



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60143 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ ГАЙМОРИТ

1

2

(21) u201014304

(22) 30.11.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ЧАЩЕВА ОЛЕНА ГЕОРГІЄВНА, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ

(73) ЧАЩЕВА ОЛЕНА ГЕОРГІЄВНА, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ

(57) 1. Спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на хронічний гнійний гайморит, що включає введення імуноактивних

препаратів, який відрізняється тим, що як імуноактивний препарат вводять поліоксидоній (ПО).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ПО вводять внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через день здійснюють ще 5-7 ін'єкцій ПО в залежності від досягнутого ефекту.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який відрізняється тим, що при необхідності проводять повторний курс введення ПО в дозі по 0,06 г два рази на тиждень, усього 8-10 ін'єкцій в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель належить до медицини, а саме до клінічної імунології та оториноларингології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням захворюваності на хронічний гнійний гайморит (ХГГ) в сучасних умовах, особливо серед підліткового населення України та інших країн світу. Оскільки у патогенетичному плані ХГГ закономірно супроводжується значним порушенням з боку показників клітинного імунітету, дослідники цієї проблеми одноставно вважають доцільним та перспективним проведення корекції клітинної ланки імунітету у підлітків при даній патології.

Існує спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, шляхом введення таким хворим підліткам імуноактивного фітопрепарату імунофлазиду (Ареф'єва Н.И. Основы рационального лечения в отоларингологии / Фармацевтический вестник. - 2002. - № 3. - С. 124-132).

Однак, використання цього способу не забезпечує більше, ніж у 40 % підлітків, хворих на ХГГ, відновлення показників клітинної ланки імунітету і тому потребує подальшого удосконалення.

Тому було запропоновано для корекції показників клітинної ланки імунітету застосовувати у підлітків, хворих на ХГГ, препарати тимусу, зокрема тактивін або тималін (Азнабаева Л.Ф., Ареф'єва Н.А. Иммунологические аспекты патогенеза хронического гнойного риносинусита: перспективы рациональной фармакотерапии // Российская ринология. - 2008. - № 1. - С. 13-16).

Однак, застосування препаратів тимусу викликає у частини підлітків алергічні реакції, що робить застосування цього способу корекції клітинних показників імунітету обмеженим.

Тому цей спосіб корекції показників клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, був удосконалений шляхом призначення таким підліткам сучасного імуноактивного препарату циклоферону (Левицька С.А. Оптимізація лікування хронічного гнійного синуситу в дітей // Буковинський медичний вісник. - 2009. - Т. 13, № 1. - С. 39-42). Це спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому він обраний як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини підлітків, хворих на ХГГ з найбільш вираженими проявами порушень клітинних показників імунітету, він забезпечує лише нетривалий ефект, що в клінічному плані проявляється активацією хронічного запального процесу у верхньощелепних пазухах. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу корекції порушень клітинних показників імунітету у підлітків, хворих на ХГГ.

Для реалізації цієї задачі нами запропоновано введення як імуноактивного препарату поліоксидонію (ПО) підліткам, хворим на ХГГ. Вказана пропозиція базується на вперше встановленій авторами корисної моделі досвідним шляхом та потім підтвердженій у клініці закономірності, що при введенні ПО у підлітків, хворих на ХГГ, відмічається нормалізація показників імунологічного гомеостазу, а саме клітинних показників імунітету, а в

(19) UA (11) 60143 (13) U

клінічному - досягнення стійкої та тривалої ремісії ХГГ.

Відомо, що ПО - це імуноактивний препарат нового покоління, який являє собою високомолекулярну фізіологічно активну сполуку та володіє вираженою імунотропною активністю. Вважають, що ПО виявляє позитивний вплив практично на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи понижені і знижуючи підвищені показники імунітету, тобто являється справжнім імуномодулятором. При цьому мішенями для фармакологічної дії ПО переважно є клітини фагоцитарної системи та природні кілери (NK-клітини). Крім імуномодулюючого ефекту ПО характеризується також наявністю детоксуючої, антиоксидантної та мембрано-стабілізуючої активності (дивись, наприклад, джерело: Кузнецова Л.В., Фролов В.М. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 2. - С 195 - 201).

В технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на ХГГ підлітку проводиться імунологічне обстеження, зокрема дослідження показників клітинної ланки імунітету. При наявності виражених порушень з боку показників клітинної ланки імунітету підліткам, хворим на ХГГ, вводять як імуноактивний препарат ПО внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через

день здійснюють ще 5-7 ін'єкцій ПО в залежності від досягнутого ефекту. При необхідності проводять повторний курс введення ПО в дозі по 0,06 г 2 рази на тиждень, усього 8-10 ін'єкцій в залежності від досягнутого ефекту.

Для підтвердження ефективності заявленого способу корекції клітинних показників імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, було обстежено дві групи хворих підлітків (від 13 до 17 років) - основна (38 хворих підлітків), яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу, та група зіставлення (39 підлітків), які лікувались згідно з відомим способом-прототипом. Усі хворі підлітки були рандомізовані за віком, статтю та частотою загострення ХГГ. Діагноз ХГГ був встановлений на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів оториноларингологічного огляду, лабораторного і інструментального обстеження.

При проведенні імунологічного дослідження було встановлено, що до початку проведення корекції клітинних показників імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, в обох групах обстежених підлітків відмічалось суттєве зниження кількості циркулюючих Т-лімфоцитів (CD3+), тобто Т-лімфопенія, зменшення кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+-клітин) та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 (Th/Ts); в той же час рівні Т-супресорів/кілерів (CD8+) та В-клітин (CD22+) у більшості обстежених підлітків були в межах норми (див. табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, до початку корекції (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих підлітків		Р
		основна (n=38)	зіставлення (n=39)	
CD3+ %	69,2±2,3	50,4±2,1*	51,2±2,2*	>0,1
Г/л	1,3±0,04	0,81±0,03**	0,82±0,03**	>0,1
CD4+ %	45,8±1,6	35,1±1,8**	35,3±1,7**	>0,1
Г/л	0,86±0,03	0,56±0,03**	0,56±0,03**	>0,1
CD8+ %	22,9±1,1	21,8±1,2	22,3±1,3	>0,1
Г/л	0,43±0,02	0,35±0,02	0,36±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,002	1,61±0,02**	1,58±0,02**	>0,1
CD22+ %	22,1±1,2	23,6±1,3	23,8±1,4	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,38±0,02	0,38±0,02	>0,1

Примітки: в таблицях 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми: * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; стовпець Р - вірогідність розбіжностей між показниками у хворих підлітків основної групи та групи зіставлення.

Отже, до початку проведення корекції клітинних показників імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, відмічалися чітко виражені порушення з боку імунологічного статусу, які можна охарактеризувати як вторинний імунодефіцитний стан (ВІДС) за відносним супресорним варіантом, тобто з дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та зниженням показника CD4/CD8 - коефіцієнта, який віддзеркалює співвідношення Th/Ts та має назву імуnoreгуляторного індексу.

При повторному проведенні імунологічних досліджень після завершення корекції було встановлено, що в основній групі хворих підлітків, які отримували корекцію клітинних показників імунітету у відповідності до заявленого способу, відмічено суттєве покращення імунологічних показників.

Дійсно, у цих підлітків, хворих на ХГГ, відмічена ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до нижньої межі норми лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелперів/індукторів) та нормалізація імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 (див. табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, після завершення корекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих підлітків		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=39)	
CD3+ %	69,2 \pm 2,3	69,4 \pm 2,2	54,2 \pm 2,1*	<0,05
Г/л	1,3 \pm 0,04	1,28 \pm 0,04	0,92 \pm 0,036**	<0,01
CD4+ %	45,8 \pm 1,6	45,2 \pm 1,5	38,1 \pm 1,6	<0,05
Г/л	0,86 \pm 0,03	0,84 \pm 0,03	0,65 \pm 0,03**	<0,01
CD8+ %	22,9 \pm 1,1	22,8 \pm 1,2	21,2 \pm 1,3	>0,05
Г/л	0,43 \pm 0,02	0,42 \pm 0,02	0,36 \pm 0,02	>0,05
CD4/CD8	2,0 \pm 0,002	1,98 \pm 0,003	1,8 \pm 0,02*	<0,05
CD22+ %	22,1 \pm 1,2	22,5 \pm 1,3	23,8 \pm 1,4	>0,05
Г/л	0,42 \pm 0,02	0,42 \pm 0,02	0,39 \pm 0,02	>0,1
РБТЛ з ФГА %	69,5 \pm 2,5	66,8 \pm 2,3	51,1 \pm 2,5*	<0,05

В групі зіставлення, підлітки якої отримували корекцію у відповідності до відомого способу-прототипу, також відмічалася позитивна динаміка з боку імунологічних показників, однак суттєво менш виражена. Тому після завершення лікування у підлітків групи зіставлення кількість Т-лімфоцитів (CD3+клітин) залишалася вірогідно нижче як норми, так і відносно показника в основній групі. Дійсно, рівень CD3+-клітин у відносному вимірі у підлітків групи зіставлення був у середньому в 1,3 рази менше за норму ($P < 0,05$) та у абсолютному підрахуванні в 1,4 рази менше норми ($P < 0,01$). Кількість лімфоцитів з фенотипом CD4+ у підлітків групи зіставлення була у середньому в 1,2 рази менша за норму у відносному вимірюванні ($P < 0,05$) та в 1,32 рази у абсолютному ($P < 0,01$).

При диспансерному спостереженні у 2 підлітків, хворих на ХГГ (5,3 %), протягом року було відмічено наявність загострення хронічного запального процесу у верхньощелепному синусі, в той час як у підлітків групи зіставлення загострення хронічного патологічного процесу спостерігалось у 2,4 рази частіше, тобто у 5 підлітків (12,8 %). Отже, отримані дані свідчать, що використання ПО з метою корекції клітинних показників імунітету сприяє нормалізації показників клітинної ланки імунітету, а в клінічному плані - досягнення стійкої та тривалої ремісії ХГГ. Це дає нам підставу вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним використанням ПО для корекції показників клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хлопчик К., 15 років, учень гімназії. Заявляє скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, головний біль, утруднене носове дихання. Неодноразово лікувався з приводу хронічного гнійного гаймориту в оториноларингологічному відділенні, але ефект був лише короточасний.

Було проведено імунологічне обстеження хворого підлітка К., внаслідок чого встановлена наявність у нього ознак вторинного імунодефіцитного стану у вигляді Т-лімфопенії (51 % CD3+, тобто 0,83 Г/л), дисбаланса субпопуляційного складу Т-лімфоцитів зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+-лімфоцитів - 36 %, тобто

0,57 Г/л), а також пригнічення імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 до 1,55. У цілому за даними імунограми у хворого хлопчика К. констатовано наявність ВІДС I-II ступеня (компенсованого).

У цілому, за експертними даними у підлітка К. було відмічено наявність ХГГ, внаслідок чого, виходячи з результатів імунологічного обстеження, йому було призначено з метою корекції показників клітинної ланки імунітету, а саме введення як імуноактивного препарату ПО внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через день ще 5 ін'єкцій. Через два місяці для закріплення досягнутого результату було проведено повторний курс введення ПО по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 8 ін'єкцій.

При повторному вивченні імунологічних показників після завершення введення ПО у хворого хлопчика К. були встановлені такі імунологічні показники: CD3+-лімфоцитів 69 %, тобто 1,3 Г/л, CD4+-клітин - 44 % (0,83 Г/л), імуnoreгуляторний індекс CD4/CD8 - 2,02. Виходячи з цього, констатовано позитивний вплив ПО, який вводили відповідно до заявленого способу хворому підлітку К., на імунологічні показники, які характеризують стан клітинної ланки імунітету. У клінічному плані при цьому також була досягнута чітко виражена позитивна динаміка стану здоров'я хворого підлітка, а саме, зменшення загальної слабкості й нездужання, підвищення працездатності, покращання емоційного стану, нормалізація носового дихання.

Приклад 2

Дівчинка В., 17 років, учениця загальноосвітньої школи. Хворіє на ХГГ протягом останніх 4 років, скаржиться на загальну слабкість, нездужання, дифузний головний біль, емоційну лабільність, суттєве зниження розумової працездатності, утруднене носове дихання, наявність виділень з носу гнійного характеру.

При імунологічному обстеженні у дівчинки В. встановлені порушення з боку показників клітинної ланки імунітету, які характеризувалися наявністю Т-лімфопенії (49 % CD3+-лімфоцитів, тобто 0,78 Г/л), зниженням кількості CD4+-клітин (32 %, тобто 0,51 Г/л), зменшенням імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 до 1,47. У цілому за даними імунограми у хворої дівчинки В. констатовано наявність ВІДС III ступеня (декомпенсованого).

Виходячи з отриманих даних імунологічного обстеження дівчинки В., їй призначено проведення корекції показників клітинної ланки імунітету з використанням заявленого способу, а саме введення як імуноактивного препарату ПО внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через день ще 7 ін'єкцій. Через три місяці для закріплення досягнутого результату було проведено повторний курс введення ПО по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій в залежності від досягнутого ефекту.

Під впливом поліоксидонію, який вводився у відповідності до заявленого способу корекції, проаналізовані імунологічні показники поступово покращилися. На момент завершення курсу корекції за допомогою ПО у хворій дівчинки В. ліквідувалася Т-лімфопенія (кількість $CD3^+$ -лімфоцитів підвищилася до 67 %, тобто 1,21 Г/л), збільшилася кількість Т-хелперів/індукторів (рівень $CD4^+$ -клітин підвищився до 43 %, тобто 0,79 Г/л), нормалізувався коефіцієнт $CD4/CD8$ (1,98). Отже, за даними повторного імунологічного обстеження у хворій дівчинки В. констатована ліквідація ВІДС і досягнення практично повного відновлення показників

клітинної ланки імунітету. У клінічному плані введення ПО забезпечило покращення загального стану хворої дівчинки В., зменшення слабості й нездужання, нормалізація носового дихання, покращення її працездатності.

Заявлений спосіб не потребує коштовних та дефіцитних ліків. ПО є у достатній кількості в аптечній мережі України та доступний за ціною. При введенні ПО не відмічалася небажаних побічних реакцій, у тому числі, алергічних, препарат хворі переносили добре. Отже, отримані дані свідчать про ефективність і патогенетичну обґрунтованість заявленого способу корекції показників клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, і його перевагах у порівнянні з відомим способом-прототипом. Ефективність заявленого способу корекції показників клітинної ланки імунітету у підлітків, хворих на ХГГ, його переваги стосовно відомого способу-прототипу, патогенетичне обґрунтування й відсутність небажаних побічних реакцій при його використанні роблять заявлений спосіб доцільним для поширеного застосування в умовах клінічної практики.