



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17769** (13) **U**  
(51) **МПК**  
**A61K 31/355** (2006.01)  
**A61K 31/025** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

1

(21) u200603688

(22) 04.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна, Андросов Євгеній Дмитрович

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна, Андросов Євгеній Дмитрович

(57) 1. Спосіб імунореабілітації хворих на метаболічний синдром (МС), що включає введення токо-

2

феролу ацетату, манаксу та циклоферону, який **відрізняється** тим, що додатково хворим вводять сироп ехінацеї пурпурової.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сироп ехінацеї пурпурової при помірній вираженості МС вводять по 5мл 3 рази на добу всередину протягом 1 місяця поспіль, при середньотяжкому перебігу МС - по 10мл 3-4 рази на добу протягом 1,5 місяця, при тяжкому перебігу МС - по 10-15мл 4 рази на добу протягом 2-х місяців поспіль.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з тим, що в сучасних умовах значна частина населення економічно розвинутих країн, у тому числі України, страждає на метаболічний синдром (МС), який характеризується наявністю ожиріння, артеріальної гіпертензії та гіперхолестеринемії, що сприяє розвитку ішемічної хвороби серця, атеросклерозу та інших патологічних станів. Низкою дослідників було виявлено, що при наявності МС суттєво знижені показники імунітету поряд з підвищенням інсулінорезистентності тканин та розвитком компенсаторної гіперглікемії. Вказані обставини несприятливо впливають на загальний стан метаболічних процесів у хворих з МС та сприяють підвищеній чутливості до збудників гнійно-запальних процесів - стафілококів, стрептококів та інших патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Тому у хворих з МС завжди підвищена ймовірність розвитку гнійно-запальних уражень м'яких тканин, а також інших патологічних процесів, обумовлених наявністю імунodefіцитного стану. Тому імунореабілітація хворих з МС має суттєве значення для клінічної практики, оскільки її проведення сприяє зменшенню ймовірності розвитку у хворих з МС гнійно-запальних процесів, гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) та інших патологічних станів інфекційного генезу.

Існує спосіб імунореабілітації хворих на МС шляхом призначення препаратів, які є селектив-

ними агоністами імідазолових рецепторів, зокрема моксонідину [Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Шакирова А.Н. Влияние монотерапии моксонидином на показатели гемодинамики и иммунитета у больных с наличием метаболического синдрома //Клиническая медицина. -2000. -№4. -С.41-44].

Однак клінічний досвід показує, що цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки він майже у третини хворих не забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу, тому у цих пацієнтів зберігається імунodefіцит.

Відомий також спосіб імунореабілітації хворих на МС шляхом введення пацієнтам антиоксидантів, насамперед токоферолу ацетату (вітаміну Е) в кількості 200-400мг на добу [Швец Н., Бенца Т. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения //Ліки України. -2002. -№9 (62). -С.11-14]. Але при використанні цього способу у частини жінок зберігаються порушення зі сторони імунітету.

Запропонований спосіб імунореабілітації хворих на МС шляхом введення токоферолу ацетату та манаксу [Деклараційний патент України на винахід №65096. - Спосіб імунореабілітації хворих з метаболічним синдромом. -Опубл. 15.03.2004р., Бюл. №3]. Однак у хворих з тривалим перебігом МС, коли вже виникли суттєві порушення з боку імунологічних показників, введення токоферолу ацетату та манаксу не забезпечує повну нормалізацію імунологічних показників та відновлення імунологічного гомеостазу.

(13) **U**  
(11) **17769**  
(19) **UA**

Тому був запропонований спосіб імунореабілітації хворих на МС шляхом введення токоферолу ацетату, манаксу та циклоферону [Деклараційний патент України на винахід №65096. - Спосіб імунореабілітації хворих на метаболічний синдром. - Опубл. 15.03.2004р., Бюл. №3]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний як найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналогу відноситься те, що у частини хворих на МС при використанні відомого способу не відмічається повної нормалізації імунологічних показників, зокрема стану природної (неспецифічної) антиінфекційної резистентності, що характеризується бактерицидною активністю сироватки крові, концентрацією лізоциму у сироватці, фагоцитарною активністю нейтрофілів і макрофагів, тому у клінічному плані у цих хворих відмічається підвищена чутливість до бактеріальних і вірусних агентів, що проявляється у вигляді повторних ГРВІ, ангін або рецидивуючих гнійно-запальних процесів на шкірі.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу імунореабілітації хворих на МС та у зв'язку з цим зниження можливості виникнення інфекційних і запальних процесів з боку верхніх дихальних шляхів піднебінних мигдаликів та шкіри.

Сироп ехінацеї містить у своєму складі увесь спектр біологічно активних факторів з рослини ехінацея пурпурова, яка відома як дуже активна у фармакологічному плані рослина, що володіє імунорегуючою дією як стосовно загального (системного), так і локального (регіонального) імунітету слизових оболонок та шкіри. Ехінацея пурпурова не має протипоказань для введення як дорослим, так і дітям, володіє чітко вираженим імунорегуючим ефектом і не викликає алергічних реакцій. Сироп ехінацеї виробляється низкою фармацевтичних підприємств України, зокрема Луганською фармацевтичною фабрикою, є в достатній кількості в аптечній мережі України та доступний за ціною.

Дана пропозиція базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що додаткове введення препаратів ехінацеї пурпурової, зокрема сиропу ехінацеї, викликає взаємне потенціювання позитивних фармакологічних механізмів, діє на фактори природної антиінфекційної резистентності як ехінацеї, так і манаксу і тому відмічається не тільки сумація, а також і взаємне потенціювання цих препаратів у плані відновлення імунологічного гомеостазу. Це доводить результати динамічного імунологічного обстеження хворих з МС, а в клінічному плані - даними

диспансерного нагляду, завдяки якому встановлено, що частота розвитку повторної ГРВІ хворих, яким проведена імунореабілітація з використанням заявленого способу, в 3,5-4,0 рази менша, ніж у хворих, що отримували імунореабілітацію за допомогою способу-найближчого аналогу, повторних ангін в 2,5-3,0 рази менша, гнійно-запальних процесів на шкірі в 2,8 рази менша.

Заявлений спосіб виконується таким чином. Хворому на МС в залежності від ступеню його розвитку вводять токоферолу ацетат (вітамін Е), манакс і циклоферон у середньотерапевтичних дозах та додатково сироп ехінацеї пурпурової. При помірній вираженості МС вводять сироп ехінацеї пурпурової по 5мл 3 рази на добу усередину протягом 1 місяця поспіль. При середньотяжкому перебігу МС - по 10мл 3-4 рази на добу протягом 1,5 місяця. При тяжкому перебігу МС - по 10-15мл 4 рази на добу протягом 2-х місяців поспіль.

Вказані схеми введення токоферолу ацетату, манаксу, циклоферону та сиропу ехінацеї пурпурової були створені авторами корисної моделі при її розробці й є результатом творчої праці.

При розробці заявленого способу були обстежені 2 групи хворих на МС:

основна (60 осіб), яка отримувала імунореабілітацію за допомогою заявленого способу та група зіставлення (58 осіб), що лікувалася за допомогою способу-найближчого аналогу. Обидві групи були рандомізовані за тяжкістю перебігу МС, наявністю супутніх захворювань, віком та статтю хворих.

Пацієнти обох груп мали типову клініко-лабораторну картину МС, яка характеризувалася наявністю ожиріння II-III ст., артеріальної гіпертензії різного ступеня вираженості, гіперхолестеринемії. В імунологічному плані до початку проведення імунореабілітації в обох групах виявлені однотипові зсуви імунологічних показників, які характеризувалися Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, пригніченням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з ФГА (таблиця 1).

З таблиці 1 видно, що абсолютна кількість CD3+-лімфоцитів (тотальна популяція Т-клітин) у обстежених хворих з наявністю МС до початку проведення імунореабілітації складала  $0,67 \pm 0,01$  Г/л, що було в середньому в 1,91 рази нижче норми ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 1

Імунологічні показники в обстежених хворих на МС до початку проведення імунореабілітації (M±m)

| Імунологічні показники | Норма     | Основна група (n=60) | Група зіставлення (n=58) | P    |
|------------------------|-----------|----------------------|--------------------------|------|
| 1                      | 2         | 3                    | 4                        | 5    |
| CD3 <sup>+</sup> , %   | 69,3±1,9  | 47,6±0,9***          | 47,8±0,9***              | >0,1 |
| Г/л                    | 1,28±0,04 | 0,68±0,02***         | 0,66±0,02***             | >0,1 |

Продовження таблиці 1

| 1                            | 2                     | 3                          | 4                          | 5            |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| CD4 <sup>+</sup> , %<br>Г/л  | 45,6±1,3<br>0,84±0,02 | 34,3±0,6**<br>0,54±0,01*** | 34,6±0,8**<br>0,53±0,01*** | >0,1<br>>0,1 |
| CD8 <sup>+</sup> , %<br>Г/л  | 22,3±0,7<br>0,41±0,01 | 21,9±0,5<br>0,34±0,01*     | 21,9±0,6<br>0,33±0,01*     | >0,1<br>>0,1 |
| CD4/CD8                      | 2,04±0,02             | 1,50±0,01**                | 1,52±0,01**                | >0,1         |
| CD22 <sup>+</sup> , %<br>Г/л | 21,3±0,8<br>0,39±0,01 | 19,3±0,5<br>0,29±0,01*     | 19,6±0,6<br>0,31±0,01*     | >0,1<br>>0,1 |
| РБТЛ з ФГА, %                | 65,3±2,8              | 37,6±1,9**                 | 38,0±1,7**                 | >0,1         |

Примітки: в таблицях 1 та 2 - вірогідність різниці відносно норми

\* - при P&lt;0,05, \*\* - при P&lt;0,01, \*\*\* - при P&lt;0,001; у стовпчику P - вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

Абсолютна кількість Т-хелперів (CD4+-клітин) була знижена в середньому до 0,53±0,01Г/л, тобто була в 1,58 рази нижче норми (P<0,001). Відмічено також помірне зниження абсолютної кількості Т-супресорів (CD8+) та В-клітин (CD22+), що пов'язано з наявністю загальної Т-лімфопенії. Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) був знижений в основній групі та у групі зіставлення в 1,35 рази відносно норми (P<0,01). Була суттєво знижена функціональна активність Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА: в основній групі в середньому в 1,74 рази відносно норми (P<0,01), у групі зіставлення -

в 1,72 рази (P<0,01). Отже, отримані дані свідчать, що в обстежених хворих на МС має місце чітко виражений імунodefіцит, переважно за відносним супресорним варіантом (зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів).

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу імунореабілітації було встановлено, що заявлений спосіб чинить позитивний вплив на імунологічні показники і в більшості випадків сприяє ліквідації імунodefіциту та відновленню імунологічного гомеостазу (таблиця 2).

Таблиця 2

Імунологічні показники в обстежених хворих на МС після завершення курсу імунореабілітації (M±m)

| Імунологічні показники       | Норма                 | Основна група (n=60)  | Група зіставлення (n=58) | P              |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| CD3 <sup>+</sup> , %<br>Г/л  | 69,3±1,9<br>1,28±0,04 | 67,5±1,5<br>1,23±0,03 | 54,0±1,1<br>0,93±0,02    | <0,05<br><0,05 |
| CD4 <sup>+</sup> , %<br>Г/л  | 45,6±1,3<br>0,84±0,02 | 43,6±0,9<br>0,79±0,02 | 37,7±0,8<br>0,63±0,01    | <0,05<br><0,05 |
| CD8 <sup>+</sup> , %<br>Г/л  | 22,3±0,7<br>0,41±0,01 | 21,9±0,5<br>0,40±0,01 | 21,6±0,6<br>0,37±0,01    | >0,1<br>>0,05  |
| CD4/CD8                      | 2,04±0,02             | 1,98±0,02             | 1,72±0,02                | <0,05          |
| CD22 <sup>+</sup> , %<br>Г/л | 21,3±0,8<br>0,39±0,01 | 20,8±0,7<br>0,38±0,01 | 19,6±0,6<br>0,32±0,01    | >0,05<br><0,05 |
| РБТЛ з ФГА %                 | 65,3±2,8              | 62,3±2,0              | 45,2±1,9                 | <0,01          |

Тому в основній групі хворих після завершення курсу імунореабілітації ліквідувалася Т-лімфопенія, нормалізувалася кількість Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторний індекс CD4/CD8, підвищувалася функціональна активність Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА.

Дійсно, з таблиці 2 видно, що в основній групі хворих на МС після завершення курсу імунореабілітації відмічена нормалізація усіх вивчених імунологічних показників.

У групі зіставлення також відмічена тенденція щодо покращання імунологічних показників, однак

суттєво менш виражена, ніж у хворих основної групи. Тому в групі зіставлення зберігається вірогідне зниження кількості Т-клітин (CD3+), субпопуляції Т-хелперів (CD4+), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА у хворих із групи зіставлення відносно основної групи та показників норми (P<0,05), тобто помірно виражений імунodefіцит.

Отримані дані свідчать, що заявлений спосіб імунореабілітації хворих на МС має суттєві переваги відносно способу-найближчого аналогу, оскі-

льки він забезпечує практично повне відновлення імунологічного гомеостазу, в той час як при використанні відомого способу-найближчого аналогу після завершення курсу імунореабілітації за допомогою лише токоферолу ацетату, манаксу та циклоферону зберігаються помірно виражені зсуви вивчених імунологічних показників, тобто наявність імунodefіциту.

Спосіб добре переноситься хворими, не викликає ніяких небажаних побічних реакцій та ускладнень, у тому числі розвиток алергічних реакцій. Хворі із задоволенням приймають сироп ехінацеї, відмічаючи при цьому покращення самопочуття, ліквідацію астеничної симптоматики, суттєве підвищення емоційного тону. У зв'язку зі зниженням кількості ГРВІ, повторних ангін і запальних процесів шкіри при використанні заявленого способу, умовний економічний ефект щодо його застосування складає біля 230 гривень на 1 пацієнта протягом 1 року диспансерного нагляду.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1.

Хвора Х., 50 років, інспектор, хворіє протягом останніх 9 років на МС. Захворювання характеризується наявністю ожиріння II ступеня, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії. За останні 3 роки відмічається більша частота виникнення захворювання на ГРВІ та гнійничкові ураження шкіри. У зв'язку з цим була консультована клінічним імунологом і проведено імунологічне обстеження, яке дало такі результати: CD3+ - 50% (0,81Г/л), CD4+ - 34% (0,56Г/л), CD8+ - 20% (0,33Г/л), CD4/CD8 - 1,60; CD22+ - 20% (0,33Г/л), РБТЛ з ФГА - 39%. За даними клініко-імунологічного обстеження був встановлений діагноз метаболічного синдрому, помірно виражений перебіг.

У зв'язку з наявністю імунodefіцитного стану на тлі МС хворій призначено проведення імунореабілітації згідно до заявленого способу, а саме вводили токоферолу ацетат, манакс і циклоферон у середньотерапевтичних дозах та додатково вводили сироп ехінацеї пурпурової по 10мл 3 рази на добу усередину протягом 1 місяця поспіль. Після завершення курсу імунореабілітації була встановлена нормалізація імунологічних показників, а саме збільшення кількості CD3+-лімфоцитів до 67% (1,23Г/л), CD4+-лімфоцитів - до 45% (0,79Г/л), імунорегуляторного індексу - до 1,99; показник РБТЛ

з ФГА також нормалізувався (63%). При диспансерному обстеженні та проведенні повторних імунологічних досліджень було встановлено, що нормальні імунологічні показники зберігалися у хворої протягом 6 місяців; весь цей час у нього не було захворювань на ГРВІ та гнійничкових уражень шкіри.

#### Приклад 2.

Хворий Т., 67 років, пенсіонер, страждає на ожиріння III ступеня біля 10 років, за останні роки відмічається також значне підвищення артеріального тиску (215/115-225/135мм рт.ст.). При лабораторному обстеженні встановлено наявність гіперхолестеринемії та гіперглікемії. Хворому виставлений діагноз метаболічного синдрому, тяжкий перебіг. При імунологічному обстеженні встановлено суттєві зсуви імунологічних показників, а саме зниження CD3+-лімфоцитів до 45% (0,75Г/л), CD4+ - до 30% (0,49Г/л), коефіцієнту CD4/CD8 - до 1,36; показника РБТЛ - до 30%, що свідчило про наявність вираженого імунodefіциту.

Хворий консультований клінічним імунологом, виставлений діагноз метаболічного синдрому, тяжкий перебіг. Призначено курс імунореабілітації згідно до заявленого способу, а саме вводили токоферолу ацетат, манакс і циклоферон у середньотерапевтичних дозах та додатково вводили усередину сироп ехінацеї пурпурової по 15мл 4 рази на добу протягом 2-х місяців поспіль.

Після завершення курсу імунореабілітації повторне імунологічне обстеження дозволило встановити підвищення кількості CD3+-лімфоцитів до 66% (1,19Г/л), CD4+ - до 45% (0,79Г/л), коефіцієнту CD4/CD8 - до 2,01; показника РБТЛ з ФГА - до 61%, що свідчило про відновлення імунологічного гомеостазу. За даними диспансерного обстеження протягом 6 місяців імунологічні показники відповідали нормі, відмічалася нормалізація АТ, гіперглікемії та гіперхолестеринемії у хворого не було.

Отже, заявлений спосіб корисний, оскільки він сприяє нормалізації імунологічних показників і, таким чином, зменшує можливість розвитку гнійничкових процесів, які виникають на тлі імунodefіцитних станів. Він добре переноситься хворими, не викликає небажаних побічних ефектів, у тому числі й алергічних реакцій. Тому він може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.