



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43017 (13) U
(51) МПК (2009)
A61P 11/00
A61P 31/18 (2009.01)

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 ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ ЕТМОЇДИТ

1

(21) u200902685
(22) 24.03.2009
(24) 27.07.2009
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.
(72) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЗА-
ПОРОЖЕЦЬ ТЕТЯНА ЮРІЇВНА
(73) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЗА-
ПОРОЖЕЦЬ ТЕТЯНА ЮРІЇВНА

2

(57) 1. Спосіб лікування хронічного поліпозного етмоїдиту, що включає хірургічне втручання та введення антибактеріальних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат імуномакс.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що імуномакс вводять по 200мг внутрішньом'язово 1 раз на добу, протягом 6 діб поспіль.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування захворювань ЛОР-органів, тобто до оториноларингології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із широким розповсюдженням хронічних поліпозних етмоїдитів (ХПЕ). ХПЕ відноситься до захворювань із виразними порушеннями як місцевого, так й системного імунітету. У теперішній час провідною теорією виникнення ХПЕ є інфекційно-алергічна теорія, згідно якої утворенню поліпів носу та навколо носових пазух попереджає порушення в організмі під впливом інфекційних та механічних факторів, що викликає підвищення судинної проникності, набряку тканин та утворення поліпів (Ланців А.А., Рязанцев СВ., Цецарский Б.М. / Эпидемиология полипозных риносинуситов. - СПб, 1999. - с.12-15). До теперішнього часу раціонального способу лікування цього захворювання не розроблено.

Існуючий спосіб лікування ХПЕ включає біполярну коагуляцію при проведенні поліпотомії носа (Способ лечения полипоза решетчатой кости // А.С. 1264914. - 1986. - Бюл.39). До недоліків цього способу відноситься технічна складність та значна частота рецидивування ХПЕ.

Тому був розроблений новий спосіб лікування ХПЕ, який пропонує після поліпотомії інтраназально крапельно вводити імунокоректор мієлопід (Маркова Т.П. и соавт. Клинико-иммунологические показатели у больных полипозным риносинуситом // Российская ринология. - 1996. - №2-3. - с.17-18). До недоліків цього способу відноситься можливість руйнування препарату (або його частини) ще до стадії введення до порожнини носа, а також

неможливість попередження рецидивів ХПЕ у частини хворих.

В якості прототипу було взято спосіб лікування ХПЕ (Лопатин Л.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита. - 1999. - №2. - с.15-27), який передбачає хірургічну поліпотомію носа із одночасним пероральним введенням антибіотиків (умкалора) до операції. До недоліків прототипу відноситься те, що при використанні вказаного способу не знижується можливість розвитку рецидивів ХПЕ, оскільки існуючий спосіб не включає до свого складу імуноактивних препаратів та не забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу. Тому цей спосіб недостатньо ефективний та при його використанні не зменшується можливість розвитку рецидивів у хворих на ХПЕ. Тому потрібне подальше удосконалення існуючого способу лікування ХПЕ.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу лікування хворих на хронічний поліпозний етмоїдит, а саме зниження можливості виникнення в подальшому рецидивів ХПЕ, що в патогенетичному плані у хворих прискорювалася нормалізація імунологічних показників.

Для реалізації вказаної авторами задачі корисної моделі пропонується додаткове призначення хворим на ХПЕ сучасного імуноактивного препарату імуномаксу по 200ОД внутрішньом'язово 1 раз на день 6 діб поспіль (усього на курс 1200ОД препарату).

Дана пропозиція базується на вперше виявленій авторами корисної моделі закономірності, яка заключається в тому, що введення імуномаксу суттєво зменшується ризик виникнення рецидивів

(19) UA (11) 43017 (13) U

у хворих на ХПЕ, причому імуномакс активує як тканинні макрофаги, так і циркулюючі в периферійній крові моноцити, а також нейтрофільні гранулоцити та НК-клітини, стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів, підвищує продукцію низки цитокінів, зокрема IL-1 β та ФНПос, що активує макрофагально-фагоцитуючу систему (МФС) захисту.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу профілактики розвитку рецидивів у хворих на ХПЕ було обстежено дві групи пацієнтів: перша група включала 48 хворих на ХПЕ (26 чоловіків і 22 жінки); друга група - 56 хворих на ХПЕ (30 чоловіків і 26 жінок). Вік хворих в обох групах був від 20 до 45 років. При імунологічному обстеженні у всіх хворих, що включені до обох груп встановлено наявність вторинного імунодефіцитного стану (II-III ступеню за класифікацією Е.М. Дранника), про що свідчило наявність Т-лімфопенії: зниження кількості CD3+-клітин, та числа CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) при помірному зменшенні також кількості CD8+-клітин (Т-супресорів/кілерів) та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8.

Хворі першої групи одержували лікування ХПЕ згідно до відомого способу-прототипу, хворі другої групи - згідно до заявленого способу.

При проведенні клінічного обстеження хворих обох груп вивчали можливість з'явлення клінічної симптоматики, яка свідчила про розвиток рецидивів хронічного поліпозного етмоїдита - погіршення носового дихання, періодично закладення носа із виділенням серозного або слизового секрету. Хворі відмічають погіршення загального стану - поганий нічний сон у зв'язку із сухістю у носі, тяжкість і біль у голові при незначному інтелектуальному навантаженні. В результаті проведених досліджень встановлено, що в першій групі хворих на ХПЕ розвиток рецидиву поліпозу виникли у 14 (29,2 \pm 3,8%) осіб. Клінічна симптоматика рецидиву розвинулися переважно протягом 3 місяців після поліпотомії.

В другій групі, хворі якої отримували лікування із заявленим способом, клінічна симптоматика ХПЕ виявлена у 5 хворих цієї групи (8,9 \pm 2,1%), тобто в 2,9 рази рідше, ніж в обстежених хворих першої групи.

Отже, заявлений спосіб має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом, оскільки він сприяє зниженню частоти розвитку рецидивів у хворих на хронічний поліпозний етмоїдит з наявністю імунодефіцитів в середньому 3,3 рази.

Імунологічні показники у пацієнтів обох груп до початку лікування були однотиповими та характеризувались Т-лімфопенією (зниження рівня CD-3+-клітин у хворих першої групи до 51,1 \pm 2,0% і в другій - до 48,3 \pm 2,2%, при регіональній нормі для осіб даного віку 62,3 \pm 1,4% ($P<0,001$). У всіх обстежених відмічався суттєвий дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+). Так, середній показник вмісту CD4+-лімфоцитів в периферійній крові був знижений в першій групі в 1,4 рази, в другій - в 1,6 рази і складав відповідно 31,3 \pm 0,8% і 25,8 \pm 1,4 (при нормі 42,5 \pm 1,8%;

$P<0,001$). Кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) була помірно зниженою, складаючи в середньому у пацієнтів першої групи 22,6 \pm 0,9% і другої - 17,5 \pm 1,2% (у здорових - 18,3 \pm 1,4%; $P>0,05$). Виходячи з цього в обох групах був знижений імуnoreгуляторний індекс CD4/CD8, а саме в першій групі він складав 1,38 \pm 0,04, а в другій - 1,47 \pm 0,09 що було нижче норми в 1,6 рази ($P<0,05$). Таким чином, до початку проведення лікувальних засобів, спрямованих на профілактику розвитку рецидиву, у всіх хворих мали місце чітко виражені ознаки вторинного імунодефіцитного стану, переважно II-III ступеню.

До початку проведення лікування в обох групах обстежених хворих на ХПЕ також відмічались суттєві зсуви з боку показників МФС, які проявлялись зниженням індексів ФАМ, особливо показника ІП, який характеризує фазу перетравлення. В другій групі був менше норми в середньому в 1,9 рази ($P<0,001$) і становив 13,2 \pm 0,9% при нормі 25,0 \pm 0,6%, у першій групі цей показник дорівнював 13,5 \pm 0,8%, тобто в був менше стосовно норми в 1,85 рази ($P<0,001$). Встановлено також суттєве зменшення інших показників ФАМ, зокрема ФІ в другій групі становив 16,4 \pm 1,1%, що було нижче норми в середньому в 1,6 рази (при нормі 26,5 \pm 1,2%; $P<0,001$), у першій групі ФІ був нижчим до 16,7 \pm 1,2%, тобто в 1,59 рази ($P<0,001$). Одночасно, ФЧ у пацієнтів другої групи складало 2,1 \pm 0,08 та у першій групі 2,2 \pm 0,09, що було нижче норми в середньому в 1,9 рази ($P<0,001$) та в 1,8 рази ($P<0,001$) відповідно по групах. У хворих другої групи ІА був меншим стосовно норми в 1,3 рази (при нормі 14,8 \pm 0,3%; $P<0,05$), та досяг значення 11,4 \pm 0,3%, у пацієнтів першої групи цей показник був знижений відносно норми в 1,28 рази до рівня 11,5 \pm 0,2% ($P<0,05$).

Таким чином, у всіх обстежених хворих на ХПЕ до початку лікування відмічається пригнічення МФС, яке проявляється зниженням вивчених показників ФАМ. Виявлені суттєві зсуви з боку МФС були однотиповими в групах дослідження, тобто вірогідних розбіжностей між аналогічними показниками в першій та другій групах в цей період обстеження не спостерігалось, що є важливим для подальшої реалізації мети дослідження, а саме вивчення ефективності імуномаксу при лікуванні пацієнтів з ХПЕ.

Здійснення повторного імунологічного обстеження у хворих на ХПЕ після завершення курсу лікування показало, що в другій групі, які отримувала імуномакс, відмічалась чітко виражена позитивна динаміка більшості вивчених імунологічних показників, в тому числі ліквідація Т-лімфопенії, зростання рівня СО4+-лімфоцитів, нормалізація значення імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, який відбиває співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів. У хворих другої групи після завершення імунокорекції рівень CD-3+-клітин складав 60,2 \pm 2,5%, СО-4+-лімфоцитів - 40,2 \pm 2,1%, коефіцієнт CD4/CD8 - 1,85 \pm 0,05, що відповідає межах норми (див. таблицю). В той же час в першій групі, незважаючи на деяке покращання імунологічних показників, на час закінчення лікування зберігалась помірно виражена Т-лімфопенія - 52,5 \pm 2,5%

($P<0,01$), зниження рівня CD4+-лімфоцитів ($30,5\pm2,1\%$; $P<0,05$). Коефіцієнт CD4/CD8 в другій групі складав в середньому $1,55\pm0,05$, що було вірогідно нижче норми ($P<0,05$) та показника другої групи.

Після завершення імунотерапії, з застосуванням імуномаксу у хворих на ХПЕ першої групи відмічалася позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, але значно менше виражена ніж у пацієнтів другої групи (заявлений спосіб). Тому після завершення курсу лікування у хворих першої групи, які лікувалися згідно способу-прототипу зберігалася зниження показників ФАМ як відносно норми, так і у порівнянні з аналогічними показниками другої групи. Так, ФІ в ході лікування у хворих першої групи збільшився в середньому в 1,1 рази та досяг значення ($18,2\pm1,1$) %, що в той же час

було в 1,46 рази нижче норми ($P<0,05$) та в 1,38 рази нижче відповідного показника у пацієнтів другої групи ($P<0,05$). ФЧ у першій групі за період лікування підвищилося в середньому в 1,32 рази та досягало значення $2,9\pm0,04$, що було в той же час в 1,38 рази нижче норми ($P<0,05$) та в 1,3 рази нижче аналогічного показника у хворих другої групи ($P<0,05$). ІА на момент завершення лікування у пацієнтів першої групи становив ($12,2\pm0,3$) %, що було нижче норми в 1,2 рази ($P<0,05$) та нижче відповідного показника у хворих другої групи також в 1,2 рази ($P<0,05$). ІП у хворих першої групи в ході лікування виріс відносно вихідного значення у середньому в 1,24 рази, становивши ($16,8\pm1,1$) %, але залишався в 1,49 рази нижче норми ($P<0,05$) та в 1,45 рази відносно відповідного показника у пацієнтів основної групи ($P<0,05$).

Таблиця

Вплив заявленого способу лікування на імунологічні показники у хворих на ХПЕ ($M\pm m$)

Імунні показники	Перша група (n=48)		Друга група (n=56)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3+%	$51,1\pm2,0$	$52,5\pm2,5$	$48,3\pm2,2$	$60,2\pm2,5^*$
$10^9/\text{л}$	$0,82\pm0,03$	$1,0\pm0,04$	$0,82\pm0,04$	$1,20\pm0,04^{***}$
CD4+%	$31,3\pm0,8$	$30,5\pm2,1$	$25,8\pm1,4$	$40,2\pm2,1^*$
$10^9/\text{л}$	$0,5\pm0,01$	$0,65\pm0,02$	$0,44\pm0,01$	$0,80\pm0,03^{***}$
CD8+%	$22,6\pm0,9$	$19,6\pm0,8$	$17,5\pm1,2$	$21,8\pm1,2$
$10^9/\text{л}$	$0,36\pm0,01$	$0,38\pm0,01$	$0,29\pm0,01$	$0,44\pm0,02^{**}$
CD4/CD8	$1,38\pm0,04$	$1,55\pm0,05^*$	$1,47\pm0,09$	$1,85\pm0,05^*$
ФІ, %	$16,7\pm1,2^{***}$	$18,2\pm1,1^*$	$16,4\pm1,1^{***}$	$25,2\pm1,7$
ФЧ	$2,2\pm0,09^{***}$	$2,9\pm0,04^*$	$2,1\pm0,08^{***}$	$3,8\pm0,06$
ІА, %	$11,6\pm0,2^*$	$12,2\pm0,3^*$	$11,1\pm0,3^*$	$14,6\pm0,4$
ІП, %	$13,5\pm0,8^{***}$	$16,8\pm1,1^*$	$13,2\pm0,9^{***}$	$24,3\pm1,2$

Примітка: в табл. вірогідність різниці між показниками до та після лікування у кожній групі: * - при $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$.

Водночас в другій групі встановлена чітко виражена позитивна динаміка з боку показників ФАМ, що свідчить про підвищення функціональної активності МФС. Так, ФІ підвищився відносно вихідного рівня в середньому в 1,54 рази та досяг ($25,2\pm1,7$) %, тобто відповідав нижній межі норми ($P>0,1$). При цьому ФЧ зросло відносно вихідного показника у середньому в 1,8 рази, та досяг значення $3,8\pm0,06$, що відповідало нижній межі норми ($P>0,1$). ІА в обстежених хворих другої групи збільшився до ($4,6\pm0,4$), тобто в 1,28 рази стосовно вихідного рівня, та при цьому також відповідав нижній межі норми. ІП в другій групі збільшився до ($24,3\pm1,2$) %, таким чином кратність зростання даного показника відносно вихідного рівня складала 1,84 рази. При цьому ІП у хворих другої групи також відповідав нижній межі норми (див. таблицю). В клінічному плані це забезпечує профілактику розвитку рецидивів ХПЕ у цих хворих.

Приводимо конкретні приклади використання заявленої корисної моделі.

Приклад 1

Хворий Д., 34 років, службовець, звернувся за допомогою до лікаря із утрудненим носовим диханням, періодично виділення з носу слизового

характеру, загальну слабкість, періодичний головний біль.

З анамнезу відомо, що 2 роки тому йому проведена поліпотомія. Встановлено діагноз - хронічний поліпозний етмоїдит. Протягом останнього року відмічає поступове погіршення носового дихання, а місяць тому зовсім перестав дихати носом. Цей стан пов'язував із перенесеним ГРВІ, лікувався самостійно. На підставі клініко-інструментального обстеження встановлено діагноз - хронічний поліпозний етмоїдит, рецидивна форма.

Імунограма хворого Д. до початку лікування: лімфоцити - $1,5\text{Г}/\text{л}$, CD-3-47% ($0,71\text{Г}/\text{л}$), CD-4-31% ($0,47\text{Г}/\text{л}$), CD-8-23% ($0,35\text{Г}/\text{л}$), CD-4/CD-8-1,35, CD-22-20% ($0,3\text{Г}/\text{л}$); показники ФАМ: ФІ-12, ФЧ-2, ІА-10, ІП-13.

Заключення по імунограмі: виражена Т-лімфопенія, дефіцит кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу; спостерігається зниження показників ФАМ, особливо фази перетравлення.

Такі дані імунологічного обстеження відповідають вторинному імунodefіциту II ступеня.

На підставі даних імунологічного обстеження хворому встановлено клінічний діагноз - рецидивна форма ХПЕ. У зв'язку з цим хворому призначено лікування відповідно до заявленого способу - імуномакс по 200мг 1 раз на добу внутрішньом'язово, усього 6 ін'єкцій.

Під впливом проведеного лікування стан хворого суттєво покращився вже на четверту добу вживання імуномаксу покращилося носове дихання, зникли виділення з носу. За даними диспансерного нагляду протягом 1 року, ознак розвитку рецидиву ХПЕ не виявлено.

Після завершення лікування за допомогою заявленого способу було проведено повторне імунологічне дослідження.

Дані імунограми: лімфоцити -2,0Г/л, CD-3-65% (1,3Г/л), CD-4-45% (0,9Г/л), CD-8-22% (0,44Г/л), CD-4/CD-8-2,02, CD-22-21% (0,44Г/л); показники ФАМ: ФІ-26, ФЧ-4, ІА-12, ІП-24.

Отже, в результаті проведеного повторного імунологічного дослідження було встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме, ліквідація Т-лімфопенії (CD3+ - 65%), збільшення кількості Т-хелперів (CD4+ - до 45%), а також нормалізація показників ФАМ. Таким чином, профілактики рецидивів ХПЕ за допомогою заявленого способу забезпечило досягнення результатів профілактики, оскільки рецидив у хворого Д був відсутній.

Приклад 2

Хвора А., 38 років, домогосподарка, звернулася до лікаря із скаргами на утруднене носове дихання протягом 3-х років.

На підставі клінічних даних (при риноскопії виявлені поліпи в обох середніх носових ходах, а також гіперплазія слизової оболонки. При томографії визначається зниження прозорості ґратчастих клітин за рахунок м'яко-тканинних утворень верхньощелепних пазух).

За п'ять діб до хірургічного лікування хворій призначили умкалор у середньотерапевтичних дозуваннях.

Дані імунологічного дослідження до призначення лікування: лімфоцити - 1,2Г/л, CD-3-44% (0,53Г/л), CD-4-30% (0,52Г/л), CD-8-22% (0,26Г/л), CD-4/CD-8-1,36, CD-22-20% (0,24Г/л); ФАМ: ФІ-12, ФЧ-2, ІА-10, ІП-13.

Заключення по імунограмі: виражена Т-лімфопенія, дефіцит кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу в 1,5 рази, суттєве зменшення показників ФАМ. Виходячи з даних імунологічного обстеження встановлена значна ступінь порушення імунологічних показників, тобто наявність імунодефіцитного стану II-III ступеню.

На підставі клініко-лабораторних даних хворій призначено лікування відповідно до заявленого способу - імуномакс по 200мг 1 раз на добу внутрішньом'язово, всього 6 ін'єкцій.

Під впливом проведеного лікування стан хворої суттєво покращився. При диспансерному нагляді встановлено, що протягом 6-х місяців рецидиву захворювання не виявлено.

Дані повторного імунологічного дослідження: лімфоцити - 1,8Г/л, CD-3-58% (1,04Г/л), CD-4-41% (0,74Г/л), CD-8-21% (0,38Г/л), CD-4/CD-8-1,95, CD-22-21% (0,38Г/л); ФАМ: ФІ-26, ФЧ-4, ІА-12, ІП-24. Отже, в результаті проведеного дослідження було встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме, ліквідація Т-лімфопенії (CD3+ - 58%), збільшення кількості Т-хелперів (CD4+ - до 41%), нормалізація показників ФАМ.

Таким чином, заявлений спосіб сприяє вірогідному зниженню частоти розвитку рецидивів у хворих на ХПЕ у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення імуномаксу. Спосіб не потребує коштовних препаратів, економічно корисний і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.