



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **54962** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/00
A61K 47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦІЛОРІЧНИЙ АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ З ГРИБКОВОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

1

(21) u201007910
(22) 24.06.2010
(24) 25.11.2010
(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.
(72) ЗАБОЛОТНИЙ ДМИТРО ІЛЛІЧ, ЮРЕВИЧ НАДІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб лікування хворих на цілорічний алергічний риніт, що включає специфічну імунотерапію

2

алергенами та фармакотерапію, який **відрізняється** тим, що хворому з грибковою сенсibilізацією додатково призначають протигрибковий препарат під контролем ефективності терапії за рівнем пептидів середньої молекулярної маси, лімфоцитотоксичністю, рівнями циркулюючих імунних комплексів та імуноглобуліну Е, курсом до їх нормалізації.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до отоларингології, і може бути використаною для лікування хворих на цілорічний алергічний риніт з грибковою сенсibilізацією.

Алергічний риніт (АР) являє собою глобальну проблему охорони здоров'я, одним з найважливіших етіологічних факторів якого є алергени пліснявих грибів і побутові алергени. Постійно наростаюча урбанізація приводить до того, що до 95% часу людина перебуває в приміщеннях, засіяних приблизно 250 видами пліснявих грибів, які не тільки токсично впливають і викликають розвиток мікозів, але і провокують алергічні реакції [Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Мокроносова М.А., Биланенко Е.Н., Мокеєва В.Л. Чекунова Л.Н., Петрова-Никитина А.Д. Микогенная аллергия - проблема современного мегаполиса. // Успехи медицинской микологии. - Т.І. - М.: Национальная академия микологии, 2003. - С. 222-223].

Відомо, що лікування алергічних захворювань, у тому числі і різних форм АР, включає такі напрямки, як освіту хворих; елімінаційну терапію; фармакотерапію; специфічну імунотерапію (СІТ) алергенами.

Ведучі алергологи світу усе більше схиляються до того, що лікування АР повинно бути комбінованим, тобто включати як специфічну імунотерапію алергенами, так і фармакотерапію. При цьому їхня послідовність може мінятися в залежності від характеру перебігу захворювання в конкретного хворого, тяжкості, давнини захворювання й ін. [Пу-

хлик Б.М. Комбинированная терапия аллергического ринита. // Український пульмонологічний журнал. - 2005. - №2.-С. 33-36.].

Даний спосіб лікування хворих на цілорічний алергічний риніт є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є його недостатня ефективність, обумовлена тим, що зміст елімінаційних заходів полягає у повному видаленні алергенів із оточення хворого, в тому числі й із його організму, а це неможливо без протигрибкової терапії.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності лікування хворих на цілорічний алергічний риніт з грибковою сенсibilізацією.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі лікування хворих на цілорічний алергічний риніт, що включає специфічну імунотерапію алергенами та фармакотерапію, згідно з корисною моделлю, хворому з грибковою сенсibilізацією додатково призначають протигрибковий препарат під контролем ефективності терапії за рівнем пептидів середньої молекулярної маси, лімфоцитотоксичністю, рівнями циркулюючих імунних комплексів та імуноглобуліну Е, курсом до їх нормалізації.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що протигрибкова терапія як елімінаційний

(13) **U**(11) **54962**(19) **UA**

компонент комплексного лікування пацієнтів, що страждають на АР, забезпечує стійкий ефект, оскільки в організмі хворих зменшується джерело грибкових алергенів. Завдяки протигрибковій терапії це джерело значною мірою придушується.

Спосіб виконують наступним чином. Хворому на цілорічний АР з грибковою сенсibiliзацією призначають специфічну імунотерапію алергенами та фармакотерапію. Додатково призначають протигрибковий препарат під контролем ефективності терапії за рівнем пептидів середньої молекулярної маси (ПСМ), лімфоцитотоксичністю (ЛЦТ), рівнями циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та імуноглобуліну Е (IgE). Лікування продовжують до нормалізації рівнів ПСМ, ЦІК, IgE та ЛЦТ. Терапевтичний комплекс повторюють в разі необхідності.

Ефективність способу доказана експериментально.

Було обстежено 103 пацієнта з діагнозом цілорічного алергічного риніту із сенсibiliзацією до грибкових і побутових алергенів, у віці від 18 до 68 років. Діагноз ставився на підставі клінічного, алергологічного обстежень (внутрішньошкірні проби на різні грибкові алергени, прик-тести на ряд побутових алергенів, дослідження загального IgE). Для досліджень відбиралися тільки ті хворі, у яких при посіві відокремлюваного порожнини носа на живильних середовищах був отриманий ріст пліснявої культури. У 90 відібраних пацієнтів у посівах відокремлюваного з носа отриманий ріст грибів виду *Aspergillus* і в 15 - змішана грибкова флора виду *Penicillium* + *Candida*. У всіх хворих виявлені позитивні шкірні проби на ті чи інші грибкові і побутові алергени.

Усі хворі були розподілені на 2 групи: контрольна група - 51 пацієнт, основна - 52 пацієнта. Хворі обох груп одержували антигістамінний препарат лоратадин по 1 таблетці (10мг) 1 раз у добу 15 днів, препарат із групи кромонів - кромогексал (натрію кромоглікат) у виді 2% назального спрею (по 4 інсуфляції на добу) 15 днів і специфічну імунотерапію побутовими алергенами, що продовжувалася 17 тижнів за схемою (див. Таблицю).

Таблиця

Розведення алергену	Обсяг розчину алергену	Доза в РНУ	Кратність прийому
1:1 000 000	0,1мл	0,01	Щодня
-/-	0,2мл	0,02	-/-
-/-	0,4мл	0,04	-/-
-/-	0,6мл	0,06	-/-
-/-	0,8мл	0,08	-/-
1:100 000	0,1мл	0,1	-/-
-/-	0,2мл	0,2	-/-
-/-	0,4мл	0,4	-/-
-/-	0,6мл	0,6	-/-
-/-	0,8мл	0,8	-/-
1:10 000	0,1мл	1	-/-
-/-	0,2мл	2	-/-
-/-	0,4мл	4	-/-
-/-	0,6мл	6	-/-
-/-	0,8мл	8	-/-
1:1 000	0,1мл	10	-/-

-/-	0,2мл	20	-/-
-/-	0,4мл	40	-/-
-/-	0,6мл	60	-/-
-/-	0,8мл	80	-/-
1:100	0,1мл	100	Двічі на тиждень
-/-	0,2мл	200	-/-
-/-	0,4мл	400	-/-
-/-	0,6мл	600	-/-
-/-	0,8мл	800	-/-
1:10	0,1мл	1000	1 раз у два тижні
-/-	0,2мл	2000	-/-
-/-	0,4мл	4000	-/-
-/-	0,6мл	6000	-/-
-/-	0,8мл	8000	-/-

Крім того, пацієнти основної групи одержували протигрибковий препарат інтракон (інтраконазол) по 1 таблетці (100мг) 1 раз у добу протягом 15 днів.

Для контролю ефективності терапії були вибрані рівень ПСМ, ЛЦТ, рівень ЦІК і рівень IgE. Дослідження проводилися при надходженні, після проведення СІТ і через рік по закінченні лікування.

Вихідний рівень ПСМ у хворих обох груп склав $0,308 \pm 0,033$ у.о. у контрольній групі і $0,316 \pm 0,033$ у.о. в основній групі ($p > 0,05$). По закінченні лікування рівень ПСМ у контрольній групі $0,299 \pm 0,025$ у.о., а в основній вірогідно знизився до $0,287 \pm 0,023$ у.о. Через рік після лікування показник ПСМ у контрольній групі залишився практично на тому ж рівні $0,315 \pm 0,027$, а в основній продовжував знижуватися і склав $0,281 \pm 0,028$ у.о.

Динаміка лімфоцитотоксичності була наступною. На початку дослідження ЛЦТ складала відповідно $42,84 \pm 8,66\%$ і $44,35 \pm 8,62\%$ ($p > 0,05$). Наприкінці лікування в контрольній групі ЛЦТ недостовірно знизилася до $40,25 \pm 9,4\%$, у той час як в основній - вірогідно знизилася до $36,0 \pm 9,74\%$. Через рік після лікування в контрольній групі ЛЦТ виявилася вище вихідною $48,29 \pm 7,52\%$, а в основній ще знизилася і склала $33,60 \pm 7,58\%$.

Вихідні рівні ЦІК складали відповідно $178,63 \pm 37,30$ і $186,0 \pm 41,0$ у.о. ($p > 0,05$). Після лікування рівень ЦІК склав відповідно $148,55 \pm 26,11$ і $124,00 \pm 41,00$. У процесі дослідження в контрольній групі рівень ЦІК вірогідно не змінювався $179,61 \pm 33,70$, а в основній - неухильно знижувався до $111,00 \pm 28,00$ у.о. ($p < 0,05$) наприкінці дослідження.

Вихідні показники IgE склали відповідно $162,0 \pm 22,4$ і $169,1 \pm 20,4$ МО/мл, $p > 0,05$. До кінця лікування відбулося зниження рівня IgE до $132,5 \pm 26,0$ і $120,7 \pm 23,2$ МО/мл відповідно ($p > 0,05$). У контрольній групі через рік після лікування рівень IgE підвищився до рівня $142,0 \pm 21,2$ МО/мл. У той же час у пацієнтів основної групи зниження рівня IgE виявилось стійким, через рік після лікування він практично не змінився $108,0 \pm 20,3$ МО/мл.

Спосіб ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хвора К., 26 років, надійшла у лікарню зі скаргами на постійне порушення носового дихання, приступи чхання, сверблячку в носі, погір-

ршення нюху, головний біль. Страждає алергічним ринітом більш 5 років.

Об'єктивно в порожнині носа - слизувате відокремлюване, слизова оболонка гіперемована з ціанотичним відтінком, набряк. У мазках з носа на еозинофіли - 19.1% еозинофілів. Сахарина проба - 31 хвилина, рН носового секрету 8,1. При виконанні прик-тестів і внутрішньошкірних алергологічних тестів визначалася сенсibilізація до алергену з гриба *Aspergillus mixt* (серія F-As-1) і побутових алергенів серії 027-3U. Вміст імуноглобуліну E - 158,5МО/мл. Показники ЦІК - 184,1у.о., пептиди середньої молекулярної маси - 0,314у.о., лімфоцитотоксичність - 44,5%.

Після встановлення діагнозу (цілорічний алергічний риніт із грибковою сенсibilізацією) хвора одержувала наступне лікування: курс специфічної імунотерапії ін'єкціями суміші побутових алергенів протягом 16,5 тижнів, антигістамінний препарат лоратадин по 1 таблетці 1 раз у добу і препарат із групи кромонів - кромогексал у виді 2% спрею.

Контроль результатів лікування проводився після закінчення СІТ і через рік після закінчення СІТ.

По закінченні СІТ у хворої К. мало місце значне поліпшення. Це виявлялося й у прояві захворювання й у результатах об'єктивного дослідження: значно покращилося носове дихання, не турбують приступи чхання, сверблячка в носі, значно відновився нюх, головний біль не турбує. Об'єктивно в порожнині носа - відокремлюваного немає, набряк слизуватої порожнини носа регресував. У мазках з носа на еозинофіли - 7.0%. Сахарина проба - 19 хвилин. Показники прик-тестів і внутрішньошкірних алергологічних тестів практично не змінилися. Вміст імуноглобуліну E - 110,7МО/мл. Показники ЦІК - 174,1у.о., пептиди середньої молекулярної маси - 0,301у.о., лімфоцитотоксичність - 40,25%.

Однак, через рік після закінчення СІТ дане поліпшення виявилось не стійким. Вищевикладені показники практично досягають вихідних. З'явилися скарги на постійне порушення носового дихання, приступи чхання, сверблячку в носі, погіршився нюх. Об'єктивно в порожнині носа - знову з'явилось слизувате відокремлюване, набряк слизуватої оболонки порожнини носа. У мазках з носа на еозинофіли - 19.1%. Сахарина проба - 31 хвилина. Однак, варто відзначити, що через рік після СІТ знизилась показники сенсibilізації при проведенні прик-тестів і внутрішньошкірних алергологічних тестів.

Приклад 2. Хвора М., 40 років, надійшла до лікарні зі скаргами на постійне порушення носового

дихання, приступи чхання, сверблячку в носі, погіршення нюху, головний біль. Об'єктивно в порожнині носа - слизувате відокремлюване, слизова оболонка гіперемована з ціанотичним відтінком, набряком. З анамнезу відомо, що страждає алергічним ринітом більш 5 років.

До лікування у мазках з носа на еозинофіли - 19.6% еозинофілів. Сахарина проба - 32 хвилини, рН носового секрету 8,1. При виконанні прик-тестів і внутрішньошкірних алергологічних тестів визначалася сенсibilізація до алергену з гриба *Aspergillus mixt*. (серія F-As-1) і побутових алергенів 027-3\1. Вміст імуноглобуліну E - 169,1МО/мл. Показники ЦІК - 186,0у.о., пептиди середньої молекулярної маси - 0,316у.о., лімфоцитотоксичність - 42,84%.

Після встановлення діагнозу (цілорічний алергічний риніт із грибковою сенсibilізацією) хворій проводився курс специфічної імунотерапії ін'єкціями суміші побутових алергенів протягом 16,5 тижнів, призначався антигістамінний препарат лоратадин по 1 таблетці 1 раз у добу і препарат із групи кромонів - кромогексал у виді 2% спрею, також призначався протигрибковий препарат інтракон (інтраконазол) по 1 таблетці (100мг) 1 раз у добу протягом 15 днів.

По закінченні СІТ у хворої М. мало місце поліпшення. Це виявлялося у прояві захворювання й у результатах об'єктивного дослідження: значно покращилося носове дихання, не турбують приступи чхання, сверблячка в носі, значно відновився нюх, головний біль не турбує. Об'єктивно в порожнині носа - відокремлюваного немає, набряк слизуватої порожнини носа регресував. У мазках з носа на еозинофіли - 7,4% еозинофілів. Сахарина проба - 21 хвилина. Показники прик-тестів і внутрішньошкірних алергологічних тестів практично не змінилися. Вміст імуноглобуліну E - 120,1МО/мл. Показники ЦІК - 124,0у.о., пептиди середньої молекулярної маси - 0,287у.о., лімфоцитотоксичність - 36,0%.

Через рік після закінчення СІТ дане поліпшення виявилось більш стійким. Вищевикладені показники практично не змінилися. Хвора відзначала практично вільне носове дихання, не турбують приступи чхання, сверблячка в носі, нюх збережений, головний біль не турбує. Об'єктивно в порожнині носа - відокремлюваного немає, набряк слизуватої оболонки порожнини носа регресував. У мазках з носа на еозинофіли - 7,3% еозинофілів. Сахарина проба - 22 хвилини. Показники прик-тестів і внутрішньошкірних алергологічних тестів практично не змінилися.