



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57274 (13) A

(51) 7 A61K31/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ФЕЛІНОЗ

1

2

(21) 2002075401

(22) 01 07 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович

(73) Фролов Валерій Митрофанович

(57) Спосіб лікування хворих на феліноз, що включає введення антибактеріальних препаратів широ-

кого спектру дії та амізону, який відрізняється тим, що додатково призначають введення імуноактивного препарату циклоферону у вигляді 12,5% розчину по 2 мл внутрішньом'язово один раз на добу протягом 5 діб поспіль, а потім, при необхідності, ще 3-5 ін'єкцій циклоферону через добу в залежності від досягнутого ефекту

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних хвороб

Актуальність проблеми пов'язана зі значною розповсюдженістю фелінозу (синоним - хвороба котятих подряпин) серед населення та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування даної хвороби

Відомий спосіб лікування фелінозу антибіотиками широкого спектра дії (Руководство по инфекционным болезням / Под ред Ю В Лобзина - СПб Фолиант, 2000 - С 244-246). Однак клінічний досвід свідчить про недостатню ефективність цього способу у частини хворих на феліноз

Тому запропоновано додатково до антибактеріальних препаратів вводити протизапальні препарати, які потенціюють дію антибіотиків та стимулюють імунолопічну реактивність хворих, зокрема амізон (Деклараційний патент на винахід №46659 "Спосіб лікування фелінозу / Фролов В М - Публ. 15 05 2002 - Бюл. №5)

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу

Це добрий спосіб і може використовуватися в клінічній практиці. До недоліків способу-прототипу відноситься те, що в низці випадків він недостатньо швидко знижує температуру та ліквідує інші симптоми інфекційного токсикозу, особливо при тяжкому перебізі фелінозу. Тому він потребує подальшого удосконалення

Задачею винаходу було удосконалення відомого способу лікування хворих на феліноз та скорочення терміну лікування шляхом додаткового введення хворим на цю хворобу циклоферону - нового імуноактивного препарату, який володіє також протизапальною дією

Підставою до цієї пропозиції була вперше встановлена авторами винаходу закономірність,

яка полягає в тому, що сукупне введення амізону та циклоферону обумовлює взаємне потенціювання протизапального та імунокоригуючого ефектів обох препаратів. Тому в клінічному плані відмічається суттєве покращення результатів лікування хворих на феліноз, ніж при використанні лише амізону або циклоферону окремо. Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого і є перспективним для використання в клінічній практиці

Спосіб здійснюється таким чином: хворому на феліноз призначають антибіотики широкого спектру дії в середньотерапевтичних дозах, амізон у середину по 0,25г 3-4 рази на добу протягом 7-14 діб поспіль та додатково вводять внутрішньом'язово циклоферон по 2мл 12,5% розчину 1 раз на добу п'ять днів поспіль, потім при необхідності застосовують ще 3-5 ін'єкцій циклоферону через добу, усього здійснюють від 5 до 10 ін'єкцій циклоферону на курс лікування

При розробці запропонованого способу для його клінічного та патогенетичного обґрунтування було обстежено дві групи хворих - перша (30 осіб), яка отримувала лікування згідно із заявленим способом, та друга (25 осіб), яка лікувалася відповідно до способу-прототипу. Обидві групи хворих на феліноз були рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю клінічного перебігу захворювання. В обох групах переважали хворі із середньотяжким перебігом фелінозу (26 осіб та 23 особи відповідно)

Порівнювали клінічні та лабораторні показники в обох групах в динаміці першої, яка лікувалася відповідно до запропонованого способу, та другої, що отримувала лікування згідно до способу-прототипу

Проведені клінічні спостереження та лабора-

(13) A  
(11) 57274  
(19) UA

торні обстеження дозволили встановити, що застосування запропонованого способу сприяє чітко вираженій позитивній динаміці клінічної симптоматики, в тому числі скороченню тривалості синдрому інфекційного токсикозу, в тому числі пропасни-

ці, та ліквідації місцевих запальних проявів з боку шкіри та лімфатичних вузлів. Дані щодо впливу запропонованого способу на клінічні показники у хворих на феліноз наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив запропонованого способу лікування на клінічні показники у хворих на феліноз ( $M \pm m$ )

Клінічні показники	Способи лікування		P
	запропонований (n=30)	існуючий (n=25)	
Тривалість збереження (дб)			
- пропасниці	3,2±0,3	6,6±0,5	<0,05
- загальної слабкості	5,1±0,4	8,6±0,6	<0,05
- нездужання	6,0±0,4	8,9±0,6	<0,05
- головного болю	3,1±0,3	6,5±0,5	<0,05
- зниження апетиту	6,0±0,5	8,9±0,5	<0,05
- ломоти у тілі	5,2±0,4	9,1±0,5	<0,05
- міалгій	5,0±0,4	9,0±0,5	<0,05
- збільшення лімфатичних вузлів	12,1±0,6	18,2±0,6	<0,05
- болісності уражених лімфовузлів при пальпації	6,8±0,6	12,5±0,7	<0,05
частота нагноювання уражених лімфовузлів	$\frac{2}{6,7 \pm 1}$	$\frac{4}{16 \pm 3}$	<0,01

З таблиці 1 видно, що використання запропонованого способу лікування фелінозу сприяє прискоренню ліквідації клінічної симптоматики та одужанню хворих. Дійсно, під впливом проведеного лікування у хворих основної групи скорочувалася тривалість збереження пропасниці на 3,4±0,1 добу, загальної слабкості - на 3,5±0,1 добу, нездужання - на 2,9±0,1 добу, головного болю - на 3,4±0,2 доби, зниження апетиту - на 2,9±0,1 добу, ломоти у всьому тілі - на 3,9±0,2 доби, дифузних міалгій - на 4,0±0,3 доби, збільшення лімфатичних вузлів - на 6,1±0,3 доби, болісності уражених лімфатичних вузлів при пальпації - на 5,7±0,3 доби ( $P < 0,05$ ). Показово, що під впливом запропонованого способу лікування суттєво скорочувалася частота нагноєння уражених лімфатичних вузлів - в середньому в 2,4 рази ( $P < 0,01$ ). В цілому термін одужання хворих, які лікувалися згідно до запропонованого способу, склав 12,2±0,35 доби, в групі, які отримували лікування згідно з існуючим способом - 18,9±0,5 доби, тобто був на 6,7±0,2 доби триваліше ( $P < 0,01$ ).

Отримані дані свідчать, що використання запропонованого способу лікування фелінозу має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу, оскільки сприяє прискоренню ліквідації загальної інтоксикації та регіонального лімфаденіту, зменшує ймовірність нагноєння уражених лімфатичних вузлів, обумовлює прискорення одужання хворих на феліноз. В зв'язку з прискоренням ліквідації загальнотоксичних та місцевих явищ фелінозу, суттєвим зменшенням кількості гнійних ускладнень з боку лімфатичних вузлів, скорочувалися строки лікування хворих на феліноз - з 19,2±0,6 дб в групі співставлення до 12,6±0,4 доби в основній групі, хворі які отримували лікування згідно до запропонованого способу ( $P < 0,01$ ), тобто в середину на 6,6±0,2 доби.

Отже, отримані дані свідчать, що при використанні запропонованого способу лікування фелінозу відмічається реалізація задачі винаходу, а саме удосконалення існуючого способу лікування та скорочення його терміну. Підвищення ефективності лікування фелінозу при використанні запропо-

ваного способу заявляється у вигляді скорочення терміну лікування хворих та зменшення кількості гнійних ускладнень з боку уражених лімфатичних вузлів.

Крім клінічних спостережень, нами було проведено лабораторне обстеження хворих обох груп, що були під наглядом, в динаміці - до початку лікування та після його завершення. Обсяг лабораторного обстеження включав загальний аналіз крові та сечі, а також деякі імунологічні показники, а саме вивчення кількості загальної популяції Т-клітин ( $CD3^+$ ), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів ( $CD4^+$ ) та Т-супресорів/кілерів ( $CD8^+$ ) з підрахуванням імунорегуляторного індексу  $CD4/CD8$ . Вивчали також функціональну активність Т-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та "середніх молекул" (СМ) в сироватці крові. Отримані дані узагальнені в таблиці 2. Як видно з цієї таблиці, до початку лікування в обох групах лабораторні показники характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, в тому числі паличко-ядерних, підвищенням ШОЕ. З боку імунологічних показників відмічалася Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів ( $CD4^+$ ) та імунорегуляторного індексу  $CD4/CD8$ , що свідчило про наявність відносного супресорного варіанту вторинного імунodefіциту. Рівень ЦІК та концентрація СМ в сироватці крові були збільшені, тобто мав місце так званий синдром "метаболічної інтоксикації".

Повторне лабораторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що використання запропонованого способу сприяє нормалізації імунних показників (таблиця 2). Під впливом проведеного лікування відмічалася зниження до норми кількості лейкоцитів та нейтрофілів, зниження показника ШОЕ. Рівень  $CD3^+$  та  $CD4^+$  - лімфоцитів підвищувався, коефіцієнт  $CD4/CD8$  - нормалізувався. Відмічено також підвищення показника РБТЛ с ФГА, що свідчило про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів, зменшення загальної кількості ЦІК та концентрації СМ. В групі співставлення, яка отри-

мувала лікування згідно з існуючим способом-прототипом зберігалися значні порушення імуні-полічних показників, а саме Т-лімфопенія, знижен-

ня індексу РБТЛ з ФГА та імунорегуляторного ін-дексу CD4/CD8, підвищення рівня ЦІК та концент-рації СМ в сироватці крові

Таблиця 2

Вплив запропонованого способу лікування фелінозу на деякі лабораторні показники ( $M \pm m$ )

Лабораторні показ-ники	Норма	Способи лікування		Р
		Існуючий (n=30)	Запропонований (n=25)	
Загальна кількість лейкоцитів	$(5-8) \times 10^9/\text{л}$	$12,6 \pm 0,3$	$12,1 \pm 0,25$	$>0,1$
		$5,1 \pm 0,12$	$9,0 \pm 0,2$	$<0,05$
Нейтрофіли	$(3-6) \times 10^9/\text{л}$	$8,9 \pm 0,25$	$9,1 \pm 0,3$	$>0,1$
		$3,2 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,2$	$<0,05$
ШОЕ, мм/год	6-12	$48,6 \pm 2,2$	$46,5 \pm 2,5$	$>0,1$
		$10,2 \pm 0,5$	$25,3 \pm 2,0$	$<0,01$
CD3 <sup>+</sup> , %	88±2	$50,1 \pm 1,3$	$51,1 \pm 1,2$	$>0,1$
		$66,5 \pm 1,6$	$55,6 \pm 1,5$	$<0,05$
CD4 <sup>+</sup> , %	46±1,5	$29,1 \pm 1,0$	$28,9 \pm 0,9$	$>0,1$
		$45,2 \pm 1,2$	$34,4 \pm 0,8$	$<0,01$
CD4/CD8	2,1 ±0,03	$1,4 \pm 0,03$	$1,35 \pm 0,03$	$>0,1$
		$2,05 \pm 0,04$	$1,56 \pm 0,03$	$<0,01$
РБТЛ з ФГА, %	60±2	$35,4 \pm 1,6$	$35,9 \pm 1,8$	$>0,1$
		$58,1 \pm 2,2$	$46,1 \pm 2,0$	$<0,05$
ЦІК, г/л	1,9±0,1	$3,2 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,15$	$>0,1$
		$2,0 \pm 0,05$	$2,7 \pm 0,1$	$<0,05$
СМ, г/л	0,5±0,05	$3,1 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,09$	$>0,1$
		$0,8 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,1$	$<0,01$

Примітка у чисельнику - показники до початку лікування, у знаменнику - після його завершення

Отже отримані дані дозволили встановити, що введення хворим на феліноз амінону та циклоферону згідно з запропонованим способом, поряд з позитивним впливом на клінічні показники, також обумовлює нормалізацію загальноклінічних та імуні-полічних показників, а також зниження рівня СМ в сироватці крові. Отже, застосування запропоно-ваного способу лікування патогенетичного обґрун-товано і доцільно, оскільки має переваги відносно способу-прототипу. Приводимо приклади практич-ного використання запропонованого способу ліку-вання фелінозу.

#### Приклад 1

Хворий С., 22 років, робітник, захворів рапто-во. Скаржився на головний біль, нездужання, за-гальну слабкість, зниження апетиту, помоту в усьому тілі. Виник озноб, потім температура тіла підвищилась до 39,5°C. На третю добу від початку захворювання виникла біль у лівій пахової ділян-ки, де відмічено збільшення та більшість лімфатич-них вузлів. З анамнезу відомо, що за тиждень до початку хвороби ліва кість хворого була подряпана кішкою.

При огляді загальний стан хворого середньо-тяжкий, температура тіла 38,8°C. Пульс 110 уд/хв, задовільних якостей. АТ 120/70 мм рт.ст. В лівій пахової ділянці відмічається збільшення та біль-шість лімфатичних вузлів, які досягають розміру 3-4 см. Шкіра над лімфовузлами не змінена, паль-пація - різко болісна.

Дані лабораторного обстеження: аналіз крові

загальний -  $E_r - 3,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $H_b - 138 \text{ г/л}$ ,  $L - 12,6 \times 10^9/\text{л}$ ,  $e - 1$ ,  $p - 17$ ,  $c - 60$ ,  $л - 19$ ,  $m - 3$ , ШОЕ - 29 мм/год. Аналіз сечі: сліди білка. РСК з хламідій-ним діагностиком в динаміці збільшилася з 1/5 до 1/40 (кратність зростання титру - 8).

Клінічний діагноз: Феліноз, типова форма, се-редньотяжкий перебіг.

Дані додаткового лабораторного обстеження: CD3<sup>+</sup>-50%, CD4<sup>+</sup>-29%, CD8<sup>+</sup>-20%, CD4/CD8-1,45, РБТЛ з ФГА-36%, ЦІК-3,21 г/л, СМ-3,08 г/л.

Було назначено лікування згідно з запропоно-ваним способом, яке включало введення антибіо-тика широкого спектру дії (ампіокс-натрія по 0,5 г 4 рази на добу внутрішньом'язово), амінону по 0,25 г 3 рази на добу після вживання їжі протягом 7 днів поспіль та циклоферону у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на добу п'ять діб поспіль, потім по 2 мл 12,5% розчину циклоферону 1 раз в 2 дні (тобто через день), ще 3 ін'єкції.

Під впливом проведеного лікування загаль-ний стан хворого суттєво покращився вже про-тягом перших 2-3 діб лікування, що проявлялося зникненням пропасниці та загальної слабкості, підвищенням апетиту, ліквідацією ломоти у всьому тілі та дифузних міальгій. При проведенні лікуван-ня розміри пахових лімфатичних вузлів ліворуч суттєво зменшилися, більшість їх зникла. На шосту добу лікування розміри цих лімфатичних вузлів зменшилися до 0,5-0,6 см в діаметрі, більшість зникла. На десяту добу від початку лікування - розміри лімфатичних вузлів нормальні, хворий

повністю одужав. Скарг не було, загальний стан - задовільний, температура тіла нормальна.

Повторне проведення лабораторного обстеження дало такі результати: Ер -  $3,96 \times 10^{12}/л$ , Нб -  $140г/л$ , Л -  $6,6 \times 10^9/л$ , е - 2, п - 4, с - 63, п - 28, м - 3, ШОЕ - 5мм/год. Аналіз сечі - без патології. Імунограма: CD3<sup>+</sup>-65%, CD4<sup>+</sup>-46%, CD8<sup>+</sup>-20%, CD4/CD8-2,3, РЕТЛ з ФГА-60%, ЦІК-20,8г/л, СМ-0,82г/л.

Отже, у даного хворого на феліноз використання запропонованого способу лікування забезпечило прискорення ліквідації симптомів загального токсикозу та регіонарного лімфаденіту, сприяло нормалізації імунітологічних показників та концентрації СМ в сироватці крові. Нагноєння збільшених лімфатичних вузлів не було. Таким чином, відмічено прискорення одужання хворого. Загальна тривалість лікування склала 12 ліжко-днів, після чого хворий у задовільному стані був виписаний з інфекційного стаціонару додому, клінічно одужавши. Ускладнень та рецидивів хвороби не було.

#### Приклад 2

Хвора С, 24 років, домогосподарка, захворіла гостро, раптово, коли температура тіла підвищилася до  $39,2^{\circ}C$ , виник озноб, потім з'явилася біль у правій паховій ділянці, збільшилися та стали болісні пахові лімфатичні вузли справа. З анамнезу відомо, що за тиждень до підвищення температури С була подряпана кішкою, яку вона дратувала, більш за все була подряпана кість правої руки. Були скарги на лихоманку, загальну слабкість, нездужання, ломоту у всьому тілі, головний біль, млявості, зниження апетиту.

При огляді загальний стан хворого середньотяжкий, температура тіла  $38,8^{\circ}C$ . Пульс 115уд/хв, задовільних якостей. АТ 110/70мм рт.ст. У паховій ділянці справа відмічається значне збільшення та болісність лімфатичних вузлів (діаметр до 3-4см).

Дані лабораторного обстеження аналіз крові загальний: Ер -  $3,12 \times 10^{12}/л$ , Нб -  $130г/л$ , Л -  $12,8 \times 10^9/л$ , е - 1, п - 15, с - 60, п - 20, м - 4, ШОЕ - 34мм/год. Аналіз сечі: сліди білка РСК с хламідійним діагностикумом в динаміці збільшилася з 1 до 140 (кратність зростання титру - 8).

Клінічний діагноз: Феліноз, типова форма, середньотяжкий перебіг. 4/CD8-1,3, РЕТЛ з ФГА-34%, ЦІК-3,06г/л, СМ-3,11г/л.

Хворий було призначено лікування згідно з запропонованим способом, а саме: ампліокс-натрія внутрішньом'язово по 1,0г 3 рази на добу, амізону по 0,25г 4 рази на день після їжі протягом 10 діб поспіль та циклоферону по 2мл 12,5% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу п'ять діб поспіль, потім по 2мл через день ще 5 ін'єкцій циклоферону.

Клінічний нагляд показав, що під впливом лі-

кування відмічалася позитивна динаміка, а саме прискорювалася ліквідація симптомів загального токсикозу та місцевих проявів лімфаденіту. Дійсно, на третю добу від початку лікування у хворого вже зникли головний біль та пропасниця, на четверту добу - ліквідувалися загальна слабкість, нездужання, ломота у всьому тілі, нормалізувався апетит. Болісність пахових лімфатичних вузлів зменшувалася до початку другої доби лікування, відмічалася їх поступово зменшення у розмірах до початку другого тижня лікування: діаметр лімфовузлів складав 1-1,5см, болісність у правій паховій ділянці була вже незначна. На сьому добу від початку лікування загальний стан хворої задовільний, температура тіла нормальна, скарги практично немає. На восьму добу болісність пахових лімфатичних вузлів повністю зникла, розміри лімфовузлів нормалізувалися на 14-ту добу від початку лікування, нагноєння не було.

Повторне проведення лабораторного обстеження хворої С дало такі результати: Ер -  $3,22 \times 10^{12}/л$ , Нб -  $136г/л$ , Л -  $6,1 \times 10^9/л$ , е - 2, п - 3, с - 59, л - 31, м - 5, ШОЕ - 9мм/год. Аналіз сечі - без патології. Імунограма: CD3<sup>+</sup>-62%, CD4<sup>+</sup>-45%, CD8<sup>+</sup>-20%, CD4/CD8-2,25, РЕТЛ з ФГА-59%, ЦІК-2,1г/л, СМ-0,66г/л.

Загальна тривалість лікування хворої була 13 ліжко-днів, ускладнень або рецидивів хвороби не було.

Отже, з даного клінічного прикладу видно, що використання запропонованого способу лікування фелінозу забезпечило прискорення одужання хворої оскільки в неї більш швидко ліквідувалися прояви загального інфекційного токсикозу та регіонарного лімфаденіту, відмічалася нормалізація імунітологічних показників та рівня СМ. Нагноєння збільшених пахових лімфатичних вузлів не було, рецидиви хвороби були відсутні.

Отже, використання запропонованого способу лікування фелінозу обумовлює вирішення задачі винаходу - підвищення ефективності лікування хворих, скорочення тривалості лікування та зменшення частоти гнійних ускладнень з боку лімфатичних вузлів, які уражені патологічним процесом.

Спосіб простий, не потребує дефіцитних та коштовних ліків. Амізон та циклоферон - вітчизняні препарати і є в достатній кількості в аптечній мережі України. Оскільки, використання запропонованого способу сприяє скороченню терміну лікування та зменшенню кількості гнійно-запальних ускладнень, умовний економічний ефект на одного хворого складає 120грн. Тому спосіб корисний та може бути рекомендований до поширеного застосування в умовах інфекційних відділень та лікарень при лікуванні хворих на феліноз.