



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16767 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 35/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІТРИАНУ ВІСПУ З НАЯВНІСТЮ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

1

2

(21) u200602766

(22) 15.03.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова Ірина Володимирівна

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова Ірина Володимирівна

(57) 1. Спосіб лікування хворих на вітряну віспу з наявністю імунодефіцитних станів, що включає

введення протизапальних та антигістамінних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково хворим призначають циклоферон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять у вигляді 12,5% розчину по 2,0 л внутрішньом'язово 1 раз на добу, протягом 5 діб поспіль, а потім - на сьомий та дев'ятий день лікування.

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

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана із широким розповсюдженням вітряної віспи (ВВ) серед дітей, підлітків та дорослих осіб молодого віку, нерідким розвитком серед осіб з імунодефіцитами гнійно-запальних ускладнень шкіри (тобто гангренозної віспи), та з боку запальних ускладнень бронхолегеневої системи, таких, як бронхіти і пневмонії, а також менінгоенцефалітів або обтяжує клінічний перебіг ВВ. До теперішнього часу раціональне лікування ВВ у хворих з наявністю імунодефіцитів при таких патологічних станах не розроблено.

Існуючий спосіб лікування ВВ включає симптоматичні препарати, які направлені на зниження пропасниці та запального процесу, для чого призначаються жарознижуючі та протизапальні препарати - амідопирин, анальгін, антигістамінні препарати (піпільфен, супрастин) та інші симптоматичні засоби [Инфекционные болезни /Под ред. В.И. Покровского. -М., 1996. -С.367-370].

Однак, при цьому не знижується можливість розвитку запальних ускладнень в осіб з наявністю імунодефіцитних станів, оскільки існуючий спосіб не включає до свого складу імуноактивних препаратів. Тому цей спосіб недостатньо ефективний та не забезпечує профілактику гнійно-запальних ускладнень та запальних ускладнень з боку бронхолегеневої системи у хворих на ВВ з наявністю імунодефіцитних станів. Однак оскільки інших способів лікування ВВ не існує, він був обраний в яко-

сті прототипу.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності відомого способу лікування хворих на вітряну віспу шляхом додаткового введення імуноактивного препарату - циклоферону.

Заявлений спосіб полягає в введенні хворим на ВВ з наявністю імунодефіцитних станів циклоферону у вигляді 12,5% розчину по 2,0мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім на сьомий та дев'ятий день лікування.

Корисна модель базується на вперше виявленій авторами закономірності, яка заключається в тому, що введення циклоферону хворим на ВВ з наявністю імунодефіцитних станів суттєво зменшує ризик виникнення запальних ускладнень.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: при клініко-лабораторному обстеженні хворого на ВВ оцінюють наявність та ступінь вираженості імунодефіциту, та при II-III ступеня імунодефіцитного стану додатково до жарознижуючих та протизапальних препаратів призначають циклоферон у вигляді 12,5% розчину по 2,0мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім на сьомий та дев'ятий день лікування.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу у хворих з ВВ з наявністю імунодефіцитних станів було обстежено дві групи пацієнтів з діагнозом ВВ, у яких при клініко-лабораторному дослідженні встановлена наявність II-III ступеня імунодефіциту, перша (80 осіб), яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу та друга група (82 особи), що отримувала лікування згідно до відомого способу-

(13) U
(11) 16767
(19) UA

прототипу. Вік хворих в обох групах був від 18 до 35 років. При імунологічному обстеженні у всіх хворих, що включені до обох груп, встановлено наявність вираженого імунодефіцитного стану (переважно II-III ступеню за класифікацією Г.М. Драніка), про що свідчило наявність суттєвої Т-лімфопенії (зниження кількості CD3+-клітин), зменшення числа CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) при вірогідному зниженні також кількості CD8+-клітин (Т-супресорів/кілерів) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

Хворі першої групи одержували лікування ВВ згідно до заявленого способу та хворі другої групи - згідно до відомого способу-прототипу.

В обстежених хворих клінічний перебіг ВВ був типовим та характеризувався підвищенням температури, наявністю інших симптомів інфекційного токсикозу - слабкості, нездужання, головного болю, порушення сну, зниження апетиту, характерного висипу на обличчі, тулубі, на слизових оболонках ротової порожнини й на кон'юнктиві повік.

Встановлено, що призначення заявленого способу вже з першої-другої доби хвороби забезпечувало більш ніж у половини пацієнтів абортивний перебіг ВВ з швидким падінням температури та нормалізацією загального стану хворого (14 осіб; 15,7%). У пацієнтів, які отримували циклоферон, відмічалось скорочення тривалості лихоманки (на $3,9 \pm 0,4$ доби) і прискорення ліквідації інших симптомів загальної інтоксикації (слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту, підвищення втоми) в середньому на $2,7 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$). Встановлено, що застосування заявленого способу при ВВ поряд з суттєвим скороченням пропасного періоду, припиненню проявів свіжих елементів висипу та призводить до її регресу і прискоренню загоєння ерозій, які виникли на місці везикул. У хворих першої групи (яким вводився циклоферон) висип також мав менш генералізований характер та був менш інтенсивним. В першій групі хворих на ВВ, яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу, перебіг хвороби був циклічний, ускладнень запального характеру не зареєстровано. В другій групі запальні ускладнення бронхолегеневої системи (бронхіти, пневмонії) виникли у 8 осіб (9,76%) та гнійно-запальні процеси шкіри - у 5 осіб (6,1%). Отже, сумарно у 13 хворих цієї групи (15,85%) виникли запальні про-

цеси, що патогенетично було обумовлено зниженням клітинного імунітету та супроводжувалося підвищенням прозапальних цитокінів у сироватці крові. Таким чином, заявлений спосіб лікування сприяє прискоренню ліквідації загальнотоксичного синдрому та більш швидкому одужанні хворих на ВВ.

Імунологічні показники у пацієнтів обох груп до початку лікування були однотиповими та характеризувались Т-лімфопенією (зниженням рівня CD3+-клітин в першій групі в середньому до $48,7 \pm 2,1\%$), при регіональній нормі $69,3 \pm 2,4\%$ ($P < 0,01$) та в другій групі до $49,2 \pm 2,3\%$ ($P < 0,01$). У більшості обстежених відмічався також суттєвий дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+). Так, рівень CD4+-лімфоцитів в периферичній крові в першій групі був знижений до $30,2 \pm 1,7\%$ (при нормі $43,5 \pm 1,8\%$; $P < 0,001$). Кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) була помірно зниженою, складаючи в середньому $17,8 \pm 1,3\%$ (у здорових $-18,3 \pm 1,4\%$; $P > 0,05$) (таблиця 1).

У хворих на ВВ в гострому періоді було також виявлено суттєве підвищення концентрації у крові прозапальних (IL-2, ФНП α) цитокінів. Вміст IL-2 у крові був підвищений у хворих обох груп у середньому в 2,6 рази ($151,2 \pm 3,1$ пг/мл в першій та $151,6 \pm 2,3$ пг/мл - в другій групі відповідно; $P < 0,01$). Зростання рівня ФНП α у крові хворих на ВВ в першій групі у було середньому в 2,3 рази ($217,8 \pm 2,9$ пг/мл; $P < 0,01$), в другій групі - в 2,25 рази ($216,4 \pm 3,4$ пг/мл; $P < 0,01$). Таким чином, підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-2, ФНП α) у сироватці крові при ВВ свідчить про наявність в організмі активного запального процесу. При цьому надвисокий рівень ФНП α у сироватці крові може мати негативне значення в патогенетичному плані та сприяти розвитку запальних ускладнень з боку шкіри або бронхолегеневої системи. Показово, що вірогідно різниці між імунологічними показниками у хворих першої та другої групи до початку лікування не було ($P > 0,05-0,1$). Тому, як в клінічному плані, так і в імунологічному відношенні обидві групи обстежених хворих на ВВ були однотиповими.

Таблиця 1

Імунологічні показники в обстежених хворих на ВВ до початку лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Способи лікування ВВ		P ₂
		заявлений (n=80) перша група	відомий (n=82) друга група	
1	2	3	4	5
CD3+, %	$69,3 \pm 2,4$	$48,7 \pm 2,1$ $P_1 < 0,01$	$49,2 \pm 2,3$ $P_1 < 0,01$	$> 0,1$
Г/л	$1,32 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,003$ $P_1 < 0,001$	$0,79 \pm 0,04$ $P_1 < 0,001$	$> 0,1$
CD4+, %	$44,5 \pm 1,8$	$30,2 \pm 1,7$ $P_1 < 0,01$	$31,1 \pm 1,8$ $P_1 < 0,01$	$> 0,05$
Г/л	$0,85 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,03$	$> 0,1$

1	2	3	4	5
CD8+, %	22,6±1,2	19,5±1,0 P ₁ =0,05	19,9±1,1 P ₁ >0,05	>0,1
Г/л	0,43±0,02	0,31±0,02	0,32±0,02	>0,1
CD4/CD8	1,96±0,05	1,55±0,04 P ₁ <0,01	1,56±0,04 P ₁ <0,01	>0,1
CD22+, %	22,1±1,1	20,1±1,0 P ₁ >0,05	20,6±1,1 P ₁ >0,05	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,32±0,02 P ₁ =0,05	0,33±0,02 P ₁ =0,05	>0,1
IL-2, пг/мл	58,1±2,2	151,2±3,1 P ₁ <0,001	151,6±2,3 P ₁ <0,001	>0,1
ФНП α , пг/мл	94,7±2,8	217,8±2,9 P ₁ <0,001	216,4±3,4 P ₁ <0,001	>0,1

Примітка: в таблицях 1 та 2 P₁ віддзеркалює вірогідність розбіжностей між показником обстежених та нормою; P₂ - між показниками в першій та другій групах хворих на ВВ.

Здійснення повторного імунологічного обстеження у хворих на ВВ з наявністю імунодефіцитних станів після завершення курсу імунокорекції показало, що в першій групі, які отримувала циклоферон, стосовно до заявленого способу відмічалась чітко виражена позитивна динаміка більшості вивчених імунологічних показників, в тому числі ліквідація Т-лімфопенії, зростання рівня

CD4+-лімфоцитів, нормалізація значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, який відбиває співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів. У хворих першої групи після завершення курсу лікування рівень CD-3⁺- клітин складав 66,2±2,5%, CD-4⁺-лімфоцитів - 43,2±2,1%, коефіцієнт CD4/CD8 - 1,92±0,05, що відповідає межах норми (табл.2).

Таблиця 2

Імунологічні показники в обстежених хворих на ВВ після завершення курсу лікування (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Способи лікування ВВ		P ₂
		заявлений (n=80) перша група	відомий (n=82) друга група	
CD3+, %	69,3±2,1	66,2±2,5 P ₁ >0,05	52,5±2,4 P ₁ <0,01	<0,05
Г/л	1,32±0,03	1,22±0,05	0,0,89±0,04	<0,05
CD4+, %	44,5±1,8	43,2±2,1 P ₁ >0,05	34,5±2,1 P ₁ <0,01	<0,05
Г/л	0,85±0,03	0,8±0,04 P ₁ >0,05	0,59±0,04 P ₁ <0,01	<0,01
CD8+, %	22,6±1,2	22,5±1,3 P ₁ >0,05	20,1±1,2 P ₁ >0,05	>0,05
Г/л	0,43±0,02	0,42±0,02 P ₁ >0,1	0,34±0,02 P ₁ <0,05	=0,05
CD4/CD8	1,96±0,05	1,92±0,05 P ₁ >0,1	1,72±0,04 P ₁ <0,01	<0,05
CD22+, %	22,1±1,1	22,0±1,3 P ₁ >0,1	21,0±1,2 P ₁ >0,05	>0,05
Г/л	0,42±0,02	0,41±0,02 P ₁ >0,1	0,36±0,02 P ₁ =0,05	>0,05
IL-2, пг/мл	58,1±2,2	60,2±2,3 P ₁ >0,05	96,4±2,6 P ₁ <0,01	<0,01
ФНП α , пг/мл	94,7±2,8	101,1±2,1 P ₁ >0,05	184,0±2,8 P ₁ <0,001	<0,001

В той же час в другій групі, незважаючи на деяке покращання імунологічних показників, на час закінчення лікування зберігалась помірно виражена Т-лімфопенія - $52,5 \pm 2,4\%$ ($P < 0,01$), зниження рівня CD4+-лімфоцитів ($34,5 \pm 2,1\%$; $P < 0,05$). Коефіцієнт CD4/CD8 в другій групі складав в середньому $1,72 \pm 0,04$, що було вірогідно нижче норми ($P < 0,01$) та показника першої групи ($P < 0,05$).

Після закінчення курсу лікування згідно до заявленого способу, у хворих першої групи спостерігалася також тенденція до нормалізації рівня цитокінів прозапальної дії (ФНП- α , IL-2). У хворих на ВВ першої групи, яким вводився циклоферон в якості імунокорегуючого препарату, відмічалось вірогідне зниження рівня ФНП- α в середньому до $101,1 \pm 2,1$ пг/мл, що було в 2,1 разів нижче у порівнянні з початково високим рівнем ($216 \pm 3,4$ пг/мл; $P < 0,01$) і досягало верхньої межі норми. У пацієнтів другої групи вміст ФНП- α у сироватці залишався стабільно високим ($184 \pm 2,8$ пг/мл; $P < 0,05$). Також встановлено зменшення концентрації IL-2 в сироватці крові в обстежених хворих, причому після завершення курсу лікування циклофероном (перша група) відбувалася нормалізація цього показника. Таким чином, протизапальні властивості циклоферону виявляються у зниженні рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові. Отже, включення циклоферону в комплекс імунокорекції хворих на ВВ з наявністю вторинних імунодефіцитних станів забезпечує імунорегуляторний ефект як відносно клітинних показників імунітету, так і стосовно продукції прозапальних цитокінів та їхнього вмісту у сироватці крові хворих. В клінічному плані це запобігає обтяженню клінічного перебігу ВВ та забезпечує профілактику ускладнень у цих хворих.

Приводимо конкретні приклади використання заявленої корисної моделі.

Приклад 1

Хворий Н., 27 років, службовець, надійшов до інфекційного стаціонару на другу добу захворювання на ВВ. На підставі клініко-епідеміологічних даних встановлено діагноз ВВ середньотяжкого перебігу.

Імунограма хворого Н. до початку лікування: лімфоцити - $1,5$ Г/л, CD-3 - 47% ($0,71$ Г/л), CD-4 - 31% ($0,47$ Г/л), CD-8 - 23% ($0,35$ Г/л), CD-4/CD-8 - $1,35$, CD-22 - 20% ($0,3$ Г/л); цитокіновий профіль: IL-2 - $150,3$ пг/мл, ФНП- α - $217,3$ пг/мл. Заключення по імунограмі: виражена Т-лімфопенія, дефіцит кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу; спостерігається дисбаланс цитокінової системи у суттєвому підвищенні прозапальних цитокінів (ФНП- α , IL-2). Такі дані імунологічного обстеження відповідають вторинному імунодефіциту II ступеня.

У зв'язку з цим хворому призначено лікування відповідно до заявленого способу - протизапальні, жарознижуючі та антигістамінні (амізон, піпольфен) у середньотерапевтичних дозах та додатково циклоферон $12,5\%$ розчину по $2,0$ мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім на сьомий та дев'ятий день лікування.

Під впливом лікування стан хворого суттєво покращився вже на третю добу вживання циклоферону, на 3-ю добу лікування нормалізувалася температура тіла, загальна слабкість зберігалась 5 діб, нездужання - 6 діб від початку проведення лікування.

Після завершення лікування за допомогою заявленого способу було проведено повторне імунологічне дослідження. Дані імунограми: лімфоцити - $2,0$ Г/л, CD-3 - 65% ($1,3$ Г/л), CD-4 - 45% ($0,9$ Г/л), CD-8 - 22% ($0,44$ Г/л), CD-4/CD-8 - $2,02$, CD-22 - 21% ($0,44$ Г/л); цитокіновий профіль: IL-2 - $59,7$ пг/мл, ФНП- α - $100,4$ пг/мл.

Отже, в результаті проведеного повторного імунологічного дослідження була встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме, ліквідація Т-лімфопенії (CD3+ - 65%), збільшення кількості Т-хелперів (CD4+ - до 45%), знизився до норми рівень прозапальних цитокінів. У клінічному плані захворювання перебігало циклічно, завершилося повним одужанням хворого. Хворий Н. виписаний із стаціонару до дому з клінічним одужанням на 10 добу з початку лікування.

Приклад 2

Хворий А., 33 років, тимчасово не працює, надійшов до інфекційного стаціонару на другий день захворювання на ВВ. На підставі клініко-лабораторних даних (лихоманка, головний біль інші симптоми загального токсикозу, поліморфний висип на шкірі кінцівок, обличчя, голови) лейкопенія з лімфомоноцитозом у периферичній крові та епіданамнезу (контакт з хворим на ВВ два тижня тому) встановлено діагноз ВВ середньотяжкого перебігу.

Дані імунологічного дослідження до призначення лікування: лімфоцити - $1,2$ Г/л, CD-3 - 44% ($0,53$ Г/л), CD-4 - 30% ($0,52$ Г/л), CD-8 - 22% ($0,26$ Г/л), CD-4/CD-8 - $1,36$, CD-22 - 20% ($0,24$ Г/л); цитокіновий профіль: IL-2 - $150,5$ пг/мл, ФНП- α - $218,4$ пг/мл. Висновок по імунограмі: виражена Т-лімфопенія, дефіцит кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу в 1,5 рази, суттєве зростання концентрації прозапальних цитокінів. Виходячи з даних імунологічного обстеження встановлена значна ступінь порушення імунологічних показників, тобто наявність імунодефіцитного стану II-III ступеню.

Призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме протизапальні, жарознижуючі та антигістамінні (амізон, супрастин) у середньотерапевтичних дозах та додатково циклоферон $12,5\%$ розчину по $2,0$ мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім на сьомий та дев'ятий день лікування.

Під впливом проведеного лікування стан хворого суттєво покращився на 3-тю добу введення циклоферону, в той же час нормалізувалася температура тіла, зник головний біль, слабкість, нездужання, з'явився апетит, висип та свербіння шкіри зникли. Загальний стан цілком задовільний, сон і апетит не порушені. Шкіряні покриви чисті. Ускладнень не відмічалось.

Дані повторного імунологічного дослідження: лімфоцити - $1,8$ Г/л, CD-3 - 58% ($1,04$ Г/л), CD-4 -

41% (0,74Г/л), CD-8 - 21% (0,38Г/л), CD-4/CD-8 - 1,95, CD-22 - 21% (0,38Г/л); цитокиновий профіль: IL-2 - 61,2пг/мл, ФНП-α - 106,2пг/мл. Отже, в результаті проведеного дослідження була встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме, ліквідація Т-лімфопенії (CD3+ - 58%), збільшення кількості Т-хелперів (CD4+ - до 41%), знизився рівень прозапальних цитокінів. Захворювання перебігало циклічно, ускладнень не відмічено. Виписаний додому клінічно одужаним на десяту добу з початку лікування.

Таким чином, заявлений спосіб лікування

сприяє покращенню клінічного перебігу хвороби, забезпечує відсутність розвитку гнійно-запального ускладнення у хворих на ВВ у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення циклоферону. Циклоферон є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною та немає протипоказів до введення. Спосіб не потребує коштовних та дефіцитних препаратів, економічно корисний має суттєві переваги відносно прототипу і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.