора консультована клінічним імунологом. При імунологічному спостереженні отримані такі показники ФАМ: ФІ - 15 %, ФЧ - 3, ІА - 12 %, ІП - 13 %. Висновок імунолога: вторинний імунodefіцит за відносним супресорним варіантом з суттєвим зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів та активацією імунотоксичних реакцій. Виходячи з клініко-імунологічних даних, клінічним імунологом встановлена наявність у хворої СЕІ середнього ступеня тяжкості.

Хворій призначене лікування СЕІ, відповідно до заявленого способу, а саме: введення густого екстракту кореня солодки по 0,5 г 3 рази на день після вживання їжі, рідкого екстракту кореня й кореневищ родіоли рожевої по 5 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до їжі протягом 30 діб поспіль, комбінованого фітозасобу "Джерело" по 20 крапель за 30 хвилин до вживання їжі 2 рази на день протягом трьох тижнів поспіль і додатково - альфарекіну внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10 діб поспіль.

Після завершення курсу лікування були отримані такі показники ФАМ: ФІ - 25 %, ФЧ - 4, ІА - 15 %, ІП - 24 %. Отже, під впливом проведеного курсу лікування 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 лікування дозволило встановити, що весь цей час загострень патології ЛОР-органів або ГРВІ не було. Показники ФАМ зберігалися в межах норми.

Приклад 2

Хворий Б., 53 роки, слюсар. Постійно мешкає в екологічно несприятливій зоні, поблизу великого металургійного комбінату. 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, а саме зниження показників ФАМ: ФІ - 13 %, ФЧ - 2, ІА - 10 %, ІП - 11 %.

Констатована наявність у хворого СЕІ середнього ступеня тяжкості. Призначено проведення лікування, відповідно до заявленого способу, а саме: введення густого екстракту солодки по 0,5 г 4 рази на день після вживання їжі, рідкого екстракту кореня й кореневищ родіоли рожевої по 10 крапель 3 рази на день за 20 хвилин до їжі протягом 30 діб поспіль, комбінованого фітозасобу "Джерело" по 30 крапель за 40 хвилин до вживання їжі 3 рази на день протягом чотирьох тижнів поспіль і додатково - альфарекіну внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 14 діб поспіль.

Після завершення курсу лікування були отримані такі показники ФАМ: ФІ - 23 %, ФЧ - 4, ІА - 14 %, ІП - 22 %. Проведення диспансерного обстеження протягом 6 місяців після завершення курсу лікування дозволило встановити, що весь цей час загострень хронічного бронхіту або ГРВІ у хворого не було, алергічних реакцій також не відмічено. Показники ФАМ зберігалися в межах норми.

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування хворих з наявністю синдрому екологічного імунодефіциту, що включає введення фітозасобів (екстрактів кореня солодки й коренів і кореневищ родіоли рожевої, а також комбінованого - "Джерело"), який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат альфарекін.

2. 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, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка В. 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