



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59172 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А В ПЕРІОД ЕПІДЕМІЧНОГО СПАЛАХУ

1

2

(21) u201011355

(22) 24.09.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.

(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, ЛУГОВСЬКОВ ОЛЕКСІЙ ДМИТРОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, ЛУГОВСЬКОВ ОЛЕКСІЙ ДМИТРОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб профілактики вірусного гепатиту А (ВГА) у період епідемічного спалаху, що включає

введення препаратів з противірусною, імуномодулюючою та інтерфероніндукуючою дією, який **відрізняється** тим, що як препарат з противірусною, імуномодулюючою та інтерфероніндукуючою дією вводять циклоферон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять усередину дорослим і дітям 14-17 років за схемою: по 150 мг (1 таблетці) 1 раз на добу 5 днів поспіль, потім по 1 таблетці 2 рази на тиждень протягом усього періоду збереження несприятливої епідеміологічної ситуації в осередку ВГА.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб та епідеміології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням вірусного гепатиту А (ВГА) у сучасних умовах, особливо серед осіб молодого віку, які мешкають в екологічно несприятливих регіонах з великим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, що робить вельми актуальною розробку раціональних, патогенетично обґрунтованих способів профілактики даної патології в період епідемії.

Існує спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності шляхом введення імуноглобуліну (Рихтер В.В. і соавт. Опыт вакцино-профилактики в эпидемических очагах вирусного гепатита А // Военно-медицинский журнал. - 2001. - № 8. - С. 61-64).

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки не забезпечує високого й тривалого рівня захисту та вимагає багаторазового повторення.

Відомий спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності, що передбачає проведення вакцинопрофілактики (Брико Н.И. и соавт. Клинико-эпидемиологическая характеристика и основные направления профилактики гепатита А // Лечащий врач. - 2001. - № 5. - С. 23-45).

Хоча вакцинопрофілактику вважають найбільш ефективною, але більшість з розроблених вакцин не можуть бути застосовані для масового використання з економічних міркувань із-за своєї

дороговизни. Отже й цей спосіб недостатньо ефективний.

Існує також спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності, при якому з профілактичною метою вводять препарат з противірусною й водночас імуномодулюючою й інтерфероніндукуючою дією - аміксин (Современные лекарственные средства, витамины и минералы. - М.: Эксмо; СПб: Сова, 2003. - С. 35-36).

Однак цей спосіб теж має недоліки, оскільки аміксин дорогий засіб, що робить неможливим проведення масової профілактики ВГА з використанням цього препарату. Крім того, в осіб з високими низькими показниками імунітету, особливо тих, які мешкають в екологічно несприятливих регіонах, введення аміксіну 1 раз на тиждень не забезпечує нормалізацію імунологічних показників.

Тому було запропоновано спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності шляхом введення мефенамової кислоти в середньотерапевтичному віковому дозуванні (Фролов А.Ф., Гураль А.Л., Гамазин Ю.А. і др. Профилактическая активность мефенамовой кислоты при гепатите А // Медицинский вестн. - 1998. - №1. - С. 51-52).

Але мефенамова кислота не в усіх осіб забезпечує повну профілактику ВГА. До того ж вона протипоказана при виразковій хворобі шлунка й дванадцятипалої кишки, а також при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Крім того, при вихідних низьких показниках імунітету

(19) UA (11) 59172 (13) U

(що досить часто зустрічається в тих осіб, які мешкають в екологічно несприятливих регіонах) введення мефеномової кислоти не забезпечує нормалізацію імунологічних показників, а в епідеміологічному плані - не сприяє суттєвому зниженню ймовірності захворюваності на ВГА в період спалаху захворюваності. Тому й цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

У зв'язку з цим був також запропонований спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності, який включає введення в якості препарату з противірусною, імуномодуючою й інтерфероніндукуючою дією - амізону (Патент України на корисну модель № 17888. - Спосіб профілактики вірусного гепатиту в період спалаху захворюваності. - МПК А61К 31/195 (2006.01). - Опубл. 16.10.2006, Бюл. № 10).

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

До недоліків прототипу відноситься те, що в низки випадків в осіб, які підлягають даному способу профілактики, все ж таки ще зберігаються зсуви деяких імунологічних показників, а тому відомий спосіб-прототип теж потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було покращання відомого способу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху, зниження ймовірності захворювання на ВГА, а в патогенетичному плані - нормалізація в осіб імунологічних показників і зниження вартості способу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності.

Вказана задача досягається шляхом використання в якості препарату з противірусною, імуномодуючою й інтерфероніндукуючою дією циклоферону.

Циклоферон - це сучасний імуноактивний препарат, який посилює продукцію ендogenousного інтерферону, у зв'язку з чим сприяє ліквідації вторинних імунодефіцитних станів, а також володіє протизапальними й імуномодуючими властивостями, суттєво посилює процеси репаративної регенерації пошкоджених тканин. У клінічній практиці відмічена здатність циклоферону регулювати антитілоутворення, посилювати природну кілерну активність Т-лімфоцитів і стимулювати фагоцитоз. Циклоферон може широко використовуватися в епідеміологічній практиці, оскільки він доступний за ціною для населення.

Наша пропозиція щодо використання циклоферону в якості засобу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності, базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах, а потім підтвердженій в епідеміологічній практиці закономірності, яка полягає в тому, що циклоферон обумовлює захист тварин і людей (наприклад, у період спалаху захворюваності в м. Суходольську) від зараження вірусом гепатиту А, що в патогенетичному плані пов'язано з активацією імунної системи й суттєвим посиленням продукції ендogenousного інтерферону. Виходячи з цього й був розроблений заявлений спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. У період епідемічного спалаху захворюваності, коли встановлені перші випадки ВГА в даному населеному пункті, циклоферон вводять усередину дорослим й дітям 14-17 років за схемою по 150 мг (1 таблетці) 1 раз на добу 5 днів поспіль, потім по 1 таблетці 2 рази на тиждень протягом усього періоду збереження несприятливої епідеміологічної ситуації в осередку ВГА. Треба підкреслити, що при масовому використанні циклоферону з профілактичною метою авторами корисної моделі не було встановлено ніяких побічних ефектів від вживання вказаного препарату, що дає можливість для його поширеного використання в осіб для профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності.

При розробці заявленого способу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності нами було обстежено дві групи пацієнтів у віці від 14 до 50 років, які знаходилися в однакових епідеміологічних умовах: основна (120 особи), якій профілактика ВГА здійснювалася за допомогою заявленого способу, і група зіставлення (128 осіб), які отримували профілактику ВГА за допомогою відомого способу-прототипу. Усі обстежені, що були під наглядом, мешкали в однакових умовах в одному населеному пункті; вони навчалися чи працювали в одних і тих же закладах, що робило соціальні й епідеміологічні умови мешкання цих людей майже однаковими. Групи осіб, що знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю й умовами постійного мешкання.

Особам основної групи при появі перших випадків ВГА в населеному пункті, де здійснювалися епідеміологічні дослідження, проводили профілактику за допомогою заявленого способу, а саме вони отримували циклоферон усередину за вказаною схемою. Обстежені з групи зіставлення отримували профілактику ВГА згідно з існуючим способом-прототипом, тобто амізоном у середньотерапевтичних дозах.

У результаті проведених епідеміологічних і клінічних досліджень було встановлено, що за період епідемії ВГА в групі, яка отримувала профілактику ВГА за допомогою циклоферону, на ВГА захворіла лише 1 особа (0,83 %), у групі обстежених, які отримували профілактику ВГА за допомогою амізону, за період епідемії на ВГА захворіло 5 осіб (3,9 %), коефіцієнт захисту склав 4,7. Отже, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки при його використанні захворюваність на ВГА знизилася в основній групі в 4,7 рази відносно групи зіставлення - з 3,9 % до 0,83 % ($P < 0,01$).

При розробці заявленого способу було також вивчено вплив циклоферону (при здійсненні заявленого способу) та амізону (при використанні відомого способу-прототипу) на деякі імунологічні показники. При цьому було встановлено, що до початку проведення профілактики ВГА в обох групах осіб мали місце помірно виражені порушення з боку імунологічних показників (таблиця 1).

Таблиця 1

Вихідні показники імунітету в обстежених осіб до початку профілактики захворювання на ВГА в період епідемічного спалаху ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Групи осіб		Р
		основна (n=120)	зіставлення (n=128)	
CD3 ⁺ , %	69,2±2,0	50,8±1,8*	50,0±1,7*	>0,1
Г/л	1,3±0,04	0,88±0,03**	0,84±0,03**	>0,1
CD4 ⁺ , %	45,5±1,5	37,8±1,2*	37,0±1,1*	>0,1
Г/л	0,86±0,03	0,67±0,02**	0,64±0,02**	>0,1
CD8 ⁺ , %	22,4±1,0	22,2±0,9	21,7±0,8	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,39±0,02	0,36±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,70±0,02**	1,71±0,02**	>0,1
РБТЛ, %	68,8±2,5	46,7±2,3**	46,2±2,2**	>0,1

Примітки: у таблицях 1 і 2 вірогідність різниці відносно норми: * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик Р - достовірність різниці між показниками в основній групі й групі зіставлення.

Ці обставини можна пояснити тим, що всі обстежені постійно мешкали в екологічно несприятливих умовах, у великому Індустріальному регіоні з високим рівнем забруднення довкілля відходами й викидами великих промислових підприємств гірновугільної, хімічної, металургійної, коксохімічної промисловості, що негативно впливає на стан імунної системи й сприяє формуванню вторинного імунodefіциту. Так, з таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених до початку проведення профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності мала місце помірна Т-лімфопенія (зниження кількості CD3⁺-лімфоцитів у відносному числі в середньому в 1,4 рази й абсолютної кількості в 1,5 рази відносно норми), зниження числа циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів (CD4⁺) у відносному підрахунку (в 1,2 рази) й абсолютному (в 1,3 рази), вірогідне зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (в 1,2 рази), зниження показника РБТЛ (в 1,5 рази), що свідчить про суттєве пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів.

При повторному обстеженні, яке було проведено після завершення профілактики захворювання на ВГА в період епідемічного спалаху, було встановлено, що в основній групі, яка отримувала

профілактику ВГА відповідно до заявленого способу, відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів (CD4⁺) та Імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення до нижньої межі норми показника РБТЛ (таблиця 2). У групі зіставлення, яка отримувала профілактику ВГА у відповідності до відомого способу-прототипу, також відмічалася позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, однак суттєво менше виражена: зберігалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів (CD4⁺) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ був вірогідно нижче як відносно норми, так і відносно аналогічного показника у осіб основної групи ($P < 0,05$).

Таким чином, проведення профілактики захворювання на ВГА в період епідемічного спалаху даної інфекції у відповідності до заявленого способу, сприяє відновленню імунного гомеостазу у осіб, які вживають таблетовану форму циклоферону, в той час у групі зіставлення, в якій профілактика захворювання на ВГА проводилася у відповідності до відомого способу-прототипу за допомогою амізону у значної частини хворих зберігаються імунні порушення у вигляді вторинного імунodefіциту (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники імунітету в обстежених осіб після завершення профілактики захворювання на ВГА в період епідемічного спалаху ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Групи осіб		Р
		основна (n=120)	зіставлення (n=128)	
CD3 ⁺ , %	69,2±2,0	69,0±1,9	60,5±1,7*	<0,05
Г/л	1,3±0,04	1,28±0,03	1,14±0,03*	<0,05
CD4 ⁺ , %	45,5±1,5	45,3±1,3	40,2±1,1*	<0,05
Г/л	0,86±0,03	0,84±0,02	0,71±0,02*	<0,05
CD8 ⁺ , %	22,4±1,0	22,5±1,1	22,0±1,2	>0,1
Г/л	0,42±0,02	0,43±0,02	0,38±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	2,01±0,03	1,71±0,02**	<0,01
РБТЛ, %	68,8±2,5	68,5±2,4	61,7±2,1*	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Поряд із зниженням фактичної частоти захворювання на ВГА, при використанні заявленого способу відмічено суттєве підвищення показників клітинного імунітету, нормалізація функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

Таким чином, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Цей спосіб добре переноситься хворими, не потребує дефіцитних препаратів, доступний за ціною, не викликає небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних. При використанні заявленого способу умовний економічний ефект на 1 особу, яка підлягає профілактиці, складає біля 125 гривень. Оскільки заявлений спосіб профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності сприяє попередженню виникнення захворювання, він може бути рекомендований для поширеного використання в епідеміологічній практиці.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Дівчина Л., 14 років, учениця середньої школи, мешкає в умовах екологічно несприятливої зони, поблизу хімічного заводу. У зв'язку з початком епідемії ВГА в населеному пункті, де вона мешкає, дівчині Л. була призначена профілактика ВГА за допомогою заявленого способу, а саме вводили усередину циклоферон по 150 мг (1 таблетці) 1 раз на добу 5 днів поспіль, потім 2 рази на тиждень протягом усього періоду збереження несприятливої епідситуації в осередку ВГА, тобто протягом одного місяця.

Проведення додаткового імунологічного обстеження до початку проведення профілактики ВГА дало наступні результати: $CD3^+$ - 50%, $CD4^+$ - 37%, $CD8^+$ - 22 %, $CD4/CD8$ - 1,68. Показник РБТЛ - 46,9%. Таким чином, у Л. в імунограмі виявлена Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів ($CD4^+$) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, зниження функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Повторне імунологічне дослідження після завершення курсу профілактики ВГА дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості $CD3^+$ -клітин до 69%, $CD4^+$ - до 45%, $CD8^+$ - до 23%. Відмічена також нормалізація імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ - 1,96, показник РБТЛ досягнув нижньої межі норми - 66,2%.

Отже, здійснення курсу профілактики ВГА відповідно до заявленого способу, обумовило відсутність захворювання на ВГА у Л. протягом усього періоду спалаху захворюваності й крім того забезпечило нормалізацію імунологічних показників, що в патогенетичному плані сприяло попередженню розвитку ВГА.

Приклад 2.

Б., 42 років, чоловік, водій автотранспорту, мешкає поблизу шахти. У зв'язку з початком епідемії ВГА в населеному пункті, де він мешкає, йому була призначена профілактика ВГА за допомогою заявленого способу, а саме вводили усередину циклоферон по 150 мг (1 таблетці) 1 раз на добу 5 днів поспіль, потім 2 рази на тиждень протягом усього періоду збереження несприятливої епідситуації в осередку ВГА (протягом 1,5 місяця).

Проведення додаткового імунологічного обстеження до початку проведення профілактики ВГА дало наступні результати: $CD3^+$ - 49 %, $CD4^+$ - 37%, $CD8^+$ - 23%, $CD4/CD8$ - 1,61. Показник РБТЛ - 45,7%. Отже, в імунограмі мала місце чітко виражена Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів ($CD4^+$) та імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$, зниження функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Повторне імунологічне дослідження після завершення курсу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості $CD3^+$ -клітин до 68 %, $CD4^+$ -лімфоцитів - до 44%, $CD8^+$ -клітин - до 21%, збільшення Імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ до 2,1 і показника РБТЛ - до 65,7%. Отже, здійснення курсу профілактики ВГА відповідно до заявленого способу обумовило відсутність у Б. захворювання на ВГА протягом усього періоду спалаху захворюваності й забезпечило при цьому нормалізацію імунологічних показників, що в патогенетичному плані сприяло попередженню виникнення ВГА.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики ВГА в період епідемічного спалаху захворюваності й наявність суттєвих переваг відносно існуючого способу-прототипу. Поряд з попередженням виникнення захворювання на ВГА, у осіб, які отримують профілактику у відповідності до заявленого способу відмічається нормалізація вивчених показників імунітету, що дуже важливо, оскільки дозволяє вважати, що у цих осіб зменшиться чутливість до будь-яких Інфекційних збудників. Це має суттєве значення для мешканців екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками та наявністю внаслідок цього вторинних імунодефіцитних станів у більшості представників популяції.

Отримані при створенні корисної моделі результати є підставою вважати заявлений спосіб важливим для епідеміологічної практики й рекомендувати його поширене використання в умовах виникнення епідемічних спалахів ВГА. Будь-яких небажаних побічних ефектів від введення циклоферону, у тому числі алергічних, при використанні заявленого способу не відмічено. Отже, заявлений спосіб профілактики вірусного ВГА у період епідемічного спалаху даної хвороби ефективний, корисний, патогенетично обґрунтований та важливий для епідеміологічної практики.

