



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60899

(13) A

(51) 7 A61M1/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОСОРЕБЦІЇ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

1

2

(21) 2003032709

(22) 28 03 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Король Володимир Миколайович, Бардахівська Квітослава Ігорівна, Коляденко Володимир Григорович, Ніколаєв Володимир Григорович, Снежкова Єлизавета Олександрівна, Амалян Вільямс Арутюнович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб імуносорбції шляхом пропускання крові через вуглецевий гемосорбент, який відрізняється тим, що як гемосорбент застосовують ДНК-покритий вуглецевий гемосорбент, що включає 5мг нДНК на 1г вуглецевої матриці фракції 0,5-0,8мм

Винахід відноситься до медицини, а саме до способів очищення крові, і може бути використаний в реаніматології, ревматології, хірургії та дерматології.

В останні роки зросло число людей, які страждають імунозалежними захворюваннями і хворобами пов'язаними з порушеннями кінетики клітинного ділення: системний та дисковидний червоний вовчак, псоріаз, променева патологія і т.д. Відомо, що при цих захворюваннях збільшується рівень в сироватці крові ДНК- та ДНП-зв'язуючих речовин, в тому числі циркулюючих імунних комплексів, що супроводжується порушеннями клітинного імунітету та збоєм кінетики клітинного ділення в шкірі та внутрішніх органів. Для лікування імунозалежних захворювань та хвороб пов'язаних з порушенням клітинного ділення використовують різноманітні схеми, які передбачають застосування кортикостероїдних гормонів, метотрексату, ретиноїдів, циклоспорину А, фотохіміотерапії. Разом з тим, при застосуванні вище перерахованих препаратів поряд з позитивною терапевтичною дією досить часто виникає супутня патологія та різноманітні ускладнення і не має гарантії, що не з'являться рецидиви захворювання.

Відомий спосіб гемосорбції (1), який проводиться з застосуванням вуглецевих сорбентів (СКН, СКТ-6А, ІГ, КАУ). Цей спосіб дозволяє проводити детоксикацію організму, виводити із крові токсичні речовини, як екзогенного так і ендогенного походження. Однак, сорбенти, які застосовуються не мають селективності до ДНК- і ДНП-тропних речовин, вилучають із кровоносного русла в основному високомолекулярні токсичні речовини і в значній мірі поглинають кисень крові.

Для удосконалення гемосорбції запропонова-

но доповнити гемосорбцію ультрафіолетовим опроміненням крові (2). Поєднане застосування екстракорпоральної гемосорбції і ультрафіолетового опромінення крові дозволяє проводити детоксикацію організму за допомогою гемосорбції і справляти стимулюючу дію на клітинний імунітет. Але, гемосорбція через вуглецевий гемосорбент супроводжується поглинанням кисню крові, а поєднане застосування гемосорбції і ультрафіолетового опромінення крові не дозволяє цілеспрямовано вилучати із крові ДНК- та ДНП-тропні речовини, циркулюючі імунні комплекси.

Найбільш близьким по технічному рішення є спосіб комплексного поетапного застосування гемосорбції, фотохіміотерапії, (ПУВА-терапії) та Т-активіну (3). Згідно цього способу хворому проводиться гемосорбція по вено-венозному типу з застосуванням вуглецевого гемосорбенту. Потім, на 3-4^{ти} день після гемосорбції призначається фотохіміотерапія в обсязі 10-12 сеансів. Після курсу ПУВА-терапії проводять курс лікування Т-активіном у вигляді 5 ін'єкцій по 200мкг через день. При поетапному застосуванні гемосорбції, ПУВА-терапії та Т-активіну клінічний ефект більш значний, ніж при лікуванні гемосорбцією, ПУВА-терапією та Т-активіном окремо кожним із методів. Застосування Т-активіну в поєднанні з ПУВА-терапією підсилює стимулюючий ефект гемосорбції на імунобіологічну реактивність організму. Крім того, ПУВА-терапія пригнічує синтез нуклеїнових кислот, що призводить до гальмування швидкості проліферації базальних клітин епідермісу в уражених ділянках шкіри. Разом з тим, недоліками указанного способу є недостатня селективність гемосорбентів до ДНК- і ДНП-тропних речовин, в тому числі до циркулюючих імунних комплексів і відповідно недо-

(13) A

(11) 60899

(19) UA

стаття ефективність проведення корекції імунологічних порушень. При застосуванні Т-активіну не визначалася чутливість імунотропних клітин до імуномодулятора. При відсутності чутливості лімфоцитів до імуномодулятора, його прийом виявиться неефективним і створить додатково напруження в імунологічній системі організму. ПУВА-терапія не являється абсолютно результативною і нерідко супроводжується різноманітними ускладненнями пов'язаними з дією як самих УФ-променів, так і з застосуванням фотосенсибілізаторів (фото-дерматитом, еритродермією, токсичною дією на печінку і т.д.). Тривале застосування фотосенсибілізуючих засобів призводить до пригнічення ферментної системи. Зміна активності ферментної системи поглиблює тканинну гіпоксію. Гемосорбенти, які застосовуються, в значній мірі поглинають кисень крові посилюючи гіпоксію тканин у вогнищах уражень. Крім того, застосування фотосенсибілізаторів при червоному вовчаку взагалі протипоказано у зв'язку з підвищеною чутливістю шкіри до ультрафіолетових променів. Тому лікування ПУВА-терапією червоного вовчаку призводить до загострення хвороби.

Задачею винаходу є підвищення ступеню очистки крові, збільшення елімінації із кров'яного русла ДНК- та ДНП-тропних речовин, циркулюючих імунних комплексів за рахунок іммобілізації на вуглецевому гемосорбенті (матриці) нДНК, без збільшення об'єму вуглецевого гемосорбенту.

Технічний результат, який отримують в результаті вирішення задачі полягає у підвищенні ефективності гемосорбції за рахунок збільшення елімінації із кров'яного русла ДНК- та ДНП-тропних речовин, циркулюючих імунних комплексів, що зумовить відновлення клітинного та гуморального імунітету. Це дозволить швидше переривати перебіг хвороби, скоротити строки лікування і подовжити тривалість ремісії при імунотропних захворюваннях.

Зазначену задачу досягають тим, що у відомому способі, який включає застосування гемосорбції шляхом пропускання крові через вуглецевий гемосорбент, відповідно до винаходу застосовують ДНК-покриту вуглецевий гемосорбент, що включає 5мг нДНК на 1г вуглецевої матриці фракції 0,5-0,8мм. Наявність в достатній кількості унікального полімерного адсорбенту з надзвичайно широким спектром зв'язуючої активності, яким є нДНК, призводить до підвищення рівня елімінації ДНК і ДНП-тропних речовин, циркулюючих імунних комплексів, в основному дрібнодисперсного спектру, що обумовлює відновлення клітинного і гуморального імунітету.

Сутність способу пояснюється малюнком у вигляді загальної схеми способу гемосорбції (фігура), де

1, 2, 3, 4 - затискачі, 5 - перистальтичний насос, 6 - ємність для заміщаючих розчинів, 7 - масообмінний елемент з ДНК-вміщуючим гемосорбентом, 8 - комунікаційна магістраль, 9 - ємність для крові, 10 - фільтр пастки

Заявлений спосіб гемосорбції проводять таким чином після катетеризації вени стегна, хворого підключають до екстракорпоральної системи. В режимі експузи затискачі 1 і 2 відкривають, затис-

качі 3 і 4 закривають. Включають перистальтичний насос 5. Забирають від пацієнта кров, розводять її заміщаючим розчином з ємності для заміщаючих розчинів 6 і пропускають через масообмінний елемент з ДНК-вміщуючим гемосорбентом, де відбувається сорбція. Сорбовану кров із масообмінного елемента через комунікаційну магістраль подають в спеціальну ємність для крові 9 для накопичення крові.

В режимі інфузії затискачі 1 і 2 закривають, затискачі 3 і 4 відкривають. Кров повторно пропускають через масообмінний елемент з ДНК-вміщуючим гемосорбентом 7 і, пропустивши через фільтр пастки 10, повертають в судинне русло хворому.

В пропонуємому способі гемосорбції застосовують ДНК-покриту гемосорбенти, які вміщують 5мг нДНК на 1г матриці. Це вдалося досягти за рахунок зменшення фракції вуглецевого сорбенту до 0,25-0,4мм, що дозволило розширити площу іммобілізації, і, відповідно, збільшити кількість іммобілізованого на одиницю площі ДНК-ліганду, без зміни міцності фіксації ДНК на поверхні вуглецевої матриці. Побільшення вмісту нДНК на вуглецевому сорбенті дозволило розширити ємність гемосорбенту до ДНК- і ДНП-тропних речовин, в тому числі до циркулюючих імунних комплексів в основному дрібнодисперсного спектру. Елімінація з кров'яного русла циркулюючих імунних комплексів, ДНК- і ДНП-тропних речовин сприяє відновленню клітинного і гуморального імунітету. При цьому необхідно відмітити, що випускнення ДНК- і ДНП-тропних речовин, циркулюючих імунних комплексів та інших токсичних речовин відбувається без суттєвої зміни білкового профілю і кисневого балансу плазми крові під час перфузії її через шихту ДНК-вміщуючого гемосорбенту.

Таким чином, застосування ДНК-покриту гемосорбенту, який містить 5мг нДНК на 1г вуглецевої матриці сприяє підвищенню ефективності гемосорбції, без збільшення об'єму гемосорбенту.

Приклад конкретного виконання запропонованого способу. Хворий В., (медична карта стаціонарного хворого №7969), 47 років був госпіталізований в Клітку шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету зі скаргами на наявність висипу на шкірі тулуба, верхніх та нижніх кінцівок, волоссяної частини голови, який супроводжувався інтенсивним свербінням, болем в суглобах та набряком, що викликало обмеження їх рухомості, швидку стомлюваність та безсоння. Після 16 років

Об'єктивно посоріатичний висип розміщується симетрично по всій шкірі і представлений лентикулярними папулами та бляшками, які покриті срібристо-білими лусочками. Навколо окремих папул і бляшок виявляється еритематозний обідок. На волоссяній частині голови спостерігається суцільна, інфільтрована поверхня, вкрита срібристо-сірим лусочками. Нігті верхніх кінцівок мають крапкові поглиблення. Волосся на волоссяній частині голови не змінено. Слизові оболонки не пошкоджені. Спостерігається збільшення лімфатичних вузлів у пахових складках, які безболісні, не спаяні з навколишніми тканинами та між собою. Хворий скаржиться на болі в колінних та міжфалангових суг-

лобах верхніх кінцівок. Спостерігається набряк суглобів та відмічається посилення болючості при рухах, що обмежує їх рухомість. А/Т 17,29/10, 84кПа, пульс 84 ударів на хвилину, температура 36,9°C

Суб'єктивно висип супроводжується інтенсивним свербінням

Діагноз Псоріаз дисемінований, бляшкова форма, прогресуюча стадія, зимовий тип, артропатія

Хворий з 9 04 по 18 04 отримував наступне лікування

- 1 Дієта, стол №5
- 2 Вітаміни В₁ і В₆ 20 днів
- 3 Тіосульфат натрію в/в 10 днів
- 4 Діазолін 20 днів
- 5 Димедрол на ніч 1мл в/м 10 днів
- 6 Алахол 20 днів
- 7 Метопонін 20 днів
- 8 Індометацин 20 днів
- 9 Активованій вугіль 10 днів
- 10 Місцево ланоліновий крем для змащування уражених ділянок шкіри

Від проведеного лікування покращення не відмічалось. Враховуючи неефективність проведеної терапії, а також обширність шкіряних уражень та набряк і болі в суглобах і обмеження їх рухомості хворому було вирішено провести лікування гемосорбцією через ДНК-покритий вуглецевий гемосорбент

Швидкість проведення гемосорбції через ДНК-покритий гемосорбент складала 56мл/хв. Об'єм сеансу гемоперфузії сягнув 2,2 об'єму циркулюючої крові. Час проведення сеансу гемосорбції становив 2,6 години. Хворий добре переніс зазначене лікування

На наступний день після проведення гемоперфузії через ДНК-покритий вуглецевий гемосорбент у хворого покращився загальний стан, зменшився свербіж та біль в суглобах. На 5 день після гемоперфузії псоріатичні елементи почали розсмоктуватися, зменшилася їх інфільтрація, пройшов свербіж. На 12 день після лікування псоріати-

чні елементи майже повністю розсмокталися, на їх місці залишилися депігментовані плями, зникли набряк та біль в суглобах, відновився об'єм їх рухів. Хворий був виписаний із Клініки шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету

При профілактичних оглядах через 6 і 12 місяців ознак рецидиву захворювання не виявлено

Пропонуємо спосіб гемосорбції через ДНК-покриті гемосорбенти виявився ефективним при лікуванні імуноталейних захворювань та хвороб пов'язаних з порушенням кінетики клітинного ділення, які супроводжуються підвищенням рівня в сироватці крові антитіл до ДНК та ДНП, циркулюючих імунних комплексів, значними порушеннями імуноталейного гомеостазу організму

В клініці шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету запропонованим способом гемосорбції через ДНК-покриті гемосорбенти було проліковано 24 хворих, страждаючих на тяжкі та розповсюджені форми псоріазу, системний та дисковидний червоний вовчак, хворобу Девержі, ревматоїдний артрит. В усіх випадках був отриманий позитивний клінічний ефект, який проявився у швидкому перериванні хвороби, скороченні строків лікування та подовженні тривалості ремісії

Література

- 1 Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция Медицина, 1978 - 300С
- 2 Карякин А.М., Кучер В.В., Сусли П.А. и др. Возможности гемосорбции в сочетании с УФО крови в борьбе с эндогенной интоксикацией у некоторых хирургических больных / Тезисы докладов Первой Белорусской конференции «Сорбционные методы детоксикации в клинике» - Минск Б.и. - 1983 - С. 33
- 3 Короткий Н.Г. Иммунобиологические расстройства при псоріазе и их коррекция гемоперфузионными и иммунотерапевтическими методами Автореф. дис. д-ра мед. наук 14.00.11 / Науч.-исслед. ин-т трансплантологии и искусственных органов - М., 1988 - 33с

