



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18068 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/695

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ З НАЯВНІСТЮ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТНОГО СТАНУ**

1

2

(21) u200605402

(22) 17.05.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Терьшин Вадим Олександрович, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Терьшин Вадим Олександрович, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб імунореабілітації реконвалесцентів гострого тонзиліту з наявністю вторинного імунodefіцитного стану (ВІДС), що включає введення імунoактивного препарату, який **відрізняється** тим що як імунoактивний препарат вводять імунoфан.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що імунoфан вводять внутрішньом'язово у вигляді 0,005 % розчину по 1 мл (50 мкг).

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що при II ступені ВІДС імунoфан вводять по 1 мл (50 мкг) 1 раз в 3 дні (2 рази на тиждень) протягом 2 тижнів, усього здійснюють 4 ін'єкції препарату.

4. Спосіб за пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що при III ступені ВІДС імунoфан вводять по 1 мл (50мкг) через день протягом першого тижня імунореабілітації, тобто здійснюють 4 ін'єкції, у подальшому - 2 рази на тиждень ще протягом 3 тижнів, усього здійснюють 10 ін'єкцій препарату.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів імунореабілітації хворих, тобто до клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з дуже великим у сучасних умовах розповсюдженням вторинних імунodefіцитних станів (ВІДС), особливо пов'язаних з несприятливим впливом на стан імунної системи екологічно шкідливих чинників, що обумовлює тенденцію до збільшення захворюваності на деяку інфекційну патологію, зокрема гострий тонзиліт (ГТ), та нерідке формування тривалого перебігу хвороби зі збереженням явищ ВІДС у періоді реконвалесценції, що посилює ймовірність розвитку повторних випадків ГТ. Оскільки захворювання на ГТ зустрічається переважно серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, а збереження ВІДС у періоді реконвалесценції може несприятливо впливати на виходи ГТ, сприяти виникненню повторних випадків ГТ та розвитку хронічної тонзиллярної патології, дуже актуальним для практичної медицини є проведення імунореабілітації таких хворих. Дійсно, при своєчасному та раціональному здійсненні імунореабілітації перехворілих на ГТ з наявністю

ВІДС можна попередити виникнення повторних випадків ГТ та формування хронічного тонзиліту (ХТ), що дуже важливо в плані досягнення повного одужання хворих та відновлення їхньої працездатності і підвищення якості життя. Тому розробку та удосконалення способів імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС можна вважати доцільною та важливою для клінічної практики.

Існує спосіб імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС шляхом введення препарату імунomodуючої дії декарісу (левамізолу) усередину по 150мг 1-3 рази в залежності від вираження ВІДС [Фролов В.М., Пересадин Н.А. Эффективность декариса (левамизол) в лечении и реабилитации больных острым тонзиллитом // Материалы межрегиональной научно-практической конференции по проблемам экологической иммунологии и инфекционной патологии. - Пермь, 1983. - С.91-103]. Однак у теперішній час левамизол вважається вже застарілим препаратом, він має деякі побічні несприятливі ефекти і в якості імунomodлятора вже практично не використовується.

(19) UA (11) 18068 (13) U

Тому було запропоновано спосіб імунореабілітації реконвалесцентів гострого тонзиліту шляхом введення препарату тимусу-тактивіну [Фролов В.М., Пересадин Н.А. Оценка эффективности препарата тимуса-тактивина в иммунореабилитации переболевших острым тонзиллитом, проживающих в условиях экологически неблагоприятного региона // Материалы III научно-практической конференции по проблемам экологической иммунологии и инфекционной патологии региона Донбасса. - Луганск, 1989. - С.23-26].

Цей спосіб є найбільш ефективним з існуючих і тому обраний як прототип. До недоліків прототипу відноситься те, що у частини реконвалесцентів відомий спосіб-прототип не забезпечує повне відновлення імунологічного гомеостазу, зокрема співвідношення між прозапальними (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) та протизапальними (ІЛ-10) цитокінами у сироватці крові. У той же час при збереженні дисбалансу імунологічних показників, зокрема з боку цитокинового профілю, залишається загроза виникнення повторних випадків захворювання на ГТ та можливість формування ХТ. Крім того, при введенні тактивіну або інших препаратів тимусу, які містять у своєму складі баластні білки, можлива активація аутоімунних процесів та формування в зв'язку з цим аутоімунної патології, особливо у пацієнтів з II - III ступенем ВІДС, які потребують досить тривалого введення препаратів тимусу, зокрема тактивіну, для відновлення імунологічного гомеостазу. Тому існуючий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС, а саме підвищення ефективності даного способу та зменшення частоти повторного виникнення ГТ і ймовірності розвитку побічних ефектів від його застосування.

Ця задача вирішується шляхом введення реконвалесценткам ГТ з наявністю імунodefіцитного стану (ВІДС) в якості імуноактивного препарату імунофану.

Імунофан - це сучасний імуноактивний засіб, який являє собою модифікований фрагмент біологічно активної ділянки молекули гормону тимопетину. Імунофан проявляє імунорегулюючу, детоксикаційну та гепатопротекторну дію, спричиняє інактивацію вільнорадикальних та перекисних сполук. Ефективність цього пептидного імуноксиданту обумовлена нормалізацією функціонального стану імунної та окислювально-антиокислювальної систем організму.

Наша пропозиція щодо введення імунофану як імуномодулюючого засобу при проведенні імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що при введенні імунофану пацієнтам, які перехворіли на ГТ та мають ВІДС як фоновий патологічний стан, досить швидко реалізується у повному обсязі імуномодулюючий ефект імунофану, причому в таких осіб нор-

малізуються не лише клітинні показники системи імунітету, але також і співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами за рахунок зниження вмісту у крові перших та підвищення других. Таким чином, використання як імуноактивного препарату імунофану забезпечує оптимізацію імунного статусу реконвалесцентів ГТ, в яких є ВІДС, та внаслідок цього сприяє зменшенню можливостей виникнення повторних випадків захворювання на ГТ та формування ХТ.

У технічному плані заявлений спосіб імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС виконується таким чином. Реконвалесцент ГТ обстежують імунологічне після завершення основного курсу лікування в періоді диспансерного нагляду. При наявності у пацієнта, за даними імунологічного обстеження, проявів ВІДС II або III ступеня здійснюють імунореабілітацію за допомогою імуноактивного препарату імунофану. При II ступені ВІДС імунофан вводять внутрішньом'язово по 1мл 0,005% розчину (50мкг) 1 раз в 3 дні (2 рази на тиждень) протягом 2 тижнів, тобто здійснюють 4 ін'єкції препарату; при ВІДС III ступеня імунофан вводять через день протягом першого тижня імунореабілітації, тобто здійснюють 4 ін'єкції, в подальшому - 2 рази на тиждень ще протягом 3 тижнів, усього 10 ін'єкцій препарату. При застосуванні вказаної схеми введення імунофану забезпечується максимальний ефект імунофану в плані реалізації його імуномодулюючої дії та забезпечується таким чином ліквідація імунodefіцитного стану і оптимізація співвідношення між різними ланками імунної системи, в тому числі між вмістом прозапальних та протизапальних цитокинів у сироватці крові пацієнтів.

При розробці корисної моделі нами було обстежено дві групи реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС: основна, до якої включено 103 особи - 68 з ВІДС II ступеня та 35 з ВІДС III ступеня, та група зіставлення, до якої було включено 102 особи, з них 67 з ВІДС II ступеня та 35 з ВІДС III ступеня. Обидві групи обстежених були рандомізовані за статтю, віком пацієнтів та ступенем вираження ВІДС.

До початку проведення імунореабілітації у пацієнтів обох груп відмічалися однотипові зсуви імунологічних показників: Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості

циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+ та імуnoreгуляторного індексу Т/хелпери/Т-супресори (CD4/CD8), підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та вмісту у крові прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) при нормальному або помірно зниженому вмісті у крові протизапальних цитокинів (ІЛ-10), завдяки чому індекси, які характеризують відношення прозапальних та протизапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 та ФНП $\alpha$ /ІЛ-10) були суттєво підвищені (таблиця 1).

Динаміка імунологічних показників  
у реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС,  
яким проводилася імунореабілітація за допомогою відомого та заявленого способів (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС		Р
		основна (n= 103)	зіставлення (n=102)	
CD3+, %	69,2±2,3	<u>51.2±2.1**</u> 68,6±2,2	<u>52.3±2.0*</u> 58,1±1,8*	>0,1 <0,05
CD4+, %	46,5±1,6	<u>36.2±1.5**</u> 48,8±1,6	<u>36.9±1.6**</u> 40,1±1,3*	>0,1 <0,05
CD4/CD8	2,0±0,05	<u>1.38±0.06***</u> 1,95±0,05	<u>1.42±0.06***</u> 1,69±0,05*	>0,1 <0,05
ЦІК, г/л	1,88±0,03	<u>3.26±0.09***</u> 1,92±0,05	<u>3.12±0.08***</u> 2,75±0,06**	>0,1 <0,01
ІЛ-1β, пг/мл	42,6±2,1	<u>83.5±2.3***</u> 45,4±2,2	<u>80.6±2.1***</u> 62,2±1,9**	>0,1 <0,01
ФНП $\alpha$ , пг/мл	39,6±2,2	<u>78.6±2.4***</u> 41,4±2,1	<u>77.5±2.1***</u> 50,1±1,8*	>0,1 <0,05
ІЛ-1β/ІЛ-10	3,46±0,09	<u>6.95±0.4***</u> 3,52±0,3	<u>6.74±0.35***</u> 5,22±0,25*	>0,1 <0,05
ФНП $\alpha$ /ІЛ-10	3,22±0,12	<u>6.42±0.5***</u> 3,36±0,4	<u>6.35±0.48***</u> 4,52±0,3*	>0,1 <0,05

Примітки: вірогідність різниці відносно норми: \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* -P<0,001; стовпчик Р - вірогідність різниці між основною групою та групою зіставлення.

При повторному обстеженні реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС після завершення курсу імунореабілітації було встановлено, що в основній групі, яка отримувала імунореабілітацію за допомогою заявленого способу, мав місце чітко виражений імуномодулюючий вплив імунофану, тобто здійснювалася реалізація його основного механізму фармакологічної дії в плані оптимізації імунного статусу пацієнтів. При цьому відмічено відновлення імунологічного гомеостазу реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС, а саме підвищення рівня С03+лімфоцитів та кількості СВ4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) у периферичній крові, чітко виражена тенденція до відновлення імунорегуляторного показника (індексу CD4/CD8), зниження концентрації ЦІК та вмісту у крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1β та ФНП $\alpha$ ), завдяки чому коефіцієнти ІЛ-1β/ІЛ-10 та ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 у пацієнтів основної групи теж нормалізувалися (дивись таблицю 1). У той же час у групі зіставлення зберігалися чітко виражені розбіжності імунологічних показників як з хворими основної групи, так і з нормою, оскільки позитивна

динаміка імунологічних показників в осіб з групи зіставлення була менше виражена. Таким чином, за даними проведеного імунологічного обстеження, було встановлено, що використання заявленого способу імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС має суттєві переваги стосовно відомого способу-прототипу відносно ступеня корекції імунологічних показників та відновлення імунологічного гомеостазу.

Для практичної медицини важливим є також питання про тривалість збереження досягнутої нормалізації або суттєвого покращення імунологічних показників після завершення курсу імунореабілітації. З метою вивчення даного питання авторами корисної моделі була проаналізована тривалість збереження нормальних або близьких до норми показників імунограм через 1, 2, 3, 6, 9 та 12 місяців після завершення курсу імунореабілітації. Отримані дані наведені в таблиці 2. З цієї таблиці видно, що у пацієнтів основної групи тривалість збереження нормальних або близьких до норми показників імунного статусу була вірогідно більшою, ніж у групі зіставлення (P<0,05 - P<0,001).

Таблиця 2

Тривалість збереження нормальних або близьких до норми  
показників імунного статусу після завершення імунореабілітації  
реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС за допомогою відомого та заявленого способів (М±m)

Період проведення імунологічного обстеження	Групи реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС		Р
	основна (n= 103)	зіставлення (n=102)	
1	2	3	4
Через 1 місяць після завершення імунореабілітації	<u>98</u> 95,1±3,6	<u>90</u> 88,2±2,0	0,05

Продовження таблиці 2

1	2	3	4
Через 2 місяці	$\frac{82}{80,4 \pm 1,9}$	$\frac{82}{80,4 \pm 1,9}$	0,05
Через 3 місяці	$\frac{90}{87,4 \pm 3,0}$	$\frac{72}{70,5 \pm 1,5}$	0,05
Через 6 місяців		$\frac{62}{60,8 \pm 1,2}$	0,05
Через 9 місяців	$\frac{80}{77,7 \pm 1,7}$	$\frac{55}{53,9 \pm 1,1}$	0,01
Через 12 місяців	$\frac{75}{72,8 \pm 1,5}$	$\frac{46}{45,1 \pm 0,9}$	0,001

Примітки: в чисельнику - абсолютна кількість обстежених пацієнтів, в знаменнику - відносна у % ( $M \pm m$ ); стовпчик P - вірогідність розбіжностей між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Таким чином, встановлено, що застосування заявленого способу імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС забезпечує не лише більш повне відновлення імунологічних показників, але також і більш тривале збереження нормальних або близьких до норми показників імунного статусу. Це свідчить про наявність переваг заявленого способу відносно відомого способу прототипу.

Показово, що отримані дані підтверджуються і результатами клінічних досліджень. За даними диспансерного нагляду, протягом 1 року після завершення курсу імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС було встановлено, що протягом цього періоду повторні випадки ГТ мали місце у 3 пацієнтів основної групи (2,9%) та 10 пацієнтів групи зіставлення (9,8%), тобто в 3,38 рази частіше ( $P < 0,01$ ). Це свідчить про те, що в клінічному плані заявлений спосіб імунореабілітації реконвалесцентів ГТ з наявністю ВІДС забезпечує суттєве та вірогідне зменшення частоти розвитку повторних випадків тонзиліту.

Спосіб доступний за ціною, не потребує коштовних ліків або обладнання, добре переноситься хворими, не викликає яких-небудь побічних реакцій, у тому числі алергічних. Умовна ефективність заявленого способу складає біля 188 грн. на 1 хворого. Виходячи з цього, заявлений спосіб може бути рекомендований для поширеного використання в умовах інфекційних стаціонарів та амбулаторно-поліклінічній практиці.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1.

Пацієнт К., військовослужбовець, 28 років, перехворів на ГТ, фолікулярну форму, з клінічним перебігом середньої тяжкості. Лікувався в умовах спеціалізованого інфекційного стаціонару для хворих з гострою тонзиллярною патологією. Отримував антибактеріальні препарати (макропен), десенсибілізуючі засоби (димедрол), вітаміни (аскорутин), фізіотерапевтичні процедури (КУФ на піднебінні мигдалики).

Виписаний додому у задовільному стані на 10-ту добу лікування після клінічного одужання. При проведенні імунологічного дослідження в день виписки із стаціонару встановлені такі дані імунограми: кількість CD3+ - 51%, CD4+ - 36%, CD4/CD8 - 1,36, ЦІК - 3,22г/л, ІЛ-1β - 82,8пг/мл, ФНП $\alpha$  - 78,5пг/мл, ІЛ-1β/ІЛ-10 - 6,93, ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 - 6,45. За даними імунограми, має місце II ступінь вторинного імунодефіцитного стану.

У зв'язку з наявністю ВІДС II ступеня у реконвалесцента ГТ К., йому було призначено проведення імунореабілітації за допомогою імунофану по 1мл (50мкг) 1 раз на 3 дні (2 рази на тиждень) протягом 2 тижнів, усього здійснювали 4 ін'єкції препарату. Після проведення курсу імунокорекції встановлена нормалізація імунологічних показників. Кількість CD3+ збільшилася до 68%, CD4+ - до 46%, коефіцієнт CD4/CD8 підвищився до 2,0, рівень ЦІК знизився до 2,06 г/л, тобто до верхньої межі норми. Відмічено також зниження концентрації ІЛ-1β до 45,2пг/мл та ФНП $\alpha$  до 41,6пг/мл, тобто до верхньої межі норми та зменшення індексу ІЛ-1β/ІЛ-10 до 3,48 та коефіцієнту ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 до 3,32. Таким чином, проведення імунореабілітації за допомогою заявленого способу з використанням імунофану сприяло відновленню імунологічних показників у пацієнта К. та нормалізації імунологічного гомеостазу.

При диспансерному нагляді протягом 1 року було встановлено відсутність повторних випадків ГТ. Стан здоров'я К. залишався стабільно добрим, скарг не було. При проведенні імунологічного моніторингу протягом цього часу встановлені практично нормальні показники імунограм.

#### Приклад 2.

Пацієнт Ф., викладач у ліцеї, 32 років, перехворів на ГТ, лакунарну форму з тяжким перебігом хвороби. Лікувався в умовах спеціалізованого інфекційного відділення для хворих з гострою тонзиллярною патологією. При проведенні лікування отримував антибактеріальні препарати (помефлоксацин), антигістамінні засоби (дімексон), вітаміни (аскорутин), з метою детоксикації одноразово вводили реополіглокін. Виписаний додому у задовільному стані на 14-ту добу від початку лікування з

клінічним одужанням. При здійсненні імунологічного дослідження в день виписки із інфекційного відділення встановлені такі дані імунограми: кількість CD3+ - 48%, CD4+ - 35%, CD4/CD8 - 1,32, ЦІК - 3,36г/л, ІЛ-1β - 85,6пг/мл, ФНП $\alpha$  - 79,2пг/мл, ІЛ-1β/ІЛ-10 - 7,11, ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 - 6,56. За даними імунограми, встановлений ВІДС III ступеня вираження.

У зв'язку з наявністю ВІДС III ступеня у реконвалесцента Ф., йому було призначено проведення імунореабілітації у відповідності до заявленого способу, а саме внутрішньом'язове введення імунофану за схемою: по 1мл 0,005% розчину (50мкг) через день протягом першого тижня, усього 4 ін'єкції, у подальшому 2 рази на тиждень ще протягом 3 тижнів, усього 10 ін'єкцій препарату.

При повторному проведенні імунологічного дослідження встановлена чітко виражена позитивна динаміка даних імунограми пацієнта. Кількість СПЗ+-лімфоцитів збільшилася до 67%, CD4+ - до 47%, коефіцієнту CD4/CD8 - до 1,98, рівень ЦІК знизився до 2,06г/л, концентрація ІЛ-1β - до 42,5пг/мл, ФНП $\alpha$  - до 40,6пг/мл, коефіцієнт ІЛ-1β/ІЛ-10 - до 3,52, індекс ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 - до 3,32. Таким чином, на момент завершення курсу імунореабілітації відмічена практично повна нормаліза-

ція імунологічних показників та відновлення імунологічного гомеостазу.

При проведенні диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення курсу імунореабілітації було встановлено відсутність повторних випадків ГТ. За цей період стан здоров'я хворого залишався задовільним, скарг не було. Здійснення імунологічного моніторингу дозволило встановити збереження близьких до норми показників імунограм. Таким чином, здійснення імунореабілітації за допомогою імунофану забезпечило відновлення імунологічного гомеостазу у пацієнта Ф. У клінічному плані в нього були відсутні які-небудь прояви тонзиллярної патології протягом усього періоду диспансерного обстеження.

Отже, проведення імунореабілітації за допомогою заявленого способу сприяє відновленню імунологічного гомеостазу та попереджує подальше прогресування тонзиллярної патології. Заявлений спосіб має суттєві переваги стосовно відомого способу-прототипу, добре переноситься хворими, не викликає небажаних побічних ефектів і тому може бути рекомендований для поширеного використання в умовах інфекційних відділень та амбулаторно-поліклінічній практиці.