

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб та оториноларингології.

Актуальність предмету винаходу пов'язана з широким розповсюдженням у сучасних умовах синдрому підвищеної стомленості (СПС), особливо серед мешканців екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами, частим зустрічанням у хворих із СПС хронічного тонзиліту (ХТ) у якості фоновієї патології, та недосконалістю існуючих способів лікування хворих на СПС на тлі ХТ, у зв'язку з чим відмічається подальше прогресування як СПС, так і ХТ. Тому важливим для практичної медицини є удосконалення існуючих способів лікування хворих з СПС на тлі ХТ.

Відомий спосіб лікування хворих із СПС на тлі ХТ шляхом проведення вітамінотерапії та введення адаптогенів рослинного походження, зокрема манаксу - препарату, який містить ліофілізований екстракт з кори тропічної ліани *Uncaria tomentosa* (Дранник Г.Н. Синдром підвищеної утомляемости. - В кн.: Клиническая иммунология и аллергология. - Одесса: АстроПринт, 1999. -С.191-193).

Однак клінічний досвід показує, що цей спосіб не забезпечує у більшості хворих на СПС на тлі ХТ нормалізації інтерференового статусу, та насамперед концентрації сироваткового інтерферону. Тому вказаний спосіб не сприяє суттєвому скороченню частоти загострень ХТ, а часті загострення ХТ, у свою чергу, сприяють подальшому прогресуванню СПС.

Тому був запропонований спосіб лікування хворих із СПС на тлі ХТ шляхом введення рослинного препарату вітчизняного виробництва протекфлазиду, який володіє адаптогенною, імунокорегуючою та протизапальною дією (Протекфлазид: Информационные материалы по свойствам и методам применения / Под ред. В.И. Матяш, И.А. Боброва и соавт. - Киев, 2002. -68с.).

Цей спосіб більше ефективний, ніж попередній, однак у низці випадків він також не забезпечує відновлення інтерференового статусу хворих та припинення подальшого прогресування СПС.

Існує також спосіб лікування хворих із СПС на тлі ХТ шляхом введення пацієнтам нового вітчизняного препарату природного походження ербісолу, який володіє імуномодуючими, антиоксидантними та протизапальними властивостями (Краснова С.П. Эффективность ербисолу в лікуванні хворих із синдромом підвищеної стомленості // Український медичний альманах. -2003. -Т.6, №4. -С.71-74).

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

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих із СПС, переважно при частих загостреннях ХТ, використання відомого способу-прототипу не забезпечує зниження частоти подальшого загострення ХТ, що негативно впливає на імунний статус пацієнтів та сприяє подальшому прогресуванню саме СПС. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею винаходу було підвищення ефективності відомого способу-прототипу, зниження частоти подальшого загострення ХТ та прогресування СПС.

Вказана задача досягається шляхом додаткового введення хворим із СПС на тлі ХТ препарату інтерферонотропної та імунокорегуючої дії циклоферону, який володіє також протизапальними властивостями.

Наша пропозиція щодо введення хворим із СПС на тлі ХТ циклоферону базується на вперше встановленій авторами винаходу закономірності шляхом клінічних та лабораторних обстежень пацієнтів з даною патологією, що при одночасному введенні ербісолу та циклоферону дані препарати виявляють взаємно потенціюючий ефект у патогенетичному плані, тобто як імуномодуючі і інтерферонотропні засоби. У клінічному плані це проявляється у вигляді суттєвого збільшення тривалості збереження повноцінної та стійкої ремісії ХТ, що також забезпечує припинення подальшого прогресування СПС.

У технічному плані заявлений спосіб використовують таким чином. Хворому з діагнозом СПС на тлі ХТ призначають введення ербісолу внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль та додатково - циклоферону по 2мл 1 раз на добу внутрішньом'язово 5 діб поспіль, потім через день ще 5 ін'єкцій циклоферону, усього 10 ін'єкцій препарату. Наш клінічний досвід показує, що саме ця схема введення комбінації ербісолу та циклоферону забезпечує оптимальний ефект у плані припинення подальшого виникнення загострень ХТ та прогресування СПС, і тому вона також є предметом винаходу.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих із СПС та наявністю фонового ХТ: основна (85 осіб), які лікувалися за допомогою заявленого способу, та група зіставлення (60 осіб), яка отримувала лікування відповідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані віком і статтю хворих, стадією СПС та тривалістю захворювання. ХТ у всіх обстежених хворих був у фазі нестійкої клінічної ремісії.

Хворі основної групи відповідно до заявленого способу отримували введення ербісолу по 2мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 20-30 діб поспіль та додатково циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу 5 днів поспіль, потім через день здійснювали ще 5 ін'єкцій циклоферону. Таким чином, усього вводили на курс лікування від 80 до 120мл ербісолу та 20мл 12,5% розчину циклоферону. Хворі групи зіставлення, які лікувалися за допомогою існуючого способу-прототипу, отримували лише ербісол по 2мл 1-2 рази на день внутрішньом'язово протягом 15-20 діб поспіль.

До початку проведення лікування клініко-лабораторні показники в обстежених хворих відповідали СПС, переважно II клінічній стадії (субкомпенсації) та наявності ХТ у фазі нестійкої клінічної ремісії. Хворі скаржилися на загальну слабкість, нездужання, дифузний головний біль, підвищену стомленість, емоційну лабільність, зниження розумової та фізичної працездатності, зниження пам'яті, біль у горлі. З анамнезу було відомо, що загальна тривалість захворювання складала від 3 до 8 років, у хворих відмічалось суттєве збільшення частоти виникнення повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та ангін, випадків рецидивуючого герпесу. У клінічному плані встановлено наявність гіпертрофії та розпуєності піднебінних мигдаликів, казеозних пробок у лакунах, збільшення та чутливості при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів, спаяності піднебінних мигдаликів з піднебінними дужками. У більшості хворих також відмічався увечері субфебрилітет у межах 37,1-37,4°C, зниження апетиту, збільшення та чутливості задніх шийних лімфатичних вузлів.

При лабораторному обстеженні у всіх хворих, які були під наглядом, встановлені зсуви імунологічних

показників, що були характерні для II стадії СПС (субкомпенсації) - наявність Т-лімфопенії, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+), зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

При динамічному обстеженні і клінічному нагляді за хворими було встановлено, що тривалість збереження загальнотоксичного синдрому, підвищеної стомленості, лімфаденопатії, субфебрилітету та інших патологічних проявів в основній групі, яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу, була суттєво меншою, ніж у групі зіставлення, яка лікувалася відповідно до відомого способу-прототипу (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого способу та способу-прототипу
на клінічні показники в обстежених хворих із СПС на тлі ХТ (M±m)

Клінічні показники	Групи обстежених хворих		Р
	основна (n=85)	зіставлення (n=60)	
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	7,2±0,2	14,1±0,35	<0,01
нездужання	7,0±0,25	14,2±0,3	<0,01
підвищеної стомленості	6,9±0,25	14,4±0,35	<0,01
емоційної лабільності	15,2±0,35	20,6±0,4	<0,05
болю в горлі	6,5±0,25	12,8±0,3	<0,01
субфебрилітету	7,0±0,25	14,6±0,35	<0,01
збільшення та чутливості лімфовузлів	7,0±0,25	15,0±0,4	<0,01
казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів	6,0±0,25	12,8±0,3	<0,01
головного болю	4,8±0,25	8,2±0,35	<0,05
зниження працездатності	6,6±0,3	14,2±0,4	<0,01
Термін досягнення ремісії захворювання (діб)	7,2±0,2	14,6±0,4	<0,01

З таблиці 1 видно, що у хворих основної групи, яка отримувала лікування згідно до заявленого способу, відмічалася вірогідне прискорення ліквідації клінічних ознак захворювання та досягнення ремісії. Дійсно, тривалість збереження загальної слабкості у хворих основної групи скорочувалася в середньому на 6,9±0,25 дів (в 2 рази), нездужання - на 7,2±0,2 доби (в 2 рази), підвищеної стомленості - на 7,5±0,22 доби (в 2,1 рази), емоційної лабільності - на 5,4±0,3 доби (в 1,36 рази), болю в горлі - на 6,3±0,22 доби (в 2 рази), субфебрилітету - на 7,6±0,25 доби (в 2,1 рази), збільшення та чутливості підщелепних та задніх шийних лімфатичних вузлів - на 8,0±0,35 (в 2,1 рази), наявності казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів - на 6,8±0,2 доби (в 2,1 рази), дифузного головного болю - на 3,4±0,22 доби (в 1,7 рази), зниженої розумової та фізичної працездатності - на 7,6±0,25 доби (в 2,2 рази). У цілому у хворих основної групи клінічна ремісія захворювання (як СПС, так і ХТ) була досягнута протягом 7,2±0,2 дів з початку лікування, тоді як у групі зіставлення - лише протягом 14,6±0,4 дів, тобто на 7,4±0,2 доби (в 2 рази) пізніше (P<0,01). Отже, отримані дані свідчать про те, що використання заявленого способу сприяє прискоренню досягнення ремісії як СПС, так і ХТ, нормалізації загального стану хворих та ліквідації клінічної симптоматики захворювання. При вивченні у динаміці лабораторних (імунологічних) показників було також встановлено, що тривалість збереження виявлених зсувів була менш значною у хворих основної групи, які отримували лікування згідно до заявленого способу (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого способу або способу-прототипу
на імунологічні показники в обстежених хворих із СПС на тлі ХТ (M±m)

Імунологічні показники	Групи обстежених хворих		Р
	основна (n=85)	зіставлення (n=60)	
Тривалість збереження (діб):			
Т-лімфопенії	10,6±0,4	19,3±0,5	<0,01
зниження числа Т-хелперів (CD4)	10,7±0,35	0,2±0,6	<0,01
зменшення коефіцієнту CD4/CD8	11,6±0,4	21,8±0,5	<0,01
Термін нормалізації імунограми	11,7±0,4	22,2±0,6	<0,01

Як видно з таблиці 2, тривалість збереження Т-лімфопенії у хворих основної групи в середньому на 8,7±0,4 дні менше, ніж у групі зіставлення, тобто в 1,8 рази (P<0,01), зниження числа Т-хелперів (CD4+) - на 9,5±0,35 дні менше (в 1,9 рази; P<0,01), зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - на 10,2±0,35 дні менше (в 1,9 рази; P<0,01). У цілому термін нормалізації імунологічних показників у хворих основної групи скорочувався на 10,5±0,35 доби, тобто в 1,9 рази (P<0,01). Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу лікування хворих із СПС на тлі ХТ поряд з прискоренням досягнення клінічної ремісії сприяє також більш швидкому відновленню імунологічних показників відносно відомого способу-прототипу, що дає підставу вважати заявлений спосіб патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним. При проведенні диспансерного обстеження за

хворими обох груп протягом 1 року було встановлено, що середня тривалість ремісії захворювання склала в основній групі $10,6 \pm 0,2$ місяці, тоді як у групі зіставлення $6,4 \pm 0,22$ місяці, тобто на $4,2 \pm 0,15$ місяці менше ($P < 0,01$). При цьому за річний термін диспансерного нагляду в основній групі загострення ХТ відмічені у 6 хворих ($7,06 \pm 2,5\%$), тоді як у групі зіставлення - в 11 хворих ($18,3 \pm 3,4\%$), тобто в 2,6 рази частіше ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу лікування хворих із СПС на тлі ХТ та перспективність його використання в клінічній практиці. Спосіб не потребує коштовних та дефіцитних ліків; він базується на введенні хворим сучасних препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України та доступні за ціною. Циклоферон не має протипоказів для введення, не викликає побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій. Умовний економічний ефект від застосування заявленого способу складає біля 169 грн. на 1 хворого. Виходячи з цього використання заявленого способу можна вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним і перспективним у лікувальній практиці.

Приводимо конкретні клінічні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора С. 32 років, вчитель у середній школі, страждає на СПС протягом останніх 6 років, неодноразово лікувалася амбулаторно та в стаціонарі, переважно в лікаря-невропатолога. 5 років тому у зв'язку із скаргами на біль у горлі обстежена лікарем-отоларингологом. Встановлений діагноз ХТ, лікувалася консервативно.

При огляді скаржиться на загальну слабкість, нездужання, головний біль дифузного характеру, порушення сну, зниження апетиту, підвищену стомленість та дратівливість, запаморочення, суттєве зменшення працездатності, зниження загального емоційного тону, наявність значної емоційної лабільності, біль у горлі. З анамнезу було відомо, що у хворої відмічалася суттєве збільшення частоти виникнення повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та ангін, спостерігалися випадки рецидивуючого герпесу. При огляді встановлено: хвора бліда, відмічається наявність гіпертрофії та розпученості піднебінних мигдаликів, казеозних пробок у лакунах, збільшення та чутливості при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів, спаяності піднебінних мигдаликів з піднебінними дужками, збільшення та чутливості задніх шийних лімфатичних вузлів.

Виходячи з даних анамнезу та клінічної картини захворювання, встановлений діагноз СПС II стадії (субкомпенсованої) на тлі хронічного тонзиліту у фазі нестійкої ремісії.

Хворій було призначене лікування згідно до заявленого способу, а саме введення ербісолу внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 20 днів поспіль та додатково - циклоферону по 2мл 1 раз на добу внутрішньом'язово 5 днів поспіль, потім ще 5 ін'єкцій циклоферону через день, усього 10 ін'єкцій препарату.

Під впливом заявленого способу загальний стан хворої та її самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання склала 5 днів, головного болю та запаморочення - 4 доби, зниження працездатності, підвищеної стомленості - 6 днів. Апетит нормалізувався на п'яту добу проведення лікування, порушення сну, підвищена дратівливість, зниження загального емоційного тону та підвищена емоційна лабільність зникли на шосту добу з початку проведення лікування. Біль у горлі зник на 6 день від початку лікування, наявність гіпертрофії та розпученості піднебінних мигдаликів та казеозних пробок у лакунах - на 7 день від початку лікування.

Отже, була досягнута повна клінічна ремісія як СПС, так і ХТ. Самопочуття та загальний стан хворої були задовільними. Таким чином, була досягнута стійка клінічна ремісія захворювання. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити відсутність загострень хронічного тонзиліту та подальшого прогресування СПС за цей період.

При проведенні імунологічного обстеження встановлено, що до початку лікування у хворої С. були виявлені суттєві зсуви з боку імунних показників, а саме наявність Т-лімфопенії ($CD3^+$ - 47%), зниження числа Т-хелперів ($CD4^+$ - 36%) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (1,42). Повторне імунологічне обстеження після завершення курсу лікування згідно до заявленого способу, відмічена підвищення кількості загальної популяції Т-лімфоцитів до норми ($CD3^+$ - 68%), нормалізація числа Т-хелперів ($CD4^+$ - 44%) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (2,0). Вивчення імуограм в динаміці дозволило встановити, що в цілому нормалізація імунних показників досягнута на 11 добу з початку проведення лікування. Отже, поряд з прискоренням досягнення повноцінної та стійкої клінічної ремісії протягом 1 року (період диспансерного обстеження), у хворої С. відмічається нормалізація імунологічних показників, тобто відновлення імунологічного гомеостазу.

Приклад 2

Хворий К. 44 років, бухгалтер, страждає на СПС протягом останніх 7 років, неодноразово лікувався амбулаторно та в стаціонарі, переважно в лікаря-невропатолога. 6 років тому у зв'язку із скаргами на біль у горлі обстежений лікарем-отоларингологом. Був встановлений діагноз ХТ, лікувався консервативно.

При огляді скаржиться на загальну слабкість, нездужання, головний біль дифузного характеру, порушення сну, зниження апетиту, підвищену стомленість та дратівливість, запаморочення, суттєве зменшення працездатності, зниження загального емоційного тону, наявність значної емоційної лабільності, біль у горлі. З анамнезу було відомо, що хворий часто хворіє на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та ангіни, неодноразово були випадки рецидивуючого герпесу.

При огляді встановлено: хворий блідий, відмічається наявність гіпертрофії та розпученості піднебінних мигдаликів, казеозних пробок у лакунах, збільшення та чутливості при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів, спаяності піднебінних мигдаликів з піднебінними дужками, збільшення та чутливості задніх шийних лімфатичних вузлів.

Виходячи з даних анамнезу та клінічної картини захворювання, встановлений діагноз СПС (II стадії) на тлі хронічного тонзиліту у фазі нестійкої ремісії.

Хворому було призначене лікування згідно до заявленого способу, а саме введення ербісолу внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 30 днів поспіль та додатково - циклоферону по 2мл 1 раз на добу внутрішньом'язово 5 днів поспіль, потім ще 5 ін'єкцій циклоферону через день, усього 10 ін'єкцій препарату.

Під впливом заявленого способу загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися.

Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання склала 6 днів, головного болю та запаморочення - 5 днів, зниження працездатності, підвищеної стомленості - 6 днів. Апетит нормалізувався на шосту добу проведення лікування, порушення сну, підвищена дратівливість, зниження загального емоційного тону та підвищена емоційна лабільність зменшилися, та повністю зникли на десяту добу з початку проведення лікування. Біль у горлі зник на 7 день від початку лікування, гіпертрофія та розпушеність піднебінних мигдаликів зменшилися, казеозні пробки у лакунках зникли на 8 день від початку лікування.

Отже, до початку 11 дня проведення лікування була досягнута повна клінічна ремісія як СПС, так і ХТ. Самопочуття та загальний стан хворого були задовільними, скарги на стан здоров'я - відсутні. Таким чином, була досягнута стійка клінічна ремісія захворювання. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити відсутність загострень ХТ та подальшого прогресування СПС.

Проведення імунологічного обстеження дозволило встановити, що до початку проведення лікування у хворого були виявлені суттєві зсуви з боку стану імунітету, а саме Т-лімфопенія (CD3+ - 52%), зниження числа Т-хелперів (CD4+ - 34%) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,35). Після завершення курсу лікування згідно до заявленого способу, відмічена нормалізація кількості Т-лімфоцитів (CD3+ - 69%), Т-хелперів (CD4+ - 45%) хелперно-супресорного коефіцієнту CD4/CD8 (2,0). В цілому нормалізація імунограми досягнута на 11 день з початку проведення лікування. Отже, поряд з прискоренням досягнення повноцінної та стійкої клінічної ремісії, у хворого К. відмічається нормалізація імунологічних показників.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки він характеризується прискоренням одужання хворих, досягненням стійкої та тривалої клінічної ремісії та водночас нормалізацією імунологічних показників. Спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню одужання хворих, добре переноситься, не має небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних. Тому може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.