

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

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю ангін бактеріальної етіології (АБЕ) в сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, та високою частотою наявності залишкових явищ (ЗЯ) перенесеної ангіни в періоді реконвалесценції, що патогенетично пов'язано, поперед усього, з формуванням персистуючої бактеріальної інфекції на тлі зниження імунітету та природної антиінфекційної резистентності (ПАР) та формування вторинного імунodefіциту. Наявність ЗЯ перенесеної ангіни особливо характерно для хворих, які постійно мешкають в умовах екологічно несприятливих промислових регіонів, з високим ступенем забруднення довкілля ксенобіотиками, що входять до складу відходів підприємств горнометалургійної, хімічної, вугільної промисловості, або радіонуклідами внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Тому потрібна розробка досить ефективних способів лікування хворих з наявністю ЗЯ після перенесених АБЕ.

Існує спосіб лікування ЗЯ після перенесених АБЕ шляхом введення хворим з наявністю ЗЯ у останній день перебування в інфекційному стаціонарі з приводу ангіни антибактеріального препарату пеніцилінового ряду, а саме біциліну-5 в кількості 1,5млн. ОД, що забезпечує профілактику загострення персистуючої бактеріальної інфекції в піднебінних мигдаликах протягом 27-28 діб (Ляшенко Ю.И. Ангина. - Л.: Медицина. 1986. -С.126-130). Однак цей спосіб лікування ЗЯ АБЕ недостатньо ефективний, оскільки у значної частини хворих ЗЯ після перенесених АБЕ терміново зберігаються, і після завершення періоду дії біциліну-5, коли його концентрація у крові падає нижче ніж бактеріостатична, відмічається загострення АБЕ, оскільки у цих хворих зберігається вторинний імунodefіцит та зниження факторів ПАР.

Відомий також спосіб лікування ЗЯ після перенесених АБЕ, коли поряд з біциліном-5 вводять препарати, що посилюють імунітет, поперед усього левамизол, оскільки цей імуноактивний препарат сприяє підвищенню імунітету та зменшує можливість загострення запального процесу у піднебінних мигдаликах (Дифференциальная диагностика и лечение ангин: Методич. рекомендации /Фролов В.М. и соавт. - Киев; Луганск, 1991. -45с.).

Однак левамизол у частини хворих з наявністю ЗЯ після перенесених АБЕ, посилює вираженість аутоімунних реакцій, а також сприяє підвищенню можливості розвитку алергій на введення біциліну.

Найбільш ефективний з існуючих є спосіб лікування ЗЯ після перенесених АБЕ шляхом призначення хворим біциліну-5 та в якості імуноактивного препарату циклоферону (Деклараційний патент №60129 А МПК⁷ А61К31/00 - Україна. - Спосіб лікування залишкових явищ ангін бактеріальної етіології у дорослих хворих. - Оубл. 15.09.2003. Бюл. №9).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у хворих з наявністю ЗЯ АБЕ тривалий час зберігаються явища так званого "метаболічного" токсикозу. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею винаходу було підвищення ефективності лікування ЗЯ після перенесених АБЕ у хворих, скорочення терміну лікування та зниження можливості виникнення повторних ангін та бактеріоносійства патогенних збудників у піднебінних мигдаликах.

Ця задача досягається шляхом додаткового введення хворим з ЗЯ після перенесених АБЕ нового українського препарату глутаргіну. Глутаргін - новий вітчизняний препарат, що має з себе сіть двох амінокислот: аргініна та глутамінової кислоти, який володіє антиоксидантною, гепатозахисною та детоксикуючою дією, нормалізує білковий, вуглеводний та ліпідний обмін. Важливий механізм дії глутаргіну заключається в тому, що він суттєво знижує рівень аміаку, який він зв'язує та перетворює на нетоксичні речовини - сечовину та глутамат. Наша пропозиція щодо додаткового введення глутаргіну при лікуванні хворих з ЗЯ після перенесених АБЕ базується на вперше встановленій нами в клінічних умовах закономірності, яка полягає в тому, що введення глутаргіну додатково до біциліну-5 та циклоферону сприяє швидкому зниженню явищ "метаболічного" токсикозу, а тому в патогенетичному плані забезпечує відновлення імунологічного та метаболічного гомеостазу, що забезпечує досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання.

Заявлений спосіб виконується таким чином. При наявності ЗЯ перенесеної АБЕ, після завершення основного курсу лікування хворому вводять біцилін-5 в кількості 1,5млн ОД одноразово внутрішньом'язово, циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу через день, усього 7-10 ін'єкцій препарату, та додатково глутаргін усередину по 0,25-0,5г (1-2 таблетці) 3 рази на день протягом 15-20 днів поспіль. Наш клінічний досвід показує, що введення глутаргіну добре переноситься хворими, не викликає яких-небудь небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, та не має протипоказань.

При розробці заявленого способу лікування ЗЯ після перенесених АБЕ у дорослих хворих нами було обстежено 2 групи пацієнтів в періоді ранньої реконвалесценції після перенесеної АБЕ з наявністю в них ЗЯ. Основна група включала 92 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення - 84 хворих, що отримували лікування згідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю, вираженістю ЗЯ після перенесених АБЕ та тривалістю захворювання.

Клінічні прояви ЗЯ після перенесених АБЕ в обох групах до початку лікування були однотипові. Хворі скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності та апетиту, почуття саднення у глотці, помірний головний біль, підвищену стомленість, наявність субфебрилітету, переважно у вечірній час. При огляді було встановлено наявність гіпертрофії піднебінних мигдаликів, їхньої розпушеності, збільшення підщелепних лімфовузлів та їхньої чутливості при пальпації. При бактеріологічному обстеженні у частини хворих з виділяемого лакун піднебінних мигдаликів виділена патогенна мікрофлора (*Strept. pyogenes* або *Staph. aureus*), що свідчило про наявність активного місцевого вогнища бактеріальної інфекції в піднебінних мигдаликах.

Курс лікування ЗЯ після перенесених АБЕ, як правило, призначався в амбулаторних умовах при проведенні диспансерного нагляду за перехворілими на АБЕ. При цьому вивчали динаміку клінічних, бактеріологічних та деяких імунологічних показників. При проведенні клінічних обстежень було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування ЗЯ АБЕ сприяє прискоренню ліквідації ЗЯ перенесеної ангіни стосовно основної групи хворих, які додатково отримували глутаргін (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування ЗЯ АБЕ на клінічні показники (М±m)

Клінічні показники	Групи хворих з ЗЯ АБЕ		Р
	основна (n=92)	зіставлення (n=84)	
Термін збереження (діб):			
загальної слабкості	7,2±0,3	13,1±0,5	<0,01
нездужання	7,5±0,3	13,3±0,6	<0,01
зменшення працездатності	8,0±0,35	15,1±0,9	<0,01
зниження апетиту	5,8±0,2	9,7±0,4	<0,01
головного болю	4,3±0,3	6,9±0,5	<0,05
підвищеної стомленості	8,2±0,3	15,7±0,8	<0,01
субфебрилітету	5,2±0,25	8,5±0,6	<0,05
неприємного почуття в ротоглотці	5,6±0,4	11,8±0,6	<0,01
гіпертрофії піднебінних мигдаликів	13,6±0,6	20,7±0,9	<0,05
розпушеності мигдаликів	11,3±0,5	17,5±0,6	<0,05
збільшення підщелепних лімфовузлів	10,6±0,5	17,7±0,8	<0,01
чутливості регіонарних лімфовузлів	5,2±0,6	11,7±0,7	<0,01

Дійсно, при використанні заявленого способу лікування ЗЯ після перенесених АБЕ (з додатковим призначенням глутаргіну) тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася в середньому на 5,9±0,3 дні відносно групи зіставлення (P<0,01), нездужання - на 5,8±0,3 дні (P<0,01), головного болю - на 2,6±0,2 дні (P<0,01), зниження апетиту - на 3,9±0,2 дні (P<0,01), неприємного почуття у ротоглотці - 6,2±0,3 дні (P<0,01), підвищеної стомленості - на 7,5±0,5 дні (P<0,01), субфебрилітету - на 3,3±0,2 дні (P<0,05), гіпертрофії піднебінних мигдаликів - на 7,2±0,4 дні (P<0,05), розпушеності мигдаликів - на 6,2±0,4 дні (P<0,05), збільшення підщелепних лімфовузлів - на 7,1±0,3 дні (P<0,01), чутливості регіонарних лімфовузлів при пальпації - на 6,5±0,3 дні (P<0,01). Таким чином, отримані дані свідчать, що при використанні заявленого способу лікування чинить позитивний вплив на клінічні показники у хворих з наявністю ЗЯ АБЕ, тобто відмічається суттєве скорочення тривалості збереження залишкових явищ перенесеної ангіни та досягнення повноцінної ремісії захворювання.

При повторному проведенні бактеріологічного дослідження після завершення курсу лікування з приводу наявності ЗЯ після перенесених АБЕ, було встановлено, що в основній групі патогенна мікрофлора у ротоглотці була відсутня. У групі зіставлення патогена мікрофлора з ротоглотки була виділена в 8 випадках (8%) - в 5-х випадках гемолітичний стрептокок (*Strept. pyogenes*) і в 3 випадках - золотистий плазмодіагнотичний стафілокок (*Staph. aureus*). Таким чином, використання заявленого способу лікування ЗЯ після перенесених АБЕ сприяє ліквідації носійства патогенних мікроорганізмів у ротоглотці хворих.

Крім того, була вивчена динаміка імунологічних показників в обох групах обстежених хворих. До початку лікування при наявності ЗЯ після перенесених АБЕ у хворих обох груп мали місце однотипові зсуви з боку імунологічних показників, а саме Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), імунорегуляторного індексу - коефіцієнта CD4/CD8, зменшення показника реакції бласттрансформації лейкоцитів (РБТЛ) з ФГА, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування ЗЯ після перенесених АБЕ на деякі імунологічні показники у дорослих хворих (M±m)				
Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=92)	Група зіставлення (n=84)	Р
CD3+ %	69,5±2,2	<u>55,1±1,8</u> 68,8±1,6	<u>55,5±1,6</u> 59,3±1,5	>0,1 <0,05
Г/л	1,29±0,04	<u>0,90±0,03</u> 1,23±0,03	<u>0,91±0,02</u> 0,9±0,02	>0,1 <0,05
CD4+ %	45,6±1,6	<u>36,5±1,0</u> 44,9±1,2	<u>37,1±1,1</u> 40,1±1,0	>0,1 =0,05
Г/л	0,84±0,03	<u>0,5±0,02</u> 0,80±0,02	<u>0,60±0,02</u> 0,67±0,02	>0,1 <0,01
CD4/CD8	2,03±0,02	<u>1,70±0,02</u> 2,01±0,02	<u>1,73±0,02</u> 1,81±0,02	>0,1 <0,05
РБТЛ %	68,5±2,3	<u>46,2±2,5</u> 66,4±2,2	<u>48,5±2,8</u> 52,4±2,4	>0,1 <0,05
ЦІК, г/л	1,88±0,03	<u>2,88±0,05</u> 2,24±0,06	<u>2,77±0,04</u> 2,54±0,05	>0,1 <0,05

Примітки: в чисельнику - показник до початку лікування,
в знаменнику - після його завершення;
Р обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення.

При проведенні повторного імунологічного дослідження було встановлено, що застосування заявленого способу лікування ЗЯ після перенесених АБЕ забезпечує суттєву позитивну динаміку вивчених імунологічних показників. Дійсно, під впливом проведеного курсу лікування у хворих основної групи відмічається нормалізація як

відносного, так і абсолютного вмісту загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+), кількість циркулюючих Т-хелперів (CD4+), імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ та концентрація ЦІК досягали межі норми (таблиця 2). Таким чином, відмічається ліквідація вторинного імунodefіцитного стану та відновлення імунологічного гомеостазу.

У групі зіставлення також відмічена позитивна динаміка імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж в основній групі (таблиця 2). Дійсно, згідно до таблиці 2, у хворих групи зіставлення зберігається помірна Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, показника РБТЛ та підвищений рівень ЦІК ($P < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що поряд з прискоренням повного одужання хворих із зникненням ЗЯ після перенесених АБЕ, а також ліквідацією бактеріоносійства, застосування заявленого способу лікування хворих (з додатковим призначенням глутаргіну) забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити, що за цей термін в основній групі хворих повторних ангін не спостерігалось, тоді як у групі зіставлення вони мали місце у 10 хворих ($12,1 \pm 2\%$). Таким чином, встановлена ефективність заявленого способу лікування ЗЯ після перенесених АБЕ та його переваги над відомим способом-прототипом.

Оскільки заявлений спосіб сприяє скороченню терміну досягнення стійкої ремісії захворювання і ліквідації ЗЯ після перенесених АБЕ в середньому на $5,6 \pm 0,2$ дні, він обумовлює підвищення працездатності хворих і тому корисний для практичної медицини. Умовний економічний ефект від його використання складає біля 156 гривень на 1 хворого. Глутаргін є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною і тому заявлений спосіб може з успіхом широко використовуватися в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора 3., 24 років, листоноша, захворіла на фолікулярну ангіну бактеріальної (стафілококової) етіології. Захворювання мало середньотяжкий перебіг, хвора лікувалася амбулаторно, потім з 2 дня хвороби, в умовах спеціалізованого інфекційного стаціонару. Діагноз ангіни бактеріальної (стафілококової) етіології був підтверджений виділенням з гнійних нальотів піднебінних мигдаликів монокультури золотистого плазмokoагулюючого стафілокока (*Staph. aureus*).

Хвора отримувала антибактеріальні препарати (ампіцилін та бісептол), антигістамінні (піпольфен), та протизапальні (аспірин) засоби, полівітаміни, КУФ ротоглотки. Під впливом проведеного лікування самопочуття хворої покращилося, температура знизилася, ліквідувалися білі у горлі та нальоти на піднебінних мигдаликах, нормалізувалася картина периферійної крові. Однак при огляді сумісно з лікарем-оториноларингологом на восьму добу з початку лікування (після завершення основного курсу терапії) відмічалися залишкові явища перенесеної ангіни. У хворой 3. на цей час зберігалися загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту та працездатності, помірний головний біль, неприємні відчуття в ротоглотці у вигляді "садніння", підвищена втомленість. Увечері відмічався субфебрилітет ($37,3-37,4^{\circ}\text{C}$). При огляді ЛОР-фахівця констатовано наявність гіпертрофії піднебінних мигдаликів ІІ ст, розпушеність мигдаликів, збільшення та помірна болісність при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів. При повторному бактеріологічному обстеженні хворой 3. після завершення основного курсу лікування з виділення лакун піднебінних мигдаликів повторно виділена культура патогенного золотистого стафілокока (*Staph. aureus*).

У зв'язку з наявністю ЗЯ після перенесеної АБЕ, хворій в останній день перебування в стаціонарі введено 1,5млн ОД біциліну-5 внутрішньом'язово та призначено в амбулаторних умовах подальше введення 12,5% розчину циклоферону по 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, через день, усього 7 ін'єкцій препарату та глутаргін усередину по 0,25г (1 таблетці) 3 рази на день протягом 15 днів поспіль під постійним наглядом дільничного лікаря та з періодичними оглядами лікаря-оториноларинголога. При динамічному нагляді було встановлено, що під впливом курсу лікування відповідно до заявленого способу, як загальний стан, так і самопочуття хворой 3. досить швидко покращилися. Термін збереження загальної слабкості та нездужання склав 5 діб з початку проведення додаткового курсу лікування відповідно до заявленого способу (біцилін-5+циклоферон+глутаргін), зниження працездатності та підвищеної стомленості поряд з ліквідацією субфебрилітету - 5 діб. Головний біль зник на третю добу лікування, неприємне відчуття в ротоглотці - на 6-ту добу. Відмічена також нормалізація апетиту (на 4-ту добу). Розміри піднебінних мигдаликів та їхня консистенція нормалізувалися на дев'яту добу з початку призначення курсу лікування відповідно до заявленого способу; під впливом проведеного лікування зникла болісність регіонарних (підщелепних) лімфатичних вузлів на п'яту добу та нормалізувалися їхні розміри на дев'яту добу з початку лікування.

При проведенні бактеріологічного обстеження після завершення курсу лікування біциліном-5, циклофероном та глутаргіном патогенної мікрофлори з ротоглотки хворой 3. не виділено.

Проведення імунологічного обстеження перед випискою зі стаціонару дозволило відмітити у хворой 3. зниження загальної кількості CD3+-лімфоцитів (54%), Т-хелперів з фенотипом CD4+(37%), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,65), показника РБТЛ (48%), підвищення концентрації ЦІК ($2,88\text{г/л}$) у сироватці крові. Після завершення курсу лікування біциліном-5, циклофероном та глутаргіном відмічена нормалізація імунологічних показників: а саме підвищення кількості загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) до 69%, Т-хелперів (CD4+) - до 47% , імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 2,08, показника РБТЛ - до 8%, зниження концентрації ЦІК до $2,07\text{г/л}$. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість досягнутого клінічного ефекту. Самопочуття та загальний стан здоров'я за цей період були задовільними, скарг не пред'являла, при огляді лікарем-оториноларингологом встановлена відсутність патології з боку ротоглотки. Повторних ангін за період диспансерного нагляду не було.

Приклад 2

Хворий Ж., 26 років, працівник станції технічного обслуговування, захворів на повторну лакуарну ангіну бактеріальної (стрептококової) етіології. Діагноз ангіни бактеріальної (стрептококової) етіології був підтверджений виділенням культури патогенного гемолітичного стрептокока (*Strept. pyogenes*).

Захворювання мало середньотяжкий перебіг, хворий лікувався в умовах спеціалізованого інфекційного стаціонару. Отримував антибактеріальну терапію (цефазолін), антигістамінні (дімедрол), та протизапальні (аспірин) засоби, полівітаміни, КУФ ротоглотки. Термін лікування в стаціонарі - 11 діб, після чого виписаний для подальшого лікування в амбулаторних умовах. При огляді в останній день лікування в умовах інфекційного

стаціонару сумісно з лікарем-отоларингологом констатовано наявність ЗЯ після перенесеної АБЕ. Хворий скаржився на загальну слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності, неприємне відчуття в ротоглотці у вигляді "садніння", підвищену втомленість. Увечері відмічався субфебрилітет (37,4-37,5°C). При огляді ротоглотки встановлено наявність гіпертрофії піднебінних мигдаликів ІІст, збільшення та помірну болісність при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів. При бактеріологічному обстеженні хворого Ж. на момент виписки зі стаціонару з виділення лакун піднебінних мигдаликів повторно виділена культура патогенного гемолітичного стрептокока (*Strept. pyogenes*).

У зв'язку з наявністю ЗЯ після перенесеної АБЕ, хворому Ж. в останній день перебування в стаціонарі введено 1,5млн ОД біциліну-5 внутрішньом'язово, призначено в амбулаторних умовах 12,5% розчину циклоферону по 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, через день, усього 10 ін'єкцій препарату та глютаргін усередину по 0,5г (2 таблетці) 3 рази на день протягом 20 днів поспіль під постійним наглядом лікаря кабінету інфекційних захворювань полікліники та з періодичними оглядами лікаря-оториноларинголога. При динамічному нагляді було встановлено, що під впливом проведеного лікування відповідно до заявленого способу, як загальний стан, так і самопочуття хворого Ж. досить швидко покращилися. Термін збереження у хворого загальної слабкості та нездужання склав 5 дів з початку проведення додаткового курсу лікування (біцилін-5+циклоферон+глютаргін), зниження працездатності та підвищеної стомлюваності - 6 дів. Головний біль зник на початку третьої доби лікування, субфебрилітет та неприємне відчуття в ротоглотці - на 6-ту добу. Відмічена також нормалізація апетиту (на 4-ту добу). Розміри піднебінних мигдаликів та їхня консистенція нормалізувалися на десяту добу з початку призначення курсу лікування, відповідно до заявленого способу; під впливом проведеного лікування зникла болісність регіонарних (підщелепних) лімфатичних вузлів на четверту добу та нормалізувалися їхні розміри на десяту добу з початку лікування.

При проведенні бактеріологічного обстеження після завершення курсу лікування біциліном-5 циклофероном та глютаргіном патогенної мікрофлори з ротоглотки не виділено. При імунологічному обстеженні хворого Ж. на момент виписки зі стаціонару відмічалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості Т-хелперів з фенотипом CD4+ (35%), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,6), показника РБТЛ (46%), підвищення концентрації ЦІК (2,82г/л) у сироватці крові. Після завершення курсу лікування біциліном-5 циклофероном та глютаргіном відмічена нормалізація імунологічних показників: а саме - підвищення кількості загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) до 68%, Т-хелперів (CD4+) - до 46%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 2,06, показника РБТЛ - до 67%, зниження концентрації ЦІК до 2,04 г/л. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість досягнення клінічного ефекту. Самопочуття та загальний стан хворого були задовільними, скарг не було, повторні ангіни не спостерігалися.

Таким чином, заявлений спосіб корисний для клінічної практики, не потребує коштовних або дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, не виникає яких-небудь небажаних побічних реакцій та ускладнень, і тому може бути рекомендований для поширеного використання в умовах інфекційних відділень та в амбулаторно-поліклінічній практиці.