



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **81856**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/7105 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 01486**

(22) Дата подання заявки: **08.02.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2013, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Колесник Микола Олексійович (UA),
Степанова Наталя Михайлівна (UA),
Дріянська Вікторія Євгенівна (UA),
Сташевська Наталя Вадимівна (UA),
Гайсенюк Федір Зіновьевич (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",
вул. Дегтярівська, 17-в, м. Київ, 04050 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З ГІПЕРОКСАЛУРІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією включає застосування антибактеріальної терапії доповненої імуномодулятором. Як імуномодулятор застосовують Нуклеїнат натрію перорально по 1 пігулці препарату (0,25 мг) 4 рази на добу після їжі протягом 10 діб. При зниженні концентрації у сироватці крові хворих прозапального цитокіну інтерлейкіну-17 нижче 111 пк/мл, а у слині специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду нижче 0,237 умовних одиниць оптичної щільності, лікування вважають ефективним.

UA 81856 U

Спосіб належить до медицини, а саме до нефрології і клінічної імунології, та може бути використаний для визначення ефективності лікування хворих на хронічний пієлонефрит з вторинною гіпероксалурією.

Пієлонефрит є серйозною соціально-економічною проблемою охорони здоров'я як в Україні, так і всьому світі. Близько 70 % жінок репродуктивного віку принаймні хоч раз у житті переносять епізод дизурії, спричинений інфекціями сечової системи, а у 40 % з них щорічно спостерігаються 1-3 рецидиви захворювання. Навіть за наявності великої кількості сучасних антибактеріальних лікарських засобів, лікування хворих на хронічний пієлонефрит залишається досить складним завданням, особливо за умов рецидивуючого перебігу захворювання. Крім того, у загально-клінічній практиці лікарі всіх спеціальностей майже кожен день стикаються з наявністю гіпероксалурії у "не формувачів конкрементів", але до цих пір залишаються не з'ясованими питання: чи є цей стан патологією та чи потребує гіпероксалурія у хворих без сечокам'яної хвороби додаткових лікувально-профілактичних заходів. Тому дуже важливою і сучасною є розробка нових та ефективних схем не тільки етіотропної, але й імунотропної терапії з попереднім визначенням напрямків дії імунотропних препаратів на функціональну активність клітин імунної системи.

Відомий спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит з використанням антибактеріальних препаратів [1], який полягає у призначенні антибактеріального засобу згідно визначеної мікрофлори сечі, наявності ускладнюючих факторів, спектру дії препарату та чутливістю до нього виявлених збудників.

Недоліком способу є негативні наслідки у вигляді алергії, діареї, нудоти, блювоти та інші. До того ж, антибактеріальна терапія може призводити до функціональних порушень шлунково-кишкового тракту та вторинної гіпероксалурії.

Відомий також спосіб комплексної терапії хворих на хронічний пієлонефрит ускладнений сечокам'яною хворобою [2], взятий нами за прототип, який включає доповнення загальноновизнаної схеми антибактеріального лікування імуномодуючим та антиоксидантним препаратом Поліоксидоній. Призначення цього препарату, у дозі 6 мг внутрішньом'язово, через день, курсом 10 ін'єкцій, до комплексної терапії пієлонефриту приводить до швидкого досягнення клініко-лабораторної ремісії у 95,3 % хворих.

Недоліками способу є те, що препарат викликає болючість у місці ін'єкції. Крім того не визначають вплив Поліоксидонію на параметри, які відіграють важливу роль у патогенезі інфекційно-запальних захворювань.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією шляхом доповнення схеми антибактеріальної терапії препаратом імуномодуючої дії Нуклеїнат натрію перорально по 1 пігулці (0,25 мг) 4 рази на добу після їжі протягом 10 діб та при зниженні у сироватці крові хворих показників прозапального цитокіну інтерлейкіну-17 до певного рівня, а у сліні концентрації специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду, вважають ефективність лікування підвищеною.

Нуклеїнат натрію має широкий спектр біологічної активності, сприяє прискоренню процесів регенерації (загоєння) та стимулює природні фактори імунітету: міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів (пересування і об'єднання формених елементів крові, відповідальних за підтримку клітинних і тканинних захисних сил організму), фагоцитарну активність макрофагів (захоплення і знищення хвороботворних мікроорганізмів макрофагами) і активність факторів неспецифічної резистентності.

Прозапальний цитокін інтерлейкін-17 та показники специфічних антитіл класу Ig A до ліполісахариду вибрані як біомаркери ефективності лікування з наступних причин: головною функцією інтерлейкіну-17 є прозапальна дія, що проявляється включенням до запальної реакції великої кількості різних клітин за рахунок індукції експресії інтерлейкінів-6 та -8, а також хемокинів і металопротеїназ. Крім того, інтерлейкін-17 відіграє важливу роль у рекрутуванні, активації і міграції нейтрофілів, доведено його вплив у захисті організму від грамнегативних бактерій та деяких видів грибів; а показник специфічних антитіл класу Ig A до ліполісахариду - ендотоксин є облігатним компонентом зовнішньої клітинної мембрани грамнегативних бактерій. Залежно від концентрації ендотоксин може викликати активацію лейкоцитів і макрофагів, поліклональну активацію В-клітин, стимуляцію продукції ендогенного пірогену, інтерферону, інтерлейкінів, фактору некрозу пухлин та інших медіаторів. Тобто, ендотоксини здатні активувати клітини судинних стінок та лейкоцити або ініціювати каскад цитокінів, що і визначає активність патологічного процесу.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією, який включає застосування антибактеріальної терапії доповненої імуномодулятором, згідно з корисною моделлю, як імуномодулятор застосовують Нуклеїнат

натрію перорально по 1 пігулці препарату (0,25 мг) 4 рази на добу після їжі протягом 10 діб та при зниженні концентрації у сироватці крові хворих прозапального цитокіну інтерлейкіну-17 нижче 111 пк/мл, а у слині специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду нижче 0,237 умовних одиниць оптичної щільності, лікування вважають ефективним.

Запропонований спосіб виконують наступним чином: під час антибактеріальної терапії (амоксацилін, фторхінолони, цефалоспорины), один з яких призначають у терапевтичних дозах, згідно до встановленої чутливості виявлених збудників, застосовують імуномодулятор Нуклеїнат натрію перорально по 1 пігулці (0,25 мг) 4 рази на добу після їжі протягом 10 діб. Ефективність лікування оцінюють за рівнем прозапального інтерлейкіну-17, який визначають за допомогою імуноферментного аналізатора (у пікограмах/мілілітр) та показниками специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду у слині з використанням тест системи (у умовних одиницях оптичної щільності).

Під позитивним впливом лікувального засобу розуміють зниження досліджуваних показників після лікування, а також зниження кількості рецидивів пієлонефриту протягом року.

Апробацію запропонованого способу проведено у відділенні нефрології та діалізу і лабораторії імунології ДУ "Інститут нефрології НАМН України" у 68 жінок з гіпероксалурією, хворих на хронічний пієлонефрит, з яких 40 пацієнток отримували на фоні антибактеріальної терапії Нуклеїнат натрію за запропонованим способом (I група) та 28 - отримували тільки антибактеріальні лікарські засоби (II група). Критеріями включення до дослідження були наявність бактеріурії $>10^4$ КУО/мл, часте рецидивування захворювання (більше 3 разів на рік), екскреція оксалатів з сечею >45 мг/добу та наявність письмової інформаційної згоди пацієнтки на участь у дослідженні.

Поряд зі звичайними клініко-лабораторними дослідженнями у всіх обстежених жінок до та після лікування визначали спонтанну продукцію клітинами периферичної крові прозапального інтерлейкіну-17 та рівень специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду у слині пацієнток. Дані лікування наведені у таблиці.

Таблиця

Результати лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією за рівнями прозапального інтерлейкіну-17 (ІЛ-17) крові та специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду (анти-ЛПС IgA) у слині в динаміці лікування

| Групи хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією | прозапальний ІЛ-17 крові (пк/мл) | | анти-ЛПС sIgA у слині (умовних одиниць оптичної щільності) | | Статистичний показник |
|---|----------------------------------|------------|--|------------|-----------------------|
| | лікування | | лікування | | |
| | до | після | до | після | |
| I - антибіотики + Нуклеїнат натрію (n=40) | 146,8±75,1 | 110,7±50,1 | 0,365±0,09 | 0,237±0,05 | p<0,01 p<0,01 |
| II - тільки антибактеріальні препарати (n=28) | 142,1±87,2 | 129,4±61,7 | 0,371±0,05 | 0,335±0,1 | P=0,53 p=0,09 |

Наведені дані свідчать, що тільки у хворих I групи спостерігають достовірне зниження рівнів інтерлейкіну-17 та специфічних антитіл класу IgA до ліполісахариду (p<0,01). Тобто доповнення антибактеріальної терапії Нуклеїнатом натрію сприяє нормалізації рівнів досліджуваних показників. Клінічно це проявляється достовірно нижчою кількістю рецидивів пієлонефриту на протязі року: середня кількість рецидивів у жінок I групи складає 2,1±0,2, тоді як у пацієнток II групи - 2,9±0,5 (p<0,01).

Наводимо приклад використання запропонованого способу.

Приклад 1

Хвора М.О.Ю., 24 роки, тематична карта № 308. Звернулася зі скаргами на тривалу субфебрильну температуру тіла, відчуття болю, печії та дискомфорту під час сечовипускання, слабкість та часте рецидивування перелічених симптомів (8 разів протягом останнього року). Діагноз: хронічний неускладнений пієлонефрит, рецидивуючий перебіг. Хворіє впродовж 7 років, що пов'язує з початком статевого життя. Останні 2,5 роки відмічає часте рецидивування (> 6 разів на рік). Неодноразово проходила курси антибактеріального лікування, які не приносили бажаного ефекту. Екскреція оксалатів з сечею - 128 мг/д. Хворій було призначено Нуклеїнат натрію за запропонованим способом на фоні антибактеріальної терапії (ципрофлоксацин 500 мг

двічі на добу - 2 тижні). Під час контрольного обстеження встановлено повну ерадикацію збудника; продемонстровано достовірне зниження інтерлейкіну-17 у сироватці крові (154,5 пк/мл до лікування і 111,2 пк/мл після лікування) та специфічних антитіл класу sIgA до ліполісахариду у слині (0,469 - до лікування й 0,070 умовних одиниць оптичної щільності після лікування). Клінічно це проявляється повним зникненням скарг вже на 3 добу лікування. Впродовж року рецидивів або реінфекції у хворої не констатовано.

Отже наявність гіпероксалурії у хворих на хронічний пієлонефрит обґрунтовує необхідність призначення Нуклеїнату натрію, адже саме за екскреції оксалатів з сечею більше 45 мг/д спостерігають найвищу активність прозапального інтерлейкіну-17 та достовірно вищий рівень специфічних антитіл класу sIgA до ліполісахариду.

Таким чином, використання і способу лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією дозволяє поліпшити ефективність лікування за рахунок нормалізації стану цитокінової ланки імунітету та антиендотоксичного імунітету, швидшої ерадикації збудників, наслідком чого є запобігання рецидивування та гальмування процесу прогресування хвороби.

Джерела інформації:

1. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et.al.] // European Association of Urology.-2012. - p. 109.

2. Казеко Н. И. Применение полиоксидония в лечении калькулезного пиелонефрита / Н. И. Казеко, В. А. Жмуров, А. А. Боровский // Урология.-2006. -№ 2. - С. 59-62.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит з гіпероксалурією, який включає застосування антибактеріальної терапії доповненої імуномодулятором, який **відрізняється** тим, що як імуномодулятор застосовують Нуклеїнат натрію перорально по 1 пігулці препарату (0,25 мг) 4 рази на добу після їжі протягом 10 діб та при зниженні концентрації у сироватці крові хворих прозапального цитокіну інтерлейкіну-17 нижче 111 пк/мл, а у слині специфічних антитіл класу sIgA до ліполісахариду нижче 0,237 умовних одиниць оптичної щільності, лікування вважають ефективним.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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