



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **49845** (13) **U**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 38/02**  
**A61N 1/20**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ПРОВЕДЕННЯ ІМУНОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АВТОІМУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ

1

(21) u200912681

(22) 07.12.2009

(24) 11.05.2010

(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.

(72) КАРАЧЕНЦЕВ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ГОНЧАРОВА  
ОЛЬГА АРКАДІЇВНА, КРАВЧУН НОНА ОЛЕКСАН-  
ДРІВНА, КОЗАКОВА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА, ІЛЬІНА  
ІРИНА МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРО-  
БЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИ-  
ЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-

2

НИ"

(57) 1. Спосіб проведення імунотропної терапії при автоімунному тиреоїдиті з використанням препарату ербісол, який **відрізняється** тим, що введення ербісолу відбувається за допомогою електрофорезу.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що електрофорез здійснюють гальванічним струмом, частотою 50 Гц, потужністю 2-3 мА у зону проекції щитоподібної залози, тривалістю 20 хвилин, щоденно, протягом 10 днів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до ендокринології та фізіотерапії, і може використовуватись для лікування хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ) - органоспецифічну автоімунну патологію.

На сьогодні основним методом лікування АІТу є використання замісної тиреоїдної гормональної терапії, перш за все, L-тироксину. Його призначення дає можливість компенсувати гіпофункцію щитоподібної залози (ЩЗ), яка притаманна цьому захворюванню. Між тим, стержневим механізмом розвитку АІТ є порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету, тому хворі потребують на патогенетичну імунотропну терапію.

Імунотропна терапія здійснюється за допомогою імунomodуючих засобів, проте, алгоритм такої терапії на сьогодні не розроблено.

До імунomodуючих засобів належить препарат ЕРБІСОЛ, який сприяє нормалізації імунного стану, активуючи Т-лімфоцити: CD4 (Т-хелпери/індуктори) та CD8 (Т-супресори/цитотоксичні), а також В-лімфоцити, що відновлює баланс між клітинним та гуморальним імунітетом. Але традиційний внутрішньом'язовий шлях введення ербісолу не забезпечує достатньо цілеспрямованої специфічної дії на орган-мішень, що зменшує ефективність лікування органоспецифічних автоімунних захворювань, до яких відноситься АІТ.

Задача корисної моделі - розробка високоспецифічного, патогенетичного способу лікування автоімунного тиреоїдиту.

Поставлена задача вирішується тим, що проводиться імунотропна терапія шляхом введення препарату ербісол за допомогою електрофорезу гальванічним струмом, частотою 50 Гц, потужністю 2-3 мА у зону проекції на шиї щитоподібної залози протягом 20 хвилин, щоденно, протягом 10 днів.

Технічний результат - підвищення ефективності лікування АІТу за рахунок цілеспрямованої дії імунотропного засобу - ербісолу на ЩЗ, що сприяє позитивній динаміці імунного статусу хворого та пригніченню автоімунної агресії в ЩЗ.

Запропонований засіб підвищує ефективність лікування АІТ за рахунок сполученої дії на ЩЗ ербісолу та електрофорезу, який має протизапальну, протинабрякову та адаптогенну дію.

Процедури проводились за допомогою апарату електротерапії «Сонопульт 501» виробництва Нідерланди шляхом введення препарату ербісол за допомогою електрофорезу гальванічним струмом, частотою 50 Гц, потужністю 2-3 мА у зону проекції на шиї щитоподібної залози протягом 20 хвилин, щоденно, курсом №10.

Спосіб випробувано у 20-ти жінок (1 група), хворих на АІТ, які тривалий час спостерігалися у ендокринолога. Вік хворих від 21 до 55 років. Всі хворі приймали L-тироксин у дозі 50-100 мг/добу протягом 1-5 років. Клінічно і за даними ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ у всіх хворих спостерігалось дифузне збільшення залози та порушення її ехогенності.

Клінічно та за даними гормонального дослідження у 14-ти жінок був еутиреоїдний стан завдя-

(19) **UA** (11) **49845** (13) **U**

ки компенсації функції ЩЗ замісною терапією. У шести мав місце гіпотиреоз. Дані імунологічного дослідження свідчили про значні зміни з боку гуморального імунітету - збільшення АТ до ТГ - у 15-ти випадках та АТ до ТПО - у 18-ти, причому, у всіх жінок хоча б один вид антитіл був підвищений. Стан клітинного імунітету характеризувався підвищенням CD4 (Т-хелперів/індукторів), зниженням CD8 (Т-супресорів/цитотоксиків), за рахунок цього збільшенням імунореактивного індексу (ІРІ), який відбиває співвідношення CD4/CD8, тобто, мала місце типова для аутоімунної патології депресія супресивної ланки Т-клітинної відповіді.

Крім того, у жінок перевищували верхню межу норми рівні натуральних кілерів (CD16), а CD21 (загальні В-лімфоцити) були у межах норми.

Гуморальна ланка імунної відповіді характеризувалась значним підвищенням рівнів атитиреоїдних антитіл (АТ до ТГ та АТ до ТПО).

Через три місяці після курсу електрофорезу ербісолу встановлено позитивну динаміку показників і клітинної, і гуморальної ланок імунної відповіді: вірогідне зниження CD4 ( $P<0,01$ ); підвищення на 1% рівня CD8, що разом привело до вірогідного зниження ІРІ ( $P<0,05$ ); вірогідного ( $P<0,05$ ) зниження (і нормалізації) натуральних кілерів (CD 16).

Спостерігалось також зниження більш ніж у 5 разів АТ до ТГ та на 26% - АТ до ТПО.

Групу порівняння склали 15 жінок (2 група) з АІТ аналогічного віку та стану тиреоїдної функції, яким було проведено. 10 денний курс терапії ербісолу шляхом внутрішньом'язового введення.

Показники імунного стану до та після терапії ербісолу наведені у таблиці

В обох групах призначення ербісолу сприяло позитивній динаміці стану і клітинного, і гуморального імунітету, що демонструє вірогідне зниження ІРІ за рахунок збільшення CD8. У 1 групі, з підвищеним рівнем Т-хелперів/індукторів, зниження ІРІ відбувалось і за рахунок вірогідного зменшення (нормалізації) і цього показника. Також відбувалось зменшення рівнів атитиреоїдних антитіл: АТ до ТГ та АТ до ТПО.

Можна відзначити, що спосіб застосування ербісолу шляхом електрофорезу на проекцію ЩЗ на шиї не зменшує імуномодуючого ефекту препарату на клітинну ланку (тобто на Th1 шлях) імунної відповіді, яка визнана провідною у патогенезі органоспецифічної аутоімунної патології. Такий спосіб терапії АІТ сприяв також вірогідній позитивній динаміці рівнів натуральних кілерів (CD 16).

Таблиця

Показники клінічного та гуморального імунітету у жінок з АІТ до та після терпії ербісолу ( $M\pm m$ )

	CD 4, %	CD 8, %	IPI	CD 16, %	CD 21, %	АТ до ТГ	АТ до ТПО
Референтні норми	38-46	31-40	$\leq 1,5$	10-19	11-16	$<65\text{МО/мл}$	$<30\text{МО/мл}$
1 група - електрофорез ербісолу (n=20)							
До лікування	49,2 $\pm$ 0,9	26,7 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,1	20,5 $\pm$ 0,4	15,7 $\pm$ 0,5	337,9 $\pm$ 159,9	459,3 $\pm$ 92,7
Через 3 місяці після лік.	41,2 $\pm$ 1,6	27,6 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,1	16,4 $\pm$ 0,4	15,8 $\pm$ 0,6	63,7 $\pm$ 14,9	339,4 $\pm$ 61,7
P	$<0,01$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,1$	$>0,05$
$\Delta$ %	-8,0	+0,9	-18,8	-4,1	+0,1	-81,1	-26,1
2 група - внутрішньом'язове введення ербісолу (n=15)							
До лікування	42,0 $\pm$ 1,3	27,1 $\pm$ 0,5	1,64 $\pm$ 0,1	16,6 $\pm$ 0,9	13,5 $\pm$ 0,5	118,6 $\pm$ 64,7	438,0 $\pm$ 46,6
Через 3 місяці після лік.	43,9 $\pm$ 1,9	30,5 $\pm$ 0,7	1,41 $\pm$ 0,1	15,7 $\pm$ 0,6	17,4 $\pm$ 1,1	48,5 $\pm$ 30,9	80,9 $\pm$ 25
P	$>0,05$	$<0,01$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,02$	$>0,05$	$<0,001$
$\Delta$ %	+1,9	+3,4	-16,3	-1,1	+3,9	-59,1	-81,1

Суттєве зниження рівнів АТ до ТГ та АТ до ТПО (відповідно, на 81,1% та на 26,1%) не виявилось вірогідним за рахунок більш значного розбросу показників саме у цієї групи жінок

Приклад 1: Хвора С. а/к 35504, 52 роки, звернулася зі скаргами на відчуття кому у горлі. Встановлено діагноз аутоімунний тиреоїдит, еутириоз. УЗД ЩЗ: пр. д.  $V=3,25\text{см}^3$ , л. д.  $V=3,66\text{см}^3$  перешийок=3см. Ехогенність дифузно знижена, структура - великозерниста, гетерогенна з фіброзними включеннями,  $T_4$  вільн.=21,3пмоль/л (норма 10-23), ТТГ 1,6мМЕ/л (0,4-4,3), АТ до ТГ 231МЕ/мл (норма

$<65$ ), АТ до ТПО 359 (норма  $<30$ ), CD3 76% (67-76%), CD4 51% (38-46%), CD8 26% (31-40%), CD16 23% (10-19%), CD21 15% (11-16%). Була призначена терапія ербісолу за допомогою електрофорезу гальванічним струмом частотою 50Гц, потужністю 2-3мла у зону проекції на шиї ЩЗ протягом 20 хвилин щоденне курсом №10, при обстеженні хворої через 3 місяці після курсу електрофорезу: ТТГ 1,3мМЕ/л (0,4-4,3), АТ до ТГ 33,6МЕ/мл (норма  $<65$ ), АТ до ТПО 125 (норма  $<30$ ), CD3 76% (67-76%), CD4 37% (38-46%), CD8 31% (31-40%), CD16 16% (10-19%), CD21 13% (11-16%).

Тобто, у хворої залишився еутиреоїдний стан, нормалізувався рівень АТ до ТГ і значно (майже втричі) знизився рівень АТ до ТПО; мала місце позитивна динаміка стану клітинного імунітету: знизились CD4, підвищились і досягли норми CD8, нормалізувався IPI (1,19 проти 1,96 до лікування), знизились та нормалізувались CD16.

Приклад 2: Хвора І., і/х 68050, 38 років, звернулася зі скаргами на відчуття кому у горлі. Встановлено діагноз автоімунний тиреоїдит, еутириоз. УЗД ЩЗ: пр. д. V=6,99см<sup>3</sup>, л. д. V=5,15см<sup>3</sup> перешийок=3см. Ехогенність дифузно знижена, структура - великозерниста, дольчата з одиночними мелкокістозними включеннями більше справа. Т<sub>4</sub> вільн.=10,7пмоль/л (норма 10-23), ТТГ 1,3мМЕ/л (0,4-4,3), АТ до ТГ 293МЕ/мл (норма <65), АТ до ТПО 932 (норма <30), CD3 76% (67-76%), CD4 50% (38-46%), CD8 24% (31-40%), CD16 22% (10-19%), CD21 18% (11-16%). Була призначена терапія ербісолом за допомогою електрофорезу гальванічним струмом частотою 50Гц, потужністю 2-3мА у зону проекції на шиї ЩЗ протягом 20 хвилин щоденно курсом №10, при обстеженні хворої через 3 місяці після курсу електрофорезу: ТТГ

0,9мМЕ/л (0,4-4,3), АТ до ТГ 178МЕ/мл (норма <65), АТ до ТПО 277 (норма <30), CD3 74% (67-76%), CD4 41% (38-46%), CD8 29% (31-40%), CD16 18% (10-19%), CD21 15% (11-16%).

У хворої не змінився функціональний еутиреоїдний стан; знизились рівні АТ до ТГ (на 39%), АТ до ТПО (на 70,0%); знизились та нормалізувались CD4, підвищились (на 21,0%) CD8, що призвело до нормалізації IPI (1,4); знизились та нормалізувались CD 16.

Таким чином, у наведених випадках прослідковувалась виразна позитивна динаміка обох ланок імунної відповіді - клітинної та гуморальної. Можна констатувати, що введення ербісолу за допомогою електрофорезу є високоспецифічним способом імунотропної терапії при АІТ.

Використана література:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: Учеб. пособие. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. - 816 с.

2. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: Учебник. - СПб.: - 1998. - 254 с.