



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59725 (13) A

(51) 7 A61K35/78, A61K35/26

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

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ХЛАМІДІОЗ

1

2

(21) 2002119473

(22) 28 11 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Лещинський Петро Тадійович, Гусакивська Оксана Володимирівна

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Лещинський Петро Тадійович, Гусакивська Оксана Володимирівна

(57) 1 Спосіб медичної реабілітації жінок, хворих на хронічний урогенітальний хламідіоз, що включає введення препаратів тимусу, який відрізняється тим, що додатково вводять препарат рослинного походження манакс всередину по 90 мг 2 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль 2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як препарат тимус вводять тимоген у середньотерапевтичних дозах - по 100 мкг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5-10 діб

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до гнеколопії. Актуальність проблеми винаходу пов'язана з тим, що в теперішній час хронічний урогенітальний хламідіоз (ХУГХ) - це одне із найбільш поширених захворювань, що передаються статевим шляхом. Це обумовлено тим, що в сучасних умовах докпілля і життєздатності людини, значного поширення вторинних імунodefіцитних станів, дані захворювання набувають тенденції до росту, особливо серед жінок дггородного віку. Інфекції, які викликаються хламідіями, - самі поширені із бактеріальних захворювань, які передаються статевим шляхом. Поширення хламідійної інфекції у сексуально активних дівчат-підлітків звичайно складає 10 - 12%, а серед жінок молодого віку (до 25 років) - 20 - 22%. ХУГХ характеризується значною кількістю тривалих та рецидивуючих форм, що пов'язано в значному ступені з наявністю резистентних форм хламідій до існуючих антибактеріальних препаратів, і, особливо, з розвитком імунodefіциту. Тому, особливе місце після проведення лікування займає медична реабілітація хворих на ХУГХ.

Існує спосіб медичної реабілітації жінок, хворих на ХУГХ, шляхом повторного введення антибактеріальних препаратів, переважно антибіотиків тетрациклінового ряду курсами по 2 - 3 тижні з інтервалами між введенням препаратів від 3 до 6 місяців (Хламідіоз. Клиника, диагностика, лечение // Методические рекомендации - М., 1996 - 20 с.)

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки він не сприяє нормалізації імунітету, і то-

му у хворих на ХУГХ зберігаються вторинні імунodefіцитні стани, що обумовлює можливість розвитку рецидивів даного захворювання.

Тому був запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на ХУГХ шляхом введення препаратів тимусу, наприклад тималіну або тактивіну повторними курсами протягом 5-10 діб поспіль з інтервалами між введеннями препарату від 3 до 6 місяців, що сприяє підвищенню показників імунітету (Скрипкин Ю.К., Пашина М.Г. Опыт лечения больных урогенитальным хламидиозом // Акушерство и гинекология - 2000 - № 2 - С. 50-52).

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній, забезпечує покращення імунітетних показників і зменшення вираження імунodefіцитних станів у хворих на ХУГХ. Тому він обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься необхідність ін'єкційного введення препаратів повторними курсами, що посилює можливість інфікування хворих вірусами гепатитів В і С. Наш клінічний досвід також свідчить, що тривалість збереження ефекту імунітету у частини жінок, хворих на ХУГХ, не перевищує 1-2 місяців з моменту завершення курсу медичної реабілітації. Крім того, введення деяких імуноактивних препаратів, наприклад тактивіну, обумовлює можливість активації аутоімунних реакцій. Тому необхідне подальше удосконалення існуючого способу.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації жінок, хворих на ХУГХ, шляхом використання з препаратів тимусу лише тимогену, оскільки він не

(13) A

(11) 59725

(19) UA

вміщує баластних білків і тому не сприяє розвитку аутоімунних реакцій, а також додаткового введення нового препарату рослинного походження манаксу, який володіє широким спектром імунологічної дії, забезпечує нормалізацію імунітету, крім того проявляє протизапальну та адаптогенну дію і тому суттєво покращує результати проведення медичної реабілітації у хворих на ХУГХ.

Вказана пропозиція базується на вперше встановленій авторами винаходу закономірності, що сумісне введення з препаратів тимусу, а саме тимогену та рослинного препарату манаксу обумовлює взаємний синергізм вказаних препаратів, як відносно їх імуномодуючої дії, так і в плані протизапального та адаптогенного ефектів. У попередніх експериментальних дослідженнях нами було встановлено, що комбінація тимогену та манаксу сприяє суттєвому підвищенню продукції ендогенного інтерферону, що обумовлює пригнічення внутрішньоклітинних збудників, до яких відносяться хламідії. У клінічному плані це проявляється у вигляді суттєвого зменшення частоти загострень патологічного процесу в урогенітальному тракті жінок та досягнення тривалої клінічної ремісії ХУГХ. Раніше манакс при проведенні медичної реабілітації хворих на ХУГХ не використовувався.

Запропонований спосіб здійснюється таким чином. Жінкам, хворим на ХУГХ, після проведення лікування та досягнення нестійкої ремісії захворювання, призначається курс медичної реабілітації, який включає введення препарату тимусу - тимогену в середньотерапевтичних дозах (100 мкг 1 раз на добу внутрішньом'язово) протягом 5-10 діб поспіль та додатково манаксу всередину по 90 мг 2 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль. При необхідності курси медичної реабілітації у жінок, хворих на ХУГХ, можуть повторюватися 2-3 рази на рік. Наш клінічний досвід показує, що в більшості випадків досягнутий імунокорегуючий ефект при використанні комбінації тимогену та манаксу зберігається протягом 5-6 місяців, і тому достатньо проведення 1-2 курсів медичної реабілітації протягом 1 року диспансерного нагляду.

При розробці запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХУГХ нами було обстежено 2 групи жінок віком 20-35 років з даною патологією, з яких основна група - 42 жінки та група співставлення - 40. Обидві групи були рандомізовані за тривалістю захворювання, його

важкістю та частотою рецидивів протягом останнього року диспансерного нагляду. Діагноз ХУГХ виставлявся відповідно до даних анамнезу, клінічного обстеження та підтверджувався виявленням у сироватці крові жінок методом ІФА антитіл, специфічних до збудника хламідіозу, в діагностичне значимих титрах.

В обох групах вивчали динаміку клінічних та деяких лабораторних показників. При цьому було встановлено, що до початку лікування в обох групах відмічалася однотипова клінічна симптоматика, а саме загальна слабкість, нездужання, субфебрилітет, дизуричні прояви, біль внизу живота. При гнієкологічному обстеженні встановлено наявність у обстежених хворих набряку та пперемії шийки матки та виділення слизового або слизово-гнійного характеру з цервікального каналу.

В обстежених жінок також вивчали деякі імунологічні показники, які характеризували стан клітинної та гуморальної ланки імунітету для уточнення патогенетичних механізмів запропонованого способу. Вміст Т- (CD3) та В-лімфоцитів (CD22), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4) та Т-супресорів/кілерів (CD8) вивчалися у цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). При проведенні досліджень використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т-хелперів/індукторів, CD8+ - до Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вивчали також рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали засобом преципітації в розчині поліетилєнглїколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон. Математична обробка отриманих цифрових даних була проведена на комп'ютері Celeron 300 А з використанням банку даних, розрахованого на аналіз імунологічної інформації з використанням стандартного пакету прикладних програм, розрахованих на аналіз медичної інформації.

У результаті проведених спостережень було встановлено, що включення манаксу до комплексу реабілітаційних заходів у жінок із ХУГХ забезпечує прискорення нормалізації клінічного стану хворих, більш швидке досягнення стійкої клінічної ремісії, скорочення числа рецидивів захворювання у порівнянні з хворими групи співставлення (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив запропонованого та існуючого способів медичної реабілітації на клінічні показники у жінок, хворих на ХУГХ ($M \pm m$)

Клінічні показники	Основна група (n = 42)	Група співставлення (n = 40)	p
Тривалість збереження (діб)			
- болу внизу живота	5,9±0,2	9,7±0,5	<0,05
- дизуричних розладів	4,4±0,2	7,8±0,3	<0,01
- загальної слабкості	5,1±0,2	8,0±0,2	<0,05
- нездужання	5,0±0,22	8,1±0,3	<0,05
- підвищеної стомлюваності	6,1±0,25	9,1±0,3	<0,05

Клінічні показники	Основна група (n = 42)	Група співставлення (n = 40)	P
Тривалість збереження (дб)			
- субфебриллету	5,9±0,3	10,3±0,25	<0,05
- набряку та пперемії шийки матки	7,0±0,3	12,1±0,3	<0,05
- виділень із цервікального каналу	7,1 ±0,25	13,3±0,3	<0,05
Термін досягнення клінічної ремісії (дб)	7,7±0,3	14,0±0,3	<0,01
Кількість жінок з тривалістю ремісії 1 рік та більше (абс %)	39 92,9±3	36 78,3±2,5	<0,05

Дійсно, біль внизу живота в жінок основної групи зникав у середньому на 3,8±0,2 доби раніше, дизуричні прояви - на 3,4±0,2 доби, загальна слабкість - на 2,9±0,2 доби, нездужання - на 3,1±0,2 доби, підвищена стомлюваність - на 3,0±0,15 доби, субфебриллет - на 4,4±0,25 доби раніше, ніж у хворих групи співставлення (P<0,05).

Тривалість збереження набряку та пперемії шийки матки скорочувалася при використанні запропонованого способу на 5,1±0,3 доби, виділень із цервікального каналу - на 6,2±0,3 доби (P<0,05). У цілому клінічна ремісія у хворих жінок основної групи була досягнута на 6,3±0,3 доби, тобто у 1,8 рази раніше, ніж у жінок групи співставлення (P<0,01). За даними диспансерного нагляду протягом 1 року, в основній групі у 39 жінок (92,9±3%) досягнута тривала повноцінна ремісія, тоді, як у групі співставлення - у 36 жінок (78,3±2,5%). Отже, включення манаксу до комплексу реабілітаційних заходів при ХУГХ у жінок сприяє прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання та збільшує кількість жінок з повноцінною клінічною ремісією захворювання тривалістю один рік та більше 14,6±1,2% (P<0,05). Використання манаксу

не викликало небажаних побічних ефектів, добре переносилося хворими. Умовний економічний ефект від запропонованого способу медичної реабілітації жінок, хворих на ХУГХ, склав біля 186 грн на 1 жінку.

Було також вивчено вплив манаксу в комплексі реабілітації ХУГХ у жінок на динаміку деяких імунологічних показників (таблиця 2).

До початку лікування в обох групах були однотипові зсуви імунологічних показників, які характеризувалися Т-лімфопенією (зниженням загальної кількості CD3⁺-лімфоцитів), зменшенням кількості CD4⁺-клітин та зниженням коефіцієнту CD4/CD8, підвищенням концентрації ЦІК у сироватці крові (див таблицю 2).

Після завершення курсу медичної реабілітації у хворих першої групи, яка отримувала запропонований спосіб медичної реабілітації за допомогою манаксу, відмічена чітка позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів (CD4⁺) та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, зниження рівня ЦІК до верхньої межі норми.

Таблиця 2

Вплив манаксу на деякі імунологічні показники у жінок, хворих на ХУГХ (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n = 42)	Група співставлення (n = 40)	P
CD 3 ⁺ %	69,2±2,1	50,9±1,7 68,6 ±1,8	50,6±1,5 56,4±1,6	>0,1 <0,05
CD4 ⁺ %	45,6±1,6	30,0±1,3 45,1±1,1	30,8±1,4 34,6±1,1	>0,1 <0,01
CD 8 ⁺ %	22,5±1,0	21,0±1,0 22,2±1,0	20,6±1,0 21,7±0,6	>0,1 <0,1
CD4/CD8	2,0±0,05	1,41±0,03 2,0±0,04	1,45±0,03 1,5±0,03	>0,1 <0,01
ЦІК, г/л	1,88±0,05	3,10±0,11 1,90±0,08	3,06±0,11 2,84±0,08	>0,1 <0,01

Примітки: у чисельнику показники до початку лікування, у знаменнику - на 28-30 добу від початку медичної реабілітації, P обчислено між показниками основної групи та групи співставлення.

У другій групі хворих, яка отримувала медичну реабілітацію стосовно існуючого способу-прототипу, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою. Тому у більшості хворих у цій групі хворих зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4⁺), та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, була вірогідно підвищена концентрація ЦІК. Отже, використання запропонованого способу медичної

реабілітації хворих на ХУГХ патогенетичне обґрунтоване, оскільки позитивно впливає на імунологічні показники.

Таким чином, використання запропонованого способу медичної реабілітації ХУГХ у жінок є клінічне ефективним та патогенетично обґрунтованим, оскільки сприяє нормалізації клініко-імунологічних показників. Клінічний досвід показав, що використання манаксу у жінок не має проти-показів,

він добре переноситься і не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі і алергічних реакцій, тому може бути рекомендований для поширеного використання у гінекологічній практиці

Приклад 1

Хвора К, 30 років, страждає на ХУГХ протягом останніх 9 років, не однаразово обстежувалася амбулаторно та в стаціонарі. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, підвищену стомлюваність, субфебрилітет, дизуричні прояви, біль внизу живота, виділення із статевих шляхів. При проведенні обстеження в дзеркалах встановлено набряклість піхвової частини шийки матки, гіперемію навколо зовнішнього маточного зіву, серозно-гнійні виділення із цервікального каналу. Методом ІФА у сироватки крові хворої були виявлені антитіла до хламідій у діагностично значимих титрах і підтверджений діагноз хламідіозу. Хворій проведено курс антибактеріального лікування. Потім було призначено проведення медичної реабілітації згідно до запропонованого способу, а саме введення препарату тимусу - тимогену в середньотерапевтичних дозах (100 мкг 1 раз на добу внутрішньом'язово) протягом 5 днів поспіль та додатково манаксу всередину по 90 мг 2 рази на добу протягом 20 днів поспіль. Під впливом призначеного методу медичної реабілітації, як загальний стан хворої, так і її самопочуття поступово поліпшилися. Дійсно, біль внизу живота зник на 6 добу з початку медичної реабілітації, дизуричні прояви - на 4 добу, загальна слабкість - на 5 добу, нездужання - на 5 добу, підвищена стомлюваність - на 6 добу, субфебрилітет - на 6 добу, набряк і гіперемія шийки матки - на 7 добу, виділення із цервікального каналу - на 7 добу, термін досягнення клінічної ремісії склав 8 днів.

При проведенні лабораторного обстеження хворої К встановлено, що до початку проведення курсу медичної реабілітації у неї мала місце Т-лімфопенія (52% CD3+), зниження кількості Т-хелперів (31% CD4+), а також коефіцієнту CD4/CD8, (1,52), підвищення рівня ЦІК (2,85 г/л). Після завершення курсу медичної реабілітації кількість CD3+-клітин підвищилася до 68%, CD4+ - до 44%, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 - до 1,92. У той же час концентрація ЦІК знизилася до 2,06 г/л.

Диспансерний нагляд протягом 1 року після проведеного курсу реабілітації дозволив встановити задовільний стан та самопочуття хворої, скарг зі сторони сечостатевої системи не було.

Приклад 2

Хвора С, 27 років, хворіє на ХУГХ протягом 5 років. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, періодично виникаючий біль внизу живота,

виділення із цервікального каналу, часте і болюче сечовипускання. Із анамнезу відомо, що хвора тривалий час лікувалася у гінекологічному стаціонарі з приводу ерозії шийки матки, однак, лікування ефекту не дало. При огляді встановлено шийка матки набрякла, наявна ерозія на передній губі шийки, виділення із цервікального каналу слизисто-гнійні.

Хворій С було проведено клініко-лабораторне обстеження, при якому методом ІФА встановлено підвищення рівня специфічних антитіл до хламідій у сироватці крові, що дозволило підтвердити діагноз урогенітального хламідіозу.

Після завершення антибіотикотерапії проведений комплекс реабілітаційних заходів запропонованим способом (введення препаратів тимусу - тимогену в середньотерапевтичних дозах (100 мкг 1 раз на добу) протягом 10 днів поспіль та додатково манаксу всередину по 90 мг 2 рази на добу протягом 30 днів поспіль).

Під впливом призначеного методу медичної реабілітації поліпшилися загальний стан хворої і самопочуття. Біль внизу живота зник на 6 добу з початку проведення медичної реабілітації, дизуричні прояви - на 4 добу, загальна слабкість - на 5 добу, нездужання - на 5 добу, підвищена стомлюваність - на 6 добу, субфебрилітет - на 6 добу, набряк і гіперемія шийки матки - на 7 добу, виділення із цервікального каналу - на 7 добу, термін досягнення клінічної ремісії склав 8 днів.

При проведенні лабораторного обстеження хворої С було встановлено, що до початку проведення курсу медичної реабілітації у хворої відмічалися значні зсуви з боку імунної системи, а саме - Т-лімфопенія (50% CD3+), зниження кількості Т-хелперів (31% CD4+), а також коефіцієнту CD4/CD8 (1,53), підвищення рівня ЦІК (2,76 г/л). Після завершення курсу медичної реабілітації кількість CD3+-клітин підвищилася до 69%, CD4+ - до 44%, тому імунорегуляторний індекс CD4/CD8 збільшився до 1,95, тобто до норми. У той же час концентрація ЦІК знизилася до 2,09 г/л. Диспансерний нагляд протягом 1 року після проведеної реабілітації дозволив встановити задовільний стан та самопочуття хворої, скарг з боку сечостатевої системи не було.

Таким чином, запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на ХУГХ має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Він корисний для медичної практики, використання манаксу у жінок не має протипоказів, препарат добре переноситься і не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі, алергічних реакцій, тому може бути рекомендований для поширеного використання у гінекологічній практиці.